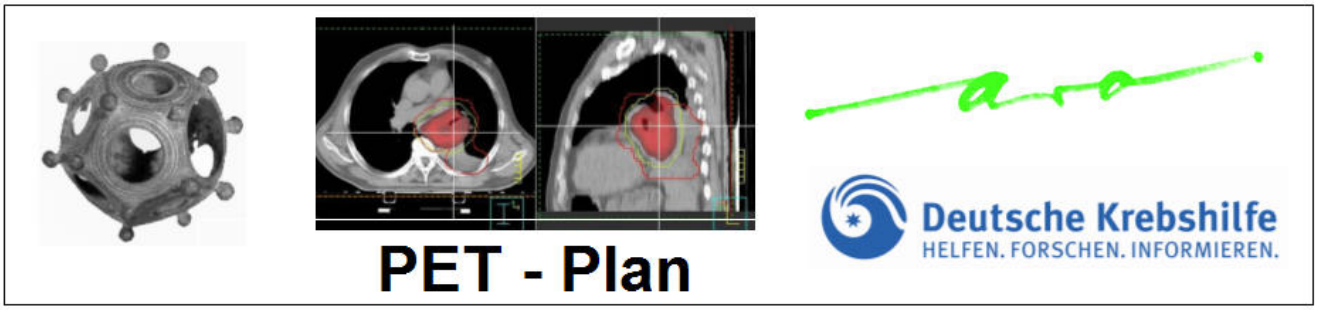
Arbeitsgemeinschaft Nuklearmedizin und Strahlentherapie der DEGRO und DGN

Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie der deutschen Krebsgesellschaft

PET-Plan

Optimierung der Strahlentherapieplanung von Patienten mit inoperablen lokal fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinome mittels F-18-FDG

Prospektive randomisierte multizentrische Therapieoptimierungsstudie



Gefördert durch die Deutsche Krebshilfe

Studie AG NUK/RT 2006-1 ARO 2009-09 Kurztitel: PET-Plan NSCLC 10. Protokollentwurf (Stand: 30.01.2013)	Enthält die Änderungen von Version 6 zu 7 nach Begutachtung durch die deutsche Krebshilfe, die Änderungen von Version 7 zu 8.4 vor Studienbeginn, die Änderungen von Version 8.4 zu 9 nach Studienbeginn, die Änderungen von Version 9 zu 10 sowie die Änderungen von Version 10 zu 11

Studienleitung AG NUK/RT 2006-1	Sprecher der AG NUK/RT	Biometrie
Prof. Dr. U. Nestle Klinik für Strahlenheilkunde Universitätsklinikum Freiburg Robert-Koch-Str. 3 79106 Freiburg im Breisgau CCCF (Comprehensive Cancer Center Freiburg)	Prof. Dr. U. Nestle Universitätsklinikum Freiburg Prof. Dr. Bernd-Joachim Krause* Universitätsmedizin Rostock PD Dr. Daniela Thorwarth** Universitätsklinikum Tübingen	Dr. Jochem König Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik Johannes-Gutenberg Universität Mainz
Tel: (0761) 270-95390 od. -94020 Fax: (0761) 270-95110 E-mail: ursula.nestle@uniklinik-freiburg.de	Tel/E-mail: *(0381) 494-9101 knuk@med.uni-rostock.de **(070 71) 29–86 062 Daniela.Thorwarth@med.uni-tuebingen.de homepage AG NUK/RT www.ag-nuk-rt.de	Tel.: (06131) 17-5714) Fax: (06131) 17-2968) E-mail: koenig@imbei.uni-mainz.de

Inhalt

INHALT **2**

1. ALLGEMEINE INFORMATIONEN **7**

1.1. Verantwortliche Personen AG NUK/RT 2006-1 ..... **7**

1.2. Protokollkomitee, Studienkommission, AG Physik **9**

1.3. Data Safety Monitoring Committee (DSMC) **11**

1.4. GCP-Konformität **12**

1.4. GCP-Konformität **12**

1.5. Protokoll-Synopse **13**

1.6. Flussdiagramm der Studie **14**

Flowchart Studieneinschluss **15**

1.8. Checkliste („To do“) für den Arzt **16**

2. FRAGESTELLUNG **18**

2.1. Ausgangssituation **18**

2.2. Hintergrund **19**

2.2.1. Prätherapeutische Diagnostik 19

2.2.2. Therapie des NSCLC 23

2.2.3. Nutzen der FDG-PET in der Bestrahlungsplanung 28

2.2.4. Fragestellung und Begründung des geplanten Vorgehens 34

2.2.5. Begründung der Randomisierung 34

2.2.6. Begründung der Nutzen-Risikoabwägung der Studientherapie 35

2.2.7. Begründung der vorgesehenen Studiendauer 35

2.2.8. Abschätzung der Übertragbarkeit der erwarteten Studienergebnisse auf die Praxis 35

3. STUDIENZIELE **36**

3.1. Primäres Studienziel **36**

3.2. Sekundäre Studienziele **36**

3.3. Wissenschaftliches Begleitprogramm **36**

4. STUDIENDESIGN / STUDIENORGANISATION **37**

5. TEILNEHMENDE PRÜFER/PRÜFZENTREN **37**

6. AUSWAHL DER PATIENTEN 38

6.1. Einschlusskriterien 38

6.2. Ausschlusskriterien 38

6.3. Studienabbruch für Patienten 39

7. AUFNAHME UND REGISTRIERUNG 39

7.1. Randomisierung Arm A/B, Zuteilung Arm C 40

8. BEHANDLUNGSPLAN 40

8.1. Medikamentöse Therapie, Chemotherapie 40

8.2. Strahlentherapie (inklusive FDG-PET zur Therapieplanung) 41

8.2.1. Vorgaben für die FDG-PET zur Bestrahlungsplanung 41

8.2.2. Planungs-CT, Koregistrierung, Referenzbegutachtung 42

8.2.3. Vorgaben für die Strahlentherapieplanung; Normalgewebsrestriktionen 43

8.2.4. Zielvolumendefinitionen 44

8.2.5. Kontrollen unter Therapie 49

8.2.6. Supportivmaßnahmen unter Therapie 49

8.2.7. Physikalische Qualitätskontrolle 49

8.3. Chirurgische Therapie 49

9. KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN/STATUSERHEBUNGEN 50

9.1. Eingangsuntersuchungen 50

9.2. Verlaufsuntersuchungen 50

9.3. Laboruntersuchungen 51

10. STUDIENPATHOLOGIE 52

11. DAUER DER STUDIENTEILNAHME 52

11.1. Mitteilung an den Hausarzt 52

12. ERMITTLUNG DER WIRKSAMKEIT UND ERFASSUNG DER THERAPEUTISCHEN EFFEKTIVITÄT 53

12.1. Erfassung und Bewertung des Tumorverhaltens 53

12.2. Erfassung und Bewertung der Lebensqualität 54

13. ERMITTLUNG DER SICHERHEIT 55

13.1. Erfassung und Bewertung von unerwünschten Ereignissen 55

13.1.1. Begriffsbestimmungen 55

13.1.2. Überprüfung auf sowie Meldung und Dokumentation von SUEs und UUEs 55

13.1.3. Ausnahmeregelungen: 56
13.1.4. Information von Ethik-Kommission, Studienzentren und DSMC über SUEs und UUEs..... 57
13.2. Erfassung und Bewertung von Toxizitäten.....58
14. DAUER DER STUDIE, STUDIENABBRUCH..... 58
14.1. Abbruch der Studie für einzelne Patienten 58
14.2. Abbruch der Studie.....58
15. BIOMETRIE..... 59
15.1. Primärer Endpunkt.....59
15.2. Sekundäre Endpunkte 59
15.3. Planung der konfirmatorischen statistische Auswertung 59
15.4. Planung sekundärer Analysen.....59
15.5. Sicherheitsanalyse 60
15.6 Planung des Stichprobenumfangs 60
15.7 Sensitivitätsanalysen 61
15.8 Zwischenauswertungen 61
15.9 Beobachtungsarm (Arm C) 61
16. DATENMANAGEMENT..... 62
16.1. Zuständigkeiten 62
16.2. Datenerfassung.....62
16.3. Umgang mit Studiendaten.....63
16.4. Datenlagerung und Archivierung 63
17. QUALITÄTSKONTROLLE UND –SICHERUNG..... 63
17.1 Anforderungen an Studienzentren und Studienpersonal 63
17.2 Direktzugriff auf Quelldaten/Dokumente.....63
17.3 Prüfarztordner und Archivierung.....64
17.4 Monitoring 64
17.5 Selbstkontrolle der Studiengruppe, Qualitätssicherung (QA).....64
17.6 Inspektion von Behörden.....65
18. ETHISCHE UND RECHTLICHE ASPEKTE..... 65

18.1 Gute klinische Praxis....65

18.2 Aufklärung und Einwilligung der Patienten....65

18.3. Vertraulichkeit, Datenschutz....65

18.4. Verantwortlichkeiten des Prüfarztes....66

18.5 Genehmigung von Studienprotokoll und Änderungen des Studienprotokolls (Amendment)....66

18.6 Versicherung....66

19. GESETZLICHE UND ADMINISTRATIVE REGELUNGEN....67

20. LITERATUR....69

21. ANLAGEN....78

Anhang 1. Liste der teilnehmenden Zentren, Stand vom 27. Nov. 2009....79

Anhang 2. Data Safety Monitoring Committee (DSMC)....79

Anhang 3. Patienteninformation und Einwilligungserklärung....80

Anhang 5. Dokumentationsbögen....82

Anhang 6. Common Toxicity Criteria....83

Anhang 7. Bewertung von Strahlenspätfolgen nach RTOG/EORTC....91

Anhang 8. TNM-/ISS Stadieneinteilung für NSCLC....100

Anhang 9. UICC/AJCC-Lymphknotenstationen im Mediastinum....102

Anhang 10. Stellungnahme des Bundesamtes für Strahlenschutz v. 31.03.2008....103

Anhang 12. Voten der Ethik-Kommission der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg und der Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes....108

Anhang 13. Patientenversicherung, Versicherungsschein....108

Anhang 14. Teilnahmeerklärung der Studienzentren....108

Anhang 15. Qualitätskontrolle Bestrahlungsplanung/Durchführung....109

Anhang 16. Abkürzungsverzeichnis....114

Anhang 17. Deklaration von Helsinki....116

Wichtiger Hinweis

Die in diesem Studienprotokoll beschriebenen Therapieanweisungen stellen in der vorliegenden Form keine Empfehlungen für eine allgemein anerkannte Behandlung dar, sondern sind vielmehr Richtlinien für diese Therapiestudie. Ob die angestrebten Ziele dieser Studie auch wirklich erreicht werden, ist in einem gewissen Ausmaß offen.

Es ist daher ethisch und rechtlich unzulässig, Patienten in solchen Kliniken nach diesem Protokoll zu behandeln, die keine Studienteilnehmer sind und somit die Anforderungen an Dokumentation und insbesondere an die physikalische Standardisierung der Zielvolumendefinition und Qualitätskontrolle nicht erfüllen.

Bei der Fertigstellung dieses Protokolls wurde mit größter Sorgfalt vorgegangen. Dennoch können Fehler nicht vollständig ausgeschlossen werden. Es ist daher besonders darauf hinzuweisen, dass der jeweils behandelnde Arzt alleine für die Therapie verantwortlich ist. Die Studienleitung übernimmt keine juristische Verantwortung für mögliche Folgen, die sich aus der Anwendung der in diesem Protokoll gemachten Empfehlungen ergeben.

Diese Studie ist keine AMG-Studie, beinhaltet also keine klinische Prüfung von Medikamenten gemäß dem deutschen Arzneimittelgesetz. Trotzdem unterliegen Konzeption und Durchführung der Studie den Richtlinien der guten klinischen Praxis und den Vorgaben der Deklaration von Helsinki.

1. Allgemeine Informationen

1.1. Verantwortliche Personen AG NUK/RT 2006-1

Studienleitung/ Studienkoordination	Prof. Dr. Ursula Nestle (Ärztliche Studienleitung) Klinik für Strahlenheilkunde Universitätsklinikum Freiburg D-79106 Freiburg i.Br. Tel.: 0761/270-95390 oder - 94020 Fax: 0761/270-95110 E-Mail: ursula.nestle@uniklinik-freiburg.de Prof. Dr. Anca-Ligia Grosu (Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg)
Studiensekretariat	Tanja Schimek-Jasch, Studienärztin Dr. rer. nat.Mark Gainey, physikalische QA Bestrahlungsplanung Carmen Meffle, Wissenschaftliche Sekretärin Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg Robert-Koch-Str. 3 D-79106 Freiburg i.Br. Tel.: 0761/270-95880; -94630 Fax: 0761/270-95110 E-Mail: petplan@uniklinik-freiburg.de
Biometrie	Dr. Jochem König Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universität Mainz Tel.: 06131 17-5714 Fax: 06131 17-2968 E-Mail: koenig@imbei.uni-mainz.de
Datenerfassung Datenmanagement Monitoring	electronic Case Report Form (eCRF) Inhaltliche Umsetzung /Design: Dr. Marina Mangold (mma@alcedis.de) Technische Umsetzung: Andreas Gareiß (aga@alcedis.de) Dr. Marina Mangold (mma@alcedis.de) Michael Hofmeister (mih@alcedis.de) Alcedis GmbH, Winchesterstr. 2, D-35394 Gießen Tel.: 0641-94436-0 Fax: 0641-94436-70
Internet-links	Homepage AG NUK/RT: www.ag-nuk-rt.de eCRF-System: www.pet-plan.de
E-mail-Adressen	Prof. Dr. Ursula Nestle, Ärztliche Studienleitung: ursula.nestle@uniklinik-freiburg.de Dr. Jochem König, Biometrie: koenig@imbei.uni-mainz.de Studiensekretariat Freiburg: petplan@uniklinik-freiburg.de Dr. Andrea Schaefer, Technische Fragen Nuklearmedizin: petplan@uks.eu Dr. Marina Mangold eCRF Inhalt/Design & Datenmanagement, Alcedis GmbH: mma@alcedis.de Andreas Gareiß

	Technische Umsetzung eCRF, Alcedis GmbH: aga@alcedis.de Michael Hofmeister Monitoring, Alcedis GmbH: mih@alcedis.de
Studienzentren	Adressen und Ansprechpartner der an dieser Studie teilnehmenden Studienzentren: Übersicht im Passwort-geschützten Bereich der Homepage der AG NUK/RT: www.ag-nuk-rt.de

1.2. Protokollkomitee, Studienkommission, AG Physik

Dem Protokollkomitee gehören an (Stand: Protokollerstellung):

Die aktuellen und ehemaligen Sprecher der AG Nuklearmedizin und Strahlentherapie
PD Dr. Ursula Nestle, Universitätsklinikum Freiburg
Prof. Dr. Anca-Ligia Grosu, Universitätsklinikum Freiburg
Prof. Dr. Jörg van den Hoff, Forschungszentrum Rossendorf
Dr. Daniela Thorwarth, Universitätsklinikum Tübingen
Prof. Dr. Bernd Krause, TU München

Die Studienkommission (Medizin)

Universitätsklinikum Freiburg
Radiologische Klinik, Klinik für Strahlenheilkunde (Direktorin: Prof. Dr. Anca-Ligia Grosu)
Prof. Dr. Anca-Ligia Grosu
Prof. Dr. Felix Momm
Radiologische Klinik, Abteilung für Nuklearmedizin (Direktor: Prof. Dr. Wolfgang Weber)
Prof. Dr. Wolfgang Weber

Weitere Mitglieder der Studienkommission (Medizin) in alphabetischer Reihenfolge der Ortsnamen:

Universitätsmedizin Berlin
Klinik für Strahlentherapie (Direktor: Prof. Dr. Volker Budach)
Klinik für Nuklearmedizin (Direktor: Prof Dr. Winfried Brenner)
PD Dr. Michail Plotkin

Universitätsklinikum Essen
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie (Direktor: Prof. Dr. Martin Stuschke)
PD Dr. Christoph Pöttgen
Klinik für Nuklearmedizin (Direktor: Prof. Dr. Andreas Bockisch)
PD Dr. Stephan Müller

Klinikum Fulda gAG
Institut für Radioonkologie – Strahlentherapie (Direktor: Prof. Dr. Horst-Jürgen Feldmann)
Prof. Dr. Horst-Jürgen Feldmann

Praxis für Radiologie & Radioonkologie Mörkenstrasse Hamburg
& Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik u. Poliklinik für Strahlentherapie u. Radioonkologie
PD Dr. Cordula Petersen

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie (Direktor: Prof. Dr. Christian Rübe)
Prof. Christian Rübe, Dr. Jochen Fleckenstein
Klinik für Nuklearmedizin (Direktor: Prof. Dr. Dr. Carl-Martin Kirsch)
Prof. Dr. Dr. Carl-Martin Kirsch, PD Dr. Dirk Hellwig, Dr. Aleksandar Grgic
Klinik für Innere Medizin V (Direktor: Prof. Dr. Gerhard Sybrecht)
Dr. Andreas Gröschel

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Klinik für Strahlentherapie (Direktor: Prof. Dr. Dr. Bernhard Kimmig)
Dr. Jürgen Schultze

Technische Universität München
Klinik und Poliklinik für Radioonkologie (Direktor: Prof. Dr. Michael Molls):
Dr. Sabrina Astner
Klinik für Nuklearmedizin (Direktor: Prof. Dr. Markus Schwaiger):
Prof. Dr. Bernd-Joachim Krause

Klinikum der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
Klinik für Nuklearmedizin (Direktor: Prof. Dr. Dr. Otmar Schober):
Prof. Dr. Matthias Weckesser
Klinik für Strahlentherapie (Direktor: Prof. Dr. Normann Willich):
Herr Christian Schories

Südharzkrankenhaus Nordhausen
Klinik für Strahlentherapie (Chefarzt: Dr. Wolfgang Oehler)
Dr. Ines Schlöcker

Marienhospital Stuttgart
Klinik für Strahlentherapie und Palliativmedizin (Direktor: PD Dr. Thomas Hehr)
PD Dr. Thomas Hehr
MVZ Nuklearmedizin (Direktorin: Dr. Susanne Martina Eschmann)
Dr. Susanne-Martina Eschmann

Uniklinikum der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
Klinik für Nuklearmedizin (Direktor: Prof. Dr. Roland Bares):
Prof. Dr. Roland Bares
Klinik für Strahlentherapie (Direktor: Prof. Dr. Michael Bamberg):
PD Dr. Frank Paulsen

Die Arbeitsgruppe Physik (Stand Protokollerstellung)::

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar (Koordination der Arbeitsgruppe)
Klinik für Nuklearmedizin (Direktor: Prof. Dr. Dr. Carl-Martin Kirsch)
Dr. Andrea Schaefer-Schuler

Universitätsklinikum Freiburg i.Br.
Radiologische Klinik, Klinik für Strahlenheilkunde (Direktorin: Prof. Dr. Anca-Ligia Grosu)
Dr. Michael Hentschel, Dr. Norbert Hodapp, Dr. Gregor Bruggmoser, Dipl. phys. Sophie Küchler, Dipl. Phys. Christine Offermann

Weitere Mitglieder der Arbeitsgruppe Physik in alphabetischer Reihenfolge der Ortsnamen:

Technische Universität Dresden
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin (Direktor: Prof. Dr. Jörg Kotzerke)
Dipl. Phys. L. Oehme
PET-Zentrum, Forschungszentrum Rossendorf (Direktor: Prof. Dr. J. van den Hoff)
Prof. Dr. Jörg van den Hoff

Universitätsklinikum Essen
Klinik für Nuklearmedizin (Direktor: Prof. Dr. Andreas Bockisch)
PD Dr. Thomas Beyer

Universitätsklinikum Freiburg i.Br.
Radiologische Klinik, Abteilung für Nuklearmedizin (Direktor: Prof. Dr. Wolfgang Weber)
Dipl.-Phys. Dr. Micheal Mix

Medizinische Hochschule Hannover
Klinik für Nuklearmedizin (Direktor Prof. Dr. Wolfram Knapp)
Medizinische Physik und Zentraler Strahlenschutz (Leitung PD. Dr. Lilli Geworski)
PD Dr. Lilli Geworski

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Klinik für Strahlentherapie (Direktor: Prof. Dr. Dr. Bernhard Kimmig)
Dipl. Inf. Dieter Hebbinghaus

Klinikum der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
Klinik für Nuklearmedizin(Direktor: Prof. Roland Bares)
Klinik für Strahlentherapie (Direktor: Prof. Dr. Michael Bamberg):
PD Dr. Markus Alber
Dr. Daniela Thorwarth

1.3. Data Safety Monitoring Committee (DSMC)

Das DSMC erhält in regelmäßigen Abständen, mindestens vor jedem Treffen, Informationen zu:

- Fortschritt der Studie
- Status der Initiierung der Zentren
- Status der Rekrutierung und Randomisierung (analog CONSORT-Statement)
- Status der Dokumentation
- Sicherheit bzw. der schwerwiegenden/unerwarteten unerwünschten Ereignisse (SUEs/UUEs) und schwerwiegenden Toxizitäten
- Line Listings (SUEs/UUEs/ schwerwiegenden Toxizitäten)
- Anzahl und Grund von Studienabbrüchen

Zusätzlich wird das DSMC einmalig nach der halben Laufzeit der Rekrutierung durch den zuständigen Biometriker über die Ergebnisse der Zwischenauswertungen informiert.

Das DSMC nimmt auf der Basis dieser Informationen folgende Funktionen wahr:

- Beurteilung des Fortschrittes der Studie
- Beurteilung der Sicherheit bzw. der SUEs/UUEs und Toxizität
- Beurteilung der Ergebnisse der Zwischenauswertung

Das DSMC gibt Empfehlungen an die Studienleitung bezüglich der Fortführung, Modifizierung oder der vorzeitigen Beendigung der Studie.

Das DSMC trifft sich in regelmäßigen Abständen, mindestens 1 x jährlich entweder persönlich oder im Rahmen einer Telefonkonferenz.

Die Mitglieder des DSMC sind (in alphabetischer Reihenfolge):

Dr. Steffen Appold, TU Dresden (Strahlentherapie)

Dr. Dirk Hasenclever, Universität Leipzig (Biometrie)

Prof. Dr. med. Rudolf - Maria Huber, LMU München (Pneumologie)

Prof. Dr. Jörg Kotzerke, TU Dresden (Nuklearmedizin)

Prof. Dr. Fridtjof Nüsslin, TU München (Physik)

Die Adressen der Mitglieder des DSMC befinden sich in Anhang 2.

1.4. GCP-Konformität

Im Januar 1997 wurde von der International Conference on Harmonization die „Note for Guidance on Good Clinical Practice“ (ICH-GCP) verabschiedet. Diese Studie der AG NUK/RT wird entsprechend der vorhandenen Kapazitäten unter Berücksichtigung der GCP-Grundsätze geplant, durchgeführt und ausgewertet. Die Deklaration von Helsinki liegt dieser Studie zugrunde.

Prof. Dr. Ursula Nestle	Dr. Jochem König
Ärztliche Studienleitung	Biometrie

1.5. Protokoll-Synopse

Titel der Studie	Optimierung der Strahlentherapieplanung von Patienten mit inoperablen lokal fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen mittels F-18-FDG. Prospektive randomisierte multizentrische Therapieoptimierungsstudie
Kurztitel	PET-Plan NSCLC; AG NUK/RT 2006-1, ARO 2009-09
Indikation	Patienten mit inoperablen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen (NSCLC) Stadium II-III
Primäres Ziel der Studie	Evaluierung der Zeit bis zur lokoregionären Progression nach einer FDG-PET-basiert geplanten dosiseskalierten Strahlentherapie: Vergleich kleinvolumiger strikt FDG-PET-basierter gegenüber großvolumigen nach konventionellen Kriterien geplanten Zielvolumina
Sekundäre Ziele der Studie	Vergleich beider Studienarme des randomisierten Kollektivs (Arm A und B) bezüglich des Gesamtüberlebens, des lokal innerhalb und außerhalb des Strahlenfeldes progressionsfreien Überlebens, der Normalgewebstoxizität, sowie des insgesamt progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens nach intention-to treat (ITT). Vergleich bezüglich der erreichten Dosiseskalation. Vergleich aller Endpunkte bei nichtrandomisierten Patienten (Beobachtungsarm (Arm C)) mit den randomisierten Kollektiven (Arm C vs. Arm A bzw. Arm C vs. Arm B)
Studiendesign	Multizentrische, offene, prospektive, randomisierte Therapieoptimierungsstudie
Studienpopulation	Patienten mit inoperablen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen (NSCLC) Stadium II-III
geplante Patientenzahl	200 randomisierte Patienten, zusätzlich maximal 100 Patienten im Beobachtungsarm (Arm C)
Therapie	Es erfolgt eine dosiseskalierte dreidimensional geplante konformal oder in IMRT-Technik applizierte Bestrahlung unter Berücksichtigung der vorgegebenen Normalgewebs-Restriktionen. Begleitend wird eine simultane Platin-basierte Standard-Chemotherapie ohne Induktionsphase gegeben. Alle Patienten erhalten spätestens in der Planungs-Phase eine FDG-PET bzw. PET/CT. Eine innerhalb von 3 Wochen vor Bestrahlungsbeginn unter Bestrahlungsplanungsbedingungen akquirierte Staging FDG-PET bzw. PET/CT kann ebenfalls zur Bestrahlungsplanung verwendet werden. Die Zielvolumendefinition wird randomisiert: **Arm A**: Bestrahlung aller in der CT und der FDG-PET diagnostizierten Tumormanifestationen (einschließlich LK, die CT-positiv und FDG-negativ sind, sowie eines Anteils eventueller Begleitatelektasen) sowie der gesamten hierdurch befallenen Lymphknotenstationen (eskalierte Referenzdosis nach Normalgewebsrestriktionen: 60 – 74 Gy/2Gy), sowie elektiver nicht befallener Lymphknotenstationen (Referenzdosis: 50 Gy/2 Gy) **Arm B**: Bestrahlung nur der in der FDG-PET diagnostizierten Tumormanifestationen, sowie der gesamten hierdurch befallenen Lymphknotenstationen (eskalierte Dosis nach Normalgewebsrestriktionen: 60 – 74 Gy/2 Gy) ohne Strahlentherapie der angrenzenden Lymphknotenstationen **Beobachtungsarm (Arm C)**: Patienten, die nur deshalb nicht randomisiert werden können, weil das Zielvolumen gemäß Arm A nicht mit einer Dosis von mindestens 60 Gy bestrahlbar wäre, werden in den Beobachtungsarm aufgenommen. Die Behandlung erfolgt analog Arm B.
Primärer Endpunkt	Primärer Endpunkt ist die Zeit bis zur lokoregionären Progression
Sekundäre Endpunkte	Sekundäre Endpunkte sind die Normalgewebstoxizität (CTC; RTOG/EORTC), das Gesamtüberleben, das lokal innerhalb und außerhalb des Strahlenfeldes progressionsfreie Überleben, das allgemeine und progressionsfreie Überleben im Gesamtkollektiv nach ITT, die erreichte Referenzdosis im PTV sowie das PTV-Volumen
Biometrie	Vergleich der beiden randomisierten Therapiearme bezüglich der Zeit bis zur lokoregionären Progression als Nichtunterlegenheitstestung, bei Nachweis der Nichtunterlegenheit Prüfung auf Überlegenheit des experimentellen Arms (Arm B). Vorgesehen hierzu ist jeweils die Testung im Cox-Modell. Alle Survivalanalysen werden nach Zentrum und Tumorstadium stratifiziert. Äquivalenz-Analyse bzgl. aller Endpunkte der randomisierten Kollektive vs. dem nichtrandomisierten Kollektiv (Arm B bzw. Arm A vs. Arm C). Bei fehlendem Nachweis der Äquivalenz qualitative Bewertung der Ergebnisse im Vergleich zur Literatur.
Zeitplan	Dauer der Therapie ≤ 7,5 Wochen, Nachbeobachtungsdauer minimal 6 Monate nach Randomisierung. Außerhalb der Studie ist eine lebenslange Kontrolle vorgesehen. Beginn der Trainingsphase III/07. Beginn der Patientenrekrutierung I/2009, voraussichtliches Ende der Rekrutierung IV/2016; die Beobachtungszeit des letzten Patienten beträgt 6 Monate nach Studieneinschluss.
Studienzentren	25 Zentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz

1.6. Flussdiagramm der Studie

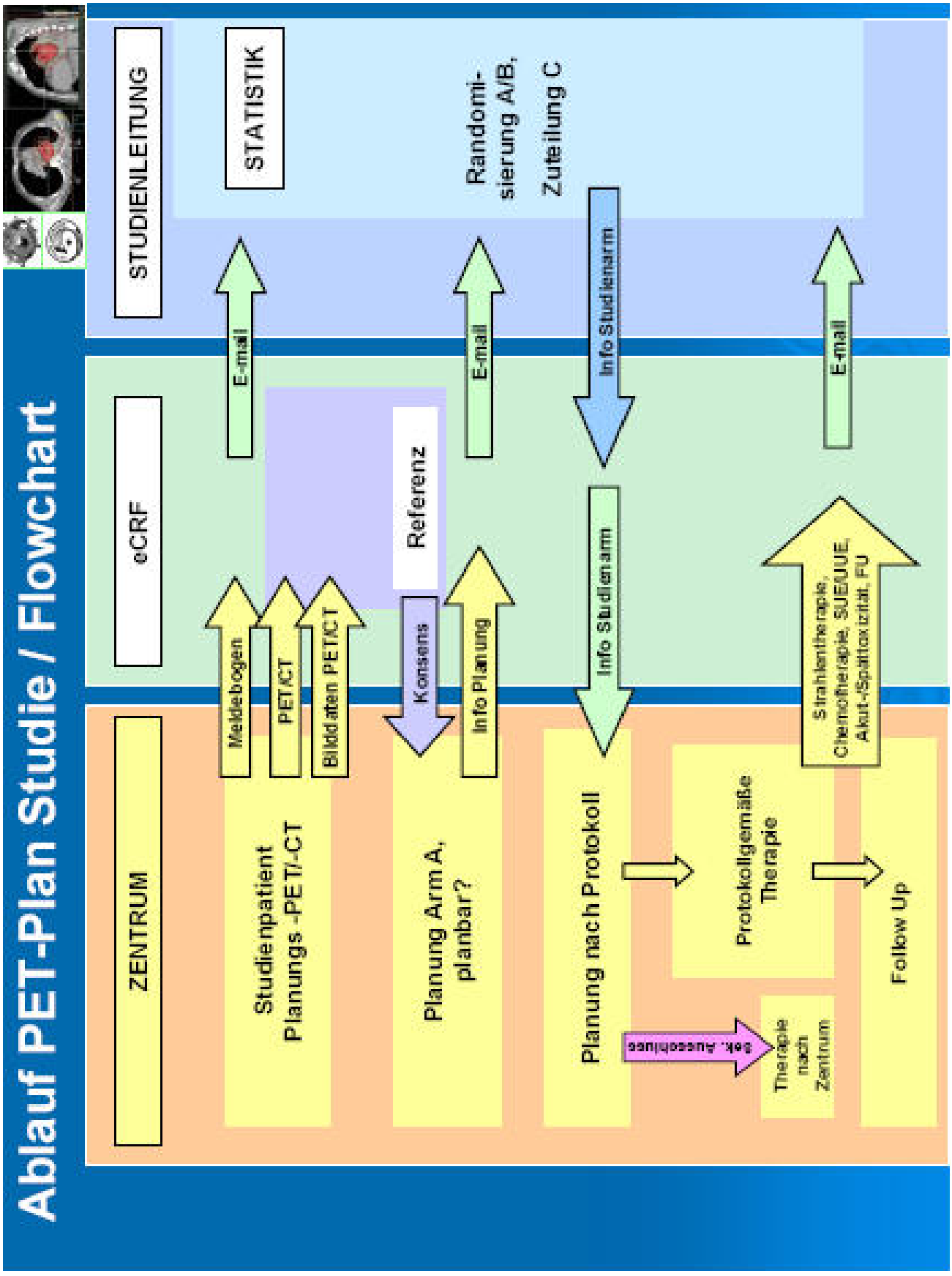
Phase	Staging/ Therapie-vorbereitung	Zuteilung Beobachtungsarm / Randomisierung	Planung	Therapie	Abschluss	Nachsorge
Zeitpunkt / To do	≤ 6 Wo. vor Einwilligung bzw. Randomisierung			Dauer 0 - max. 7,5 Wo.	≤ 1 Woche nach RT-Ende	Alle 3 Mo nach Randomisierung, ab Jahr 2 halbjährlich, ab Jahr 5 jährlich (s. Abschnitt 9.2)
Patienteninformation und Einwilligung	**x**					
Bronchoskopie, histologische Diagnosesicherung	**x**					
Ein- / Ausschlusskriterien Chemotherapiefähigkeit	**x**					
Interdisziplinärer Konsens: Inoperabilität	**x**					
Knochenszintigraphie	**x**					
CCT/cMRT	**x**					
Diagnostische Thorax-CT incl. Oberbauch	**x**				**x**	**x**
18FDG-PET bzw. PET/CT unter Planungsbedingungen	**x** * (≤ 3 Wo. vor Start RT)					**x** (diagnost. PET bei V.a.Tumorrezidiv)
Planungs-CT						
Planung, Festlegung Dosisstufe	**x** (Arm A)		**x** (definitive Planung)			
Strahlentherapie				**x**		
Chemotherapie				**x**		
Klinische Untersuchung	**x**				**x**	**x**
Allgemeinzustand (Karnofsky)	**x**				**x**	**x**
Labor	**x**		**x** **	**x**	**x**	**x**
Lungenfunktionsprüfung	**x**				**x**	**x**
Ejektionsfraktion	**x**				**x**	**x**
Akuttoxizität nach CTC				**x**	**x**	**x** (≤ 90 Tage nach RT-Beginn)
Spättoxizität nach RTOG/EORTC						**x** (> 90 Tage nach RT-Beginn)
Schwerwiegende und Unerwartete Unerwünschte Ereignisse (SUE/UUE)				**x**	**x**	**x**
eCRF	Meldebogen 1, Meldebogen 2, FDG-PET-Befunde, CT-Thorax-Befunde, weitere Bef. CT/PET, Panelbegutachtung	Randomisierung	Tumordaten, Demographie, Labor, Chemotherapie, Strahlentherapie, Akuttoxizität, SUE/UUE***, Abschluss***		Labor, Akuttoxizität bzw. Spättoxizität, SUE/UUE***, FU, Abschluss***	

* Auch eine zum Staging durchgeführte FDG-PET bzw. PET/CT kann für die Bestrahlungsplanung verwendet werden, wenn sie innerhalb von 3 Wochen vor Bestrahlungsbeginn unter Planungsbedingungen durchgeführt wurde

** innerhalb einer Woche vor Therapiebeginn

*** wenn zutreffend

Flowchart Studieneinschluss



1.8. Checkliste („To do“) für den Arzt

Vor Start der Patientenrekrutierung:

- Teilnahmeerklärung der Klinik und Zentrumsvertrag liegt der Studienleitung vor?
- Lokales Ethik-Votum liegt vor
- Zentrum ist initiiert
- Technische Voraussetzungen für die Patientenrekrutierung erfüllt (Laser, Lagerungshilfe am PET)
- Standards (PET-Technik, Chemotherapie) des Zentrums als Aktennotiz notiert und an Studienleitung/-sekretariat gefaxt
- Studienteam Unterschriften- und Verantwortlichkeits-Liste und Lebensläufe an Studienleitung/-sekretariat gefaxt

Vor Meldung eines PET-Plan Patienten im eCRF

- Patient ist aufgeklärt und hat die Patienten-Information und Einwilligungserklärung unterzeichnet
- Histologische Diagnose liegt vor
- Klinisches Staging ist abgeschlossen
- Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien alle geprüft
- Chemotherapie-Fähigkeit nach Standard des Zentrums vorhanden
- Planungs-CT und 18-FDG-PET bzw. PET/CT mit Planungs-Akquisition

Meldung eines PET-Plan Patienten im eCRF

- eCRF: Komplettierung der entsprechenden eCRF-Seiten inklusive Hochladen der CT- und PET-Bilddaten zur Referenzbegutachtung

Referenzbegutachtung, Planung, Randomisierung

- Koregistrierung, Konturierung, Datentransfer an Planungssystem
- Feststellung der Planbarkeit nach Arm A nach Referenzbegutachtung der LK-Stationen
- Information zu Planbarkeit nach Arm A im eCRF, hierdurch Information bezüglich Möglichkeit der Randomisierung bzw. Zuteilung zum Beobachtungsarm
- Nach Randomisierung in Arm A oder B oder Zuteilung zum Beobachtungsarm endgültige Bestrahlungsplanung entsprechend Randomisierung (gegebenenfalls Planung nach Arm B), Verordnung der höchsten erreichbaren Dosis

Durchführung der Therapie:

- Leitliniengerechte Simulation und/oder Feldeinstellung
- Regelmäßige Nachsimulation bzw. Verifikation
- Kompensation von Bestrahlungspausen (10 Gy/Woche)
- Chemotherapie nach zentrumsspezifischem Protokoll (Aktennotiz Chemotherapie)
- SUEs/UUEs: Kontrolle auf und Dokumentation von SUEs/UUEs im eCRF unter Beachtung der Meldepflichten (s. Absatz 13) während der gesamten Therapie und bis 30 Tage nach Ende der Strahlentherapie
- Wöchentliche Labor-Kontrollen
- Dokumentation eCRF: Chemotherapie, Bestrahlung, Labor, SUE/UUE, Akuttoxizität

Bestrahlungsabschluss:

- CT-Thorax, diagnostische Beurteilung anhand der Remissionskriterien, Toxizitätserhebung
- FDG-PET bei V.a. Tumorrezidiv bzw. Progress
- Laborkontrolle, Kontrolle der Lungenfunktion, der Ejektionsfraktion und des Allgemeinzustandes
-

Akuttoxizitätserhebung

- Restaging-CT

Nach Therapieende

- Nachsorge (Zeitplan siehe 9.2) inklusive CT-Thorax, diagnostische Beurteilung anhand der Remissionskriterien, Toxizitätserhebung
- FDG-PET bei V.a. Tumorrezidiv bzw. Progress
- Laborkontrolle, Kontrolle Lungenfunktion und Ejektionsfraktion
- Dokumentation im eCRF: Labor, FU, Akut- und Spättoxizität

Verdacht auf Tumorprogress bzw. –rezidiv

- Sicherung mittels FDG-PET
- Progress/Rezidiv: Dokumentation des mediastinalen Lymphknotenstatus nach UICC/AJCC-Regionen in CT und FDG-PET im eCRF: FU

Vorzeitiges Therapieende / Therapieabbruch:

- Formlose Mitteilung per email (petplan @uniklinik-freiburg) an die Studienleitung
- Dokumentation der Ursache des Abbruchs im eCRF: Abschluss.
- Zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs, wenn möglich, Durchführen eines Abschlussstaging und Dokumentation des Therapieergebnisses einschließlich mediastinalem Lymphknotenstatus nach UICC/AJCC-Regionen auf dem eCRF FU.
- Dokumentation weiterer durchgeführter Follow-ups Untersuchungen auf eCRF FU

Unerwartetes und/oder Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (UUE/SUE)

- Dokumentation im eCRF SUE/UUE, hierdurch automatische Meldung (Benachrichtigung der Studienleitung)
- Meldefristen: unter Therapie innerhalb von zwei Arbeitstagen bzw. nach Bestrahlungsende innerhalb von 10 Tagen nach Bekannt werden.

Siehe auch Abschnitt 13.1 und 13.2.

Todesfall

- Bei Tod infolge eines SUE Dokumentation im eCRF SUE/UUE unter Therapie innerhalb von zwei Arbeitstagen, nach Bestrahlungsende innerhalb von 10 Tagen nach Bekannt werden. Dann auch: Übermittlung des Arztbriefes und des Sektionsbefundes (falls vorhanden) per Fax an die Studienleitung in Freiburg: (Fax 0761-270-95110)
- Bei Tod nicht im Zusammenhang mit einem SUE Dokumentation des Zeitpunktes des Todes sowie der vermutlichen Todesursache auf dem eCRF: Abschluss

Siehe Abschnitt 13.1 und 13.2.

Neues Studienteam-Mitglied im Zentrum

- Dokumentation im ISF (Investigator Site File - Prüfarztordner): Aktennotiz, Unterschriften-/Kürzel/ Verantwortlichkeitsliste des Studienteams, Formular zur Trainingsdokumentation: Neues Studienteam-Mitglied, Lebenslauf des neuen Studienteam-Mitglieds
- Information der Studienleitung: Faxen der entsprechenden Dokumente (0761-270-95110)

2. Fragestellung

2.1. Ausgangssituation

Die Positronenemissionstomographie mit [18-F]-Fluor-Desoxyglukose (FDG-PET) spielt in den letzten Jahren eine zunehmende Rolle in der onkologischen Diagnostik. Die Methode ist in der Lage, mit exzellentem Kontrast und hoher diagnostischer Genauigkeit bereits subklinische Herde malignen Gewebes zu detektieren. Nach Jahren klinischer Forschung ist ihr Wert z.B. in der prätherapeutischen Evaluation von Patienten mit nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen (NSCLC) gut belegt (Dwamena et al. 1999; Gambhir et al. 2001; Vansteenkiste et al. 2004) und Teil der klinischen Routine geworden.

Schon früh (Kiffer et al. 1998; Munley et al. 1999; Nestle et al. 1999) wurde der potentielle Nutzen der FDG-PET für die Bestrahlungsplanung erkannt. Hierbei ist der Einschluss biologischer Bilddaten zur präziseren dreidimensionalen Darstellung von NSCLC deshalb so vielversprechend, weil aufgrund der diagnostischen Unsicherheiten konventioneller Methoden, wie z.B. der Computertomographie (CT), große Bereiche nichtbefallener Normalgewebe bisher sicherheitshalber mit hohen Dosen bestrahlt werden (Armstrong 1998). Aus diesem Grund kann ohne ein hohes Risiko von Schäden des gesunden Gewebes oft keine ausreichend hohe Dosis am Tumor erzielt werden. Dies ist einer der Gründe dafür, dass die lokale Tumorprogression das Hauptproblem nach Strahlentherapie bei NSCLC darstellt (Ginsberg et al. 2001).

In den letzten Jahren haben klinische Studien mit stereotaktischer Bestrahlung in frühen Tumorstadien gezeigt, dass durch eine ausreichend hoch dosierte Strahlentherapie durchaus lokale Kontrollraten erreicht werden können, die denen nach operativer Tumorentfernung gleichwertig sind. Hierbei ist eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung bei NSCLC belegt (Wulf et al. 2005; Zimmermann et al. 2005).

Es stellt sich die Frage, ob mit der hohen diagnostischen Genauigkeit der FDG-PET auch bei fortgeschrittenen Bronchialkarzinomen eine Präzisierung der Zielvolumina erreicht werden könnte, die den Strahlentherapeuten befähigen würde, effektivere Dosen am Tumor bei maximaler Schonung des Normalgewebes zu erzielen.

Obwohl dieser mögliche Vorteil seit Ende der 90er Jahre bekannt ist, kommt die praktische Umsetzung innerhalb klinischer Studien (De Ruysscher et al. 2005) wegen technischer und konzeptioneller Probleme nur zögernd in Gang.

Die technische Herausforderung solcher Studien liegt neben der Logistik und Methodik der Datenverarbeitung und -übertragung in der konkreten Zielvolumendefinition mit Hilfe der – aus physikalischen und technischen Gründen nur mit begrenzter Auflösung abbildbaren – FDG-PET-Information. Dieses Problem besteht einerseits beim Primärtumor, wo die FDG-PET z.B. in der Abgrenzung gegenüber Atelektasen sehr hilfreich sein kann. Komplexer ist die Situation – wegen anderer geometrischer und biologischer Rahmenbedingungen – bei der Zielvolumendefinition bezüglich mediastinaler und hilärer Lymphknoten, wo der mögliche Beitrag der FDG-PET noch weitaus höher ist.

Der konzeptionelle Umgang mit den Möglichkeiten der FDG-PET in der Strahlentherapieplanung bei NSCLC erfordert ein Umdenken bei den bisher auf dem konventionellen CT-Staging beruhenden Zielvolumendefinitionen. Es ist zu prüfen, ob ein Verzicht auf die prophylaktische Bestrahlung nicht befallenen Gewebes durch die PET-Planung möglich wird. Hierbei ist es insbesondere erforderlich, die nach FDG-PET-Staging verbleibenden diagnostischen Unsicherheiten zu bewerten.

Diese Studie hat das Ziel, prospektiv, multizentrisch und randomisiert bei einer FDG-basiert geplanten dosiseskalierten Radiotherapie zu untersuchen, ob eine kleinvolumige Zielvolumendefinition nur der FDG-positiven Areale zu einem größeren möglichen Benefit für den Patienten führt als der Einsatz von nach konventionellen Kriterien großvolumig geplanten Zielvolumina. Dieser Vergleich wird anhand der Ermittlung der lokalen Tumorkontrolle durchgeführt. Gleichzeitig soll die therapeutische Sicherheit des Vorgehens anhand der Rate der Tumorrezidive außerhalb des primären Zielvolumens sowie der Normalgewebstoxizität ermittelt werden.

2.2. Hintergrund

Das Bronchialkarzinom ist seit Jahrzehnten einer der häufigsten Tumoren in Europa, Nordamerika und in vielen anderen Teilen der Welt. Im europäischen Vergleich liegt die Neuerkrankungsrate in Deutschland bei Männern mit 15% im unteren, bei Frauen mit 6,1 % im oberen Mittelfeld der Krebsneuerkrankungen (Bertz et al. 2006). Trotz aller therapeutischen Bemühungen zeichnet sich die Erkrankung durch eine hohe Sterblichkeit aus. Das 5-Jahresüberleben nach der Diagnose eines Bronchialkarzinoms beträgt etwa 5% (Mayor 2005).

Die Mehrzahl der Lungenkrebs-Patienten (80%) leidet unter einem nicht-kleinzelligen Karzinom (englisch: non-small cell lung cancer; NSCLC), das wegen der unterschiedlichen Therapieoptionen vom kleinzelligen Karzinom (englisch: small cell lung cancer; SCLC) unterschieden wird und verschiedene histologische Entitäten subsumiert (Plattenepithel-Karzinome, Adenokarzinome, grosszellige Karzinome und andere seltenere nicht-kleinzellige Tumoren) (Travis et al. 2004).

Zur prognostisch relevanten Abschätzung der Ausdehnung des Primärtumors, des Befalls lokoregionärer Lymphknoten sowie einer eventuellen Fernmetastasierung erfolgt eine Stadieneinteilung nach dem TNM-System, woraus sich aufgrund prognostischer und therapeutischer Überlegungen die Einteilung in die zusammenfassenden ISS-Stadien ergibt (Mountain 1997).

Bei der Bestimmung des N-Stadiums werden tumorbefallene Lymphknoten in der aktuellen Literatur bestimmten anatomischen Regionen zugeordnet. Hierfür wurde eigens eine Klassifikation der thorakalen Lymphknotenstationen entwickelt (Naruke et al. 1978; Mountain et al. 1997).

2.2.1. Prätherapeutische Diagnostik

Die Bronchoskopie ist das wesentliche Werkzeug sowohl zur histologischen Sicherung als auch Beurteilung der lokalen endobronchialen Ausdehnung bei der Diagnostik der intrabronchialen Tumorausbreitung des NSCLC. Letztere ist elementar für die Beurteilung der lokalen Operabilität des Primärtumors (Nakamura et al. 2001). Die Bronchoskopie ermöglicht zudem die histologische Sicherung intrabronchialer Tumoren.

Im mediastinalen Lymphknotenstaging ist lange die Mediastinoskopie (Detterbeck et al. 2003; Toloza et al. 2003) als Goldstandard angesehen worden. Die invasive Methode, die ein 3%iges Komplikationsrisiko (Blutungen, Infektionen, Nervenverletzungen) und ein etwa 1%iges Mortalitätsrisiko birgt (Rami Porta 1999), hat wegen der Möglichkeit der histologischen Sicherung naturgemäß eine sehr hohe Spezifität (100%) (NICE 2005). Die Sensitivität (81%) wird jedoch deutlich dadurch beeinträchtigt, dass ein Teil der v.a. linksseitigen, mediastinalen LK-Stationen von dem üblicherweise gewählten zervikalen Zugang aus nicht erreicht werden kann. Üblicherweise erreichbar sind die prätrachealen, paratrachealen und infracarinalen Lymphkoten (NICE 2005).

Die Röntgen-Computertomographie (CT) ist der zentrale Bestandteil in der bildgebenden Diagnostik des NSCLC. Limitationen bestehen bei der Beurteilung einer möglichen Tumorinfiltration des Mediastinums (Detterbeck et al. 2003) und im Bereich des mediastinalen Lymphknotenstagings. Da als wesentliches Beurteilungskriterium der morphologischen Bildgebung eine Vergrößerung von Lymphknoten herangezogen wird (üblicherweise definiert als > 1cm in der kurzen Achse) (Dales et al. 1990), können Metastasen in nicht vergrößerten Lymphknoten durch die CT nicht erkannt werden. Die morphologische Lymphknotenvergrößerung ist zudem ein sehr unspezifisches diagnostisches Zeichen, da sie sowohl durch den metastatischen Befall, als auch durch andere, z.B. entzündliche Veränderungen hervorgerufen werden kann. Daraus resultiert die vergleichsweise schlechte diagnostische Genauigkeit (Sensitivität 57%, Spezifität 82%, positiver prädiktiver Wert 56%, negativer prädiktiver Wert 83%) (NICE 2005). Weitere Limitationen der CT bestehen bei der Beurteilung der Dignität von solitären pulmonalen Rundherden (Khouri et al. 1987) und bei der Abgrenzung zwischen Tumor und Atelektase (Onitsuka et al. 1991). Die CT ist auch für die Bestrahlungsplanung unverzichtbar (Senan et al. 2004). Dies beruht auch auf der exakten anatomischen Wiedergabe der Schwächung ionisierender Strahlung im Patienten (Ten Haken et al. 1996). Durch die gemessenen Dichtewerte (Hounsfield-Einheiten) können Schwächungskoeffizienten für die therapeutische Bestrahlung errechnet und in den Bestrahlungsplan einbezogen werden. Hierbei muss z.B. bezüglich Lagerung und Gesichtsfeld eine Planungs-CT anderen Anforderungen genügen als eine diagnostische CT.

In jüngster Zeit sind endoskopische Ultraschall-Verfahren etabliert worden, die eine bessere morphologische Beurteilung der internen Lymphknotenstruktur ermöglichen. (Toloza et al. 2003). Die endoösophageale oder endobronchiale Sonographie kann ergänzt werden durch eine ultraschall-gesteuerte Feinnadelpunktion (endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration, EBUS-TBNA), die eine zytologische Evaluation der fraglichen Regionen möglich macht (Toloza et al. 2003). Dies erhöht die Spezifität, die beim kombinierten Verfahren bei 91% liegt (Sensitivität 88%)

(NICE 2005). Diese Werte liegen deutlich über denen der CT. Allerdings können nur sonographisch zugängliche Lymphknoten untersucht werden und die Chance zur Evaluation sinkt mit dem Abstand vom Ösophagus.

Während die bisher genannten Verfahren im Wesentlichen zur lokoregionären Diagnostik von Primärtumor und Lymphknotenmetastasierung eingesetzt werden, wird die Suche nach extrathorakalen Fernmetastasen durch die Computertomographie und/oder Sonographie des Abdomens, die Skelettszintigraphie und ggf. die cerebrale Computertomographie ergänzt.

Die Diagnose von Fernmetastasen führt unabhängig von der lokalen Situation im Thorax in aller Regel zu einem palliativen Behandlungskonzept.

FDG-PET

Die Positronenemissionstomographie (PET) mit [18-F]-FDG hat in den letzten Jahren zunehmend an Akzeptanz im Staging von NSCLC-Patienten gewonnen. Die Methode der molekularen Bildgebung stellt die Biodistribution des Glukoseanalogons Fluor-Desoxyglukose dar, welches sich in Tumorzellen anreichert. Somit sind die hier erhaltenen Informationen komplementär zu denen der morphologischen Bildgebung.

Das Radiopharmakon [18-F]-FDG

Nach intravenöser Injektion, verteilt sich das [18-F]-FDG wie Glukose. Entsprechend des individuellen Stoffwechsels der einzelnen Zellen wird es dann wie Glukose aufgenommen und zunächst in den Glukosestoffwechsel eingeschleust. Anders als Glukose nimmt der Tracer aufgrund seiner chemischen Struktur dann aber nicht am weiteren Stoffwechsel teil, was zu einem Verbleiben in der Zelle führt (Trapping). Somit ist die FDG-Anreicherung proportional der Rate des erleichterten Glukose-Membrantransports sowie der zytoplasmatischen Hexokinase-katalysierten Phosphorylierung. Im Vergleich mit normalen Geweben zeigen viele Tumoren eine erhöhte Glykolyse (Warburg 1930), was zu einer Anreicherung des Radiopharmakon in den Betroffenen Zellen führt (Pauwels et al. 2000).

Die physiologische und pathophysiologische Verteilung des [18-F]-FDG im Körper verändert sich über die Zeit. Während Normalgewebe und entzündliche Läsionen nach einem initialen Aktivitäts-Peak eher eine Abnahme des FDG-Gehaltes zeigen, wurde für maligne Strukturen eine stetige Zunahme der Anreicherung beschrieben (Hamberg et al. 1994; Yamada et al. 1995; Matthies et al. 2002; Sahlmann et al. 2004; Kok et al. 2005).

Diagnostische Daten: FDG-PET beim NSCLC

Der Stellenwert der FDG-PET in der Diagnostik des NSCLC kann heute als gut belegt angesehen werden (Dwamena et al. 1999; Gambhir et al. 2001; Hellwig et al. 2001).

Im Rahmen des FDA-Zulassungsverfahrens der FDG-PET in den USA hat Gambhir eine umfassende Übersicht über die Literatur zum diagnostischen Einsatz der FDG-PET in der Onkologie erstellt (Gambhir et al. 2001). Hierfür wurden unter anderem 53 klinische Studien ausgewertet, die zwischen 1993 und 2000 an 4005 Patienten mit Bronchialkarzinomen durchgeführt worden waren. In diesen Studien war die mittlere Sensitivität und Spezifität der FDG-PET 83% und 91%, während diese Werte für die CT bei 64% und 74% lagen. Unter den 1565 hierfür auswertbaren Patienten ergab sich durch den Befund der FDG-PET in 37% eine Änderung des therapeutischen Vorgehens. Auch die randomisierte Multicenterstudie „PLUS“ zeigte, dass durch den Einsatz der FDG-PET die Rate unnötiger chirurgischer Maßnahmen halbiert werden konnte (van Tinteren et al. 2002).

Solitäre pulmonale Rundherde (SPN)

Bei der Dignitätsbeurteilung von solitären pulmonalen Herden (englisch: solitary pulmonary nodules: SPN), hat sich die FDG-PET als die zuverlässigste nicht-invasive diagnostische Methode etabliert (Baum et al. 2004). Aus systematischen Metaanalysen ergibt sich eine Sensitivität von 93% (c.i. 88% - 96%) und eine Spezifität von 87% (78% - 92%) (Fischer et al. 2001; Gould et al. 2001; Baum et al. 2004).

Die diagnostische Auswertung der FDG-PET kann hierbei qualitativ oder semiquantitativ (durch Ermittlung des SUVmax, s.u.) erfolgen. Von einigen Autoren wurde ein Schwellwert von SUVmax = 2,5 zur Differenzierung zwischen benignen und malignen Herden vorgeschlagen (Duhaylongsod et al. 1995; Lowe et al. 1997). Allerdings konnte bisher nicht eindeutig belegt werden, dass die semiquantitative Analyse der qualitativen bezüglich der Trennung von malignen und benignen Rundherden überlegen ist. Aus dem primären SUVmax können nach Diagnose eines Malignoms

prognostische Schlüsse gezogen werden (Vansteenkiste et al. 1999; Sasaki et al. 2005; Eschmann et al. 2006; Pöttgen et al. 2006). Hierbei ist ein hoher SUV, unabhängig von weiteren Prognosefaktoren, in der Regel Hinweis auf einen ungünstigen Verlauf der Erkrankung.

Mediastinales Lymphknoten-Staging

Bei der Indikationsstellung zur kurativen Resektion (s. Kapitel 1.3.1.) ist die Unterscheidung zwischen den Lymphknotenstadien N0/1 vs. N2/3 von zentraler Bedeutung. Daher ist die FDG-PET vor allem in diesem Zusammenhang, unter Verwendung der postoperativen histologischen Untersuchungsergebnisse evaluiert worden.

Hier würde für die FDG-PET bei nodaler Analyse eine mediane Sensitivität von 84% (c.i. 78% -89%), eine mediane Spezifität von 89% (c.i. 83% -93%), ein positiver prädiktiver Wert (PPV) von 79% (c.i. 40%-100%) und ein negativer prädiktiver Wert von 93% (75%-100%) (Toloza et al. 2003; Mayor 2005) bestimmt. Die diagnostische Genauigkeit der FDG-PET ist, durch viele Studien an mehreren tausend Patienten und etliche Metaanalysen belegt, signifikant besser als die der Computertomographie (z.B. mediane Sensitivität 63%, Spezifität 87%) (Vansteenkiste et al. 1998; Dwamena et al. 1999; MacManus et al. 2001; Weber et al. 2003; Pozo-Rodriguez et al. 2005)

Es muss bei der Interpretation dieser Daten jedoch berücksichtigt werden, dass die überwiegende Anzahl der Publikationen zum Lymphknotenstaging von NSCLC sich zielgerichtet lediglich mit der Frage des N-Staging als solchem, z.B. in der thoraxchirurgisch relevanten Unterscheidung zwischen den Stadien N0/1 vs. N2/3 beschäftigen. In einer aktuellen Metaanalyse von 56 Originalarbeiten (Hellwig 2006) beschäftigten sich 41 Studien mit insgesamt 3371Patienten nur mit dieser Unterscheidung, während sich 16 Studien mit 1002 Patienten auch mit „nodalen“ diagnostischen Informationen beschäftigten. Bei erneuter Durchsicht der Literatur zeigt sich jedoch, dass in mindestens 12 dieser 16 Studien (Patz et al. 1995; Steinert et al. 1997; Berlangieri et al. 1999; Graeber et al. 1999; Gupta et al. 1999; Gupta et al. 2000; Vanuytsel et al. 2000; Gupta et al. 2001; Kernstine et al. 2002; Aquino et al. 2003; Konishi et al. 2003; Shim et al. 2005) die „nodale“ Analyse anhand der Zuordnung von PET-, CT- und histologischen Befunden zu UICC/AJCC-Lymphknotenstationen durchgeführt wurde, und die Resultate sich daher keinesfalls auf einzelne Lymphknoten, sondern auf UICC/AJCC-Lymphknotenstationen beziehen.

Wie bei den SPN ist auch beim Lymphknotenstaging untersucht worden, ob die semiquantitative Analyse, bei der häufig analog zu dem Vorgehen bei SPN ein Schwellwert von SUVmax =2,5 gewählt wird, der qualitativen überlegen ist. Allerdings konnte auch hier keine klare Überlegenheit der semiquantitativen Analyse gezeigt werden (Hellwig 2006). Im Gegenteil ist aufgrund der multiplen technischen und biologischen Einflussfaktoren des SUV fraglich, ob insbesondere bei den oft kleinen flau FDG anreichernden Lymphknoten die semiquantitative Analyse sinnvoll ist. Bei einer zu hohen Wahl des Cutoff-Wertes ist zu erwarten, dass die Sensitivität der Untersuchung beeinträchtigt wird, und damit die klinische Relevanz verloren geht.

M-Staging, Zweittumoren

Auch beim M-Staging ist der Wert der FDG-PET gezeigt worden. Je nach untersuchter Population ergibt sich bei Patienten mit NSCLC ein Anteil von bis zu 30% (MacManus et al. 2001) mit nach konventionellem Staging unerwarteten Fernmetastasen.

Darüber hinaus werden durch die FDG-PET unabhängig von der onkologischen Fragestellung in bis zu 5% unbekannte Zweittumoren detektiert (Choi et al. 2005).

Andere Aspekte, falsch negative FDG-PET-Befunde

Es existiert eine umfangreiche Literatur über den Einsatz der FDG-PET in der Rezidivdiagnostik nach initial kurativer Therapie von NSCLC (Bury et al. 1999; Hicks et al. 2001; Keidar et al. 2004; Hellwig et al. 2006). Dies ist der Grund dafür, dass die Kosten der FDG-PET seit dem Beschluss des gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) seit Anfang 2007 nicht nur in der Abklärung unklarer Lungenherde und im Staging von NSCLC, sondern auch in der Rezidivdiagnostik von den gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland übernommen werden. Zudem ist die FDG-PET eine interessante Methode zur Beurteilung des Ansprechens von Tumorerkrankungen auf eine laufende Behandlung. Der prognostische Wert der rückläufigen FDG-Anreicherung in NSCLC unter Induktions-Chemotherapie ist in den letzten Jahren belegt worden (Akhurst et al. 2002; Hellwig et al. 2004; Schmücking et al. 2005; Pöttgen et al. 2006).

Aus den Daten zur prä- und posttherapeutischen Diagnostik von NSCLC sind die Faktoren bekannt, die zu falsch negativen FDG-PET Befunden führen können (Hellwig et al. 2001). Die Ursachen liegen zum einen in der niedrigen Zuckerstoffwechselaktivität einzelner histologischer Subgruppen, wie von

z.B. Karzinoid-Tumoren oder hoch differenzierten Adenokarzinomen. Diese histologischen Subgruppen stellen nur einen minimalen Anteil der lokal fortgeschrittenen NSCLC dar und stellen beim Einsatz der FDG-PET in der Bestrahlungsplanung kein eigentliches Problem dar. Hier sind die anderen bekannten Ursachen falsch negativer Befunde wesentlicher: kleine Läsionen (<1cm) können aus technischen Gründen (s. Kapitel 3.2.1.) der Darstellung durch die PET entgehen. Auch biologische Ursachen für falsch negative FDG-PET-Befunde sind hier wichtig: bei Diabetikern ist wegen der mit dem Tracer konkurrierenden hohen genuinen Blutzuckerspiegel der Nachweis einer FDG-Akkumulation eingeschränkt (Langen et al. 1993). Wesentlich ist auch, dass in den ersten Wochen nach Chemotherapie der reduzierte Zuckerstoffwechsel in noch vitalen Tumorzellnestern zu falsch negativen Befunden führen kann (Schmücking et al. 2005). Es kann auch in Anbetracht des diagnostischen Wertes der FDG-PET zur frühen Beurteilung des Ansprechens unter Chemotherapie bei noch unveränderter CT-Morphologie (s.o.) nicht angenommen werden, dass die FDG-positiven Regionen unter oder direkt nach Chemotherapie die Ausbreitung vitaler Tumorzellen so korrekt wiedergeben wie es für die “native“ FDG-PET Untersuchung belegt ist.

Technische Faktoren mit möglichem Einfluss beim Einsatz der FDG-PET zur Bestrahlungsplanung

Bei der PET werden sogenannte Positronenstrahler eingesetzt. Das Positron entsteht beim so genannten β+-Zerfall, und legt nach der Emission aus dem zerfallenden Kern eine Wegstrecke von bis zu einigen Millimetern zurück. Danach vereint sich das Positron mit einem Hüllenelektron der Materie, wobei die so genannte Vernichtungsstrahlung entsteht. Diese besteht aus zwei Gammaquanten der Energie 511 keV, die sich in einem Winkel von 180 Grad auseinanderbewegen. Die koinzidente Detektion dieses Paares von Gammaquanten ist die physikalische Basis für die PET-Bildgebung. Die kleinste mögliche Auflösung von PET-Systemen ist daher aufgrund der Reichweite des Positrons und der Winkelunschärfe auf ca. 1-2 mm begrenzt.

Bevor aus gemessenen PET-Daten Schichtbilder entstehen können, müssen sie unter Verwendung ähnlicher Algorithmen wie bei der Computer- oder Kernspintomographie rekonstruiert werden (Tarantola et al. 2003). Hierbei haben sich wegen der besseren resultierenden Bildqualität iterative Rekonstruktionsverfahren gegenüber dem Verfahren der gefilterten Rückprojektion durchgesetzt (Hudson et al. 1994).

Bilddarstellung und Auswertung

Für diagnostische und therapeutische Anwendungen die akquirierten Daten bildlich in Form von Pixeln dargestellt. Die tatsächliche Bilddarstellung wird wesentlich durch die sogenannte Fensterung beeinflusst. Die Fensterung beeinflusst auch bei der PET deutlich die Darstellung z.B. des Tumorvolumens.

Dies ist vor allem wichtig, wenn FDG-positives Gewebe für die Bestrahlungsplanung visuell konturiert werden soll. Hierbei ist eine standardisierte Fensterung essentiell. Die Fensterung beeinflusst auch die Detektabilität kleiner flauer FDG-Anreicherungen, z.B. bei der Beurteilung von Lymphknoten

SUV

In der klinischen Praxis wird häufig der „standardized uptake value“ (SUV) für die semi-quantitative Auswertung herangezogen. Der SUV ist ein Maß für die Anreicherung des verwendeten Tracers in einer fraglichen Region im Vergleich zu einer angenommenen homogenen Verteilung im gesamten Untersuchungsobjekt, und wird berechnet durch

$$SUV = \frac{\text{Zerfallskorrigierte Aktivität / Gewebsvolumen}}{\text{injizierte Aktivität / Körpergewicht}}$$

Die Bestimmung des SUV wird signifikant durch verschiedene technische und biologische Faktoren (z.B. Bildrekonstruktion, Bauart des PET-Gerätes, Auflösung, Rauschen, die Schwächungskorrektur, eingesetzte Berechnungsmethode) beeinflusst. Deswegen ist der SUV trotz seines unbestrittenen diagnostischen Nutzens vor allem des relativ Untersucher-unabhängigen maximalen SUV einer Läsion (SUVmax) z.B. bei der FDG-PET (Lucignani et al. 2004) stark systemabhängig, und daher bei der Bestrahlungsplanung mit Vorsicht zu verwenden.

Registrierung

Bei der Registrierung werden die Pixel eines Bildes (Referenzbild, z.B. CT) den Pixeln eines anderen Bildes (Testbild, z.B. PET) zugeordnet werden (mapping) (Hill et al. 2001). Die Mehrheit der Registrierungsmethoden basieren auf der Annahme eines rigiden Körpers, d.h., die anatomischen Strukturen werden nicht deformiert. Nicht-rigide Registrierungsverfahren sind im Zusammenhang mit

der Bestrahlungsplanung mit großer Vorsicht zu betrachten, da hierbei Verformungen und Interpolationen von Bilddaten erfolgen.

Bei der Verwendung rigider Registrierungsverfahren ist naturgemäß die korrekte Repositionierung des Patienten und der interessierenden anatomischen Strukturen zwischen den interessierenden Modalitäten essentiell. Im Rahmen der Bestrahlungsplanung sind sowohl bei dezidierten PET-Geräten, als auch beim Einsatz einer PET/CT die Positionierung des Patienten sowie die Standardisierung der Atmung durch organisatorische Prozesse (Lagerungshilfen, Laser-Positionierung, Photo-Dokumentation, standardisiertes Untersuchungsprotokoll) zu sichern. Hierbei gelten dieselben Qualitätsanforderungen, insbesondere bezüglich der Repositionierung, wie in anderen Bereichen der Strahlentherapie.

Segmentierung

Segmentierung beschreibt einen Prozess, in dem einer Gruppe von Pixeln aufgrund gemeinsamer Kriterien eine bestimmte Eigenschaft, z.B. „Lunge“ oder „Tumor“ zugeordnet wird. Dieser Vorgang ist zentral bei der PET-basierten Zievolumendefinition. Segmentierungsalgorithmen basieren auf der Unterscheidung homogener Regionen, die durch ihren Kontrast gegenüber der Umgebung charakterisiert werden. Es werden manuelle, automatische und interaktive Methoden eingesetzt. Bei manuellen Methoden entscheidet der Nutzer, ob ein Pixel zu einer bestimmten Region gehört. Automatische Verfahren basieren auf Algorithmen, die die Pixel aufgrund bestimmter Parameter einer Region zuordnen. Die einfachste Methode ist z.B. die Schwellwert-Operation, wobei ein Pixel-Wert oder ein bestimmtes Intervall als Entscheidungskriterium genutzt wird.

Automatische Methoden können aufgrund vieler Faktoren versagen: aufgrund hohen Rauschens, niedrigen Kontrasts, der Überlappung von Objekten oder der Anwesenheit kontrastreicher Nachbarobjekte, die den Rand verwischen. Daher ist häufig der Einsatz interaktiver Methoden erforderlich, die eine Beteiligung des Nutzers während des Prozesses der automatischen Segmentierung ermöglichen.

2.2.2. Therapie des NSCLC

Die Behandlung des nichkleinzelligen Bronchialkarzinoms beruht auf den drei Säulen Operation, Strahlentherapie und Chemotherapie.

Die Wahl der Therapie richtet sich nach den ISS-Stadien. Während in niedrigen Tumorstadien die operative Resektion, und alternativ, nicht nur bei medizinisch inoperablen Patienten, die alleinige hochdosierte stereotaktische Strahlentherapie die Methode der Wahl darstellen, kommen mit zunehmender Ausdehnung des Primärtumors sowie bei zunehmendem Lymphknotenbefall multimodale Therapiekonzepte unter Einschluss der cytotoxischen Chemotherapie zum Einsatz. Bei Inoperabilität besteht in nicht nicht-metastasierten Stadien die Therapie der Wahl in einer hochdosierten Strahlentherapie, überwiegend vorzugsweise in Kombination mit einer Chemotherapie, während in Anwesenheit von Fernmetastasen palliative Kombinationen aller Verfahren, überwiegend von Chemo- und Strahlentherapie angewendet werden.

Operative Behandlung

Bei der kurativen Resektion kommen, je nach Ausdehnung und Lokalisation des Primärtumors und der hilären und mediastinalen Lymphknotenmetastasen, verschiedene Verfahren zum Einsatz. Im Stadium I ist die Lobektomie, in Einzelfällen auch limitierte Resektionsverfahren die Behandlung der Wahl. In lokal weiter fortgeschrittenen Tumorstadien sind abhängig von den patho-anatomischen Verhältnissen eine Manschettenresektion oder eine Pneumonektomie, bei Infiltration der Thoraxwand auch entsprechend adaptierte Resektionsverfahren erforderlich. Ziel ist die makroskopisch und mikroskopisch vollständige Beseitigung des Tumors. Die unvollständige Resektion stellt einen sehr ungünstigen Prognosefaktor dar. Bei der Selektion von Patienten zur Resektion stellt neben der Tumorausbreitung die Lungenfunktion ein wesentliches Kriterium dar, da wegen der postoperativen Morbidität und Lebensqualität eine optimale postoperative Lungenfunktion angestrebt wird (British Thoracic Society and Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party 2001; Manser et al. 2005).

Im Rahmen der kurativen Resektion wird bei einer prätherapeutisch nachgewiesenen limitierten hilären oder mediastinalen Aussaat, aber auch bei prätherapeutisch makroskopisch unauffälligem Lymphknotenstatus regelhaft eine systematische mediastinale Lymphknotendissektion vorgenommen. Die histologische Aufarbeitung bestimmt das postoperative Stadium, anhand dessen die Entscheidung zur Notwendigkeit einer adjuvanten Therapie getroffen wird. Die systematische mediastinale Lymphknotendissektion, bei der wie bei der Mediastinoskopie eine anatomische Zuordnung histologisch positiver Befunde zur präoperativen Einschätzung der Situation möglich ist (Watanabe et

al. 1990; Manser et al. 2005), ist ein wesentlicher Grundstock für die bei dieser Tumorentität außerordentlich fundierten Daten über die Güte der präoperativen Diagnostik.

Chemotherapie

Der Einsatz von Chemotherapeutika zur Verbesserung der Prognose von Patienten mit NSCLC ist in den letzten 15 Jahren evaluiert worden. Nach den positiven Ergebnissen klinischer Studien ist ein Einsatz von Chemotherapeutika indiziert als adjuvante Behandlung im postoperativen Stadium Ib-IIIa, im Rahmen einer kombinierten definitiven Radio-Chemotherapie im Stadium III sowie als palliative Therapie im Stadium IV.

Es konnte gezeigt und in einer aktuellen Metaanalyse bestätigt werden, daß eine Kombination der Strahlentherapie mit einer Chemotherapie die Prognose von Patienten mit NSCLC im Stadium III signifikant verbessert (Le Chevalier et al. 1994; Furuse et al. 1999; Rowell et al. 2004; Auperin et al. 2006). Im Vergleich zwischen sequentieller und simultaner Chemotherapie wurde ein signifikanter Vorteil für das simultane Vorgehen nachgewiesen (Furuse et al. 1999; Zatloukal et al. 2004). Nach Angaben aus der kurz vor der Veröffentlichung stehenden nationalen S3-Leitlinie zu Diagnostik und Therapie des Bronchialkarzinoms (Sitter et al. 2001) liegen die medianen Überlebensraten nach kombinierter Radio-Chemotherapie zwischen 12 und 18 Monaten im Stadium III, die 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 12 und 20% (Rübe, Hellwig, persönliche Mitteilung).

Kein Benefit konnte für die Durchführung einer Induktionschemotherapie vor Beginn der Bestrahlung nachgewiesen werden (Vokes et al. 2007). Auch für die – aufgrund des hohen Risikos einer Fernmetastasierung in Anbetracht der Daten aus den Stadien II/IIIa und IV konzeptionell sinnvolle – Applikation einer Erhaltungschemotherapie nach Ende der Radiatio liegt derzeit keine klare Evidenz vor (Bhatia et al. 2002; Albain et al. 2005).

Abgeleitet von den Erfahrungen in der Behandlung des metastasierten NSCLC definieren Platin-basierte Chemotherapieregime den weithin akzeptierten Behandlungsstandard. Mittlerweile existiert eine solide Datenbasis, durch die im metasierten Stadium IV eine Überlebensverlängerung durch den Einsatz einer solchen platinhaltigen Chemotherapie nachgewiesen ist (Rapp et al. 1988). Die Hinzunahme einer weiteren Substanz der zweiten Generation wie z.B. Vinorelbin kann das mediane Überleben weiter erhöhen (Le Chevalier et al. 1994). Mittlerweile steht eine Vielzahl neuer chemotherapeutischer Agentien mit entsprechendem Einzelwirkungsnachweis für den Einsatz innerhalb kombinierter Regime zur Verfügung. Insbesondere sind hier – neben Vinorelbin – Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabine, Irinotecan und Topotecan zu nennen. Die CALGB-Studie 9431 (Vokes et al. 2002) untersuchte drei unterschiedliche Platin basierte Chemotherapie-Zweifachkombinationen beim NSCLC im irresektablen Stadium III. In dieser dreiarmigen Studie erhielten 175 auswertbare Patienten Cisplatin in Kombination mit entweder Gemcitabin (Arm 1), Paclitaxel (Arm 2) oder Vinorelbin (Arm 3) als Induktionstherapie (2 Zyklen) sowie simultan zur Strahlentherapie mit 66 Gy (2 Gy täglich). Es zeigte sich ein tendenzieller Vorteil hinsichtlich der Therapieverträglichkeit (insbes. Grad III o. IV Ösophagitis u. Hämatotoxizität) für die Kombination mit Vinorelbin bei Equieffektivität in Bezug auf das Tumoransprechen und das mediane Überleben.

Cisplatin zeigt sich gegenüber Carboplatin hinsichtlich der Effektivität von Kombinationsregimes in der CISCA-Metaanalyse überlegen und sollte daher bevorzugt werden (Ardizzoni et al. 2007).

Aufgrund dieser Daten wird die kurz vor der Veröffentlichung stehende S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Bronchialkarzinoms (Rübe, Hellwig, pers. Mitteilung) empfehlen, im Rahmen der kombinierten Radio-Chemotherapie ein Platin-basiertes Chemotherapieregime in Kombination mit einem Vinca-Alkaloid oder Etoposid einzusetzen.

Strahlentherapie des NSCLC

Die Strahlentherapie hat das Ziel, durch die Wirkung ionisierender Strahlung Tumorzellen abzutöten. Hierfür sind ausreichend hohe physikalische Strahlendosen erforderlich, die in biologisch sinnvoller Zeit an allen malignen Zellen appliziert werden müssen.

Wie bei vielen anderen Tumorarten ist auch beim NSCLC eine Dosis-Wirkungs-Beziehung nachgewiesen (Sullivan et al. 1996; Rowell et al. 2001). Dabei werden für die Abtötung einzelner mikroskopisch verteilter Zellen Dosen von ca. 50 Gy in konventioneller Fraktionierung benötigt, bei makroskopischen Tumorkonglomeraten sind mindestens 66 Gy erforderlich. Rosenzweig (Rosenzweig et al. 2003) hat berechnet, dass zur Sterilisierung großer, teilweise hypoxischer Tumoren Dosen von über 100 Gy benötigt werden.

Normalgewebstoxizität

Zur Realisierung der Bestrahlung muss vor ihrem Beginn eine eingehende physikalische Planung erfolgen. Diese berücksichtigt die bekannte und zum Teil deutlich unterhalb der gewünschten Tumordosis liegende Strahlentoleranz der umgebenden Normalgewebe. Aufgrund jahrzehntelanger strahlenbiologischer Forschung liegen umfangreiche Daten über die Normalgewebstoxizität z.B. für Lunge, Ösophagus und Myelon vor.

Im Thorax ist als besonders strahlenempfindliches Organ vor allem die Lunge zu nennen. Die radiogene Pneumonitis ist bereits bei Dosen ab 20 Gy (konventionell fraktioniert) zu erwarten und zeigt sich klinisch durch eine akute inflammatorische Reaktion der bestrahlten Lunge ca. 6 Wochen nach Bestrahlung. Dies ist in der Regel nach einigen Monaten ohne Möglichkeit der therapeutischen Intervention mit der Entwicklung einer Fibrose im bestrahlten Gebiet verbunden, die die Lungenfunktion, je nach Größe des betroffenen Lungenvolumens, massiv einschränken kann (Gopal 2005; Kong et al. 2005; Mehta 2005). Trotz intensiver Forschung ist die einzige sicher wirksame Prophylaxe die Beschränkung der Strahlenexposition der Lunge auf das kleinstmögliche Areal bzw. die Belastung größerer Lungenanteile nur mit niedrigen Dosen. Im Rahmen von Dosiseskalationsstudien werden verschiedene Verfahren zur Beschränkung der pulmonalen Toxizität auf ein tolerables Maß angegeben. Verbreitet ist die Verwendung des prozentualen gesunden Lungenvolumens, welches mit mehr als 20 Gy belastet wird (V20). Dies wird in aktuellen Studienprotokollen (ACRIN6668/RTOG0235, ESPATÜ-GCS-2.01) auf 37%, in der Literatur auf 32 % (De Ruysscher et al. 2005) – 35 % (Socinski et al. 2004) beschränkt. Verwendet wird oft auch die mittlere Lungendosis (mean lung dose: MLD), die in der Regel auf < 20 Gy (De Ruysscher et al. 2005) ESPATÜ beschränkt wird.

Ein weiteres kritisches Organ ist der Ösophagus. Hier führt akut die radiogene Mukositis zu Schluckbeschwerden unter bzw. kurz nach der Strahlentherapie (Trott 1999; Werner-Wasik et al. 2004). Insbesondere bei kombinierter Radio-Chemotherapie und bei akzelerierter Fraktionierung muss mit einer Verstärkung von Häufigkeit und Schwere der Mukositis gerechnet werden (Van Houtte et al. 1994; Saunders et al. 1998; Belani et al. 2005). Spätfolgen am Ösophagus sind Stenosen und Strikturen, die erheblich die Lebensqualität beeinträchtigen können (Coia et al. 1995). Die strahlenbiologische Literatur gibt für schwere Nebenwirkungen am Ösophagus eine Toleranzdosis von 55 Gy bei Bestrahlung des gesamten Organs und von >66 Gy bei Teilbestrahlung an (Herrmann et al. 1997). Da der Ösophagus geade bei zentral gelegenen NSCLC häufig teilweise im GTV liegt, wird in manchen Dosiseskalationsstudien keine Dosisrestriktion für dieses Organ vorgesehen (Socinski et al. 2004). Wenn doch angegeben, wird als Maß für die Dosisrestriktion in aktuellen Studienprotokollen das prozentuale ösophageale Volumen, welches mit mehr als 55 Gy belastet wird (V55) auf 33% (ESPATÜ), in der Literatur z.T. auf niedrigere Werte, z.B. 28% (De Ruysscher et al. 2005) beschränkt.

Die radiogene Myelitis ist eine weitere gefürchtete seit langem bekannte Komplikation einer Bestrahlung im Thorax (Fitzgerald et al. 1982; Rampling et al. 1998). Die Schwere der Nebenwirkung ist dadurch begründet, dass Monate bis Jahre nach der Behandlung ab der Höhe der Läsion eine therapeutisch nicht beeinflussbare Paraparese eintritt. Auch hier ist die Vermeidung von Dosen, die über die biologische Toleranzdosis hinausgehen, an jedem Punkt des Myelon im bestrahlten Volumen die einzige klinisch derzeit etablierte Prophylaxe. Hier gibt die strahlenbiologische Literatur eine Toleranzdosis von mindestens 55 Gy an (Herrmann et al. 1997), allerdings werden wegen der Schwere der Nebenwirkung die Toleranzen auch in Dosiseskalationsstudien nicht ausgereizt. In aktuellen Studienprotokollen werden maximale Punktdosen 42 Gy (ESPATÜ) bis 48 Gy (ACRIN6668/RTOG0235), in der Literatur von 50 Gy (Socinski et al. 2004; De Ruysscher et al. 2005) in der Planung nicht überschritten.

Kritische Strahlenspätfolge am Herzen ist vor allem die erhöhte Inzidenz von Coronargefäßschäden mit der Folge von Myocardinfarkten (Stewart et al. 1995). Hier wird die Toleranzdosis mit 40 Gy bei Bestrahlung des gesamten Herzens und 60 Gy bei Bestrahlung von Teilen des Organs angegeben (Herrmann et al. 1997). In aktuellen Studienprotokollen wird daher das Herzvolumen, welches mehr als 40 (ACRIN6668/RTOG0235) oder 45 Gy (ESPATÜ) erhält, auf unter 50% beschränkt. In der Literatur wird z.B. auch eine Dosis von 66 Gy auf ein Drittel des Organs angegeben, in vielen Studien werden aber auch keine Restriktionen für die Herzbelastung angegeben (Socinski et al. 2004; De Ruysscher et al. 2005).

Die Toleranzdosis der Leber wird bei Bestrahlung des gesamten Organs mit 30 Gy, bei Bestrahlung von Organteilen mit 50 Gy angegeben (Herrmann et al. 1997). In den mit höheren Dosen belasteten Volumina ist mit dem Auftreten einer Leberfibrose zu rechnen, deren klinische Folgen abhängig vom betroffenen Volumen ist. In Dosiseskalationsstudien bei Tumoren des Oberbauchs wird mit dem prozentualen Anteil des Lebervolumens gearbeitet, welcher mit mehr als 35 Gy belastet wird (V35). Hier werden Anteile bis 33% akzeptiert (Brown et al. 2006). Da bei der Bestrahlung von Lungentumoren die Leber in der Regel nur marginal involviert wird, wird in vielen Studien zur

Dosiseskalation von Lungentumoren häufig keine Beschränkung der Leberdosis angegeben (Socinski 2004; De Ruysscher et al. 2005).

Physikalische Bestrahlungsplanung

In den letzten Jahrzehnten hat sich in der klinischen Routine der Einsatz der dreidimensional geplanten konformalen Radiotherapie (3D-CRT) durchgesetzt, bei der anhand von CT-Datensätzen, anhand derer die physikalische Schwächung der Strahlung im Patienten berechnet werden kann, die Tumor- und Normalgewebsdosen bei Annahme verschiedener Bestrahlungsgeometrien prätherapeutisch abgeschätzt werden können.

Als fortgeschrittenste Anwendung der 3D-konformalen Strahlentherapie kann die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) betrachtet werden, bei der nach einer inversen (vom Zielvolumen ausgehenden) Bestrahlungsplanung eine zuvor verordnete idealisierte Dosisverteilung im Zielvolumen unter Wahrung definierter Normalgewebslimitierungen angestrebt wird. Die IMRT kann mit Bestrahlungsplanungssystemen der aktuellen Generation über integrierte Optimierungsalgorithmen realisiert werden, die multiple Bestrahlungsfelder mit einer Vielzahl von jeweiligen Subfeldern generieren, über die unterschiedliche Bestrahlungsintensitäten appliziert werden. In der Behandlung definierter Stadien von Kopf-Hals- sowie Prostatakarzinomen ist die IMRT bereits fest etabliert. In der Therapie des NSCLC ist die IMRT wegen der Atembeweglichkeit des Tumors und uneinheitlicher Konzepte der Zielvolumendefinition noch kein Standardverfahren, dennoch ist ihr Einsatz beim NSCLC unter der Voraussetzung einer akribischen Qualitätssicherung legitim und potenziell vorteilhaft hinsichtlich Dosisversorgung des Zielvolumens und Absenkung der Normalgewebstoxizität (Christian et al. 2007).

Zur Beurteilung von dreidimensionalen Bestrahlungsplänen hat sich die Erstellung so genannter Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) bewährt (Rodrigues et al. 2004) (Abb.1.8.). Hier kann auf einen Blick die Belastung verschiedener Normalgewebe abgelesen und optimiert werden. Ein weiteres etabliertes Maß zur Quantifizierung der Nebenwirkungswahrscheinlichkeit ist die „normal tissue complication probability“ (NTCP), ein aus dreidimensionalen Bestrahlungsplänen anhand der Dosis-Volumen-Belastung und bekannter biologischer Parameter für einzelne interessierende Normalgewebe errechenbarer Wert (Baumann et al. 2005).

ICRU-Zielvolumina

Ein zentrales Hilfsmittel für die 3-dimensionale Bestrahlungsplanung ist die Definition so genannter Zielvolumina (englisch: target volumes; TV) durch den Strahlentherapeuten zu Beginn der Planung.

Hierbei wird an der Planungs-CT das als tumorbefallen eingeschätzte Gewebsvolumen umrissen. Nach Expansion um die Region der möglichen mikroskopischen Ausbreitung sowie der Zugabe eines Sicherheitssaumes wegen der Beweglichkeit des Tumors im Patienten und der täglich erforderlichen Repositionierung auf dem Bestrahlungstisch ergibt sich hieraus das sogenannte Planungs-Zielvolumen, für das die benötigte Dosis vorgegeben wird.

Die International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) (ICRU 1999) hat klare Definitionen für viele Teilaspekte der Bestrahlungsplanung vorgegeben, unter anderem für Zielvolumina (Abb. 2.). Im ICRU Report 50 mit Anhängen (ICRU 1999) wurden die relevanten Zielvolumina wie folgt definiert:

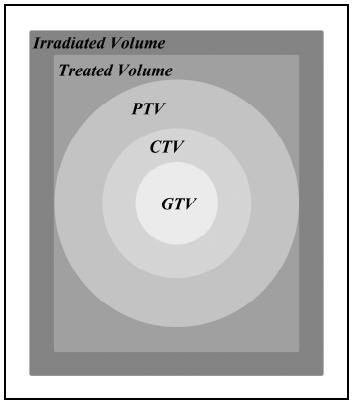
- das „gross tumor volume“ (GTV) umfasst den makroskopisch abgrenzbaren Tumor
- das „clinical target volume“ (CTV) umfasst das GTV einschließlich der angenommenen mikroskopischen Tumorausbreitung
- das „planning target volume“ (PTV) enthält das CTV und einen Sicherheitssaum, der dessen mögliche geometrische Variationen enthält
- innerhalb des PTV bezeichnet das „internal target volume“ (ITV) das Volumen, welches die Bewegungen des CTV innerhalb des Patienten beinhaltet

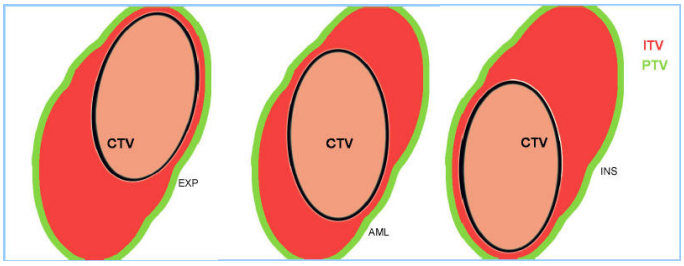
Die Definition des Tumorvolumens (GTV) mit Hilfe konventionell bildgebender Methoden stellt derzeit das schwächste Glied in der gesamten Planungs-Kette dar. Dies ergeben Untersuchungen zur Inter-Observer-Variabilität bei verschiedenen Tumoren (Hamilton et al. 1992; Rasch et al. 1999; Coles et al. 2003). Sie kann durch die Integration funktioneller Bildgebung in vielen Fällen gesenkt werden (Caldwell et al. 2001; Van de Steene et al. 2002; Ashamalla et al. 2005; Fox et al. 2005; Grosu et al. 2006; Steenbakkers et al. 2006).

Abb.2
Zielvolumina nach ICRU 50 Schematische Darstellung der internen Bewegung des CTV und

der daraus resultierenden Definition von ITV und PTV am Beispiel eines atembeweglichen Targets.

EXP: Exspiration; AML: Atemmittellage; INS: Inspiration





Stellenwert der Strahlentherapie beim NSCLC

Wie oben bereits ausgeführt, wurde für NSCLC eine Dosis-Wirkungs-Beziehung nachgewiesen. Dies wird unterstrichen durch die guten Ergebnisse nach der – wegen optimaler Normalgewebsschonung hochdosierbaren – stereotaktischen Strahlentherapie kleiner peripherer Lungentumoren, die denen der kurativen Resektion gleichwertig sind (Wulf et al. 2005; Zimmermann et al. 2005). Eine „radikale“ (kurativ intendierte) Strahlentherapie steht daher als grundsätzliche Alternative zur Behandlung lokal begrenzter Tumoren der UICC-Stadien I-II, bei denen eine ausreichend hohe Dosis unter Schonung der umgebenden Normalgewebe appliziert werden kann (NICE 2005), zur Verfügung.

Unumstritten ist der Stellenwert der Strahlentherapie des in diesem Studienprotokoll fokussierten lokal fortgeschrittenen Stadiums III. Nur der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass weitere etablierte Indikationen zur Strahlentherapie beim NSCLC die postoperative pN2-Situation sowie die palliative thorakale Strahlentherapie darstellen.

Radio-Chemotherapie

Im potenziell operablen Stadium IIIA können mit der simultanen Radiochemotherapie annähernd der Operation vergleichbare 5-Jahres-Überlebensraten erzielt werden, (Albain et al. 2005). Sie ist als Behandlungsalternative der Operation insbesondere vorzuziehen, wenn voraussichtlich keine R0-Resektion durchgeführt werden kann oder allenfalls eine Pneumonektomie mit entsprechend hohem Mortalitätsrisiko indiziert wäre.

Im definitiv inoperablen Stadium IIIB stellt neben der akzelerierten alleinigen Strahlentherapie (CHART) (Saunders et al. 1999) die simultane Radiochemotherapie (ohne Induktionschemotherapie) den aktuellen Behandlungsstandard dar. Die primäre simultane Radiochemotherapie zielt auf eine intensivierte Lokaltherapie zur Senkung der Lokalrezidivrate. Dabei soll die möglicherweise radiosensibilisierende Wirkung einiger Chemotherapeutika sowie der zusätzliche zytotoxische Effekt ausgenutzt werden.

Zwei prospektiv-randomisierte Studien von Jeremic et al. verglichen die simultane Radiochemotherapie mit der alleinigen Strahlentherapie (Jeremic et al. 1996; Jeremic et al. 1997). Diese Studien belegten den Wert des Einsatzes einer simultanen Radiochemotherapie durch eine Verbesserung von Lokalrezidivrate und Überleben.

Wegen der prinzipiell viel versprechenden Ergebnisse der kombinierten Radiochemotherapie sind Studien von großem Interesse, die den sequenziellen mit dem simultanen Ansatz vergleichen.

Ein solcher Vergleich wurde von Furuse et al.(Furuse et al. 1999) unternommen. Nach Randomisierung einer simultanen versus einer sequenziellen Radiochemotherapie (n=320 Patienten) ergab sich ein signifikant längeres Überleben der im simultanen Arm behandelten Patienten (16,5 vs. 13,3 Monate, p=0,04), allerdings um den Preis einer signifikant höheren Hämatotoxizität.

Auch eine erste Analyse der RTOG 94-10 Studie (Curran et al. 2003) bestätigt den Vorteil des simultanen Ansatzes (4-Jahres-Überlebensrate 21% vs. 12%).

Die intensivste Form der kombinierten Radiochemotherapie besteht in der Zusammenführung des sequenziellen und simultanen Ansatzes. 283 Patienten wurden in einer randomisierten Intergroup-Studie der CALGB und ECOG randomisiert (Clamon et al. 1999). Im Anschluss an zwei Zyklen Cisplatin und Vinblastin wurden sie entweder mit einer alleinigen, konventionell fraktionierten

Strahlentherapie bis 60 Gy oder mit zusätzlicher simultaner Carboplatingabe behandelt. Signifikante Unterschiede bezüglich Gesamtüberleben und Rezidivrate fanden sich nicht. Auch die zweiarmige CALGB-Studie 39801 (Phase III) (Vokes et al. 2004) konnte keinen klaren Vorteil für die Induktions- plus simultane Radiochemotherapie belegen.

In Zusammenschau der aktuellen Literatur stellt die simultane Radiochemotherapie somit die hinsichtlich ihrer Wirksamkeit am besten abgesicherte Therapieform des inoperablen Stadium III dar.

Zielvolumenkonzepte

Bei der Strahlentherapie, ggf. in Form einer kombinierten Radio-Chemotherapie von lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen Fällen mit NSCLC besteht in erster Linie das Problem der lokalen Kontrolle. Es ist gezeigt worden, dass die Mehrheit der Patienten mit solchen Tumoren nach Strahlentherapie eine lokale Tumorprogression erleiden, auch wenn deren Rate vom eingesetzten Therapieregime abhängt und z.B. durch modifizierte Fraktionierungsschemata oder die Kombination mit Chemotherapie gesenkt werden kann (Emami et al. 2003; Rosenzweig et al. 2003 ; Rengan et al. 2004).

Da die bei diesen Patienten daher erforderlichen höheren lokalen Strahlendosen nur in begrenzten Zielvolumina realisierbar sind, ist der Umfang der Bestrahlung der mediastinalen Lymphabflusswege in das Zentrum der Diskussion gerückt. Die konventionelle Meinung, die bis Anfang der 1990er Jahre auch in einschlägigen Lehrbüchern vertreten wurde (Emami et al. 1992)(Abb. 1.10.), ist die sogenannte elektive Bestrahlung größerer empirisch gewählter Areale des makroskopisch nicht befallenen Mediastinums (elective nodal irradiation, ENI) (Rosenzweig et al. 2001; Emami et al. 2003) bis zu einer Dosis, bei der eine Sterilisation von nicht makroskopisch nachweisbaren Tumornestern angenommen werden kann (z.B. 50 Gy in konventioneller Fraktionierung über 5 Wochen). Die makroskopisch darstellbare bzw. klinisch bekannte Tumorregion wird im Rahmen dieses Konzepts dann einer umschriebenen Bestrahlung (Boostung) bis zu einer Dosis unterzogen, die zur Eindämmung des makroskopischen Tumorwachstums für nötig gehalten wird (z.B. ≥ 66 Gy in konventioneller Fraktionierung). Grund des ENI-Konzepts war die große diagnostische Unsicherheit in der Abschätzung des wahren mediastinalen Tumorbefalls. Nachteil ist, dass bereits die für die ENI eingesetzten Dosen die Toleranz der wesentlichen Normalgewebe des Thorax erreichen (z.B. Myelon) bzw. deutlich überschreiten (Lunge). Somit ist aus Gründen der Normalgewebstoxizität das Erreichen hoher Boost-Dosen nach ENI sehr häufig nicht möglich.

Neuere Konzepte sehen daher einen Verzicht auf diese großen elektiven Volumina vor und favorisieren die Bestrahlung allein der makroskopisch tumorbefallenen Areale. Retrospektive Studien unterstützen dieses Vorgehen, da an großen Kollektiven gezeigt werden konnte, dass der Umfang der mediastinalen Bestrahlung keinen Einfluss auf die lokale Kontrolle hat (Rosenzweig et al. 2001; Emami et al. 2003). Problematisch bleibt allerdings hierbei die eingeschränkte diagnostische Genauigkeit der CT, insbesondere die falsch CT-positiven Regionen mit nicht tumorbedingt vergrößerten Lymphknoten, die unnötig behandelt werden, und die noch höhere Rate falsch negativer CT-Befunde, mikroskopische Metastasen in CT-morphologisch unauffälligen Lymphknoten, die einer gezielten Bestrahlung entgehen (s. Kapitel 1.2.3.; Sensitivität 57%, Spezifität 82%, positiver prädiktiver Wert 56%, negativer prädiktiver Wert 83%) (NICE 2005). Als Erklärung für die trotzdem ermutigenden Ergebnisse mag gelten, dass bei der dreidimensional geplanten Bestrahlung ein gewisser Anteil der nicht ins PTV miteinbezogenen Lymphknoten aufgrund der jeweils individuell gewählten Geometrie des Bestrahlungsplans z.B. in der „Rinde“ um das PTV zufällig mit Dosen bestrahlt wird, die für eine Sterilisierung mikroskopischer Tumornester ausreichen (McGibney et al. 2003; Jeremic 2004). Trotzdem ist hier, insbesondere in Anbetracht der immer weiter präzisierbaren Dosisverteilungen, als Grundlage der Lymphknotendiagnostik eine exaktere Methode als die CT erforderlich. Hierfür ist, wie oben dargelegt, aufgrund der erheblich besseren diagnostischen Genauigkeit, die FDG-PET prädestiniert.

2.2.3. Nutzen der FDG-PET in der Bestrahlungsplanung

In den letzten Jahren ist in vielen Studien die Integration der FDG-PET in die Bestrahlungsplanung bei NSCLC untersucht worden (Kiffer et al. 1998; Munley et al. 1999; Nestle et al. 1999; Vanuytsel et al. 2000; Giraud et al. 2001; Kalff et al. 2001; MacManus et al. 2001; Erdi et al. 2002; Mah et al. 2002; Ciernik et al. 2003; Bradley et al. 2004; Ashamalla et al. 2005; Brianzoni et al. 2005; De Ruysscher et al. 2005; Deniaud-Alexandre et al. 2005; van Der Wel et al. 2005; Steenbakkers et al. 2006).

In diesen Studien wurden mit unterschiedlicher Methodik Zielvolumina nach initialer konventionell CT-gestützter Planung mit den unter Berücksichtigung der Information der FDG-PET entstandenen Volumina verglichen. Die Art des Vergleichs war von Studie zu Studie unterschiedlich: in 6 Studien wurde eine Bildfusion eingesetzt, 3 Studien benutzten ein integriertes PET/CT System. In den

anderen Studien wurden CT- und PET-Bilder visuell verglichen. Trotz all der methodischen Unterschiede kamen alle Autoren zu dem Schluss, dass die Integration der FDG-PET in die Bestrahlungsplanung signifikante Konsequenzen für die resultierenden Zielvolumina hätte. Der Prozentsatz der Fälle, in denen sich signifikante Änderungen ergeben hätten, lag, je nachdem, welcher Parameter genau untersucht wurde, zwischen 21 % und 100%.

Die Integration der FDG-PET kann nach den Erkenntnissen aller Autoren sowohl zu einer Verkleinerung als auch zu einer Vergrößerung der Zielvolumina führen. Während die Verkleinerung durch den Ausschluss nicht befallener Regionen aus dem Zielvolumen resultiert, beruht die Vergrößerung der Zielvolumina in der Regel auf der Detektion malignen Gewebes außerhalb des initial bekannten Volumens.

Der wichtigste Faktor für die Änderung von Zielvolumina ist, bei einer Änderung der entsprechenden Zielvolumenkonzepte, sicherlich die höhere diagnostische Genauigkeit der FDG-PET im Lymphknoten-Staging. Der zweite wesentliche Faktor ist die Differenzierung des Primärtumors von atelektatischem Lungengewebe (Nestle et al. 2006).

Ein dritter Umstand ist die deutliche Reduktion der „inter-observer-variability“, des Unterschiedes der von verschiedenen Therapeuten definierten Zielvolumina (Caldwell et al. 2001; Fox et al. 2005; Steenbakkers et al. 2005).

In einer aktuellen Arbeit schätzten die Gruppe um van der Wel (van Der Wel et al. 2005), dass durch eine FDG-PET gestützte im Vergleich zur CT-gestützten konventionellen Planung bei NSCLC die Tumor-Kontroll-Wahrscheinlichkeit (TCP) von 13% auf 18% gesteigert werden kann. Unter Anwendung eines mathematischen Modells entwickelte Ling (Ling et al. 2004) die Hypothese, dass in Zukunft Verbesserungen in der lokalen Tumorkontrolle durch folgende Methoden zu erwarten seien: Verbesserte Zielvolumendefinition mittels PET, verbesserte Tumorerfassung durch die Reduktion von Lagerungs- und Bewegungsunsicherheiten und Dosiseskalation. Auch von der amerikanischen „radiotherapy oncology group“ (RTOG) wird die Integration der FDG-PET in den Planungsprozess als Standard-Methode der Zukunft diskutiert (Chapman et al. 2003).

Primärtumor

Ein wesentliches Problem bei der CT-gestützten Bestrahlungsplanung ist die Differenzierung von Tumor und Atelektase, da die kollabierte Lunge häufig Röntgen- und CT-morphologisch nicht von Tumorgewebe unterschieden werden kann. Dieses Problem führt oft dazu, dass bei Patienten mit Atelektasen diese bei der Bestrahlungsplanung sicherheitshalber mit ins Zielvolumen einbezogen werden, was zu einer hohen Normalgewebsbelastung führt.

Etliche Autoren haben gezeigt, dass sich bei Patienten mit Belüftungsstörungen der Lunge ein hoher potentieller Beitrag der FDG-PET ergibt (Nestle et al. 1999)

Etliche Autoren haben diesen Zusammenhang bestätigt (Nestle et al. 1999; Giraud et al. 2001; MacManus et al. 2001; Erdi et al. 2002; Bradley et al. 2004; Deniaud-Alexandre et al. 2005; Steenbakkers et al. 2006). Die Abgrenzung zu Atelektasen wird als der wesentliche Faktor des möglichen Beitrags der FDG-PET bei der Zielvolumendefinition bezüglich des Primärtumors gesehen (Nestle et al. 2002; Grosu et al. 2005; Lavrenkov et al. 2005).

Bis heute gibt es allerdings aufgrund der Inoperabilität der meisten Patienten mit Atelektasen sowie der Probleme mit der postoperativen Volumetrie von Lungengewebe keine histologischen Daten, die belegen, mit welcher diagnostischen Sicherheit die Tumorfreiheit von FDG-negativem atelektatischem Gewebe angenommen werden kann (Lavrenkov et al. 2005). Es ist allerdings aus pathophysiologischer Sicht unwahrscheinlich, dass ein FDG-positiver Tumor nur durch die Nähe von atelektatischem Lungengewebe einen andersartigen Zuckerstoffwechsel entwickelt. Somit ist die Wahrscheinlichkeit einer durch die FDG-PET nicht erkannten Tumorinfiltration einer Atelektase ähnlich klein wie die Wahrscheinlichkeit einer unerkannten Infiltration anderer benachbarter Normalgewebe. Der Unterschied besteht lediglich in Bezug auf die CT-diagnostische Abgrenzung.

Bei inflammatorischen Veränderungen innerhalb von Atelektasen (Bakheet et al. 2000) kann dieses Problem jedoch auch nicht durch die FDG-PET gelöst werden (Senan et al. 2004). Hier muss bei der Zielvolumendefinition weiterhin auf klinische Informationen, wie z.B. den Verlauf des Tumorwachstums in der Bildgebung oder bronchoskopische Befunde zurückgegriffen werden

Die FDG-Anreicherung im Gewebe kann aus den dargestellten Gründen im Vergleich zu den Methoden der morphologischen Bildgebung wie CT oder MRT nur relativ unscharf mit eingeschränkter Auflösung wiedergegeben werden. Insbesondere an den Rändern einer Läsion beeinträchtigt diese Unschärfe die exakte Abgrenzung der „wahren“ Kontur der FDG-positiven Strukturen. In der Literatur wird dieses Problem verschieden gelöst.

Die einfachste Methode, die sicherlich die breiteste Anwendung findet, ist die manuelle benutzergeführte „visuelle“ Interpretation der PET-Bilder und die Definition der Tumorkontur nach der diagnostischen Interpretation des Radioonkologen in Zusammenarbeit mit dem Nuklearmediziner (Kiffer et al. 1998; Nestle et al. 1999; Kalff et al. 2001). Andere Methoden versuchen, durch automatische oder halbautomatische Segmentierung einen Schwellwert für die Zielvolumenkonturierung festzulegen.

Beim diagnostischen Einsatz der FDG-PET wird häufig ein SUVmax von 2,5 zur Unterscheidung zwischen benignen und malignen Läsionen herangezogen. Obwohl dieser Wert sich auf die maximale Anreicherung innerhalb einer Läsion bezieht, wurde vorgeschlagen, ihn gleichermaßen als Standard-Schwellwert zur Konturierung von malignem Gewebe zu verwenden (Paulino et al. 2004). Auch aufgrund der geschilderten multiplen Einflussfaktoren ist dieser Vorschlag kritisch zu betrachten.

Viele Autoren haben versucht, das Problem der korrekten Konturierung FDG-positiver Strukturen im Patienten mittels Phantommessungen an homogen aktivitätsgefüllten Strukturen, vorzugsweise Kugeln, überwiegend in Luft gemessen, zu lösen.

Aufgrund solcher Phantomessungen wurde vorgeschlagen, einen bestimmten Prozentsatz der maximalen Anreicherung (z.B. 40% oder 50%) einer Läsion zur Konturierung zu verwenden. Diese Methode ist ebenfalls von verschiedenen Arbeitsgruppen eingesetzt worden (Erdi et al. 1997; Giraud et al. 2002; Mah et al. 2002; Ciernik et al. 2003; Bradley et al. 2004; Scarfone et al. 2004).

Erdi et al. publizierten eine Studie an 17 Lungenmetastasen, in der sie PET Volumina nach Segmentierung über einen 36%-44% Schwellwert des SUVmax mit CT Volumina verglichen (Erdi et al. 1997). Die resultierenden Volumina zeigten eine gute Korrelation. Im Jahr 2002 veröffentlichte die Gruppe eine Planungs-Studie an 11 Patienten, in der dieser Schwellwert angewandt wurde, was zu deutlichen Veränderungen der GTVs führte (Erdi et al. 2002). Diese Arbeiten, in denen das CT-Volumen weniger peripher liegender kleiner homogener Lungenmetastasen als Goldstandard für die PET-Volumetrie benutzt wurde, und z.B. die Atembeweglichkeit der Strukturen völlig außer Acht ließ, war für viele Gruppen der Anlass, den dort gewählten Ansatz (40% SUVmax) ohne weitere Evaluation zu übernehmen.

Mittlerweile ist jedoch klar, dass Bewegungsartefakte die Ränder von intrathorakalen PET-Anreicherungen verwischen. Dieses Problem wird von manchen Arbeitsgruppen durch den Einsatz atemgetriggerter PET-Akquisitionen gelöst (Nehmeh et al. 2002; Larson et al. 2005). In einer Phantomstudie mit bewegten Kugeln reduzierten Caldwell et al. (Caldwell et al. 2003) den Schwellwert auf 15% des SUVmax, um die wahre Ausdehnung des bewegten Zielvolumens abzudecken.

Aufgrund der heterogenen physiologischen Verteilung des FDG insbesondere im Thorax und der häufig zu beobachtenden Inhomogenität der FDG-Anreicherung in Tumoren erscheinen zur automatischen oder halbautomatischen Segmentierung des FDG-positiven Gewebes absolute Schwellwerte (Paulino et al. 2004) oder Schwellwerte relativ zur maximalen Tumoranreicherung (Erdi et al. 1997) zur Konturierung fragwürdig. Auch das diagnostische Auge erkennt die Form und Größe der FDG-Anreicherung nicht als absoluten Grauwert, sondern relativ zur Umgebung. Somit erschien eine kontrast-orientierte Berechnung des Schwellwertes zur Konturierung von FDG-positiven Strukturen, welche auch die Höhe der Hintergrundaktivität berücksichtigt sinnvoll.

Um die Fehlerquellen der beschriebenen Verfahren zu minimieren, wurde in Anlehnung an die visuelle Wahrnehmung von verschiedenen Arbeitsgruppen anhand von Phantommessungen kontrast-orientierte (Source-Background-)Algorithmen zur Konturierung von FDG-Anreicherungen erarbeitet (Daisne et al. 2003; Black et al. 2004; Nestle et al. 2005; Geets et al. 2006; Nestle et al. 2006).

Daisne et al. zeigten bei klinischen Fällen mit resezierten HNO-Tumoren, dass das durch einen solchen Algorithmus präoperativ ermittelte Volumen im Gegensatz zu CT oder MRT, dem histo-pathologisch festgestellten wahren Volumen am Besten entsprach (Daisne et al. 2004).

All die beschriebenen Methoden zur Zielvolumenkonturierung werden parallel von verschiedenen Arbeitsgruppen eingesetzt. Dabei ist es möglich, dass die verschiedenen Methoden zu unterschiedlichen Zielvolumina führen. Im schlimmsten Fall könnte durch eine Methode ein viel zu kleines, und durch eine andere Methode ein zu großes Zielvolumen definiert werden, was bezüglich Tumorkontrolle und Normalgewebs-Toxizität zu möglicherweise konträren klinischen Ergebnissen führen würde.

In einem Vergleich der beschriebenen Methoden (SUV=2,5; Kontur=Isokontur 40% SUVmax, visuelle Konturierung, o.g. Source/Background-Algorithmus) anhand der Primärtumoren von 25 Patienten (Nestle et al. 2005) konnte gezeigt werden, dass sich signifikante klinisch relevante Unterschiede bezüglich der resultierenden Zielvolumina ergaben, die in der Größenordnung von bis zu 2,2 cm

Abstand der GTV-Konturen im Schnittbild lagen. Die Unterschiede korrelierten mit der Inhomogenität und Größe der Tumoren, sowie mit der Anreicherungsintensität.

Insbesondere die Methode des relativen Schwellwertes (40% des SUVmax), die von verschiedenen Arbeitsgruppen zum „Hinunterschneidern" („tailor down") von GTVs eingesetzt wird (Erdi et al. 2002), führte zu den kleinsten Volumina, die in einigen Fällen mit inhomogenen Tumoren klar nicht das gesamte FDG-positive Tumorgewebe enthielten.

Wegen der möglicherweise unvollständigen Umschließung des FDG-positiven Gewebes erscheint daher das 40%-SUVmax Konzept nicht generell zur Zielvolumen-Konturierung geeignet, insofern keine Systeme zur Atemtriggerung eingesetzt werden.

Die Source/Background-Methode und die visuelle Konturdefinition erschienen in diesem Vergleich deutlich robuster gegenüber der Inhomogenität der FDG-Anreicherung im Tumor, sowie gegenüber der breiten Variation der Anreicherungsintensität zwischen den einzelnen Patienten, als z.B. die 40%-Methode. Allerdings sind solche Algorithmen möglicherweise ausgesprochen systemspezifisch, und somit ohne gesonderte „Eichung" nicht beliebig auf andere Systeme übertragbar.

In dieser Studie wird aufgrund der geschilderten Datenlage somit bezüglich des Primärtumors ein visuell oder – nach Validierung durch die Arbeitsgruppe Physik – ein mittels eines source/background-Algorithmus konturiertes FDG-basiertes GTV verwendet. Im Kontrollarm wird dieses, soweit vorhanden, durch einen Teil des atelektatischen Gewebes erweitert.

Mediastinale und hiläre Lymphknoten

Die diagnostischen Daten zum Lymphknotenstaging bei NSCLC wurden bereits oben dargestellt. Im Zusammenhang mit dem Einsatz bei der Bestrahlungsplanung ist es wichtig zu wissen, dass die meisten klinischen Daten an chirurgischen und/oder mediastinoskopierten Kollektiven erhoben wurden. Hierbei sind die Endpunkte der Untersuchungen entweder die Unterscheidung zwischen gruppierten (z.B. N0/1 vs. N2/3) oder einzelnen N-Stadien oder die Zuordnung von PET- und histologischen Befunden zu einzelnen UICC-AJCC-Lymphknotenstationen. Eine Analyse individueller Lymphknoten ist im Rahmen des präoperativen Staging nicht erforderlich und erfolgte daher in den meisten Studien nicht.

Beim Lymphknoten-Staging ist im Zusammenhang mit dem Einsatz in der Bestrahlungsplanung zudem wichtig, dass die diagnostische Genauigkeit der Methode, obwohl deutlich höher als bei der CT, nicht hundertprozentig ist. Daher verbleibt ein Restrisiko, tumorbefallene Lymphknoten nicht zu erkennen. Dieses Restrisiko kann anhand der Angaben in der Literatur sowie der eigenen Daten (Hellwig 2006) im Sinne der „post-test probability" bei Patenten mit fortgeschrittenem NSCLC auf ca. 5-10% geschätzt werden.

Anhand der kumulativen Ergebnisse von Studien, bei denen die PET-Untersuchung mehr als eine Stunde nach FDG-Injektion gestartet wird und die Befundung visuell erfolgt, ergibt sich aus der oben bereits zitierten Metaanalyse (Hellwig 2006) bei mediastinal unauffälligem FDG-PET-Befund (unter Annahme einer Vortest-Wahrscheinlichkeit von 17% bzw. 54% wie bei N0/1- bzw. N2/3-Stadium in der CT-Untersuchung) für die Nachtest-Wahrscheinlichkeit ein Restrisiko für mediastinale Metastasen zu 2% bzw. 9%.

Eine genauere Schätzung ist nicht möglich, da die verfügbaren Angaben von einer Vielzahl von Parametern abhängen (untersuchte Patientengruppe, Endpunkt der Untersuchung, diagnostische Kriterien, technische und prozedurale Parameter), für die auch im Rahmen der zugrunde liegenden Metaanalyse (Hellwig 2006) nicht adjustiert werden kann.

Nodale Zielvolumenkonzepte

Wie bereits oben ausgeführt, wird das Konzept der elektiven nodalen Bestrahlung (ENI), der Inklusion großer Teile des nicht befallenen Mediastinums, zunehmend verlassen (Armstrong 1998; Emami et al. 2003). Der Weg führt zur Bestrahlung nur des makroskopisch nachweisbaren Tumorgewebes. Für dieses Konzept ist die exakte dreidimensionale Tumordarstellung essentiell (Gregoire 2004) (s. auch Kapitel 1.3.2.).

Durch die gegenüber der CT höhere diagnostische Genauigkeit ist der mögliche Beitrag der FDG-PET bei mediastinalen und hilären Lymphknoten noch deutlich größer als bei der Konturierung von Primärtumoren. Mit der oben dargelegten Restunsicherheit muss jedoch konzeptionell umgegangen werden.

Hierfür sind strahlentherapeutischerseits verschiedene Konzepte denkbar. Eine Philosophie wäre, in Anbetracht des Lokalrezidivrisikos im makroskopischen Tumor von ca. 50% (Saunders et al. 1999) wie auf anderen Gebieten in der Onkologie ein Risiko von <10% für mediastinale Rezidive außerhalb

des Bestrahlungsfeldes nicht als behandlungswürdig anzusehen, also die FDG negativen Lymphknoten nicht zu bestrahlen. Der etwas vorsichtigere, in dieser Studie verfolgte Ansatz ist, die übersehene mikroskopische Aussaat dem Effekt einer begleitenden Chemotherapie zu überlassen. Es ist außerdem gezeigt worden, dass in der dreidimensional geplanten konformalen Radiotherapie ein größerer Teil von nicht bewusst in das GTV eingeschlossenen Lymphknotenstationen aufgrund ihrer anatomischen Lage „zufällig" relevante Strahlendosen erhalten, die zur Behandlung mikroskopischer Tumorzellnester ausreichen (McGibney et al. 2003; Jeremic 2004). Auch dieser Punkt soll in der vorliegenden Studie prospektiv erfasst werden.

Ein anderes Konzept wäre die Einbeziehung weiterer Strukturen in das GTV. Das können etwa computertomographisch vergrößerte, aber FDG-negative Lymphknoten sein, wie es derzeit in großen amerikanischen Multicenter-Studien erfolgt. Dieses Vorgehen birgt aber das Risiko, wegen der geringen Spezifität der CT unnötig große Volumina zu bestrahlen, dadurch Dosis im Tumor zu verlieren und unnötig Toxizitäten zu erzeugen. Eine andere Variante ist die Konturierung der gesamten UICC/AJCC Lymphknotenstation, in der die pathologische FDG-Anreicherung gesehen wurde, wie von der Gruppe aus Maastricht durchgührt (De Ruysscher et al. 2005; De Ruysscher et al. 2005). Diese Vorgehensweise, die auch in dieser Studie verfolgt wird erscheint die am ehesten evidenzbasierte zu sein, da sich, wie oben dargelegt, die diagnostische Literatur (und somit alle Aussagen zur diagnostischen Sicherheit der FDG-PET) wegen der Korrelation von PET-Daten mit den Ergebnissen der Mediastinoskopie überwiegend auf Lymphknotenstationen und nicht auf einzelne Knoten bezieht (Graeter et al. 2003; Vansteenkiste et al. 2004).

Technische Konturierung von nodalen FDG-Anreicherungen

Unabhängig vom später verfolgten Konzept bei der Planung birgt auch hier die Definition des FDG-positiven Gewebes eine Reihe von technischen Problemen. Die nodalen Anreicherungen müssen zunächst detektiert und dann konturiert werden. Auch zu diesem Problemkomplex wurden Untersuchungen durchgeführt (Nestle et al. 2005). Eine Analyse von 32 mediastinalen und hilären nodalen FDG-Anreicherungen ergab zwar nur geringe, klinisch meist nicht relevanten Unterschiede in der Größe der resultierenden Zielvolumina, wobei alle PET-basiert konturierten Volumina tendenziell etwas größer waren, als die in der CT ermittelten. Es zeigten sich aber erhebliche Unterschiede in der technischen Konturierbarkeit der Lymphknoten abhängig vom Zeitpunkt der Akquisition sowie der angewandten Konturierungsmethode.

Die Unterschiede in der technischen Konturierbarkeit und auch die geringen, aber signifikanten Unterschiede in den resultierenden Volumina sprechen bei der Definition von FDG-basierten nodalen GTVs für eine möglichst späte Datenakquisition und den Einsatz von kontrastorientierten Verfahren zur Konturierung visuell detektabler Lymphknoten. Wegen des möglichen Einflusses der Atembewegung auf Form und Größe der FDG-Anreicherung sollte diese vollständig in den Planungsprozess einbezogen werden.

Die 24 UICC-AJCC-Lymphknoten-Regionen enthielten häufig mehr als eine FDG-Akkumulation, so dass der von der diagnostischen Literatur belegte „sichere" weg der Konturierung der gesamten Lymphknotenstationen nicht zu exorbitanten mediastinalen Zielvolumina führte.

Aufgrund der geschilderten Datenlage wird in dieser Studie bezüglich der Konturierung nodaler Zielvolumina nach möglichst später PET-Akquisition (90 min p.i.) die gesamte nodale FDG-Anreicherung zuzüglich der hierdurch betroffenen anatomisch definierten UICC/AJCC-Lymphknotenstation in das PET-Zielvolumen eingeschlossen. Im Kontrollarm wird dieses GTV durch CT-morphologisch auffällige Lymphknoten – einschließlich der hierdurch betroffenen Stationen – ergänzt, sowie das CTV durch elektive anatomisch definierte morphologisch unauffällige UICC/ALCC-Stationen, in denen nach der einschlägigen Literatur eine Metastasierungswahrscheinlichkeit von >10% vorliegt (Giraud et al. 2006, Kiricuta 2001).

Atembeweglichkeit von Tumoren

Im Prozess der Bestrahlungsplanung (s. Kapitel 1.3.2.) wird nach Definition des „clinical target volume" (CTV) zur Berücksichtigung eventueller geometrischer Variationen ein „planning target volume" (PTV) definiert. Hierbei werden zwei wesentliche Einflussfaktoren betrachtet: Veränderungen bei der Patientenpositionierung und interne Bewegungen des Zielvolumens im Patienten. Daher hat die ICRU eine Revision dieses Begriffes vorgeschlagen, in der zunächst das CTV um einen internen Rand (internal margin: IM) zu einem so genannten „internal target volume" (ITV) expandiert wird, in Bezug auf welches dann die Repositionierungsvariationen in der Regel in Form eines standardisierten Sicherheitssaums berücksichtigt werden (ICRU 1999).

Bezüglich der Genauigkeit bei der Repositionierung der Patienten gibt es keinen möglichen Beitrag der FDG-PET. Im Gegenteil, es entstehen hierdurch eher Probleme, z.B. bei der Koregistrierung der Bilddaten, wie oben ausgeführt.

Allerdings gibt es aus der FDG-PET nützliche Hinweise zur Bestimmung des ITV:

Der erforderliche Sicherheitssaum zwischen CTV und ITV ist derzeit Gegenstand intensiver Forschung. Es werden einerseits Methoden zur individuellen Bestimmung der Organ- bzw. Tumorbeweglichkeit eingesetzt. Diese sind z.B. die Durchleuchtung (Sixel et al. 2003), eine Methode, die aber nicht in allen Fällen einsetzbar ist und die Größe der erforderlichen Zielvolumina häufig überschätzt (van der Geld et al. 2006). In jüngster Zeit wird auch die zuverlässigere und genauere Methoden der langsamen oder der 4-D (Orts- und Zeit-aufgelöste) CT-Akquisition eingesetzt (Wurstbauer et al. 2005). Gleichzeitig werden aber auch Gating-Systeme zur Triggerung von Atembewegungen bei Planung und Bestrahlung erprobt (Hof et al. 2003).

Das Standardverfahren für die Bestrahlungsplanung stellt nach wie vor die Anwendung eines populationsbasierten Sicherheitssaums dar, wobei zur Definition des ITV Ränder zwischen 0,5 und 1,5 cm zum CTV addiert werden (Ekberg et al. 1998; Senan et al. 2004). Diese Werte sind allerdings abhängig von der Tumorlokalisation und den patho-anatomischen Verhältnissen (Shirato et al. 2004) und bergen das Risiko des „geographical miss“, der Verfehlung des Tumors bei der Bestrahlung mit gleichzeitiger ungewollt hoher Belastung des Normalgewebes (van Sornsen de Koste et al. 2003).

Über eine interessante Perspektive für den Einsatz der FDG-PET in diesem Zusammenhang wurde zuerst von Caldwell et al. berichtet (Caldwell et al. 2003): Da die Akqusition der PET-Daten pro Bettposition einige Minuten dauert, kann das PET-basierte GTV bzw. CTV möglicherweise zur Definition des ITV herangezogen werden. In einer Phantomstudie mit drei füllbaren bewegten Kugeln konnten die Autoren zeigen, dass ohne das Risiko des „geographical miss“ die Abbildung der Kugeln durch die PET signifikant besser das errechnete „ideale ITV“ wiedergab als die CT. Sie schlussfolgerten, dass die nicht atemgetriggerte FDG-PET möglicherweise zur Bestimmung des ITV einsetzbar sei.

Auch andere Autoren berichten über ähnliche Experimente (Yaremko et al. 2005), die klinische Anwendung dieses Konzepts ist allerdings noch nicht ausreichend erprobt.

In der vorliegenden Studie wird der mögliche Beitrag der FDG-PET zur Darstellung des ITV dadurch berücksichtigt, dass zusätzlich zum visuell oder mittels eines source/background Algorithmus FDG-basiert definierten Volumen nur ein im Wesentlichen zum Ausgleich der Repositionierung berechneter Sicherheitssaum zur PTV-Definition eingesetzt wird. Dieses Vorgehen wird unterstützt durch den Vergleich solchermaßen FDG-basiert definierter Volumina mit atemexpandierten CT-Volumina, der bei tumoralen und nodalen GTVs plausible Ergebnisse zeigte (Kremp et al. 2004; Nestle et al. 2005; Schaefer et al. 2005; Nestle et al. 2006).

Klinische Daten

Bisher wurde nur eine klinische Pilotstudie publiziert, in der systematisch eine FDG-PET-basierte Bestrahlung eingesetzt wurde (De Ruysscher et al. 2005)

Bei insgesamt 44 eingeschlossenen Patienten wurde eine hochdosierte PET-basierte Bestrahlung durchgeführt. Etwa die Hälfte der Patienten (n=24) erhielt eine begleitende Chemotherapie. In dieser Studie wurden die (ab 60 min p.i. akquirierten) PET-Daten visuell mit den Planungs-CTs koregistriert, d.h. es erfolgte keine elektronische Bildfusion. Der Primärtumor wurde visuell in der CT konturiert, um das Problem der Randunschärfe der FDG-Anreicherungen zu umgehen. Bei mediastinalem Lymphknotenbefall wurde die gesamte befallene Lymphknotenstation anatomisch konturiert.

Nach Therapie fand sich nach einem medianen Follow-up von 16 Monaten in 10 Fällen eine in-field-Progression und in einem Fall ein isoliertes out-field-Rezidiv in einem Lymphknoten, der prätherapeutisch sowohl in der CT als auch in der FDG-PET unauffällig war. Sieben Patienten erlitten eine isolierte Fernmetastasierung bei guter lokaler Kontrolle.

Somit gaben die Ergebnisse dieser kleinen Studie den Autoren in der Verfolgung des Konzepts der PET-basiert geplanten kurativen Strahlentherapie Recht. Die Studie zeigt eindrücklich, dass das therapeutische Problem viel eher in der Kontrolle des Primärtumors sowie dem Auftreten von Fernmetastasen liegt als im Auftreten einer Progression in möglicherweise mikroskopisch befallenen Lymphknoten.

2.2.4. Fragestellung und Begründung des geplanten Vorgehens

Die Fortschritte in der Diagnostik von NSCLC durch die Einführung der FDG-PET, insbesondere bezüglich der Ausbreitung dieser nach wie vor häufig lokal inkurablen Erkrankung im Mediastinum machen ein Umdenken bezüglich strahlentherapeutischer Zielvolumenkonzepte erforderlich. Aufgrund der dargelegten Datenlage will diese Studie prospektiv randomisiert überprüfen, ob eine FDG-PET-basiert geplante dosiseskalierte Strahlentherapie inoperabler NSCLC im Vergleich zu einer nach konventionellen Kriterien geplanten Bestrahlung für die behandelten Patienten zu einen Benefit bezüglich der lokalen Tumorkontrolle oder der Reduktion von Normalgewebsschäden führt.

Nach Maßgabe der dargelegten Literaturlage ist es vertretbar zu prüfen, ob zum Erreichen des Ziels einer wirksameren Dosis am Tumor im Rahmen einer kombinierten simultanen Radiochemotherapie hierbei auf die prophylaktische Bestrahlung nicht nachweisbar befallener Lymphknotenregionen verzichtet werden kann.

2.2.5. Begründung der Randomisierung

Da die FDG-PET nach internationalen Leitlinien als Standard-Verfahren im Staging von NSCLC empfohlen wird, ist ein Verzicht auf die FDG-PET für einen Teil der Patienten aus ethischen Gründen nicht vertretbar. Weiterhin wäre bei Verzicht auf die FDG-PET bei einem Teil der Patienten mit einem Staging-Bias zu rechnen, da in 20-30% mit unerwarteten durch die FDG-PET detektierten Fernmetastasen zu rechnen ist. Die Ergebnisse der Studie würden dann möglicherweise eher den bekannten Vorteil der FDG-PET im Staging reflektieren, als den Impact im Bereich der Bestrahlungsplanung. Somit wird bei allen Patienten eine FDG-PET durchgeführt. Da mit zunehmender Verbreitung der PET/CT automatisch in vielen Zentren eine Koregistrierung von PET- und CT-Daten erfolgt, wird zur Standardisierung der topographischen Information bei allen Patienten die koregistrierte PET-Information in die Bestrahlungsplanung integriert.

Die Frage, in welcher Form diese Integration optimal erfolgt, ist dagegen nicht geklärt, und Gegenstand dieser Studie. Es ist vor allem offen, ob unter FDG-basierter Planung die Inkaufnahme eines „Restrisikos“ der unerkannten (weil falsch FDG negativen) mediastinalen Metastasierung, bzw. eines unerkannten Tumorwachstums innerhalb einer Atelektase wirklich dadurch gerechtfertigt ist, dass durch höhere Bestrahlungsdosen eine bessere lokale Kontrolle erreicht werden kann.

In dieser Studie sollen randomisiert Daten erhoben werden, die klären, ob durch eine rein FDG-PET-gestützt geplante kleinvolumige Bestrahlung eine zumindest gleiche oder möglicherweise bessere lokale Kontrolle bei unveränderten oder geringeren Normalgewebs-Reaktionen erreicht werden kann. Die Studie verfolgt einen explanatorischen Ansatz und soll die Voraussetzung für eine größere mögliche Nachfolgestudie erbringen, welche zielführend (ITT Ansatz, Overall-Survival-Endpunkt, entsprechendes Follow up (FU) und entsprechende Fallzahl) den klinischen Nutzen und die Sicherheit der FDG-PET geplanten Strahlentherapie gegenüber dem status quo nachzuweisen sucht. Der explanatorische Ansatz beinhaltet, dass nach der primären Analyse der lokalen Kontrolle der sekundär nicht ausgeschlossenen Patienten unter den sekundären Zielen die infield und outfield-Rezidive gesondert betrachtet werden, sowie dass eine ITT-Analyse des rezidivfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens erfolgt (Ein- und Ausschlußkriterien S. 6.3.).

Somit wird die FDG-PET-basierte Strahlentherapie mit nach konventionellen Kriterien geplanten großvolumigen Zielvolumina (mit Einbeziehung eines Teiles evtl. vorliegender Atelektasen sowie begrenzter elektiver Bestrahlung nicht befallener mediastinaler Lymphknotenstationen) verglichen mit einer strikt auf die FDG-Anreicherung beschränkten kleinvolumigen Strahlentherapie, bei der auf die Einbeziehung FDG-negativer CT-Befunde und auf eine Bestrahlung FDG-negativer mediastinaler Lymphknotenstationen in das Zielvolumen verzichtet wird.

In beiden Studienarmen erfolgt unter Einhaltung der vorgegebenen Normalgewebslimitationen dieselbe Dosiseskalation für die Tumordosis. Somit kann sowohl die lokale Kontrolle, als auch die therapeutische Sicherheit des Verfahrens anhand der Rate von out-field Rezidiven und der Normalgewebstoxizität erfasst werden.

Es ist zu erwarten, daß die patho-anatomische Konfiguration des Tumors sowie der befallenen mediastinalen Lymphknoten bei einem Teil der geeigneten Patienten zwar eine PET-basiert geplante kleinvolumige Bestrahlung zulässt, wegen der höheren Belastung der Normalgewebe aber keine konventionell geplante Therapie unter Einschluß elektiver Lymphknotenstationen. Daher kann in diesen Fällen keine Randomisierung erfolgen. Die betroffenen Patienten können möglicherweise durch eine hochdosierte kleinvolumige FDG-PET-basierte Bestrahlung im Rahmen einer kombinierten Radio-Chemotherapie analog zum experimentellen Studienarm (Arm B) im Vergleich zu einer lediglich palliativen Therapie. profitieren

Daher sollen diese Patienten in einen Beobachtungsarm C aufgenommen und analog Studienarm B behandelt werden, die Daten bezüglich Behandlung und Verlauf im Kontrollarm der Studie (Arm C) sollen analog der randomisierten Polulation erfasst und ausgewertet werden.

2.2.6. Begründung der Nutzen-Risikoabwägung der Studientherapie

Die konformale 3-D-geplante simultane Radio-Chemotherapie stellt derzeit einen Standard bei der Behandlung inoperabler NSCLC-Patienten dar. Zunehmend werden auch IMRT-Techniken bei diesen Patienten eingesetzt. Die in diesem Protokoll geplante Optimierung der Bestrahlungsplanung hat das Ziel, durch die diagnostische Genauigkeit der FDG-PET innerhalb exakter definierten Zielvolumina höhere Bestrahlungsdosen im Bereich des makroskopischen Tumors zu erreichen. Die exaktere Eingrenzung der Zielvolumina hat zudem eine potentielle Senkung der Normalgewebstoxizität zur Folge. Das Risiko des geplanten Optimierungsschrittes liegt in der Reduktion der Bestrahlung von nicht als tumorbefallen erkannten Lymphknotenarealen im Mediastinum. Dieses Risiko wird innerhalb dieses Protokolls minimiert durch die technischen Vorgaben bei der PET-Akquisition, insbesondere bezüglich des Akquisitionszeitpunktes, die Ausdehnung der nodalen Zielvolumina auf die gesamten befallenen UICC-AJCC-Lymphknotenstationen, sowie den Einsatz dieser Planung nur im Rahmen einer kombinierten Radiochemotherapie.

Ein Nutzen für alle teilnehmenden Patienten besteht unter folgenden Aspekten: Es wird in jedem Fall eine FDG-PET durchgeführt, die international im Staging von Bronchialkarzinomen empfohlen wird, zu der aber in der Praxis nicht alle Patienten Zugang haben. Alle Studienpatienten erhalten eine international als Standard empfohlene kombinierte Radio-Chemotherapie. Weiterhin besteht die Chance, durch die in jedem Fall alle FDG-Anreicherungen einbeziehende Planung eine bessere lokale Tumorkontrolle zu erreichen. Da in beiden Studienarmen auf exzessive Bestrahlung nicht befallener Lymphknotenstationen verzichtet wird, besteht zudem für alle Patienten die Chance auf relativ geringe strahlenbedingte Nebenwirkungen.

Im experimentellen Studienarm B (rein FDG-PET-basierte Bestrahlungsplanung) sollen durch genauere Eingrenzung des Zielvolumens höhere Tumordosen, und dadurch eine bessere lokale Kontrolle im Vergleich zur Standard-Radiochemotherapie erreicht werden. Hierbei überwiegt nach unserer Einschätzung angesichts der nach Standardtherapie hohen Lokalrezidivrate der Nutzen der erhofften besseren lokalen Kontrolle das potentielle Risiko von Tumorrezidiven außerhalb des Zielvolumens.

2.2.7. Begründung der vorgesehenen Studiendauer

Bei Patienten mit inoperablen NSCLC ist mit einem medianen Überleben von 12-18 Monaten zu rechnen. In großen Studien ist bei initialen Ansprechraten von ca. 50% ein rezidivfreies Überleben von 50-60 % nach 6 Monaten berichtet worden (Saunders et al. 1999).

Zur Rekrutierung der geplanten Patientenzahl wird ein Zeitraum von 3,5 Jahren veranschlagt. Die minimale Nachbeobachtungszeit bis zum Studienabschluss beträgt 6 Monate, so dass sich ein Zeitraum der Rekrutierung und Nachbeobachtung von 4 Jahren ergibt. Inklusive einer halbjährigen Vorbereitungsphase und eines Auswertezeitraums von ebenfalls 6 Monaten wurde intial mit einer gesamten Studiendauer von 5 Jahren gerechnet.

Mit Stand Anfang 2013 zeigt sich, dass eine Verlängerung der Rekrutierungszeit erforderlich ist. Die aktuelle Schätzung ergibt eine Rekrutierungszeit bis Ende 2016.

2.2.8. Abschätzung der Übertragbarkeit der erwarteten Studienergebnisse auf die Praxis

Der in internationalen Leitlinien empfohlene Routine-Einsatz der FDG-PET bzw PET/CT im Staging von NSCLC ist in anderen Ländern der westlichen Welt bereits Realität. Diese Situation ist in näherer Zukunft auch in Deutschland zu erwarten. Bezüglich der Berücksichtigung von PET-Daten in der Bestrahlungsplanung ist bisher international weder eine Standardisierung der Methodik noch die Evaluation des klinischen Benefits erfolgt. Daher ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse dieser Studie einen großen Einfluss auf die zukünftige Praxis haben werden.

3. Studienziele

Es sollen im Rahmen einer FDG-PET-basiert geplanten dosiseskalierten Strahlentherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenen NSCLC prospektiv randomisiert die Verwendung von strikt FDG-PET-basiert geplanten kleinvolumigen Zielvolumina (Arm B) mit dem Einsatz von nach konventionellen Kriterien geplanten großvolumigen Zielvolumina (Arm A) verglichen werden.

Hierbei soll geprüft werden, ob bezüglich der lokalen Kontrolle zumindest Gleichheit zwischen den verschieden geplanten Behandlungen besteht, mit der Möglichkeit, auch eine Überlegenheit des rein FDG-PET-basiert geplanten Arms nachzuweisen. Zudem soll anhand der Normalgewebstoxizität ein eventuell diesbezüglich bestehender Vorteil der FDG-PET basierten Planung überprüft werden.

Schließlich soll bei Patienten, bei denen eine konventionell geplante kombinierte Radio-Chemotherapie nicht möglich ist, der Verlauf nach einer kleinvolumig geplanten Behandlung (analog Arm B) beobachtet werden.

3.1. Primäres Studienziel

Evaluierung der Zeit bis zur lokoregionären Progression nach einer FDG-PET-basiert geplanten dosiseskalierten Strahlentherapie (alle nicht sekundär ausgeschlossenen Patienten; vgl. 6.3.): Vergleich von kleinvolumigen strikt FDG-PET-basierten gegenüber großvolumigen nach konventionellen Kriterien geplanten Zielvolumina.

3.2. Sekundäre Studienziele

- Ermittlung und Vergleich der Normalgewebstoxizität bzw. Sicherheit (CTC; RTOG/EORTC)
- Ermittlung des Gesamtüberlebens für den gesamten Beobachtungszeitraum für alle primär eingeschlossenen, alle randomisierten und alle nicht sekundär ausgeschlossenen Patienten (vgl. 6.3.).
- Ermittlung und Vergleich des lokal und distant progressionsfreien Überlebens für alle randomisierten Patienten (intention-to-treat), Ermittlung und Vergleich des lokal und distant progressionsfreien Überlebens der nicht sekundär ausgeschlossenen Population (vgl. 6.3.).
- Vergleich beider Studienarme bzgl. des lokal innerhalb des Strahlenfeldes progressionsfreien Überlebens (alle nicht sekundär ausgeschlossenen Patienten; in-field Progression; Tod gilt hier als Zensierung). Ermittlung der Rate der mediastinalen Rezidive außerhalb des Strahlenfeldes (Analyse entsprechend wie bei in-field Progression; Tod und in-field Progression gilt hier als Zensierung).
- Vergleich bezüglich der durch die Dosiseskalation erreichbaren Referenzdosis im PTV.
- Vergleich der Größe der bestrahlten PTV-Volumina als Qualitäts-Parameter.
- Vergleich der Normalgewebstoxizität und der Rate der Outfield-Rezidive sowie aller weiteren Endpunkte bei Patienten, bei denen eine konventionell geplante kombinierte Radio-Chemotherapie nicht möglich ist, die aber einer kleinvolumig geplanten Behandlung unterzogen wurden (Beobachtungsarm C), mit den randomisierten Kollektiven (Arm A bzw. Arm B).

3.3. Wissenschaftliches Begleitprogramm

Im Rahmen des wissenschaftlichen Begleitprogramms soll im Rahmen einer Rezidivanalyse erforscht werden, inwieweit sich die inzidentelle Bestrahlung von Lymphknotenregionen außerhalb des PTV auf die lokale Tumorkontrolle auswirkt.

Weiterhin soll im Rahmen eines wissenschaftlichen Begleitprojektes evaluiert werden, inwieweit eine weitergehende Qualitätskontrolle (Quality Assurance (QA)) bezüglich Konturierung und Planung sinnvoll ist.

Weitere Begleitprojekte, insbesondere auch unter Federführung der teilnehmenden Zentren sind willkommen.

4. Studiendesign / Studienorganisation

Es handelt sich um eine multizentrische offene prospektive randomisierte zweiarmige Therapieoptimierungsstudie mit einem zusätzlichen Beobachtungsarm (Arm C).

Insgesamt ist die Randomisierung von insgesamt 394 Patienten innerhalb von ca. 3,5 Jahren vorgesehen.

Nach ersten Daten der Homburger Pilotstudie ist aufgrund Nichteinhaltbarkeit der Normalgewebsrestriktionen mit einem gewissen Anteil von Studienausschlüssen (vgl. 6.3) bei ansonsten für die Studie geeigneten Patienten zu rechnen.

Die betroffenen Patienten profitieren jedoch möglicherweise von einem Vorgehen analog zu dem experimentellen Studienarm (Arm B der Studie: Hochdosierte kleinvolumige FDG-PET-basierte Bestrahlung im Rahmen einer kombinierten Radio-Chemotherapie) mehr als von einer alleinigen Chemotherapie bzw. einer palliativen Therapie. Daher werden deren Daten bezüglich Therapie und Verlauf in einem Beobachtungsarm der Studie (Arm C) analog der randomisierten Population erfasst und ausgewertet.

Sekundär nach Randomisierung ausgeschlossene Patienten werden nach Entscheidung des jeweiligen Zentrums behandelt, studiengemäß nachbeobachtet und im eCRF dokumentiert. Diese Daten gehen in die Überlebensanalyse (intention to treat) ein.

Geplant ist eine Überprüfung der Rekrutierung, der Patientensicherheit 1 und 2 Jahre nach Randomisierung des ersten Patienten sowie studienbegleitend der Datenqualität im Rahmen des Monitoring.

5. Teilnehmende Prüfer/Prüfzentren

Die teilnehmenden Zentren müssen folgende Bedingungen erfüllen:

Nuklearmedizin:

- Durchführung von FDG-PET bzw. PET/CT Untersuchungen in Bestrahlungsposition. Das PET-System muss mit einer Möglichkeit zur Laser-Positionierung ausgestattet sein, sowie mit strahlentherapeutischen Lagerungshilfen, die baugleich mit denen der kooperierenden strahlentherapeutischen Abteilung sein müssen. Weiterhin ist die Photodokumentation der Patientenlagerung sicherzustellen.
- Elektronische Koregistrierung von PET- und CT-Daten und elektronische Weiterleitung an das Planungs-System der Strahlentherapie.
- Vor Beginn der Patientenrekrutierung müssen die Zentren die Studienleitung über den institutionellen PET-Technik Standard in Form einer studienspezifischen Aktennotiz „PET-Technik“ per Fax (0761-270-95110) oder E-mail (petplan@uniklinik-freiburg.de) informiert haben (s. 8.2.). Diese Aktennotiz wird im ISF abgelegt. Eventuelle Änderungen dieses Standards während des Verlaufs der Studie müssen ebenfalls als Aktennotiz festgehalten, der Studienleitung kommuniziert und im ISF abgelegt werden.

Strahlentherapie (+ ggf. Pneumologie):

- Elektronische Integration von PET-Daten in das Planungs-System
- Konformale, dreidimensionale Bestrahlungsplanung (3-D-CRT und/oder IMRT) nach ICRU-Vorgaben sowie leitliniengerechte Simulation und Verifikation.
- Nachsorge einschließlich Durchführung bzw. Veranlassung der vorgesehenen apparativen Untersuchungen.
- Chemotherapie: Die Zentren müssen die Studienleitung vor Beginn der Patientenrekrutierung über den institutionellen Chemotherapie-Standard einschließlich der erforderlichen Vor- und Kontrolluntersuchungen in Form einer studienspezifischen Aktennotiz „Chemotherapie“ per Fax (0761-270-95110) oder E-mail (petplan@uniklinik-freiburg.de) informiert haben (s. 8.1.). Diese Aktennotiz wird im ISF abgelegt. Eventuelle Änderungen dieses Standards während des Verlaufs der Studie müssen ebenfalls als Aktennotiz festgehalten, der Studienleitung kommuniziert und im ISF abgelegt werden. Die Überprüfung der Einhaltung des institutionellen Standards obliegt dem Monitoring.

Organisation:

Die Zentren sollten in der Lage sein, mindestens 5 Patienten pro Jahr in diese Studie einzubringen.

Beide Abteilungen müssen organisatorisch, räumlich und personell zur Koordination der für diese Studie erforderlichen Abläufe in der Lage sein, Diagnostik und Therapie auf Facharztniveau anbieten, und jeweils bereit und technisch in der Lage sein, sich an die Vorgaben dieses Protokolls zu halten.

Insbesondere die studienspezifischen Vorgaben bezüglich der Umsetzung der Vorgaben für die Integration der PET-Daten in die Bestrahlungsplanung sind einzuhalten, dies wird, wie auch die Einhaltung der physikalischen Qualitätskontrolle durch die Arbeitsgruppe Physik für jedes Zentrum vor Beginn der Patientenrekrutierung sowie regelmäßig im Verlauf der Studie überprüft.

Regelmäßige Qualitätskontrollen der Datenkette vom PET-Gerät bis in das Bestrahlungsplanungssystem sind durchzuführen. Hierzu dienen regelmäßige Phantommessungen an PET- und CT-System, die nach den Vorgaben der Arbeitsgruppe Physik durchzuführen und in Zusammenarbeit mit ihr auszuwerten sind.

Das Zentrum muss am im Rahmen dieser Studie durchgeführten Monitoringverfahren teilnehmen. Die Prüfer sind verpflichtet, autorisierten Dritten Einsicht in die Patientenakten und andere Quelldaten zu gewährleisten. Dazu zählen Monitore, Auditoren, sowie Mitarbeiter der Überwachungsbehörden. Diese Personen sind zur Verschwiegenheit verpflichtet.

Die Studienteilnahme ist gebunden an ein positives Votum der für das jeweilige Zentrum zuständigen Ethikkommission.

Detaillierte Aufstellung der Studienzentren: Die Liste der Studienzentren mit Ansprechpartnern ist im Passwort-geschützeten PET-Plan Bereich der Homepage der AG NUK RT verfügbar.

6. Auswahl der Patienten

6.1. Einschlusskriterien

- Aufklärung durch einen Prüfarzt des teilnehmenden Zentrums unter Verwendung des studienspezifischen Aufklärungsbogens „Patienteninformation und Einwilligungserklärung“ (Pat-Info, s. Anhang 3) und schriftliche Einwilligung des Patienten zur Teilnahme an der PET-Plan Studie.
- Histologisch gesichertes, durch Bildgebung erfassbares NSCLC
- NSCLC Stadium II-III, nach interdisziplinärem Konsens keine Resektion geplant oder Ablehnung einer Operation durch den Patienten
- Komplettes Staging (inkl. kraniale CT/MRT) < 6 Wochen vor Einwilligung
- ECOG < 3, bzw. Karnofsky-Index >60%
- Alter > 18 Jahre
- FEV1 > 1,0 l oder > 35% Sollwert
- Bestrahlungsplanung nach Vorgaben dieses Protokolls (Arm A, mind. 60 Gy) möglich.
- Patient ist nach institutionellem Standard chemotherapiefähig (s.u.)

6.2. Ausschlusskriterien

- Neuroendokrine Tumoren, reine Bronchoalveolarzell-Ca.
- Pancoasttumor
- Fernmetastasierung, supraclavikuläre LK-Filiae
- Maligner Pleuraerguss oder Perikarderguss
- Akute obere Einflussstauung
- Z.n. pulmonaler Tumorresektion wegen des aktuellen Tumors
- Laufende Teilnahme an einer anderen klinischen Therapiestudie
- Cytostatische Chemotherapie oder medikamentöse „Targeted Therapy“ wegen des NSCLC vor Studieneinschluss
- Induktions-Chemotherapie

- Erstdiagnose eines Zweit-Malignom (außer Basaliom) < 2 Jahre vor Diagnose des NSCLC oder Persistenz bzw. Progress eines vorher diagnostizierten Malignoms
- Schwangerschaft (bei gebärfähigen Frauen ausgeschlossen durch ß-HCG Bestimmung), Stillzeit
- Kriterien, die gegen die Applikation einer begleitenden Chemotherapie nach Standard der Klinik sprechen (s. Absatz 8.1.)
- Herzinsuffizienz NYHA III/IV

FDG-PET bezogene Ausschlusskriterien:

- Detektion von Fernmetastasen oder eines Zweitmalignoms
- Downstaging / Änderung des Therapiekonzepts
- Floride broncho-pulmonale Infektionen mit mediastinaler Lymphknotenbeteiligung zum Zeitpunkt der FDG-PET
- Floride entzündliche Veränderung mediastinaler Lymphknoten durch Pneumokoniose, Sarkoidose oder Tuberkulose
- FDG-PET-Akquisition nicht unter Bestrahlungsplanungsbedingungen
- PET/CT Koregistrierung entspricht nicht den Qualitätsanforderungen dieses Protokolls

Zuteilung Beobachtungsarm:

- Bei technischer Unmöglichkeit der Planung gemäß den Vorgaben dieses Protokolls (Einhaltung von Normalgewebsrestriktionen bei Planung nach Studienarm A in der niedrigsten Dosisstufe (GRD 60 Gy) nicht möglich) erfolgt keine Randomisierung. In diesem Fall erfolgt eine Zuteilung in den Beobachtungsarm (Arm C) mit Behandlung analog Arm B.

Studienausschluss nach Randomisierung/Zuteilung Beobachtungsarm:

- Unerwartetes Auftreten von Kontraindikationen gegen den institutionellen Chemotherapie-Standard in der Planungsphase
- Nichterfüllen eines oder mehrerer Einschluss- bzw. Auftreten eines Ausschlusskriteriums nach Randomisierung

6.3. Studienabbruch für Patienten

Folgende Gründe können zu einem Abbruch der studiengemäßen Therapie eines Patienten führen:

- Schwere Protokollverletzung
- Non-Compliance des Patienten
- Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis bzw. schwerwiegende Toxizität
- Wunsch des Patienten
- Entscheidung des behandelnden Arztes
- Nichterfüllen eines oder mehrerer Einschluss- bzw. Auftreten eines Ausschlusskriteriums unter Therapie
- Abbruch der Gesamtstudie

Der Grund für den Studienabbruch muss schriftlich im eCRF Abschluss dokumentiert werden. Auch nach Abbruch der Therapie sind die betroffenen Patienten weiter im eCRF zu dokumentieren.

7. Aufnahme und Registrierung

Bei Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien sowie nach Durchführung der Planungs- FDG-PET und –CT bzw. -PET/CT in Bestrahlungsposition und Bestrahlungsplanung nach Studienarm A können Patienten im elektronischen Dateneingabesystem dieser Studie, dem eCRF (electronic Case Report Form) gemeldet werden.

Als Planungs-PET bzw. PET/CT kann auch eine Staging-Untersuchung verwendet werden, sofern die gesamte oder der relevante Teil (Thorax) der Akquisition unter Bestrahlungsplanungsbedingungen erfolgt ist.

Der zuständige Biometriker und die Studienleitung werden automatisch vom eCRF-System per E-mail über neu in die Studie eingebrachte und zur Randomisierung anstehende Patienten informiert. Bei Kriterien, die gegen eine Studienteilnahme eines Patienten sprechen, behält sich die Studienleitung vor, den Einschlussprozess durch Kontaktaufnahme mit dem Studienzentrum und/oder mit dem zuständigen Biometriker zu unterbrechen.

Die Patientendaten werden in pseudonymisierter Form im eCRF gespeichert. Bei Ersteingabe in den eCRF wird die Patienten-Identifikations-Nummer (Pat-ID) (siehe 18.3) vergeben.

In einem separaten eCRF-Completion-Manual werden genaue Erläuterungen bezüglich des Aufbaus des eCRF, der im eCRF zu dokumentierenden Patientendaten und den hinterlegten Abläufen (z.B. automatisierte E-Mail und Fax-Generierung) gegeben.

7.1. Randomisierung Arm A/B, Zuteilung Arm C

Nach Information des zuständigen Biometrikers über einen zur Randomisierung anstehenden Patienten wird innerhalb von 3 Arbeitstagen die Randomisierung in Arm A (konventionelle Zielvolumina) oder Arm B (rein PET-basierte Zielvolumina) durchgeführt. Hierzu wird eine Block-Randomisierung mit einer Stratifizierung nach UICC-Stadium und Zentren verwendet. Im Fall einer nicht vorhandenen Planbarkeit nach Studienarm A wird der betroffene Patient in den Kontrollarm C der Studie aufgenommen. Diese Patienten werden analog Studienarm B behandelt.

Das Randomisierungsergebnis bzw. die Zuteilung zu Studienarm C teilt der zuständige Biometriker dem betreffenden Zentrum durch Ergänzung des eCRF: Randomisierung mit. Zusätzlich wird das Zentrum durch ein automatisch im eCRF generiertes Fax benachrichtigt.

Nach der Randomisierung erfolgt die Planungs-Phase.

8. Behandlungsplan

8.1. Medikamentöse Therapie, Chemotherapie

Die medikamentöse Tumor-Therapie ist nicht Gegenstand dieses Protokolls. Die kombinierte platinhaltige Radiochemotherapie des inoperablen NSCLC im Stadium III ist aber seit mehr als einem Jahrzehnt als Standard etabliert und hat nachweislich ein höheres Potenzial zur Senkung des progressionfreien sowie des Gesamtüberlebens als die alleinige Radiotherapie. In Anbetracht dieser bereits im Absatz 2.2.2. dargelegten Literaturlage soll die Strahlentherapie im Rahmen einer simultanen Radio-Chemotherapie erfolgen. Das hierfür eingesetzte Chemotherapie-Regime sollte, auch nach den Vorgaben der kurz vor der Veröffentlichung stehenden S3-Leitlinie (Sitter et al. 2001), Platin-haltig sein und ein weiteres Chemotherapeutikum, vorzugsweise Vinorelbine oder Etoposid enthalten. Im Rahmen dieser Studie sollte wegen der besseren Effektivität Cisplatin und wegen des günstigeren Toxizitätsprofils Vinorelbine bevorzugt werden. Eine Erhaltungs-Chemotherapie oder eine „Targeted-Therapie“ nach Ende der Strahlentherapie ist möglich.

Gemcitabine wurde in Arm B der CALGB 30105 – Studie als alleinige simultane Substanz (nach vorangehender Induktionschemotherapie mit Carboplatin und Gemcitabine) im Zusammenhang mit einer dosiseskalierten Radiatio bis 74 Gy beim lokal fortgeschrittenen NSCLC eingesetzt (Socinski et al. 2008). Die Dosierung betrug 35 mg/m² zweimal wöchentlich. Dieser Arm musste vorzeitig abgebrochen werden, nachdem 3 letale Verläufe einer Pneumonitis (13%) und in weiteren 26% Grad 3 oder 4 – Pneumonitiden beobachtet wurden.

Vor dem Hintergrund dieser vorläufigen Ergebnisse zum Einsatz von Gemcitabine simultan zur dosiseskalierten Radiatio darf diese Substanz in der vorliegenden Studie nicht verwendet werden.

Es ist unbedingt zu beachten, dass die Gabe einer Induktionschemotherapie oder „Targeted-Therapie“ vor Beginn der kombinierten Radiochemotherapie ein Ausschlusskriterium darstellt.

Insbesondere wegen der geringeren Toxizität sollten im Rahmen dieser Studie Kombinationen von Platin und Vinorelbine verwendet werden. Hierbei empfehlen sich die folgenden international in großen Studien evaluierten Applikationsschemata:

1. (Vokes et al. 2002)

Zyklus 1: Cisplatin 80 mg/m² i.v. Tag 1 & Vinorelbin 15 mg/m^2 i.v. Tag 1 + 8
Zyklus 2: Cisplatin 80 mg/m² i.v. Tag 22 & Vinorelbin 15 mg/m^2 i.v. Tag 22 + 29

2. (Semrau et al. 2008)

Zyklus 1: Cisplatin 20 mg/m² i.v. Tag 1-5 & Vinorelbin 12,5 mg/m^2 i.v. Tag 1 + 8 +15
Zyklus 2: Cisplatin 20 mg/m² i.v. Tag 29-33 & Vinorelbin 12,5 mg/m^2 i.v. Tag 29 + 36 + 43

3. (Semrau et al. 2008)

Zyklus 1: Carboplatin AUC1 i.v. Tag 1-5 & Vinorelbin 12,5 mg/m^2 i.v. Tag 1 + 8 + 15
Zyklus 2: Carboplatin AUC1 i.v. Tag 29-33 & Vinorelbin 12,5 mg/m^2 i.v. Tag 29 + 36 + 43

4. (Albain et al. 2002)

Zyklus 1: Cisplatin 50 mg/m^2 i.v. Tag 1 + 8 & Etoposid 50 mg/m^2 i.v. Tag 1-5
Zyklus 2: Cisplatin 50 mg/m^2 i.v. Tag 29 + 36 & Etoposid 50 mg/m^2 i.v. Tag 29-33

5. (Fournel et al. 2005)

Zyklus 1: Cisplatin 20 mg/m² i.v. Tag 1-5 & Etoposid 50 mg/m² Tag 1-5
Zyklus 2: Cisplatin 20 mg/m² i.v. Tag 29-33 & Etoposid 50 mg/m² Tag 29-33

Zentrums-spezifische Abweichungen in der Applikationsform der Chemotherapeutika sind möglich, sollten jedoch zu Beginn der Studienteilnahme mit der Studienleitung abgesprochen werden und müssen als Aktennotiz (s.u. und Abschnitt 5) festgehalten werden.

Jedes Studienzentrum dokumentiert vor Beginn der Patientenrekrutierung in Form einer Aktennotiz „Chemotherapie“ den institutionellen Chemotherapie-Standard einschließlich der zugehörigen Kriterien für die Chemotherapiefähigkeit der Patienten, sowie der notwendigen Kontrolluntersuchungen unter Therapie. Aus gutem Grund ist eine Änderung des institutionellen Standards im Verlauf der Studie möglich. Solche Änderungen müssen ebenfalls in Form einer ergänzenden Aktennotiz dokumentiert, im ISF abgelegt und an die Studienleitung kommuniziert werden. Auch bei einzelnen Patienten ist, z.B. wegen limitierender Begleiterkrankungen (z.B. Niereninsuffizienz) ein im Einzelfall zu begründendes Abweichen vom institutionellen Standard möglich. Bei spezifischen Kontraindikationen gegen Cisplatin, insbesondere renalen oder kardialen Limitierungen, sollte die Option der Gabe von Carboplatin geprüft werden, ehe ganz auf die simultane Chemotherapie verzichtet wird. Wenn entgegen der initialen Einschätzung während der Planungs-Phase entschieden wird, dass keine simultane Radio-Chemotherapie gegeben werden kann, führt dies zum sekundären Ausschluss des Patienten.

Die jeweils durchgeführte Chemotherapie wird auf dem eCRF Chemotherapie dokumentiert.

8.2. Strahlentherapie (inklusive FDG-PET zur Therapieplanung)

8.2.1. Vorgaben für die FDG-PET zur Bestrahlungsplanung

Um die Gleichheit der Ausgangsbedingungen bezüglich der diagnostischen Aussage der FDG-PET zu erhalten, wird bei allen eingeschlossenen Patienten eine FDG-PET Untersuchung durchgeführt und mit der Planungs-CT koregistriert.

Die Planungs-PET bzw. PET/CT erfolgt unabhängig davon, ob der Patient im Rahmen der Vordiagnostik bereits mittels FDG-PET untersucht wurde. Zur Vermeidung von Doppeluntersuchungen soll angestrebt werden, bereits Staging-PET-Untersuchungen zur Bestrahlungsplanung zu verwenden. In jedem Fall ist aber eine PET-Akquisition unter Bestrahlungsplanungsbedingungen sowie eine zeitnahe Durchführung der Planungs-CT sowie der Bestrahlungsplanung erforderlich. Die Bestrahlung muss spätestens 3 Wochen nach der zur Bestrahlungsplanung verwendeten FDG-PET Untersuchung beginnen. Eine FDG-PET-Akquisition ohne strahlentherapeutische Lagerungshilfe darf nicht zur Bestrahlungsplanung herangezogen werden. In fraglichen Einzelfällen empfiehlt sich die Kontaktaufnahme mit der Studienleitung.

In jedem Fall wird eine Ganzkörper-PET bzw. PET/CT akquiriert. Je nach Untersuchungsprotokoll und eingesetztem PET-Scanner ist es möglich, entweder die gesamte Akquistion in Bestrahlungsposition durchzuführen, oder im Anschluss an die Ganzkörper-Akquisition zusätzlich den Thorax in

Bestrahlungsposition zu messen. In jedem Fall soll der Beginn der Akquisition der für die Bestrahlungsplanung relevanten Bettpositionen ab 90 min p.i. erfolgen.

Die diagnostische Ganzkörper-PET-Akquisition erfolgt beginnend ≥60 min nach i.v. Applikation der diagnostischen Referenzaktivität F-18-Fluoro-Desoxyglucose am nüchternen Patienten (BZ < 150 mg/dl).

Die PET-Daten werden schwächungskorrigiert und unter Verwendung von iterativen Algorithmen nach einem vom jeweiligen Zentrum zu Beginn der Studie festgelegten Standard (Aktennotiz PET-Technik, s. Abschnitt 5) rekonstruiert. Bei Änderung des Rekonstruktionsverfahrens im Laufe der Studie muss dies ebenfalls als Aktennotiz dokumentiert werden. Bei Verwendung einer automatischen oder halbautomatischen Konturierung der FDG-Anreicherung muss diese mittels Phantommessungen kalibriert werden.

Die PET- bzw. PET/CT Akquisition zur Bestrahlungsplanung erfolgt in Bestrahlungsposition. Bei Durchführung einer PET/CT-Untersuchung ist darauf zu achten, dass das bei der CT verwendete Atemprotokoll dem der Strahlentherapieplanung entspricht. Die reproduzierbare Lagerung des Patienten in Bestrahlungsposition erfolgt auf der strahlentherapeutischen Lagerungshilfe, die baugleich mit dem in der Strahlentherapie verwendeten System sein muss. Auch die Tischplatte (flach) muss an Strahlentherapiebedingungen angepasst werden. Die korrekte Repositionierung wird sichergestellt durch Lasermarkierung und Photodokumentation. Es muss organisatorisch gewährleistet sein, dass die Informationen über die primär erfolgte Lagerung zu Beginn der jeweils nachfolgenden Untersuchung (PET oder Planungs-CT) zu Verfügung stehen.

Am Ende der Akquisition der PET Daten zur Bestrahlungsplanung erfolgt eine visuelle Kontrolle der Lagerung des Patienten (Laser, Photo). Bei größeren Abweichungen wird die Lagerung bei Ende der Untersuchung durch eine erneute Photo-Dokumentation festgehalten. Falls eine grob abweichende Lagerung größere Probleme bei der Koregistrierung erwarten lassen, wird die Akquisition ggf. nach Lagerungskorrektur wiederholt.

Der Befund der Planungs-FDG-PET bzw. PET/CT wird schriftlich dokumentiert. Hierbei wird der SUVmax des Primärtumors angegeben, und zur CT (Planungs-CT und/oder diagnostische CT) divergente intrapulmonale Befunde (z.B. umschriebene FDG-Anreicherung in größerer Atelektase) beschrieben. Bezüglich des Lymphknotenbefalls werden einzeln alle als befallen gewerteten Lymphknoten quantitativ (SUVmax) erfasst, und Ihre Lage bezüglich der AJCC-Lymphknotenstationen, sowie die Kon- oder Divergenz des diagnostizierten Befalls zum computertomographischen Befund benannt.

Da die Einschätzung der mediastinalen Lymphknotenstationen bezüglich Tumorbefall sowie die Zuordnung der befallenen Lymphknoten zu den anatomisch definierten Lymphknotenregionen sich wesentlich auf die Zielvolumendefinition auswirkt, unterliegen diese beiden Aspekte einem zentralen Review, dieses wird im Absatz 8.2.2. Referenzbegutachtung erläutert.

8.2.2. Planungs-CT, Koregistrierung, Referenzbegutachtung

Planungs-CT

Zeitnah zur Planungs-PET (optimal: am gleichen Tag; angestrebt: innerhalb von 2-3 Arbeitstagen, obligat: innerhalb einer Woche) oder im Rahmen der PET/CT wird eine Bestrahlungs-Planungs-CT in Flachatmung durchgeführt. Das abgebildete Volumen umfasst nach cranial die Supraclavicularregion und nach caudal die Lungenuntergrenze. Eine Kontrastmittelgabe nach Standard der jeweiligen Klinik ist möglich. Da das Vorliegen einer diagnostischen CT vorausgesetzt wird, ist diese aber nicht in jedem Fall erforderlich. Auch eine im Rahmen einer PET/CT-Untersuchung unter Bestrahlungsplanungsbedingungen akquirierte CT kann als Planungs-CT verwendet werden. Minimalanforderungen an die Schichtdicke sind 5 mm (optimal 3 mm) im Lungenfenster, zwingend ist die Durchführung der CT in reproduzierbarer Lagerung unter Bestrahlungsbedingungen in Flachatmung. Bei Verfügbarkeit kann auch die Atemmittellage-Sequenz einer 4D-CT verwendet werden.

Koregistrierung

Die zur Bestrahlungsplanung akquirierten PET- bzw. PET/CT -Daten werden sobald möglich mittels einer geeigneten Software, ggf. nach Transfer an das Planungs-System, mit der Planungs-CT koregistriert. Hierbei erfolgt eine Kontrolle der Güte der Koregistrierung. Es wird die Position der folgenden anatomischen Landmarken in beiden Modalitäten verglichen: Carina tracheae, Lungenspitzen, Zwerchfell, Myokard, Wirbelsäule, Sternum.

Bei Abweichungen über 1 cm bezüglich einer der genannten Landmarken wird folgendermaßen vorgegangen: Liegt die abweichende Landmarke näher als 7 cm an einer zu bestrahlenden pathologischen FDG-Anreicherung, wird die Koregistrierung optimiert. Wenn dies nicht zu einem besseren Ergebnis führt, wird bei Abweichungen < 2 cm ein entsprechend größerer Sicherheitssaum bei der Planung des PTV verwendet. Bei größeren Abweichungen wird die Untersuchung wiederholt oder der Patient aus der Studie ausgeschlossen. Die Überprüfung der Koregistrierung ist sowohl beim Einsatz getrennter PET- und CT-Geräte, als auch beim Einsatz eines PET/CT-Systems erforderlich.

Die koregistrierten Daten werden nach Prüfung der Koregistrierung in den Planungsvorgang eingebracht und gleichzeitig der Referenzbegutachtung zugänglich gemacht (s.u.).

Referenzbegutachtung

Die Referenzbegutachtung hinsichtlich der Zuordnung der positiven mediastinalen Lymphknoten zu den UICC/AJCC-Lymphknotenstationen und der Qualität der Koregistrierung wird im Rahmen der QA (Quality Assurance) der PET-Plan-Studie durch ein aus erfahrenen Nuklearmedizinern zusammengesetztes Panel durchgeführt.

Auf den CT-Thorax- und FDG-PET-eCRF-Seiten können die pseudonymisierten DICOM-Bilddaten der FDG-PET-Untersuchung als PET/CT Daten oder koregistriert mit den Bilddaten der Planungs-CT über einen Upload dem Experten–Panel zur Referenzbegutachtung übermittelt werden. Es wird, ggf. in Rücksprache mit dem Studienzentrum, ein Referenzbefund erstellt, der sich an den gemeinsam im Experten-Panel erarbeiteten Befundungskriterien orientiert (verfügbar im Passwort-geschützen PET-Plan-Bereich der homepage der AG NUK RT) und an das Zentrum übermittelt. Abweichungen vom Panel-Befund müssen im eCRF begründet bzw. dokumentiert werden. Letztlich liegt die Verantwortung für die Interpretation des PET-Befundes und die Zielvolumendefinition bei den behandelnden Ärzten.

Die Referenzbegutachtung sollte innerhalb von 3 (bzw. 5 bei Drittbegutachtung) Arbeitstagen abgeschlossen sein.

8.2.3. Vorgaben für die Strahlentherapieplanung; Normalgewebsrestriktionen

Es wird im Rahmen einer 3-D-CRT oder -IMRT, unabhängig vom Studienarm die unter Einhaltung der Normalgewebsrestriktionen höchste mögliche Gesamtreferenzdosis (GRD) zwischen minimal 60 Gy und maximal 74 Gy gegeben. Die Einzelreferenzdosis (ERD) beträgt 2 Gy.

Der Gesamtbehandlungszeitraum soll die für die Applikation von 10 Gy/Woche insgesamt erforderliche Zeit nicht überschreiten. Daher werden beim Auftreten von Bestrahlungspausen, z.B. durch Feiertage oder Geräteausfall bei üblicherweise täglicher Bestrahlung an 5 Tagen pro Woche die zusätzlichen Fraktionen innerhalb des vorgesehenen Gesamtbehandlungszeitraumes gleichmäßig verteilt gegeben. Dies kann z.B. durch zusätzliche Fraktionen an einem Wochentag (mit > 6 h Abstand von der anderen an diesem Tag applizierten Fraktion), oder durch Bestrahlungen am Wochenende realisiert werden.

Arm A: Die sowohl makroskopisch in der CT als auch in der FDG-PET unauffälligen elektiven Lymphknotenstationen (elektives Volumen, s.u.) werden mit einer GRD von 50 Gy innerhalb von 5 Wochen bestrahlt, für den Rest des PTV gilt o.g. GRD.

Arm B: Es wird während der gesamten Bestrahlungszeit das initial definierte Zielvolumen mit o.g. GRD bestrahlt, eine Zielvolumenverkleinerung im Sinne eines Boostes ist nicht vorgesehen.

Zugelassene Normalgewebsbelastungen:

- Lunge: Beide Lungen werden vollständig konturiert, das Volumen „Gesamtlunge“ enthält weder das GTV noch atelektatische Lungenabschnitte
  V20 (Volumen, das eine Dosis von > 20 Gy erhält):
  <35% der gesamten Lunge
  gleichzeitig: mittlere Lungendosis (MLD) ≤ 20 Gy.
  Beide Restriktionen müssen eingehalten werden!

- Ösophagus: der Ösophagus wird vom Cricoid bis zum Eintritt in den Magen vollständig konturiert.
  V55 (Volumen, das eine Dosis von > 55 Gy erhält):
  < 30% des gesamten Ösophagus
  oder mittlere Dosis ≤ 34 Gy

(Es dürfen nicht beide Grenzwerte überschritten werden!
Die Überschreitung eines Grenzwerts ist in Ausnahmefällen erlaubt, wenn andernfalls eine kritische Zielvolumen-Kompromittierung resultieren würde.)

- Myelon: maximale Punktdosis ≤ 48 Gy
  Bei Vorliegen eines steilen Dosigradienten in direkter Nachbarschaft zum Spinalkanal kann institutsabhängig eine niedrigere Grenzdosis (z.B. 45 Gy) berücksichtigt werden

- Herz: so niedrig wie möglich,
  V40 (Volumen, das eine Dosis von > 40 Gy erhält): ≤50%

- Leber: so niedrig wie möglich, V35 (Volumen, das eine Dosis von > 35 Gy erhält): <33 % der gesamten Leber
  Eine Konturierung der Leber ist nur erforderlich, wenn sie in Nachbarschaft zum PTV liegt und nach Einschätzung des verantwortlichen Strahlentherapeuten relevante Leberdosen zu erwarten sind.
  In diesen Fällen ist die Leber komplett durch die Planungs-CT abzubilden.

Es erfolgt eine konformale 3-D- bzw. IMRT-Planung unter Verwendung einer erweiterten Berücksichtigung der Sekundärelektronenstreuung (z.B. collapsed-cone), Feldanordnungen werden nicht vorgegeben.

Dosisspezifikation: ICRU 50, Referenzpunkt an repräsentativer Stelle des Zielvolumens, die 90%-Isodose umschließt das PTV. Zielstellung nach ICRU: Minimaldosis im ZV 95%, Maximaldosis 107%.

Im Bestrahlungsplan werden dokumentiert: Maximale / minimale Dosis im PTV, V20 und V25 bezüglich der Gesamtlunge, mean lung dose (mittlere Lungendosis), V55 bezüglich des Ösophagus, Maximaldosen an Ösophagus, Myelon und Myocard, Dosis-Volumen-Histogramme aller genannter Normalgewebe sowie der Zielvolumina.

Für jeden Patienten wird der bestrahlte Plan pseudonymisiert als Hardcopy ausgegeben und für das Monitoring sowie die Qualitätskontrolle im Rahmen der Studientreffen in einem gesonderten Ordner (ISF Bestrahlungspläne) im Zentrum abgelegt. Diese Dokumentation enthält mindestens die Dosis/Feldspezifikationen, die (ggf. summierten) DVHs bezüglich der o.g. Volumina, axiale Abbildungen der Dosisverteilung im Isozentrum sowie in der Nachbarschaft des cranialen und caudalen Zielvolumen-Endes, sowie Abbildungen der Dosisverteilung in sagittaler und coronarer Ebene im Isozentrum. Bei 3-D-konformaler Planung werden zudem alle Felder als DRRs ausgegeben.

Weiterhin sollten alle, auch die nicht zum GTV gehörenden mediastinalen UICC/AJCC-Lymphknotenstationen (s. Karte im Anhang) einzeln konturiert werden. Diese Konturierung ist optional, kann ggf. auch zu einem späteren Zeitpunkt nachgeholt werden. Für jede Lymphknotenstation werden DVHs dokumentiert. Diese Daten werden im Rahmen eines Begleitprojekts zur Evaluation der inzidentellen Bestrahlung nicht im PTV enthaltener Lymphknotenstationen ausgewertet und bei der Rezidivanalyse berücksichtigt.

Fakultativ kann eine Lungen-Perfusionsszintigraphie in die Bestrahlungsplanung einbezogen werden. Diese sollte in SPECT-Technik durchgeführt und ebenso wie die PET elektronisch mit der Planungs-CT koregistriert werden. Hierbei können gut- gegenüber minderperfundierten Lungenareale bevorzugt geschont werden. Nach Konturierung der SPECT-positiven (perfundierten) Lungenareale können diese gesondert in den DVHs dargestellt werden. Die zugelassenen Normalgewebsbelastungen (s.o.) beziehen sich jedoch auf die in der CT konturierten Organe, und bleiben davon unberührt. Eine gesonderte Auswertung dieses Aspektes der Bestrahlungsplanung hinsichtlich der pulmonalen Normalgewebstoxititität ist vorgesehen.

8.2.4 Zielvolumendefinitionen

Gross tumor volume (GTV)

Für beide Studienarme erfolgt zunächst die Definition des PET-basierten GTV am koregistrierten Datensatz. Dieses PET-GTV entspricht zugleich dem GTV im Studienarm B. Für Patienten im Studienarm A erfolgt anschließend eine Erweiterung zum PET/CT-GTV (s.u.).

Die PET Bilddaten sollte am Planungssystem in einem Fenster wiedergegeben werden, welches von Seiten des Nuklearmediziners als diagnostisch ausreichend beurteilt wird, die CT soll sowohl im Weichteil-, als auch im Lungenfenster dargestellt werden.

Als Minimalbedingung für die GTV-Definition gilt, dass die Konturierung des FDG-positiven Gewebes jeweils von einem Strahlentherapeuten in Konsens mit dem Nuklearmediziner festgelegt wird. Die FDG-Anreicherung soll sowohl bezüglich der Identifikation befallener Lymphknoten (diagnostischer Aspekt), als auch bezüglich Lage und Größe im koregistrierten Bild (geometrischer Aspekt) in der GTV-Definition berücksichtigt werden. Im Zweifel soll die FDG-Anreicherung eher großzügig zum Gesunden konturiert werden, um die Wiedergabe der Atembewegungen des Tumors durch die PET mit zu erfassen.

Es wird angestrebt, sobald als möglich (optimal: mit Ende der Trainingsphase) in allen Zentren eine halbautomatische Konturierung der FDG-Anreicherung zu etablieren. Aufgrund lokaler Unstände kann aber auch akzeptiert werden, dass das jeweilige Zentrum zunächst eine visuelle Konturierung nach dem oben beschriebenen Vorgehen durchführt, und erst im Laufe der Studie in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Physik eine automatische bzw. halbautomatische Konturierung etabliert wird. Der Beginn des Einsatzes der automatischen oder halbautomatischen Konturierung wird für jedes Zentrum zur späteren Evaluation eines möglichen systematischen Einflusses auf die Zielvolumina dokumentiert.

Die Verwendung automatischer oder halbautomatischer Konturierungsmethoden ist nur nach Rücksprache und in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Physik (s.u.) zulässig, um systematische Abweichungen einzelner Zentren bei der PET-basierten GTV-Konturierung zu vermeiden. Es wird angestrebt, in allen Zentren letztlich einen identischen, für das jeweilige System bezüglich der Vorfaktoren kalibrierten Source/background-Algorithmus (Daisne et al. 2003; Nestle et al. 2005; Schaefer et al. 2005; Kremp et al. 2006; Pötzsch et al. 2006; Nestle et al. 2007) zur Konturierung des Primärtumors zu verwenden. Dies kann sowohl im Rahmen einer geeigneten Software, als auch mit Hilfe von ROI-Statistiken ohne gesonderte Software erfolgen. Vor Einsatz in der Bestrahlungsplanung bei Studienpatienten muss der verwendete Algorithmus für das jeweilige System bzw. für die verwendeten Datenformate durch mathematische und/oder physikalische Phantome kalibriert werden.

Die mittels des S/B-Algorithmus generierten Konturen sind als Vorschlag zur GTV-Konturierung zu verstehen. Sie können im Rahmen der endgültigen GTV-Definition während des Planungs-Vorgangs im Konsens von Strahlentherapeut und Nuklearmediziner verändert werden, z.B. um den offensichtlichen Fehleinschluss physiologischer FDG-Anreicherungen (z.B. Myocard) zu vermeiden. Die initial generierten Konturen sind, ebenso wie die letztendlich verwendeten GTV-Konturen, elektronisch zu dokumentieren.

Nach geltendem Recht hat prinzipiell der behandelnde Strahlentherapeut die letztendliche Verantwortung für die Wahl des Bestrahlungsvolumens. Daher bleibt bei Unstimmigkeit die letztendliche Entscheidung beim Strahlentherapeuten.

GTV Primärtumor

Die Konturierung des Primärtumors (für beide Studienarme erforderlich, s.o.) erfolgt prinzipiell im koregistrierten Datensatz (CT: Visualisierung des Weichteil- und Lungen-Fensters, PET: diagnostisch adäquates Fenster) unter Berücksichtigung der FDG-Anreicherung, der Morphologie in der CT sowie der vorliegenden klinischen Befunde. Prinzipiell erfolgt die Konturierung anhand der FDG-Anreicherung. Es soll hierbei eher ein gegenüber der CT um 1-2- PET-Pixel zu gross imponierendes PET-GTV akzeptiert werden, um die in den PET-Daten möglicherweise enthaltenen Informationen über die Atembeweglichkeit des Targets zu berücksichtigen. Trotz der bereits erfolgten Kontrolle der Güte der Koregistrierung soll die erzeugte PET-GTV-Kontur anhand der koregistrierten CTs (im Weichteil- und Lungenfenster) auf Plausibilität überprüft werden.

In einigen Fällen läßt sich die PET-Anreicherung des Primärtumors auf Grund der Nachbarschaft zu oder kontinuierlicher Infiltration von Hilusstrukturen oder dem Mediastinum nicht sicher von evtl. per continuitatem befallenen hilären oder mediastinalen Lymphknoten abgrenzen. Diese PET-positiven Areale sollen in das GTV des Primärtumors integriert werden, die betreffende, hinsichtlich ihres Befalls nicht sicher beurteilbare Lymphknotenstation wird bezüglich des CTV_LK (s.u.) als positiv gewertet.

Dieses GTV entspricht dem GTV bezüglich des Primärtumors für Studienarm B (GTV_PT_B).

Arm A GTV Primärtumor

Für Patienten im Studienarm A wird das GTV bezüglich des Primärtumors (GTV_PT_B) zum GTV_PT_A erweitert:

Bei Primärtumoren in der Nachbarschaft von Atelektasen bzw. Dystelektasen wird folgendermaßen verfahren: Kleinere Atelektasen (max. Ausdehnung ab der Oberfläche des PET-GTV: 3 cm) werden entsprechend ihrer anatomischen Ausdehnung vollständig in das GTV_PT_A integriert. Bei einer Ausdehnung der Atelektase in Regionen, die über 3 cm von der Oberfläche des PET-GTV entfernt liegen, wird innerhalb des kollabierten Lungengewebes von der Oberfläche des PET-GTV aus gemessen ein 3 cm breiter Gewebssaum in das GTV_PT_A einbezogen.

GTV Lymphknoten

Die Konturierung des PET-GTV bezüglich der mediastinalen Lymphknoten ist optional und kann zur Vorbereitung der Konturierung des CTV in beiden Studienarmen durchgeführt werden. Sie wird folgendermaßen durchgeführt:

- Die Information der FDG-PET wird hier primär diagnostisch genutzt
- Bei Abgrenzbarkeit eines FDG-positiven Lymphknotens in der CT soll die CT- zuzüglich der PET-Geometrie des Befundes ins Lymphknoten-GTV eingeschlossen werden.
- Wenn einem FDG-positiven Lymphknoten kein in der CT eindeutig korrespondierender Lymphknoten zugeordnet werden kann, wird lediglich die PET-Geometrie des Befundes in das Lymphknoten-GTV eingeschlossen.

Dieses GTV entspricht dem Lymphknoten-GTV für Studienarm B (**GTV_LK_B**).

Arm A GTV Lymphknoten

Auch die Konturierung des Lymphknoten-GTV für Studienarm A (GTV_LK_A) ist optional und kann zur Vorbereitung der Konturierung des CTV in beiden Studienarmen durchgeführt werden. Sie erfolgt folgendermaßen:

Die Lymphknoten, die in der CT vergrößert, aber FDG-negativ sind, werden zusätzlich zum GTV_LK_B in das GTV_LK_A einbezogen.

Clinical target volume (CTV):

CTV Primärtumor (CTV_PT_B) und (CTV_PT_A)

Das CTV besteht bezüglich des Primärtumors aus dem GTV_PT_B (Arm B) bzw. GTV_PT_A (Arm A) sowie einem Sicherheitssaum von 2 mm in alle Raumrichtungen.

CTV Lymphknoten

Bezüglich der Lymphknoten wird in beiden Studienarmen neben den als GTV_LK definierten Befunden zusätzlich die anatomisch in der CT definierte gesamte betroffene Lymphknoten-Station in das CTV_LK ohne weiteren Sicherheitssaum einbezogen (ergibt CTV_LK_B und CTV_LK_esk)

Im Falle einer in der Vordiagnostik z.B. mittels Mediastinoskopie oder EBUS/TBNA durchgeführten mediastinalen Lymphknotenbiopsie (< 2 Monate vor Therapie) werden deren Ergebnisse folgendermaßen bei der Planung berücksichtigt:

- Ein histologischer bzw. zytologischer Tumornachweis in einer FDG-PET negativen Region führt zum Einschluss der betreffenden anatomisch in der CT definierten Region in das CTV_LK. Dies wird im eCRF dokumentiert, und bei der Auswertung berücksichtigt.
- Bei fehlendem histologischem bzw. zytologischem Tumornachweis in einer FDG-PET positiven Region sowie bei konkordanten Befunden ändert sich das CTV_LK nicht.

Zusätzlich gilt für Patienten in **Studienarm A**:

Elektive Lymphknotenbestrahlung im Studienarm A

- In **Studienarm A** randomisierte Patienten erhalten neben der dosiseskalierten Radiatio des Primärtumors und der CT- und / oder PET-positiven Lymphknotenstationen eine zusätzliche Dosisapplikation definierter, CT- und PET-negativer Lymphknotenstationen bis zu einer GRD von 50 Gy. Dies entspricht dem konventionellen Vorgehen der elektiven Nodalbestrahlung (ENI). Da hierbei heute der Einschluss sämtlicher mediastinaler und hilärer Lymphknotenstationen als obsolet betrachtet werden kann, werden in Arm A nur diejenigen LK-Stationen bis 50 Gy in das CTV integriert, deren ‚a priori – Risiko' hinsichtlich eines metastatischen Befalls in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation nach der Literatur >10% beträgt (Kiricuta 2001; Giraud et al. 2006).
- Eine detaillierte Aufstellung der jeweils abhängig von der Primärtumorlokalisation zu bestrahlenden Lymphknotenstationen findet sich in Anhang 11. Die Einbeziehung dieser Regionen erweitert das CTV_LK_esk zum CTV_LK_50 bis zur GRD von 50 Gy.
- Im **Studienarm B** ist keine elektive Lymphknotenbestrahlung vorgesehen. Hier erfolgt die Dosiseskalation von Beginn der Bestrahlung an im CTV_B.

GTV/CTV-Definitionen

	Studienarm A	**Studienarm B**
Rahmenbedingungen		
konturierende Person	Strahlentherapeut, in Konsens mit Nuklearmediziner bzgl. GTV	
Datensatz	PET bzw. PET/CT, Akquisition unter Bestrahlungsplanungsbedingungen, koregistriert mit Planungs-CT	
Fensterung	PET diagnostisch beurteilbar, CT in Weichteil- und Lungenfenster	
GTV		
Primärtumor	FDG-positiver Befund (wenn möglich nach halbautomatischer Konturierung) in Übereinstimmung mit dem CT-Befund; bei schlechter Abgrenzbarkeit nur orientiert an FDG-Anreicherung (GTV_PT_B)	
Atelektase	wenn < 3cm von PET-GTV: ganze Atelektase, wenn > 3cm von PET-GTV: atelektatisches Gewebe bis 3 cm entfernt von PET-GTV (GTV_PT_A)	nur FDG-positiver Befund, keine Änderung (GTV_PT_B)
FDG-positive LK	einzuschließen (GTV_LK_A)	einzuschließen (GTV_LK_B)
CT positive LK	einzuschließen	nicht einzuschließen
CTV	CTV_A CTV_A_esk = CTV_PT_A + CTV_LK_esk CTV_A_50 = CTV_A_esk + CTV_LK_50	CTV_B CTV_B = CTV_PT_B + CTV_LK_B
Primärtumor	GTV_PT_A + 2 mm (= CTV_PT_A)	GTV_PT_B + 2 mm (= CTV_PT_B)

LK-Stationen mit FDG-positiven LK	einzuschließen (CTV_LK_esk)	einzuschließen (CTV_LK_B)
LK-Stationen mit histo-/zytologischem Tumorbefall, gleichzeitig FDG negativ		
LK-Stationen mit CT positiven, gleichzeitig FDG negativen LK		nicht einzuschließen
elektive LK-Stationen (CTV) (Anhang 11)	einzuschließen (50 Gy) (CTV_LK_50)	nicht einzuschließen

Planning target volume (PTV):

Da die FDG-PET die Situation des Tumors gemittelt über die Atemphasen wiedergeben kann (Caldwell et al. 2003; Kremp et al. 2006), ist im PET-basierten GTV bereits ein Teil des Sicherheitssaums bezüglich der Atembewegungen enthalten. Bezüglich der Lymphknoten wird bereits über die FDG-positiven Strukturen hinaus die gesamte befallene Lymphknotenstation in das CTV einbezogen. Daher wird in dieser Studie ein relativ knapper Saum zwischen CTV und PTV gewählt, der Im Wesentlichen die Unsicherheiten bei der Repositionierung ausgleichen soll.

Das PTV besteht in beiden Studienarmen bezüglich aller CTVs aus dem jeweiligen CTV (CTV_PT_B bzw. CTV_PT_A, CTV_LK_B bzw. CTV_LK_esk, CTV_LK_50) + 10 mm in alle Raumrichtungen. Eine begründete zentrums-spezifische Abweichung vom vorgegebenen PTV-Saum ist möglich, muss jedoch zu Beginn der Studienteilnahme mit der Studienleitung abgesprochen werden und als Aktennotiz festgehalten werden.

Bei nicht zufriedenstellender Koregistrierung der PET- und CT- Bilddaten (s. Punkt 8.2.2.) kann dieser Sicherheitssaum nach individueller Entscheidung des Therapeuten auf bis zu 20 mm vergrößert werden.

Alle Vorgaben zur Planung gelten auch für Patienten im Beobachtungsarm C der Studie. Die Behandlung erfolgt hier analog Arm B.

Der jeweils erste Bestrahlungsplan eines Zentrums unterliegt in Form eines anonymisierten Ausdrucks der zentralen Qualitätskontrolle durch die Studienleitung (s.17.5). Hierfür wird der Studienleitung der 1. Bestrahlungsplan eines jeden Zentrums als pdf-Datei per E-mail (petplan@uniklinik-freiburg.de) zugesandt, inklusive der ROVER-Dateien.

Praktischer Ablauf der Konturierung:

Für die Praxis empfiehlt sich folgendes Vorgehen:

Arm A:

1. Es wird zunächst das GTV_PT_B konturiert (GTV_PT_B).

Bei Vorliegen einer Atelektase wird dieses GTV entsprechend erweitert (GTV_PT_A)

2. Das komplette Primärtumor-GTV (GTV_PT_A) wird um 2 mm zum CTV (CTV_PT_A) expandiert.

3. Das expandierte CTV (CTV_PT_A) wird um die anatomisch konturierten FDG- und/oder CT-positiven und ggf. die histologisch tumorbefallenen FDG-negativen LK-Stationen (CTV_LK_esk) ergänzt (CTV_A_esk = CTV_PT_A + CTV_LK_esk).

4. Dieses CTV (CTV_A_esk) wird um 10 mm (s.o.) zum PTV expandiert: (Volumen für Dosis-Eskalation: **PTV_A_esk**)

5. Das CTV_A_esk wird um die anatomisch konturierten elektiven LK-Stationen ergänzt zum CTV_A_50.

6. Dieses CTV_A_50 wird ebenfalls um 10 mm (s.o.) zum PTV expandiert (Volumen bis 50 Gy: **PTV_A_50**).

Arm B / C:

1. Es wird zunächst das GTV_PT_B konturiert (GTV_PT_B).

2. Dieses GTV (GTV_PT_B) wird um 2 mm zum CTV (CTV_PT_B) expandiert.

3. Das expandierte CTV (CTV_PT_B) wird um die anatomisch konturierten FDG-positiven und ggf. die histologisch tumorbefallenen FDG-negativen LK-Stationen (CTV_LK_B) ergänzt (CTV_B = CTV_PT_B + CTV_LK_B).

4. Dieses CTV_B wird um 10 mm (s.o.) zum PTV expandiert (**PTV_B**).

8.2.5. Kontrollen unter Therapie

Neben den üblichen klinischen Kontrollen sollen während der Bestrahlung zur Sicherstellung der korrekten Lage des Zielvolumens mindestens zwei Kontrollsimulationen (z.B. nach 25 und 50 Gy GRD), bzw. wöchentliche Kontrollen aller Felder durch Verifikationsaufnahmen oder IGRT-Technologien erfolgen. Zwischenuntersuchungen zur evtl. Anpassung des Zielvolumens sind innerhalb dieses Protokolls in beiden Armen ausdrücklich nicht vorgesehen.

8.2.6. Supportivmaßnahmen unter Therapie

Es sind die im jeweiligen Zentrum klinisch üblichen Maßnahmen der Supportivtherapie unter Radiotherapie zulässig. Sinnvoll ist eine Orientierung an der Leitlinie „Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie“ der DEGRO.

8.2.7. Physikalische Qualitätskontrolle

Es erfolgen in allen Zentren routinemäßig die in den DIN-Normen und ähnlichen Richtlinien vorgegebenen Qualitätskontrollen bezüglich PET-Bildgebung und Strahlentherapie.

Für die Qualitätskontrolle der Verbindung zwischen PET und Bestrahlungsplanung entwickelt die AG Nuklearmedizin und Strahlentherapie detaillierte Vorgaben zur Qualitätskontrolle der gesamten Planungs-Kette vom PET-System bis zum Linearbeschleuniger.

Vor Einsatz der halbautomatischen Konturierung der PET-Anreicherung werden mittels eigens hierfür entwickelter standardisierter Messphantome anhand einer gesonderten Anleitung („Anleitung zur Durchführung von Phantommessungen_PET-Plan“) in jedem Zentrum Phantommessungen durchgeführt. Diese erfolgen mittels der für die Untersuchung von Studienpatienten festgelegten Technik. Mithilfe der Ergebnisse der Phantommessungen wird der halbautomatische Algorithmus für jedes Zentrum kalibriert.

8.3. Chirurgische Therapie

Im Rahmen dieses Protokolls erfolgt keine chirurgische Therapie. Falls erforderlich, kommen chirurgische Maßnahmen lediglich im Rahmen des Staging zur Diagnosesicherung (z.B. Mediastinoskopie) in Betracht. Die primäre Inoperabilität des zu behandelnden NSCLC wird vor Studieneinschluss interdisziplinär, z.B. im Rahmen einer Tumorkonferenz festgestellt.

9. Klinische Untersuchungen/Statuserhebungen

9.1. Eingangsuntersuchungen

Vor Studieneinschluss ist ein klinisches Staging erforderlich. Anschließend daran muss eine interdisziplinäre Entscheidung zur Durchführung einer kombinierten Radio-Chemotherapie, z.B. im Rahmen einer Tumorkonferenz, gefallen sein. Die pathologischen und laborchemischen Untersuchungen werden vom jeweils lokal zuständigen Labor bzw. Pathologie-Institut durchgeführt. Eine zentrale Beurteilung ist nicht vorgesehen.

Obligat innerhalb von 6 Wochen vor Einwilligung sind:

- Dokumentation des Allgemeinzustandes nach Karnofsky oder ECOG
- Klinische Untersuchung
- Bronchoskopie
- Histologische Diagnosesicherung.
  Ist trotz mehrerer Biopsien keine histologische Diagnosesicherung möglich, ist eine zytologische Diagnosesicherung ausreichend.
- Cranielle CT bzw. MRT
- CT Thorax und Oberbauch
- Knochenszintigraphie
- Lungenfunktionsprüfung
- Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF)
- Feststellung der Chemotherapie-Fähigkeit bezüglich des im jeweiligen Zentrum üblichen Regimes
- Labor
- Interdisziplinärer Konsens: Inoperabilität oder Ablehnung der Operation durch den Patienten

Fakultative Staginguntersuchungen nach individuellen Erfordernissen bzw. nach Maßgabe der einzelnen Zentren können sein:

- Röntgen-Thorax
- Mediastinoskopie, ultraschallgesteuerte oder transbronchiale mediastinale Lymphknotenbiopsie
  Falls im Verlauf der prätherapeutischen Abklärung eine Mediastinoskopie und/oder eine mediastinale Lymphknotenbiopsie erfolgt sind, führt dies nicht zum Studienausschluss des Patienten. Ein eventueller histologischer Tumornachweis in FDG-negativen Lymphknoten soll bei der Planung berücksichtigt werden (s.o.).
- FDG-PET
  Um Doppeluntersuchungen zu vermeiden, kann eine im Rahmen des Staging durchgeführte FDG-PET zur Bestrahlungsplanung verwendet werden, wenn die Akquisition nach den Vorgaben dieses Protokolls erfolgt ist und zwischen PET- bzw. PET/CT Akquisition und Bestrahlungsbeginn nicht mehr als 3 Wochen liegen.

  Falls dies nicht möglich ist und im Verlauf der prätherapeutischen Abklärung innerhalb von ~~4~~ 6 Wochen vor Studieneinschluss bereits eine Ganzkörper-FDG-PET bzw. eine PET/CT erfolgt ist, ist im Rahmen der Bestrahlungsplanung lediglich eine protokollgerechte PET-Akquisition des Thorax erforderlich (s.o.).

9.2. Verlaufsuntersuchungen

Während der Therapie:

- Labor wöchentlich mindestens: kleines Blutbild, Leber (GOT/AST, GPT/ALT, Bilirubin), Nierenwerte (Kreatinin, vor 1. Cisplatin-Gabe Kreatinin-Clearance), (s. 9.3.)
- Klinische Untersuchung und Anamnese
- Überprüfung und Dokumentation von SUE/UUEs nach CTC (Anhang 6)

Bei Bestrahlungsabschluss::

- Dokumentation des Allgemeinzustandes nach Karnofsky oder ECOG
- Klinische Untersuchung
- CT Thorax/Oberbauch
- Lungenfunktionsprüfung
- Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF)
- Laborkontrolle
- Dokumentation der Akuttoxizität nach CTC (Anhang 6)
- Überprüfung und Dokumentation von SUE/UUEs nach CTC (Anhang 6)

Nachsorgeuntersuchungen:

Nachsorgeuntersuchungen sollen in den klinisch üblichen Intervallen, d.h. alle 3 Monate im 1. Jahr, dann halbjährlich bis zum 5. Jahr, dann jährlich durchgeführt werden.

In dieser Studie werden die Nachsorgeintervalle auf den Zeitpunkt der Randomisierung abgeglichen. Die 1. Nachsorge sollte 3 Monate nach Randomisierung, dann alle 3 Monate im 1. Jahr, d.h. nach 6, 9 und 12 Monaten (jeweils +/- 2 Wochen), anschließend daran halbjährlich, d.h. 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54 und 60 (jeweils +/- 8 Wochen) nach Randomisierung und nach dem 5. Jahr in jährlichen Abständen (jeweils +/- 12 Wochen) stattfinden.

Die Nachsorge beinhaltet

- Dokumentation des Allgemeinzustandes nach Karnofsky oder ECOG
- Anamnese
- Klinische Untersuchung
- CT Thorax/Oberbauch
- Lungenfunktionsprüfung
- Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF)
- Bei V.a. Rezidiv/Tumorprogression (lokal und/oder distant): FDG-PET
- Dokumentation von Akut (≤ 90 Tage nach RT-Beginn) – bzw. Spättoxizität (> 90 Tage nach RT-Beginn) nach CTC bzw. RTOG/EORTC
- Überprüfung und Dokumentation von SUE/UUEs
- Falls klinisch angezeigt können weitere Untersuchungen zum Restaging und zur Sicherung bzw. zum Ausschluss von Normalgewebsreaktionen (z.B. BSK, Knochenszintigraphie) erfolgen.

9.3. Laboruntersuchungen

Nach Maßgabe der einzelnen Zentren werden unter der Therapie, sowie im Rahmen der Nachsorge die im Rahmen des Zentrums-Standards jeweils erforderlichen Laboruntersuchungen zur Prävention und Kontrolle von schweren chemotherapiebedingten Nebenwirkungen vor Ort durchgeführt. Diese umfassen mindestens:

- Blutbild: mindestens kleines Blutbild vor und wöchentlich unter Therapie, sowie bei jeder Nachuntersuchung bis zur Normalisierung pathologischer Werte in Zusammenhang mit der Chemotherapie
- Nierenfunktion (mindestens Kreatinin): vor und wöchentlich unter Therapie sowie bei Abschluss der Therapie, bei jeder Nachuntersuchung bis zum sicheren Ausschluss einer chemotherapiebedingten renalen Schädigung. Mindestens vor der ersten Platin-Gabe sollte eine Kreatinin-Clearance durchgeführt werden.
- Leberfunktion (mindestens GOT/AST, GPT/ALT und Bilirubin) vor und bei Abschluss der Therapie, wöchentlich unter Therapie und bei jeder Nachuntersuchung bis zur Normalisierung pathologischer Werte in Zusammenhang mit der Chemotherapie

Jedes Studienzentrum definiert vor Beginn der Patientenrekrutierung den diesbezüglichen institutionellen Standard und dokumentiert diesen im Rahmen einer Aktennotiz, welche im Prüfarztordner abgelegt und per Fax an die Studienleitung kommuniziert wird.

10. Studienpathologie

Es wird bei Studieneinschluss eine histologische Sicherung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms durch die örtliche Pathologie verlangt (s. 9.1.). Eine ausschließlich zytologische Sicherung ist ~~nicht~~ nur nach mehrfachen frustranen Versuchen einer histologischen Sicherung zulässig. Die Einbeziehung einer Referenzpathologie ist nicht erforderlich, in Zweifelsfällen jedoch nach Ermessen des örtlich zuständigen Pathologen möglich.

11. Dauer der Studienteilnahme

Die Radiotherapie dauert insgesamt maximal 7,5 Wochen. Das Abschlussstaging erfolgt bis spätestens 1 Woche nach Ende der Bestrahlung, die Nachsorge nach dem im Abschnitt 9.2 dargestellten Zeitplan. Die Nachbeobachtung erfolgt für mindestens 6 Monate, bezüglich des Überlebens über die gesamte Dauer der Studie (s. Abschnitt 14).

Bei sekundärem Studienausschluss oder Studienabbruch erfolgt die weitere Behandlung nach Entscheidung des jeweiligen Zentrums, die Nachbeobachtung gemäß dieses Protokolls (siehe Abschnitt 4. Studiendesign/ Studienorganisation).

11.1. Mitteilung an den Hausarzt

Die Studienteilnahme des Patienten wird dem von ihm in der Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme angegebenen Hausarzt schriftlich mitgeteilt. Hierzu genügt in der Regel der Arztbrief, in dem über die Behandlung berichtet wird. Auf Wunsch kann die Mitteilung jedoch auch früher erfolgen.

12. Ermittlung der Wirksamkeit und Erfassung der therapeutischen Effektivität

12.1. Erfassung und Bewertung des Tumorverhaltens

Das lokale Tumorverhalten wird anhand der Computertomographien des Thorax nach den Kriterien der WHO ermittelt.

Als Ausgangsbefund wird die in ausreichender diagnostischer Qualität verfügbare kontrastmittel-gestützte Thorax-CT verwendet, die zuletzt vor Beginn der Bestrahlungsplanung aufgenommen wurde. Auch eine KM-gestützte Planungs- (PET/)CT.kann hierfür herangezogen werden.

Es erfolgt eine Messung aller fraglichen Läsionen (Primärtumor, Lymphknoten) in zwei Raumebenen. Lymphknoten werden in der CT als vergrößert klassifiziert, wenn sie, gemessen in der kurzen Achse, im axialen Durchmesser größer als 10 mm sind (Frazer et al. 1999).

- Komplette Remission (CR): vollständiges Verschwinden der initialen Tumormanifestationen
- Partielle Remission (PR): >50% Verkleinerung der initialen Tumormanifestationen
- Keine Änderung (NC): <50% Verkleinerung, <25% Vergrößerung der initialen Tumormanifestationen
- Progression (PD): > 25% Vergrößerung der initialen Tumormanifestationen und/oder Neuauftreten von Tumormanifestationen

Hierbei beziehen sich die angegebenen Prozentzahlen auf den Vergleich der Summe zweier im rechten Winkel aufeinander stehender Durchmesser in der axialen Schicht, in der die größte Tumorausdehnung abgrenzbar ist.

Diese Kriterien werden zu jedem posttherapeutischen Kontrollzeitpunkt angewandt auf:

- Den Primärtumor und die mediastinalen und hilären Lymphknoten (nach dem unten angegebenen Schema) innerhalb des PTV (in-field Kontrolle)
- Die mediastinalen und hilären Lymphknoten außerhalb des PTV (nach dem unten angegebenen Schema; mediastinale out field Kontrolle)
- In-field- und mediastinale out-field Kontrolle ergeben zusammen das Zielkriterium des primären Endpunktes der lokalen Tumorkontrolle. Hierfür wird bei divergenten Befunden jeweils der ungünstigere herangezogen.
- Fernmetastasen

Kriterien für die Beurteilung des Tumorverhaltens der mediastinalen Lymphknoten in der Computertomographie:

<table>
<tr><td>LK-Status vor Therapie</td><td>CT negativ
PET negativ</td><td>CT vergrößert*
PET negativ</td><td>CT negativ
PET positiv</td><td>CT vergrößert*
PET positiv</td></tr>
<tr><td>Ausgangsbefund</td><td>tumorfrei</td><td>tumorfrei</td><td>befallen</td><td>befallen</td></tr>
<tr><td colspan="5">CT-Remissionskriterium</td></tr>
<tr><td>Komplettremission (CR)</td><td>n.a.**</td><td>n.a.**</td><td>n.a.**</td><td>Rückgang der Größe aller LK in den Normbereich</td></tr>
<tr><td>Partielle Remission (PR)</td><td>n.a.**</td><td>n.a.**</td><td>n.a.**</td><td>Rückgang der Größe aller LK um ≥ 50% (s.o.), wenn Normbereich nicht erreicht</td></tr>
<tr><td>No Change (NC)</td><td>n.a.**</td><td>n.a.**</td><td>Zunahme der Größe wenigstens eines LK ohne Erreichen einer pathologischen Vergrößerung</td><td>Änderung der Größe wenigstens eines LK zwischen + ≤ 25%
und - < 50%</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Progression (PD)</td><td>Erreichen einer pathologischen Vergrößerung* wenigstens eines LK</td><td>Zunahme der Größe wenigstens eines LK um > 25% (s.o.) im Vergleich zur kleinsten Größe in Staging oder Restaging</td><td>Erreichen einer pathologischen Vergrößerung* wenigstens eines LK</td><td>Zunahme der Größe wenigstens eines LK um > 25% (s.o.) im Vergleich zur kleinsten Größe in Staging oder Restaging</td></tr>
<tr><td colspan="4">Als Progression ist ebenfalls zu werten:
jedes Neuauftreten von pathologisch vergrößerten LK in zuvor unauffälligen LK-Regionen</td></tr>
</table>

* CT vergrößert: Durchmesser der kurzen Achse > 1 cm, s.o.
** n.a.: nicht anzugeben

Zusätzlich wird der Verdacht auf lokales Tumorrezidiv bzw. –progress (lokal und/oder distant) durch eine FDG-PET gesichert. Bei der Beurteilung müssen die vor Strahlentherapie und im Rahmen der Nachsorge durchgeführten FDG-PET-Untersuchungen berücksichtigt werden.

12.2. Erfassung und Bewertung der Lebensqualität

Die Erfassung der Lebensqualität vor und nach Behandlung ist nicht Gegenstand dieses Protokolls. Die Studienzentren werden jedoch ausdrücklich ermuntert, nach Rücksprache mit der Studienleitung z.B. unter Verwendung der einschlägigen Bögen der EORTC Aspekte der Lebensqualität der innerhalb dieses Protokolls behandelten Patienten zu erfassen und auszuwerten.

Auch ein entsprechendes multizentrisches Projekt im Rahmen des wissenschaftlichen Begleitprogramms ist erwünscht.

13. Ermittlung der Sicherheit

13.1. Erfassung und Bewertung von unerwünschten Ereignissen

13.1.1. Begriffsbestimmungen

Unerwünschtes Ereignis (UE)

Ein UE ist eine Erkrankung, ein Krankheitszeichen oder Symptom eines Patienten im Rahmen einer klinischen Studie, welches entweder neu auftritt oder, bei Vorbestehen, sich verschlechtert, ohne dass ein kausaler Zusammenhang mit der Studie bzw. der studiengemäßen Therapie bestehen muss. Laborwerte außerhalb der Normbereiche sind dann UEs, wenn sie Konsequenzen (z.B. medikamentöse Therapie oder notwendige Modifikation der studiengemäßen Therapie) nach sich ziehen oder nach Einschätzen des Prüfarztes Relevanz besitzen.

Die Ausprägung des UE wird wie folgt von Grad 1-4 bewertet:

- gering (Grad 1)
- mäßig (Grad 2)
- schwer (Grad 3)
- lebensbedrohlich (Grad 4)

In dieser Studie werden Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUEs) und Unerwartete Unerwünschte Ereignisse (UUEs) Grad 1-4 im eCRF dokumentiert.

Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (SUE)

Ein SUE ist ein als schwerwiegend bewertetes UE.
Diese Definition umfasst folgende möglichen Ereignisse:

- jeder nicht tumorbedingte Todesfall, der im Zeitraum ab Therapiebeginn bis 30 Tage nach Ende der studiengemäßen Therapie auftritt
- lebensbedrohliche Erkrankungen (d.h. der Patient befand sich zum Zeitpunkt des Ereignisses in Lebensgefahr)
- ein Ereignis, das eine Hospitalisierung erfordert oder eine bestehende Hospitalisierung verlängert
- ein Ereignis, das zu einer permanenten Behinderung oder einer bleibenden Schädigung führt
- ein sekundäres Malignom
- die Entwicklung eines Medikamentenmissbrauchs oder einer Medikamentenabhängigkeit
- das Bekanntwerden einer Schwangerschaft nach Einschluss in die Studie
- ein Abort oder eine Missbildung
- ein anderes medizinisch bedeutsames Ereignis

Für jedes SUE ist eine Kausalitätsbewertung hinsichtlich eines Zusammenhangs mit der studiengemäßen Therapie vorzunehmen:

- kein Zusammenhang
- möglicher Zusammenhang
- wahrscheinlicher Zusammenhang
- sicherer Zusammenhang

Unterwartetes Unerwünschtes Ereignis (UUE)

Ein unerwartetes UE (UUE) ist ein Ereignis, das nach dem Stand der Wissenschaft zum Zeitpunkt des Auftretens nicht vorhersehbar war.

13.1.2. Überprüfung auf sowie Meldung und Dokumentation von SUEs und UUEs

Die Überprüfung auf SUEs und UUEs erfolgt in regelmäßigen (z.B. wöchentlichen) Abständen während der Therapie, bei Bestrahlungsabschluss und im Rahmen des Follow-up. Die Zuordnung zu den entsprechenden Schweregraden erfolgt nach CTC (Anhang 6).

Der Prüfer muss jedes SUE bzw. UUE umgehend (unter Therapie innerhalb von 2 Arbeitstagen nach Bekannt werden, nach Therapieende innerhalb von 10 Tagen nach Bekannt werden) im eCRF SUE/UUE dokumentieren, unabhängig davon, ob nach Meinung des Prüfarztes ein ursächlicher Zusammenhang mit der Studientherapie besteht oder nicht.

Die Dokumentation erfasst Art des Ereignisses, Beginn, Dauer bzw. Ende, Ausprägung bzw. Schweregrad nach CTC/RTOG/EORTC, die Bewertung der Kausalität, die Therapie bzw. ob eine Modifikation der Studientherapie erforderlich war und den Ausgang des SUE/UUEs. Wenn nicht alle Informationen zum Zeitpunkt der Erstmeldung verfügbar sind, müssen diese sobald verfügbar im eCRF nachdokumentiert werden. Alle SUEs/UUEs sind bis zum Abklingen bzw. zur Stabilisierung zu verfolgen. Bei Todesfällen sollte nach Möglichkeit eine pseudonymisierte Kopie des Autopsieberichts der Studienleitung per Fax oder E-mail kommuniziert werden.

Die Studienleitung wird automatisch vom eCRF-System per E-mail und Fax (Melde-Fax SUE/UUE) über alle Eintragungen auf den eCRF- Seiten SUE/UUE informiert.

Der Prüfer ist verpflichtet, Rückfragen der Studienleitung zu SUEs/UUEs zu beantworten.

13.1.3. Ausnahmeregelungen:

1) Kein SUE/UUE im Rahmen dieser Studie ist:

- ein schwerwiegendes oder unerwartetes Ereignis, das nach Unterschrift des Patienten unter die Patienteninformation und Einwilligungserklärung, jedoch vor Behandlungsbeginn eintritt
- eine geplante Hospitalisierung aufgrund Bestrahlungsplanung, diagnostischer oder therapeutischer Maßnahmen (studiengemäße Behandlung)
- ein ausschließlich mit einem Tumorprogreß bzw. einem Tumorrezidiv in Zusammenhang stehendes Ereignis (auch ein Todesfall)

2) Im Rahmen dieser Studie unterliegen die folgenden, im Zusammenhang mit der Radiochemotherapie stehenden und damit zu erwartenden Ereignisse einer modifizierten Melde- bzw. Dokumentationspflicht, wenn sie nach Einschätzung des behandelnden Arztes in Umfang und Ausprägung nicht über das hinausgehen, was nach klinischer Erfahrung zu erwarten ist:

Unerwünschten Reaktionen auf die in dieser Studie zur Anwendung kommende Radiotherapie:

- Radiodermatitis
- Ösophagitis
- Radiogene Pneumonitis
- Radiogene Lungenfibrose
- Kardiale Toxizität
- Myelitis

Unerwünschte Reaktionen auf die in dieser Studie zur Anwendung kommenden Chemotherapeutika:

Cisplatin/Carboplatin:

- Nephrotoxizität (Niereninsuffizienz, Erhöhung Kreatinin, Erniedrigung Kreatinin-Clearance, Elektrolytveränderungen wie Hypomagnesiämie, -natriämie, -kaliämie, -calcämie, -phosphatämie),
- Neurotoxizität
  (periphere Neurotoxizität, Ototoxizität (Tinnitus, Hypacusis), Sehstörungen)
- Gastrointestinale Beschwerden
  (Nausea, Emesis, Diarrhoe, Schmerzen, Geschmacksstörungen)
- Myelotoxizität (Leuko-, Erythro-, Thrombozytopenie)
- Laborwert-Veränderungen:
  Hyperurikämie, Erhöhung Leberwerte (Transaminasen, Bilirubin)
- Myalgie, Irritationen an Injektionsstelle / Phlebitis, Haarausfall/Alopezie, Stomatitis, Mukositis.

Vinorelbin/Navelbine:

- Myelotoxizität (Neutro-/Leuko-, Erythro-, Thrombozytopenie)
- Allergische Reaktionen (Hautreaktionen, Dyspnoe)
- Laborwert-Veränderungen:
  Hyponatriämie, Erhöhung Leberwerte (AP, Transaminasen, Bilirubin),
- gastrointestinale Beschwerden (Obstipation, Nausea, Emesis, Diarrhoe, Stomatitis, Ösophagitis
- Neurotoxizität (Parästhesie mit sensorischen / motorischen Symptomen, Ototoxizität, Sehstörungen)
- Haarausfall/Alopezie, Myalgie/Arthralgie, Irritationen an Injektionsstelle / Phlebitis, Müdigkeit, Fieber, Schmerzen

Etoposid/Etoposidphosphat:

- Myelotoxizität (Neutro-/Leuko-, Erythro-, Thrombozytopenie)
- gastrointestinale Beschwerden (Nausea, Emesis, Diarrhoe, Mukositis, Appetitlosigkeit, Obstipation, Schmerzen, Geschmacksstörungen)
- Infusionsreaktionen
- Laborwert-Veränderungen: Hyperurikämie,
  starke Erhöhung Leberwerte (AP, AST, Bilirubin)
- Dyspnoe
- Kardiovaskuläre Nebenwirkungen: Hypertonie, Hypotonie
- Reversible Alopezie, Pruritus, Erytheme
- Infektionen, Myalgie, zentralnervöse Störungen, Visusminderung, Schwäche, Phlebitis

Die genannten radiochemotherapie-bedingten Reaktionen werden nur als SUEs gewertet und entsprechend im SUE/UUE-eCRF dokumentiert, wenn diese:

- zum Tode führen
- lebensbedrohlich sind
- zu einer permanenten oder schwerwiegenden Schädigung führen
- nach Einschätzung des behandelnden Arztes in Umfang und Ausprägung deutlich über das nach klinischer Erfahrung zu erwartende Maß hinausgehen

Liegt keiner der genannten Umstände vor, werden diese Reaktionen auf den eCRF-Seiten Akut- bzw. Spättoxizität dokumentiert.

13.1.4. Information von Ethik-Kommission, Studienzentren und DSMC über SUEs und UUEs

Die an der Studie beteiligten Prüfer/Prüfzentren werden von der Studienleitung halbjährlich über alle gemeldeten Ereignisse in Form von line-listings (umfassen Angaben zu: Ereignis, Patientenalter und -geschlecht, Kausalzusammenhang zur studiengemäßen Therapie und Ausgang) informiert. Gemeldete Ereignisse umfassen SUEs, UUEs und als schwerwiegend eingestufte Toxizitäten (s. 13.2). Die weitere Übermittlung dieser von der Studienleitung den Prüfzentren übermittelte Zusammenfassung der gemeldeten Ereignisse an die jeweils zuständige Ethikkommission obliegt den Prüfzentren.

Über alle SUEs / UUEs, die während der Studie auftreten und die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten, werden die Prüfzentren durch die Studienleitung zeitnah unterrichtet, den Prüfzentren obliegt die weitere zeitnahe Übermittlung an die jeweils zuständige Ethik-Kommission .

Unerwartete, bisher nicht bekannte bzw. nach dem Stand der Wissenschaft zum Zeitpunkt des Auftretens nicht vorhersehbare Ereignisse, für die ein kausaler Zusammenhang mit der studiengemäßen Behandlung nicht auszuschließen ist, werden den Prüfzentren durch die Studienleitung unverzüglich (innerhalb von 2 Arbeitstagen) mitgeteilt.

Dem DSMC wird ebenfalls mindestens vor jedem Treffen ein line-listing übermittelt.

13.2. Erfassung und Bewertung von Toxizitäten

Die strahlentherapiebedingten akuten Nebenwirkungen (Toxizitäten) bis 90 Tage nach Beginn der Strahlentherapie (Akuttoxizität) und die späten Toxizitäten nach diesem Zeitraum (Spättoxizität) werden bei Bestrahlungsabschluss und bei jedem Follow-up im eCRF erfasst und nach Maßgabe der international üblichen Systematik der CTC (Anhang 6) bzw. der RTOG/EORTC (Anhang 7) den entsprechenden Schweregraden zugeordnet.

Strahlentherapiebedingte Toxizitäten werden auf den eCRF-Seiten Akut- und Spättoxizität dokumentiert. Sollten Toxizitäten auftreten, welche nicht explizit in den eCRF-Seiten genannt sind, müssen diese in den hierfür vorgesehenen Feldern dokumentiert und nach CTC bzw. RTOG/EORTC klassifiziert werden.

Schwerwiegende Toxizitäten sind sie als SUEs zu werten und müssen analog zu diesen im eCRF SUE/UUE innerhalb der o.g. Meldefristen dokumentiert werden. Als schwerwiegend sind Toxizitäten einzustufen, wenn sie:

- zum Tode geführt haben
- lebensbedrohlich sind/waren
- zu einer permanenten oder schwerwiegenden Schädigung geführt haben
- nach Einschätzung des behandelnden Arztes in Umfang und Ausprägung deutlich über das nach klinischer Erfahrung zu erwartende Maß hinausgehen

Die Studienleitung prüft zusammen mit dem DSMC bei Auftreten unerwarteter oder schwerwiegener akuter oder später Toxizitäten bzw. oder dem gehäuften Auftreten schwerer Therapiefolgen die Notwendigkeit eines Abbruchs der Studie.

14. Dauer der Studie, Studienabbruch

Als Dauer der Studie ist eine Rekrutierungszeit bis einschließlich November 2016 mit anschließender mindestens 6-monatiger Nachkontrolle des letzten Patienten vorgesehen. Das reguläre Ende der Studie tritt ein, wenn der letzte der vorgesehenen randomisierten oder dem Beobachtungsarm zugeteilten Patienten mindestens 6 Monate nachkontrolliert wurde.

14.1. Abbruch der Studie für einzelne Patienten

Nachträgliche Nicht-Qualifikation: Da die vorliegende Studie nach international vereinbarten Kriterien entsprechend dem Intent-to-Treat analysiert werden wird, wird kein Patient nach Randomisierung aus der Studie ausgeschlossen. Einziger Ausschlussgrund ist die Rücknahme der Einwilligung zur Studienteilnahme durch den Patienten. Wenn hingegen ein anderes Ausschlusskriterium nach Randomisierung in die Studie auftritt oder sich herausstellt, dass ein Ausschlusskriterium bereits zum Zeitpunkt der Randomisierung vorgelegen hat, wird der Patient nicht aus der Studie ausgeschlossen.

Die nachträgliche Nicht-Qualifikation des Patienten wird vom Studienzentrum im eCRF dokumentiert. Die Dokumentation der nachträglich nicht qualifizierten Patienten entspricht der der qualifizierten Patienten.

Die Kriterien für den Abbruch der protokollgemäßen Therapie für einzelne Patienten sind in Kap. 6.4 aufgeführt.

14.2. Abbruch der Studie

- Die Studie wird vorzeitig abgebrochen, wenn Daten bekannt werden, welche die Fragestellung der Studie beantworten, oder dem studiengemäßen Vorgehen widersprechen. Die Entscheidung zum Abbruch der Studie wird von der Studienleitung, ggf. auf Anraten des DSMC, gefällt.

Folgende Gründe können außerdem zu einem vorzeitigen Abbruch der Studie führen:

- Frühzeitiger Nachweis der Überlegenheit eines Therapiearms in der Zwischenauswertung
- Anzahl der in den Beobachtungsarm eingeschlossenen Patienten übersteigt Anzahl der maximal in Arm A bzw. B randomisierbarer Patienten (n=100)
- Gehäuftes Auftreten schwerer Nebenwirkungen der Therapie
- Gehäuftes Auftreten von therapiebedingten Todesfällen

- Nicht ausreichende Rekrutierungsrate
- Häufung von Protokollverletzungen

15. Biometrie

15.1. Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt der Studie ist die Zeit bis zur lokoregionären Progression Startzeitpunkt ist die Randomisierung. Primäres Vergleichskollektiv ist die nicht ausgeschlossene Population.

15.2. Sekundäre Endpunkte

Sekundäre Endpunkte sind die Rate von akuten Strahlenreaktionen und Strahlenspätfolgen (CTC, RTOG/EORTC), das gesamte Überleben aller randomisierten Patienten (intent-to-treat) sowie aller nicht ausgeschlossenen Patienten, sowie das insgesamt rezidivfreie (einschließlich distantes Rezidiv) Überleben der randomisierten und der nicht ausgeschlossenen Patienten. Weitere sekundäre Endpunkte sind die Rate der mediastinalen in- und out-field Rezidive. Zudem wird die erreichte Referenzdosis im PTV sowie als Qualitätsparameter für die GTV-Definition das Volumen der PTVs zwischen beiden Studienarmen verglichen.

15.3. Planung der konfirmatorischen statistische Auswertung

Vergleich der beiden Therapiearme bezüglich der Zeit bis zur lokoregionären Progression (s. primärer Endpunkt). Es wird zunächst folgende Nichtunterlegenheitshypothese geprüft:

H_0: Hazardratio (PETPlan vs. Kontrolle) >= 1.25

Wenn diese Hypothese zum einseitigen Niveau α=0,10 abgelehnt wird, wird anschließend die gleiche Hypothese zum einseitigen Niveau von α = 0,025 und im Falle der Ablehnung die

H_0: Hazardratio (PETPlan vs. Kontrolle) = 1.

zum selben Niveau geprüft. Der Effekt wird dann mit einem zweiseitigen 95%-Konfidenzintervall berichtet. Der Test erfolgt in beiden Fällen durch Anpassen eines Coxmodells mit den Faktoren Zentrum und Tumorstadium in einer Version, welche der diskreten Struktur der Daten (3-monatliche Nachuntersuchungen in den ersten beiden Jahren nach Therapieende, danach alle 6 Monate Nachkontrollen) Rechnung trägt. (Ggf. Modell für intervallzensierte Daten, das Nähere regelt der statistische Analyseplan.) Die konkurrierenden Risiken ‚Fernmetastase' und ‚Tod' werden dabei als zensierende Ereignisse gewertet.

Es erfolgt keine Zwischenanalyse.

Auswertungskollektiv für die primäre Auswertung ist die Menge der weder primär noch sekundär ausgeschlossenen Patienten. (Eine ITT-Analyse würde für den Nichtunterlegenheitsnachweis ein anti-konservatives Vorgehen bedeuten).

15.4. Planung sekundärer Analysen

Vergleich der Normalgewebsreakionen in beiden Studienarmen (vgl. 15.5.)

Ermittlung des Overall-Survival aller primär eingeschlossenen Patienten. Intention-to-treat Analyse für Overall-Survival. Startzeitpunkt für die ITT-Analyse ist die Randomisierung. Vergleich des Overall-Survival für alle nicht sekundär ausgeschlossenen Patienten. Alle Survivalanalysen werden nach Zentrum und Tumorstadium stratifiziert.

Ermittlung und Vergleich der Zeit bis zur lokoregionären Progression für den gesamten Beobachtungszeitraum für alle randomisierten Patienten (intention-to-treat). Dazu werden Fernmetastasen und Tod als konkurrierende Risiken gewertet.

Ermittlung und Vergleich des allgemein (lokal und distant) progressionsfreien Überlebens für den gesamten Beobachtungszeitraum für alle randomisierten (intention-to-treat) und alle nicht sekundär ausgeschlossenen Patienten.

Vergleich der nicht sekundär ausgeschlossenen Patienten bzgl. progressionsfreien Überlebens im Strahlenfeld. Vergleich des Risikos für in-field Progression (Tod gilt hier als Zensierung) Ermittlung der Rate der out-field Rezidive (Analyse entsprechend wie bei in-field Progression, Tod und in-field Progression gilt hier als Zensierung). Startzeitpunkt ist der Tag der ersten Bestrahlung.

Weiterhin ist ein Vergleich der jeweils erreichten Referenzdosis sowie der PTV-Volumina vorgesehen (Mann-Whitney U-Test).

Der Ablauf der Chemotherapie wird daraufhin untersucht, ob Dosisreduktionen und Abbrüche gleichhäufig sind.

In einem Begleitprojekt sollen zudem die „inzidentellen Dosen“ nicht im CTV enthaltener Lymphknotenstationen erfasst und deren Einfluss auf die Lokalisation evtl. out-field-Rezidive überprüft werden.

15.5. Sicherheitsanalyse

Die kurzfristigen Therapienebenwirkungen werden tabelliert und ihre Häufigkeit mit Chiquadrat-Test und bei kleiner Fallzahl mit dem Fisher-Test verglichen. Der Vergleich von Nebenwirkungsraten bei Strahlentherapiefolgen erfolgt mit Überlebenszeitanalyse-Techniken: Vergleich der Zeiten bis zu einer definierten Nebenwirkung, z.B. RTOG>2. Es erfolgt keine Multiplizitätskorrektur der p-Werte.

15.6 Planung des Stichprobenumfangs

Der primäre Endpunkt der Analyse ist die Zeit bis zur lokoregionären Progression. Die Fallzahlkalkulation schließt eine Betrachtung sowohl für den Nichtunterlegenheitsnachweis als auch für den ggf. durchzuführenden Überlegenheitsnachweis ein. Für den Nichtunterlegenheitsnachweise wird ein Alpha von 0.10 bei einseitiger Testung angenommen. Für die Kontrollgruppe wird von einem medianen lokal progressionsfreien Überleben von 12,23 Monaten ausgegangen, unter Annahme einer Exponentialverteilung entspricht dies einer progressionsfreien Ein-Jahres-Überlebensrate von 51 %. Dies entspricht der Größenordnung in der Metaanalyse von Auperin et al. (2010). Es wird weiter angesetzt, dass die Hälfte der beobachteten konkurrierenden Zielereignisse (lokoregionärer Progress, Fernmetastase, Tod) loko-regionäre Progressionsereignisse sind. (Vgl. Auperin et al 2010). Die lokoregionäre Progressionsrate nach einem Jahr ist dann 0,25.

In den Beobachtungsarm der Studie sollen maximal so viele Patienten eingeschlossen werden wie in einen der beiden anderen Studienarme (n=100). Übersteigt die Zahl der für den Beobachtungsarm gemeldeten Patienten diese Anzahl, muss durch das DSMC die Relevanz der Fragestellung der Studie diskutiert werden.

Nichtunterlegenheitsnachweis

Für die Powerkalkulation zum Nichtunterlegenheitsnachweis wird ein Hazardratio von

H_1: *HR = 0.75*

angesetzt. Das entspricht unter einfachen Annahmen einer lokoregionären Progressionsrate nach einem Jahr von 0,21 für die PET-Plan-Gruppe (Arm B).

Die Fallzahlkalkulation erfolgt nach der Methode von Schoenfeld, mit der Planungssoftware ADDPlan, in der von Schulgen et al (2005) für die Situation konkurrierender Risiken vorgestellten Form Ohne Berücksichtigung von Zensierung wegen Dropout werden bei einer Power von 80% 94 Patienten pro Arm benötigt.

Überlegenheitsnachweis

Für die Powerkalkulation zum Überlegenheitsnachweis zum einseitigen Niveau 0,025 wird ein Hazardratio von

H_1: *HR = 0.5*

angesetzt. Das entspricht einer lokoregionären Progressionsrate nach einem Jahr von 0,21 für die PET-Plan-Gruppe (Arm B).

Ein Effekt dieser Größenordnung wurde z.B. in der Studie von (Zatloukal et al. 2004) beobachtet. Der angesetzte Effekt wäre größer als der in der reinen Strahlentherapiestudie von Saunders (Saunders et al. 1999) (Hazard Ratio 0,79).

Die Fallzahlkalkulation erfolgt auch hier nach der Methode von Schoenfeld, mit der Planungssoftware ADDPlan. Ohne Berücksichtigung von Zensierung wegen Dropout ist die Power 47%, wenn die oben errechneten 188 Patienten randomisiert werden.

Mit Berücksichtigung evtl. Zensierungen ergibt sich eine Fallzahl von 200 zu randomisierenden Patienten.

In den Beobachtungsarm der Studie sollen maximal soviele Patienten eingeschlossen werden wie in einen der beiden anderen Studienarme (n=100). Übersteigt die Zahl der für den Beobachtungsarm gemeldeten Patienten diese Anzahl, muß durch das DSMC die Relevanz der Fragestellung der Studie diskutiert werden.

15.7 Sensitivitätsanalysen

Die lokale progressionsfreie Überlebenszeit liegt entsprechend dem geplanten Followup-Schema intervallzensiert vor. Eine Monte-Carlo-Simulation unter den in 15.6 gemachten Annahmen ergab einen sehr geringen Powerverlust von 3% Punkten, wenn man die Zeiten in 3-Monatsintervallen für die ersten beiden Jahre und 6-Monatsintervallen für die Folgejahre diskretisiert.

Es wird daher für die primäre Analyse davon ausgegangen, dass die konventionelle Analyse im Cox-Modell valide ist.

Begleitend werden moderne Verfahren für intervallzensierte Daten im Rahmen von Sensitiviätsanalysen eingesetzt, und zwar das Verfahren von Huang, Lee and Yu (2008).

Weitere Analysen sollen die Sensitivität der Ergebnisse gegen die Proportional Hazard-Annahme erschliessen. (Modellierung mit zeitabhängigen Kovariablen).

Die Einzelheiten werden in einem Statistischen Analyse-Plan spezifiziert.

15.8 Zwischenauswertungen

Eine Zwischenauswertung der primären Zielgröße ist nicht vorgesehen.

15.9 Beobachtungsarm (Arm C)

Das im Beobachtungsarm erfasste Kollektiv wird zur Verbreiterung der Datenbasis hinsichtlich der Bewertung von Verträglichkeit, Tumorkontrolle und Outfield-Rezidiv-Rate analysiert. Ziel der Analyse ist der Nachweis, dass der Ansatz der PET-basiert geplanten kurativen Radiochemotherapie diesbezüglich akzeptabel ist. Dazu wird:

1. Die Häufigkeit der Normalgewebstoxizität (5-stufige Skala, s. Anhänge 6 und 7) geschätzt und mit Literaturdaten verglichen. (Lit. mit publizierten Regimes zur Radio-Chemotherapie, an die sich die eingesetzte Chemotherapie orientiert)

2. Die Rate der Out-field-Rezidive (mediastinale Rezidive außerhalb des Strahlenfeldes) geschätzt. (Schätzung der kumulativen Inzidenz in einem Modell für konkurrierende Risiken mit den Endpunkten Outfield-Rezidiv, Infield-Rezidiv, Metastase, Tod aus anderer Ursache). Die Raten der Outfield-Rezidiv nach 6 und 24 Monaten werden mit der hierzu verfügbaren Literatur verglichen (z.B. Rosenzweig, K. E (2007)).

3. Vergleich der Zeit bis zur lokoregionären Progression (primärer Endpunkt dieser randomisierten Studie) und aller sekundären Endpunkte des randomisierten Studienanteils bei nichtrandomisierten (Arm C-) Patienten, bei denen eine konventionell geplante kombinierte Radio-Chemotherapie nicht möglich ist mit den randomisierten Kollektiven. Effekte werden als Hazard-Ratio mit 95%-Konfidenzintervall angegeben. (Äquivalenz-Analyse, Arm C vs. B bzw. Arm C vs. A)

Hierbei wird die Hypothese geprüft:

H_0: Hazard-Ratio (Beobachtungsarm C vs. Arm A) >= 1.25

sowie

H_0: Hazard-Ratio (Beobachtungsarm C vs. Arm B) >= 1.25

Eine Kontrolle des multiplen Fehlers 1. Art ist hierbei nicht vorgesehen.

Die Behandlung gemäß Arm C gilt als vertretbar (erfolgreich), wenn bzgl. der oben genannten Punkte Vergleichbarkeit zu Arm B bzw. Arm A belegt werden konnte. Sollte das nicht gelingen, so wird eine qualitative Bewertung der Ergebnisse im Vergleich zur Literatur notwendig. Hierbei wird die Behandlung bezüglich der Out-field-Rezidive sowie bezüglich der Akut- und Spättoxizität als akzeptabel eingestuft, wenn die beobachteten Effekte (i.e. Rate der Out-field-Rezidive oder der schweren (Grad III/IV) Toxizität) nicht mehr als 15% über der nach den oben zitierten Literaturberichten (Verweis Chemo-Kapitel) liegt.

16. Datenmanagement

16.1. Zuständigkeiten

Das Datenmanagement der vorliegenden Studie wird durchgeführt von:

Alcedis GmbH
Winchesterstraße 2
D-35394 Gießen Europaviertel

Tel.: 0641/ 94436-0
Fax: 0641/ 94436-70
www.alcedis.de

Das Datenmanagement ist berechtigt, sich bei Diskrepanzen bzw. Korrektur von Datenfehlern direkt an den zuständigen Prüfarzt oder andere am Zentrum für zuständig erklärte Personen zu wenden. Die entstehenden Daten-Nachfragen (Queries) werden vom Datenmanagement im eCRF an das jeweilige Zentrum gestellt und sind binnen einer zuvor festgesetzten Frist zu beantworten. Der jeweilige Prüfarzt stimmt (falls notwendig) ferner einem Kontakt per e-Mail, Fax oder Telefon zu.

Eine detaillierte Vorgehensweise für die Datenmanagement-Prozesse in dieser Studie wird in einem Datenmanagementplan (DMP) beschrieben, der unter der Verantwortung des Datenmanagement erstellt und von der Studienleitung, dem Leiter des Datenmanagements sowie dem verantwortlichen Datenmanager der Studie unterschrieben wird. Dieses Dokument legt die Datenmanagementprozesse im Speziellen fest und kann – muss aber nicht – das hier beschriebene Studienprotokoll modifizieren. Grundlegende Veränderungen werden als Ergänzungen zum Protokoll schriftlich festgehalten.

16.2. Datenerfassung

Diese Studie wird mit Hilfe eines web-basierten elektronischen Eingabesystems mit studienspezifischen Datenerhebungsbögen (electronic Case Report Form, eCRF) (Remote Data Entry, RDE) durchgeführt. Alle mit der Dateneingabe in der eCRF beschäftigten Personen innerhalb jedes Studienzentrums erhalten im Rahmen der Initiierung eine für die Dateneingabe notwendige Anleitung und werden auf diese Weise in der Handhabung des Systems geschult. Werden weitere Dateneingabekräfte notwendig, kann die Schulung intern durch das entsprechende Zentrum durchgeführt werden.

Für den Support der Dateneingabe steht das Datenmanagement in der Zeit von 08:30 bis 17:00 Uhr montags bis donnerstags sowie freitags bis 12:00 Uhr unter der Telefonnummer 0641-9443636 zur Verfügung. Jedes beteiligte Studienzentrum benennt (mindestens einen) internen Systemverantwortlichen, der das Datenmanagement bei der technischen und organisatorischen Umsetzung der Prozesse im Zentrum unterstützt. Eine Liste der benannten Personen wird dem DMP beigelegt.

Alle durch das Protokoll geforderten Daten, die während der Studie erhoben werden sollen, werden durch die beteiligten Studienzentren in Übereinstimmung mit gesetzlichen und regulatorischen Vorgaben und unter der Verantwortung des/r Hauptprüfer/s eingegeben. Dateneingabe, Datenänderungen und Datenlöschung wird systemseitig durch einen Audittrail dokumentiert unter Angabe der Pat-ID, des originalen und des korrigierten Wertes, eines Änderungsgrundes sowie der durchführenden Person inklusive des Zeitfensters.

Ein unautorisierter Zugang auf die Daten wird system- und softwareseitig verhindert. Nur durch den verantwortlichen Hauptprüfer benannte Personen erhalten vom Datenmanagement eine Benutzerkennung und ein Passwort und damit die Berechtigung, Daten einzugeben und/oder zu ändern. Eine Liste der autorisierten Personen wird der Studienleitung, der Biometrie und dem Datenmanagement übermittelt. Die Alcedis GmbH wird ausschließlich auf Grundlage dieser Liste Benutzerkonten einrichten und freischalten.

Die für die Dateneingabe notwendige Computersoftware wird in Übereinstimmung mit gesetzlichen und regulatorischen Vorgaben vorgehalten oder verfügbar gemacht. Die dafür notwendigen technischen Voraussetzungen für die einzelnen Zentren sind im DMP festgehalten.

Das Datenbankmanagementsystem ist in der Lage, genaue und vollständige Kopien der Daten sowohl in maschinen- als auch visuell lesbarer Form zur Inspektion durch Behörden, Ethikkommissionen und Audits zu erstellen. Der verantwortliche Hauptprüfer oder ein von ihm Beauftragter bestätigt die Richtigkeit der Daten entweder durch elektronische Signatur auf dem eCRF oder durch Unterschrift auf einem Ausdruck der kompletten Daten.

Die Architektur des Computersystems zur Dateneingabe wird im DMP beschrieben.

Die Ausdrucke der jeweils ersten Bestrahlungspläne eines Zentrums werden per pdf an die Studienleitung übermittelt, ebenso die zum Monitoring im Rahmen der Studientreffen ausgewählten Fälle. Alle Bestrahlungspläne werden im ISF, Ordner Bestrahlungspläne eines jeweiligen Zentrums gesammelt und im Rahmen des Monitoring auf Vollständigkeit überprüft.

16.3. Umgang mit Studiendaten

Die Daten werden bei Dateneingabe bzw. elektronischer Unterschrift der eCRFs durch den/die Hauptprüfer oder von diesem/n autorisierte Personen elektronisch auf Plausibilität, Konsistenz und Vollständigkeit geprüft. Der Monitor führt den Quelldatenvergleich, wie im Monitoringplan (Kap. 6.1) festgelegt, durch und erstellt über ein spezielles Rückfragenmodul direkt im eCRF eventuelle Queries (Rückfragen). Die Beantwortung dieser Queries kann durch direkte Korrektur der Eingaben in den eCRF durch den/die Hauptprüfer oder von diesem/n autorisierten Personen oder per E-Mail erfolgen. Nach Abschluss dieses Query-Prozesses schließt der Monitor die Dokumentation zu diesem Patienten ab. Auf diese sogenannten abgeschlossenen Patienten hat das Zentrum kein Schreibrecht mehr.

Die gesamte Datenbank wird geschlossen, wenn diese bereinigt bzw. alle Queries beantwortet sind (s. DMP M. Final Database Lock). Der Datenbankschluss und der Transfer der Daten an die Studienleitung bzw. an den zuständigen Biometiker erfolgt ebenfalls, wie im Data Management Plan (DMP M. Final Database Lock, N. Data Transfer) festgelegt.

16.4. Datenlagerung und Archivierung

Entsprechend der Leitlinien zur Guten Klinischen Praxis (GCP) fällt die Archivierung aller Studiendaten (Patientenidentifikationslisten, Quelldaten und Studienordner) sowie der relevante Korrespondenz im Prüfarztordner (Investigator Site File - ISF) unter die Verantwortung des/der Hauptprüfer/s. Der ISF, alle Quelldaten und alle Dokumente, die nach Abschnitt 8 ICH-GCP gefordert sind, werden nach Beendigung der Studie entsprechend den Rechtsvorschriften archiviert.

Die ordnungsgemäße Ablage und Archivierung der elektronischen Daten während der Studie wird durch das Datenmanagement gewährleistet.

Nach Beendigung der Studie werden alle elektronischen Daten der Studienleitung, soweit diese die Berechtigung hierzu besitzt, übergeben. Es werden ausschließlich pseudonymisierte Daten übermittelt.

17. Qualitätskontrolle und –sicherung

17.1 Anforderungen an Studienzentren und Studienpersonal

Der/die Hauptprüfer sollte/n in der Lage sein (z.B. anhand von retrospektiven Daten), das Potential für die Rekrutierung der erforderlichen Anzahl von geeigneten Studienteilnehmern im geplanten Rekrutierungszeitraum darzulegen.

Die beteiligten Personen am Studienzentrum sollten genügend Zeit zur ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Prüfung haben und die Prüfung innerhalb eines festgelegten Zeitraumes abschließen können.

Das Studienzentrum sollte eine ausreichende Anzahl von qualifizierten Mitarbeitern und entsprechende Raumkapazitäten zur Verfügung haben, um die klinische Prüfung im geplanten Zeitraum ordnungsgemäß und sicher durchführen zu können.

Der/die Hauptprüfer muss/müssen gewährleisten, dass das Studienpersonal adäquat qualifiziert ist, ausreichend über Prüfplan, Amendments, die Studienbehandlungen und die prüfungsbezogenen Verpflichtungen und Abläufe informiert wurden.

17.2 Direktzugriff auf Quelldaten/Dokumente

Der/die Hauptprüfer muss/müssen bzw. das Studienzentrum muss das studienbezogene Monitoring erlauben, ebenso wie Inspektionen durch die zuständigen Behörden. Der uneingeschränkte Zugriff auf

Quelldaten/Dokumente muss dabei gewährleistet sein (siehe Kapitel 18.3 Vertraulichkeit). Auch für den im Rahmen der Selbstkontrolle der Studiengruppe vorgesehenen Qualitäts-Review der Bestrahlungsplanung müssen die Original-Dokumente pseudonymisiert zu Verfügung gestellt werden.

Die Studienteilnehmer werden darüber informiert, dass Monitore, Behörden oder andere an der Studie beteiligte Ärzte Einblick in ihre Krankenakten nehmen dürfen, um die erhobenen Daten zu überprüfen und dass alle persönlichen Informationen, die für die Inspektion offen gelegt werden, strengst vertraulich und nach Vorgabe der lokalen Datenschutzbestimmungen gehandhabt werden.

17.3 Prüfarztordner und Archivierung

Der Prüfarzt erhält zu Beginn der klinischen Prüfung einen Prüfarztordner (ISF). Darin wird er alle Studienunterlagen und relevante Korrespondenz aufbewahren. Nach Beendigung der klinischen Prüfung müssen der Prüfarztordner (ISF), alle Quelldaten und Studiendokumente gemäß den Anforderungen der ICH-GCP-Richtlinien aufbewahrt werden.

Es liegt in der Verantwortlichkeit des Prüfarztes sicherzustellen, die Patientenidentifikations-Listen mindestens 15 Jahre nach Beendigung der klinischen Prüfung aufzubewahren. Alle Original-Krankenakten der Studienteilnehmer müssen solange aufbewahrt werden, wie es die gesetzlichen Vorgaben bzw. jeweiligen Vorschriften eines Krankenhauses, Forschungsinstituts oder besagte Praxis vorsehen.

17.4 Monitoring

Das Monitoring erfolgt durch persönliche Besuche eines klinischen Monitors gemäß den Alcedis SOPs.

Die Initiierung der Prüfzentren erfolgt telefonisch unter Beteiligung der Studienleitung und der Firma Alcedis. Der Monitor muss sicherstellen, dass alle an der klinischen Prüfung beteiligten Personen des Studienzentrums den Prüfplan und die Anforderungen an die regulatorischen Verantwortlichkeiten verstanden haben.

Der Monitor muss sicherstellen, dass der/die Hauptprüfer eine Liste von Mitprüfern und anderem angemessen qualifiziertem Personal führten, an die er oder sie wesentliche studienbezogenen Aufgaben delegiert.

Jedes Prüfzentrum wird vom Monitor in regelmäßigen Abständen besucht, um die Einhaltung des Prüfplans, von GCP und den gesetzlichen Bestimmungen zu überwachen. Er wird den eCRF auf Vollständigkeit und Verständlichkeit überprüfen und mit den Quelldaten abgleichen. Das Vorhandensein der korrekten Einwilligungserklärung von jedem einzelnen Patienten wird überprüft.

Die Einzelheiten des Monitorings werden in einem studienspezifischen Monitoring Manual beschrieben.

Das Studienzentrum verpflichtet sich, mit dem Monitor zu kooperieren, d.h. ihm alle relevanten Dokumente zur Verfügung zu stellen, und ihn jederzeit zu unterstützen.

17.5 Selbstkontrolle der Studiengruppe, Qualitätssicherung (QA)

Die Aktivitäten zur Qualitätssicherung (Quality Assurance, QA) der Studiengruppe umfassen:

Studientreffen:
Die teilnehmenden Kliniken sowie die Arbeitsgruppe Physik veranstalten regelmäßige (anfangs alle 6 Monate, im Konsens dann mindestens einmal jährlich) Studientreffen, auf denen alle relevanten Aspekte der Studie diskutiert werden.

Referenzbegutachtung Lymphknoten:

Die zur Bestrahlungsplanung verwendeten koregistrierten FDG-PET Bilddaten werden nach pseudonymisierter elektronischer Übermittlung im Sinne einer zentralen Qualitätskontrolle durch ein Panel, bestehend aus erfahrenen Nuklearmedizinern und die Studienleitung gesehen, und die diagnostische Zuordnung der befallenen Lymphknoten zu den UICC/AJCC-Lymphknotenstationen überprüft (s. 8.2.1. und 8.2.2.).

Erster Bestrahlungsplan:

Der Bestrahlungsplan für den jeweils ersten Studienpatienten eines Zentrums wird anhand eines durch das Studienzentrum zu erstellenden pseudonymisierten Ausdrucks der erforderlichen Daten als pdf nach Übermittlung an die Studienleitung von dieser anhand eines strukturierten Fragebogens (Anhang 15) zeitnah evaluiert und das Ergebnis der Evaluation im Sinne einer Qualitätskontrolle dem

Zentrum mitgeteilt (s. 8.2.4). Bei Auftreten von schwerwiegenden Protokollabweichungen werden weitere Pläne dieses Studienzentrums evaluiert.

Gegenseitiges Monitoring der Bestrahlungsplanung durch die Studiengruppe:

Zur Vereinheitlichung und Qualitätskontrolle der FDG-PET-basierten Zielvolumina werden durch den verantwortlichen Biometriker im Verlauf der Studie 10% der eingeschlossenen Patienten zufällig ausgewählt. Hierzu wird eine Block-Randomisierung mit einer Stratifizierung nach Zentren verwendet. Anhand der pseudonymisierten Bestrahlungspläne soll überprüft werden, ob die PET-gestützte Bestrahlungsplanung den Vorgaben des Protokolls entspricht. Dies erfolgt anhand eines strukturierten Fragebogens jeweils durch Fachärzte für Strahlentherapie und Nuklearmedizin anderer teilnehmender Zentren im Rahmen der Studientreffen. Die zusammengefassten Ergebnisse dieser Qualitätskontrollen können anonymisiert veröffentlicht werden.

17.6 Inspektion von Behörden

Zuständige Behörden oder ein von der Studienleitung autorisierter Auditor können Zugang zu allen Quelldokumenten, Prüfbögen und sonstiger Studiendokumentation für ein Zentrumsaudit oder eine Inspektion verlangen.

Der/die Hauptprüfer muss/müssen den direkten Zugang zu diesen Dokumenten gewährleisten und diese Aktivitäten jederzeit unterstützen.

Krankenakten und sonstige Studiendokumente können während eines Audits oder einer Inspektion kopiert werden, sofern Namen der Patienten auf den Kopien unkenntlich gemacht bzw. pseudonymisiert werden, um die Vertraulichkeit zu gewährleisten.

18. Ethische und rechtliche Aspekte

18.1 Gute klinische Praxis

Diese klinische Studie ist nach den weltweit anerkannten Standards der guten klinischen Praxis (gemäß Definition in der ICH-E6-Richtlinie zur guten klinischen Praxis) im Einklang mit der laufenden Version der Deklaration von Helsinki (Anhang 18) und unter Berücksichtigung der lokalen gesetzlichen Bestimmungen durchzuführen.

18.2 Aufklärung und Einwilligung der Patienten

Vor Aufnahme in die klinische Studie müssen die Patienten in die Teilnahme einwilligen, nachdem Art, Tragweite und mögliche Konsequenzen der klinischen Studie ihnen in für sie verständlicher Weise erklärt wurden.

Diese Patienteninformation und –Einwilligungserklärung muss in einer für den Patienten verständlichen Sprache abgefasst sein und muss den Namen der Person nennen, die das Aufklärungsgespräch geführt hat. Nach deutschem Recht muss die Person, die den Patienten aufklärt, ein Arzt sein. Es muss ausreichend Bedenkzeit und Gelegenheit für Rückfragen zur Verfügung gestellt werden.

Der Patient muss seine Einwilligung schriftlich erklären. Die Einwilligung des Patienten muss zum Zeitpunkt der Einwilligung durch persönlich datierte Unterschrift des Patienten und durch persönlich datierte Unterschrift der Person, die das Aufklärungsgespräch geführt hat, bestätigt werden. Je nach örtlichen Vorgaben ist es notwendig, dass ein Zeuge die Patienteninformation und –Einwilligungserklärung mit unterzeichnet.

Dem Patienten muss eine Kopie der unterschriebenen Patienteninformation und -Einwilligungserklärung ausgehändigt werden. Der Prüfarzt bewahrt das unterschriebene Original der Einwilligungserklärung auf.

Der Prüfarzt darf keine studienspezifische Maßnahme durchführen bevor eine gültige Einwilligungserklärung eingeholt wurde.

18.3. Vertraulichkeit, Datenschutz

Patientennamen und andere vertrauliche Informationen unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und den lokalen Datenschutzbestimmungen. Während der klinischen Studie werden Patienten

ausschließlich durch individuell identifizierbare Kodes (z.B. Patientennummer, Randomisierungsnummer) kenntlich gemacht. Die auf einem Computer gespeicherten Studienerhebungen werden in Übereinstimmung mit den lokalen Datenschutzbestimmungen gespeichert.

Die Patienten werden darüber informiert, dass Monitore oder Behörden Einblick in die Krankenakten nehmen dürfen, um die erhobenen Daten zu überprüfen. Alle persönlichen Informationen, die für eine Inspektion offengelegt werden, werden strengst vertraulich und nach Vorgabe der lokalen Datenschutzbestimmungen gehandhabt.

Das Zentrum führt im ISF eine Identifikationsliste seiner Patienten in dieser werden die Patienten-Identifikations-Nummer (Pat-ID) den Klardaten der Patienten zugeordnet.

18.4. Verantwortlichkeiten des Prüfarztes

Der/die Hauptprüfer hat/haben zu gewährleisten, dass alle an der klinischen Studie beteiligten Personen ausreichend qualifiziert, über das Studienprotokoll, Protokolländerungen, studienbezogenen Pflichten und Funktionen informiert sind.

Der/die Hauptprüfer sollte/en eine Liste von Mitprüfern (Co-Prüfern) und sonstigem angemessen qualifiziertem Personal führen, an die er oder sie wesentliche studienbezogene Aufgaben delegiert hat. Diese Studienteam-Verantwortlichkeitsliste wird im ISF abgelegt.

18.5 Genehmigung von Studienprotokoll und Änderungen des Studienprotokolls (Amendment)

Vor Beginn der klinischen Studie werden das Studienprotokoll, die Patienten-Information und -Einwilligungserklärung und alle anderen relevanten Dokumente den zuständigen Ethikkommissionen mit einem Anschreiben oder einem Formular, die die eingereichten Dokumente mit dem Versionsdatum auflisten und dem Ort (oder der Region oder ggf. dem Bereich des geltendes Rechts) für den die Genehmigung beantragt wird, vorgelegt.

Die Dokumentation muss Datum der Genehmigung, Unterschrift eines Mitglieds der Ethikkommission und auch eine Liste der Mitglieder der Ethikkommission einschließlich deren Beschäftigung und Qualifizierung enthalten.

Vor Einschluss des jeweils ersten Studienpatienten durch ein Studienzentrum müssen dort alle ethischen und regulatorischen Anforderungen erfüllt sein.

Die Ethikkommission und ggf. die zuständigen Behörden müssen über alle folgenden Protokolländerungen in Übereinstimmung mit den gesetzlichen Anforderungen informiert werden. Änderungen müssen bewertet werden, um zu entscheiden, ob eine Genehmigung beantragt und ob die Patienten-Information und -Einwilligungserklärung überarbeitet werden muss.

Der/die Hauptprüfer muss/müssen den gesamten Schriftverkehr mit der Ethikkommision und ggf. zwischen dem Leiter des Studienprojektes und der Ethikkommission aufbewahren. Dies betrifft auch jegliche Kommunikation zwischen dem Zentrum und den Behörden.

18.6 Versicherung

Da es sich bei der vorliegenden Studie nicht um eine klinische Prüfung nach AMG handelt, ist eine diesbezügliche Probandenversicherung nicht erforderlich.

Nach Prüfung des Protokolls durch das Bundesamt für Strahlenschutz besteht keine Genehmigungspflicht nach StrlSchV bzw. RöV.

Es wird eine so genannte Nicht-Pflicht-Versicherung für die Studienteilnehmer abgeschlossen. Die Studienteilnehmer sind bei der HDI-Gerling Versicherung AG gegen Gesundheitsschäden, die durch das Behandlungsverfahren oder durch mit der klinischen Studie zusammenhängende Maßnahmen entstehen können, versichert. Die Versicherungs-Nummer ist: 56183299 03023.

Die Police der Versicherung findet sich im Anhang 13.Versicherung.

Die Versicherungspolice ist im ISF abgeheftet und wird jedem Studienteilnehmer jederzeit auf Wunsch ausgehändigt.

19. Gesetzliche und administrative Regelungen

GCP

Die Empfehlungen der Guten Klinischen Praxis (s. ICH-GCP: International conference on Harmonisation - Good Clinical Practice), gültig seit dem 17.1.1997 werden berücksichtigt.

Gesetzliche Grundlagen

Die vorliegende Studie ist keine klinische Prüfung von Arzneimitteln nach dem deutschen Arzneimittelgesetz. Alle bei der Behandlung der Studienpatienten verwendeten Medikamente werden innerhalb ihrer Zulassung in Verantwortlichkeit des anwendenden Arztes eingesetzt. Die einschlägigen Meldevorschriften für zugelassene Arzneimittel werden von den teilnehmenden Zentren eingehalten.

Die Bestimmungen des Medizinproduktegesetzes (in der Fassung der Bekanntmachung 1 vom 7. August 2002 (BGBl. I S. 3146) werden eingehalten.

Die gesetzlichen Vorgaben der Strahlenschutzverordnung (Bundesgesetzblatt 2001 Teil I Nr. 38, vom 26.7.2001), der Röntgenverordnung und der Richtlinie Strahlenschutz werden eingehalten.

Das Protokoll in der Version 7 und 8 sowie die zugehörigen Amendments wurden zur Bewertung bei der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes (positive Voten mit Schreiben vom 18.12.2007 und vom 07.01.2009) und bei der Ethikkommission der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg (positive Voten mit Schreiben vom 30.07.2008 und vom 23.12.2008) eingereicht. Das Bundesamt für Strahlenschutz hat nach Vorlage in seinem Schreiben vom 31.03.2008 festgestellt, dass das Studienprotokoll nicht der Genehmigung nach StrSchVO bedarf (s. Anhang 10).

Alle Zentren sind verpflichtet, die jeweils aktuelle Studienprotokollversion der lokal zuständigen Ethikkommission zur Genehmigung vorzulegen, bevor der erste Patient in die Studie aufgenommen wird.

Abschlussbericht

Nach Beendigung der klinischen Studie gewährleistet die Studienleitung (ggf. in Zusammenarbeit mit den Beteiligten), dass ein Abschlussbericht erstellt wird. Dieser Bericht beinhaltet neben den Ergebnissen aus rein wissenschaftlicher/medizinischer Sicht auch statistische Analysen.

Abschlussbericht und Publikation

Nach Abschluss der biometrischen Auswertungen wird vom verantwortlichen Biometriker ein Abschlussbericht erstellt. Der Bericht enthält den klinischen Bericht, den statistischen Bericht, Einzelwerttabellen und Schlussfolgerungen. Er wird unterschrieben von der Studienleitung, dem KKS Mainz, und vom verantwortlichen Biometriker.

Um eine internationale Publikation der Studienergebnisse möglich zu machen wurde dieses Studienprotokoll bei der Datenbank des National Institute of Health (www.clinicaltrials.gov) registriert. Die Studienteilnehmer verpflichten sich, die im Rahmen der Studie gesammelten Daten bezüglich der Haupt- und Nebenergebnisse sowie der Ergebnisse der Arbeitsgruppe Physik zu publizieren, auch wenn die Studie abgebrochen wird, unabhängig davon, wie die Ergebnisse ausfallen, also auch bei Null-Ergebnis.

Die Autorenschaft bei den Publikationen von Studienergebnissen unterliegt den üblichen Richtlinien (z.B. der DFG). Gegebenenfalls kann das DSMC bezüglich der Namen und/oder Reihenfolge der Autoren entsprechend deren Darlegungen über ihre Beteiligung hierbei beratend herangezogen werden.

Alle teilnehmenden Zentren werden an der Publikation der Hauptergebnisse der Studie beteiligt (namentlich als Autoren, soweit die Anzahl möglicher Koautoren dies zulässt, oder: die Studienleitung publiziert im Auftrag der im Manuskript aufzuführenden Studiengruppe) und dürfen über die Hauptergebnisse der Studiengruppe für Vorträge frei verfügen. Publikationen zu Teilaspekten der Studie aus einzelnen Zentren sind ausdrücklich erwünscht.

Einhaltung des Protokolls und Protokolländerungen

Das Studienprotokoll ist genau einzuhalten. Jede vom Prüfer zu vertretende Abweichung von den vorgesehenen Untersuchungs- und Behandlungsmaßnahmen oder –Zeitpunkten ist zu dokumentieren und zu begründen (z. B. Notfallmaßnahmen).

Änderungen oder Ergänzungen des Studienprotokolls können nur von der Studienleitung veranlasst und autorisiert werden.

20. Literatur

1. Akhurst, T., R. J. Downey, M. S. Ginsberg, et al. (2002). “An initial experience with FDG-PET in the imaging of residual disease after induction therapy for lung cancer.” Ann Thorac Surg 73(1): 259-64; discussion 264-6.
2. Albain, K. S., J. J. Crowley, A. T. Turrisi, 3rd, et al. (2002). “Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group phase II study, SWOG 9019.” J Clin Oncol 20(16): 3454-60.
3. Albain, K. S., R. S. Swann, V. R. Rusch, et al. (2005). “Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT / RT) vs CT / RT followed by surgical resection for stage IIIA(pN2) non-small-cell lung cancer (NSCLC): outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309).” J Clin Oncol 23:((16S)): LBA7014.
4. Aquino, S. L., J. C. Asmuth, N. M. Alpert, et al. (2003). “Improved radiologic staging of lung cancer with 2-[^{18}F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography and computed tomography registration.” J Comput Assist Tomogr 27(4): 479-84.
5. Ardizzoni, A., L. Boni, M. Tiseo, et al. (2007). “Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis.” J Natl Cancer Inst 99(11): 847-57.
6. Armstrong, J. G. (1998). “Target volume definition for three-dimensional conformal radiation therapy of lung cancer.” Br J Radiol 71(846): 587-94.
7. Ashamalla, H., S. Rafla, K. Parikh, et al. (2005). “The contribution of integrated PET/CT to the evolving definition of treatment volumes in radiation treatment planning in lung cancer.” Int J Radiat Oncol Biol Phys 63(4): 1016-23.
8. Auperin, A., C. Le Pechoux, J. P. Pignon, et al. (2006). “Concomitant radio-chemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of individual data from 1764 patients.” Ann Oncol 17(3): 473-83.
9. Bakheet, S. M., M. Saleem, J. Powe, et al. (2000). “F-18 fluorodeoxyglucose chest uptake in lung inflammation and infection.” Clin Nucl Med 25(4): 273-8.
10. Baum, R. P., D. Hellwig und M. Mezzetti (2004). “Position of nuclear medicine modalities in the diagnostic workup of cancer patients: lung cancer.” Q J Nucl Med Mol Imaging 48(2): 119-42.
11. Baumann, M. und C. Petersen (2005). “TCP and NTCP: a basic introduction.” Rays 30(2): 99-104.
12. Belani, C. P., H. Choy, P. Bonomi, et al. (2005). “Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol.” J Clin Oncol 23(25): 5883-91.
13. Berlangieri, S. U., A. M. Scott, S. R. Knight, et al. (1999). “F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the non-invasive staging of non-small cell lung cancer.” Eur J Cardiothorac Surg 16 Suppl 1: S25-30.
14. Bertz, J., K. Giersiepen, J. Haberland, et al. (2006). Krebs in Deutschland. Häufigkeiten und Trends. Saarbrücken, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch-Institut.
15. Bhatia, S., N. Hanna, R. Ansari, et al. (2002). “Carboplatin plus paclitaxel and sequential radiation followed by consolidation carboplatin and paclitaxel in patients with previously untreated locally advanced NSCLC. A Hoosier Oncology Group (HOG) phase II study.” Lung Cancer 38(1): 85-9.
16. Black, Q. C., I. S. Grills, L. L. Kestin, et al. (2004). “Defining a radiotherapy target with positron emission tomography.” Int J Radiat Oncol Biol Phys 60(4): 1272-82.
17. Bradley, J., W. L. Thorstad, S. Mutic, et al. (2004). “Impact of FDG-PET on radiation therapy volume delineation in non-small-cell lung cancer.” Int J Radiat Oncol Biol Phys 59(1): 78-86.
18. Brianzoni, E., G. Rossi, S. Ancidei, et al. (2005). “Radiotherapy planning: PET/CT scanner performances in the definition of gross tumour volume and clinical target volume.” Eur J Nucl Med Mol Imaging 32(12): 1392-9.
19. British Thoracic Society and Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party (2001). “Guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery.” Thorax 56: 89-108.
20. Brown, M. W., H. Ning, B. Arora, et al. (2006). “A dosimetric analysis of dose escalation using two intensity-modulated radiation therapy techniques in locally advanced pancreatic carcinoma.” Int J Radiat Oncol Biol Phys 65(1): 274-83.
21. Bury, T., J. L. Corhay, B. Duysinx, et al. (1999). “Value of FDG-PET in detecting residual or recurrent nonsmall cell lung cancer.” Eur Respir J 14(6): 1376-80.

22. Caldwell, C. B., K. Mah, M. Skinner, et al. (2003). “Can PET provide the 3D extent of tumor motion for individualized internal target volumes? A phantom study of the limitations of CT and the promise of PET.” Int J Radiat Oncol Biol Phys 55(5): 1381-93.
23. Caldwell, C. B., K. Mah, Y. C. Ung, et al. (2001). “Observer variation in contouring gross tumor volume in patients with poorly defined non-small-cell lung tumors on CT: the impact of 18FDG-hybrid PET fusion.” Int J Radiat Oncol Biol Phys 51(4): 923-31.
24. Chapet, O., F. M. Kong, L. E. Quint, et al. (2005). “CT-based definition of thoracic lymph node stations: an atlas from the University of Michigan.” Int J Radiat Oncol Biol Phys 63(1): 170-8.
25. Chapman, J. D., J. D. Bradley, J. F. Eary, et al. (2003). “Molecular (functional) imaging for radiotherapy applications: an RTOG symposium.” Int J Radiat Oncol Biol Phys 55(2): 294-301.
26. Choi, J. Y., K. S. Lee, O. J. Kwon, et al. (2005). “Improved detection of second primary cancer using integrated [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography for initial tumor staging.” J Clin Oncol 23(30): 7654-9.
27. Christian, J., J. Bedford und e. al. (2007). “Comparison of inverse-planned three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for non-small-cell lung cancer.” Int J Radiat Oncol Biol Phys 67(3): 735-41.
28. Ciernik, I. F., E. Dizendorf, B. G. Baumert, et al. (2003). “Radiation treatment planning with an integrated positron emission and computer tomography (PET/CT): a feasibility study.” Int J Radiat Oncol Biol Phys 57(3): 853-63.
29. Clamon, G., J. Herndon, R. Cooper, et al. (1999). “Radiosensitization with carboplatin for patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B and the Eastern Cooperative Oncology Group.” J Clin Oncol 17(1): 4-11.
30. Coia, L. R., R. J. Myerson und J. E. Tepper (1995). “Late effects of radiation therapy on the gastrointestinal tract.” Int J Radiat Oncol Biol Phys 31(5): 1213-36.
31. Coles, C. E., A. C. Hoole, S. V. Harden, et al. (2003). “Quantitative assessment of inter-clinician variability of target volume delineation for medulloblastoma: quality assurance for the SIOP PNET 4 trial protocol.” Radiother Oncol 69(2): 189-94.
32. Curran, W. J., C. T. Scott, C. Langer, et al. (2003). “Long-term benefit is observed in phase III comparison of sequential vs. concurrent chemo-radiation for patients with unresected stage III NSCLC: RTOG 9410.” Proc Am Soc Clin Oncol 2003(2499).
33. Daisne, J. F., T. Duprez, B. Weynand, et al. (2004). “Tumor volume in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma: comparison at CT, MR imaging, and FDG PET and validation with surgical specimen.” Radiology 233(1): 93-100.
34. Daisne, J. F., M. Sibomana, A. Bol, et al. (2003). “Tri-dimensional automatic segmentation of PET volumes based on measured source-to-background ratios: influence of reconstruction algorithms.” Radiother Oncol 69(3): 247-50.
35. Dales, R. E., R. M. Stark und S. Raman (1990). “Computed tomography to stage lung cancer. Approaching a controversy using meta-analysis.” Am Rev Respir Dis 141(5 Pt 1): 1096-101.
36. De Ruysscher, D., S. Wanders, A. Minken, et al. (2005). “Effects of radiotherapy planning with a dedicated combined PET-CT-simulator of patients with non-small cell lung cancer on dose limiting normal tissues and radiation dose-escalation: a planning study.” Radiother Oncol 77(1): 5-10.
37. De Ruysscher, D., S. Wanders, E. van Haren, et al. (2005). “Selective mediastinal node irradiation based on FDG-PET scan data in patients with non-small-cell lung cancer: a prospective clinical study.” Int J Radiat Oncol Biol Phys 62(4): 988-94.
38. Deniaud-Alexandre, E., E. Touboul, D. Lerouge, et al. (2005). “Impact of computed tomography and 18F-deoxyglucose coincidence detection emission tomography image fusion for optimization of conformal radiotherapy in non-small-cell lung cancer.” Int J Radiat Oncol Biol Phys 63(5): 1432-41.
39. Detterbeck, F. C., M. M. DeCamp, Jr., L. J. Kohman, et al. (2003). “Lung cancer. Invasive staging: the guidelines.” Chest 123(1 Suppl): 167S-175S.
40. Duhaylongsod, F. G., V. J. Lowe, E. F. Patz, Jr., et al. (1995). “Lung tumor growth correlates with glucose metabolism measured by fluoride-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography.” Ann Thorac Surg 60(5): 1348-52.
41. Dwamena, B. A., S. S. Sonnad, J. O. Angobaldo, et al. (1999). “Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s—meta-analytic comparison of PET and CT.” Radiology 213(2): 530-6.
42. Ekberg, L., O. Holmberg, L. Wittgren, et al. (1998). “What margins should be added to the clinical target volume in radiotherapy treatment planning for lung cancer?” Radiother Oncol 48(1): 71-7.

43. Emami, B., N. Mirkovic, C. Scott, et al. (2003). “The impact of regional nodal radiotherapy (dose/volume) on regional progression and survival in unresectable non-small cell lung cancer: an analysis of RTOG data.” Lung Cancer 41(2): 207-14.
44. Emami, B. und C. A. Perez (1992). Lung. Principles and Practice of Radiation Oncology. C. A. Perez and L. W. Brady. Philadelphia, J.B.Lipincott Company**:** 806-836.
45. Erdi, Y. E., O. Mawlawi, S. M. Larson, et al. (1997). “Segmentation of lung lesion volume by adaptive positron emission tomography image thresholding.” Cancer 80(12 Suppl): 2505-9.
46. Erdi, Y. E., K. Rosenzweig, A. K. Erdi, et al. (2002). “Radiotherapy treatment planning for patients with non-small cell lung cancer using positron emission tomography (PET).” Radiother Oncol 62(1): 51-60.
47. Eschmann, S. M., G. Friedel, F. Paulsen, et al. (2006). “Is standardised (18)F-FDG uptake value an outcome predictor in patients with stage III non-small cell lung cancer?” Eur J Nucl Med Mol Imaging 33(3): 263-9.
48. Fischer, B. M., J. Mortensen und L. Hojgaard (2001). “Positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic, quantitative review.” Lancet Oncol 2(11): 659-66.
49. Fitzgerald, R. H., Jr., R. D. Marks, Jr. und K. M. Wallace (1982). “Chronic radiation myelitis.” Radiology 144(3): 609-12.
50. Fournel, P., G. Robinet, P. Thomas, et al. (2005). “Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d’Oncologie Thoracique-Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie NPC 95-01 Study.” J Clin Oncol 23(25): 5910-7.
51. Fox, J. L., R. Rengan, W. O’Meara, et al. (2005). “Does registration of PET and planning CT images decrease interobserver and intraobserver variation in delineating tumor volumes for non-small-cell lung cancer?” Int J Radiat Oncol Biol Phys 62(1): 70-5.
52. Frazer, R. S., L. Müller, N. Colman, et al. (1999). Frazer and Pare’s diagnosis of diseases of the chest, W. B. Saunders.
53. Furuse, K., M. Fukuoka, M. Kawahara, et al. (1999). “Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer.” J Clin Oncol 17(9): 2692-9.
54. Gambhir, S. S., J. Czernin, J. Schwimmer, et al. (2001). “A tabulated summary of the FDG PET literature.” J Nucl Med 42(5 Suppl): 1S-93S.
55. Geets, X., J. F. Daisne, M. Tomsej, et al. (2006). “Impact of the type of imaging modality on target volumes delineation and dose distribution in pharyngo-laryngeal squamous cell carcinoma: comparison between pre- and per-treatment studies.” Radiother Oncol 78(3): 291-7.
56. Ginsberg, R. J., E. Vokes und K. Rosenzweig (2001). Non small cell lung cancer. Principles and Practice of oncology. V. Devita, S. Hellman and S. Rosenberg. Philadelphia, Lipincott, Williams and Wilkins**:** 925-982.
57. Giraud, P., Y. De Rycke, A. Lavole, et al. (2006). “Probability of mediastinal involvement in non-small-cell lung cancer: a statistical definition of the clinical target volume for 3-dimensional conformal radiotherapy?” Int J Radiat Oncol Biol Phys 64(1): 127-35.
58. Giraud, P., S. Elles, S. Helfre, et al. (2002). “Conformal radiotherapy for lung cancer: different delineation of the gross tumor volume (GTV) by radiologists and radiation oncologists.” Radiother Oncol 62(1): 27-36.
59. Giraud, P., D. Grahek, F. Montravers, et al. (2001). “CT and (18)F-deoxyglucose (FDG) image fusion for optimization of conformal radiotherapy of lung cancers.” Int J Radiat Oncol Biol Phys 49(5): 1249-57.
60. Gopal, R. (2005). “Pulmonary toxicity associated with the treatment of non-small cell lung cancer and the effects of cytoprotective strategies.” Semin Oncol 32(2 Suppl 3): S55-9.
61. Gould, M. K., C. C. Maclean, W. G. Kuschner, et al. (2001). “Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis.” JAMA 285(7): 914-24.
62. Graeber, G. M., N. C. Gupta und G. F. Murray (1999). “Positron emission tomographic imaging with fluorodeoxyglucose is efficacious in evaluating malignant pulmonary disease.” J Thorac Cardiovasc Surg 117(4): 719-27.
63. Graeter, T. P., D. Hellwig, K. Hoffmann, et al. (2003). “Mediastinal lymph node staging in suspected lung cancer: comparison of positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose and mediastinoscopy.” Ann Thorac Surg 75(1): 231-5; discussion 235-6.
64. Gregoire, V. (2004). “Is there any future in radiotherapy planning without the use of PET: unraveling the myth.” Radiother Oncol 73(3): 261-3.
65. Grosu, A. L., M. Piert, W. A. Weber, et al. (2005). “Positron emission tomography for radiation treatment planning.” Strahlenther Onkol 181(8): 483-99.

66. Grosu, A. L., W. A. Weber, S. T. Astner, et al. (2006). “(11)C-METHIONINE PET improves the target volume delineation of meningiomas treated with stereotactic fractionated radiotherapy.” Int J Radiat Oncol Biol Phys.
67. Gupta, N. C., G. M. Graeber und H. A. Bishop (2000). “Comparative efficacy of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in evaluation of small (<1 cm), intermediate (1 to 3 cm), and large (>3 cm) lymph node lesions.” Chest 117(3): 773-8.
68. Gupta, N. C., G. M. Graeber, J. S. Rogers, 2nd, et al. (1999). “Comparative efficacy of positron emission tomography with FDG and computed tomographic scanning in preoperative staging of non-small cell lung cancer.” Ann Surg 229(2): 286-91.
69. Gupta, N. C., W. J. Tamim, G. G. Graeber, et al. (2001). “Mediastinal lymph node sampling following positron emission tomography with fluorodeoxyglucose imaging in lung cancer staging.” Chest 120(2): 521-7.
70. Hamberg, L. M., G. J. Hunter, N. M. Alpert, et al. (1994). “The dose uptake ratio as an index of glucose metabolism: useful parameter or oversimplification?” J Nucl Med 35(8): 1308-12.
71. Hamilton, C. S., J. W. Denham, D. J. Joseph, et al. (1992). “Treatment and planning decisions in non-small cell carcinoma of the lung: an Australasian patterns of practice study.” Clin Oncol (R Coll Radiol) 4(3): 141-7.
72. Hellwig, D. (2006). Die Positronen-Emissionstomographie mit 18-F-Flourodesoxyglucose beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom: Bedeutung in diagnostik, Therapieplanung und Prognoseabschätzung. Habilitationsschrift. Klinik für Nuklearmedizin. Homburg/Saar, Universität des Saarlandes.
73. Hellwig, D., T. P. Graeter, D. Ukena, et al. (2004). “Value of F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography after induction therapy of locally advanced bronchogenic carcinoma.” J Thorac Cardiovasc Surg 128(6): 892-9.
74. Hellwig, D., A. Groschel, T. P. Graeter, et al. (2006). “Diagnostic performance and prognostic impact of FDG-PET in suspected recurrence of surgically treated non-small cell lung cancer.” Eur J Nucl Med Mol Imaging 33(1): 13-21.
75. Hellwig, D., A. Gröschel, K. Rentz, et al. (2001). “Aussagekraft der Positronen-Emissions-Tomographie mit F-18-Fluordesoxyglukose (FDG-PET) beim Bronchioloalveolarzellkarzinom (BAC).” Pneumologie 55(8): 363-6.
76. Hellwig, D., D. Ukena, F. Paulsen, et al. (2001). „Metaanalyse zum Stellenwert der Positronen-Emissions-Tomographie mit F-18-Fluorodesoxyglukose (FDG-PET) bei Lungentumoren. Diskussionsbasis der deutschen Konsensus-Konferenz Onko-PET 2000.“ Pneumologie 55(8): 367-77.
77. Herrmann, T. und M. Baumann (1997). Klinische Strahlenbiologie - kurz und bündig -. Jena, Stuttgart, Lübeck; Ulm, G. Fischer.
78. Hicks, R. J., V. Kalff, M. P. MacManus, et al. (2001). “The utility of ^{18}F-FDG PET for suspected recurrent non-small cell lung cancer after potentially curative therapy: impact on management and prognostic stratification.” J Nucl Med 42(11): 1605-13.
79. Hill, D. L., P. G. Batchelor, M. Holden, et al. (2001). “Medical image registration.” Phys Med Biol 46(3): R1-45.
80. Hof, H., K. K. Herfarth, M. Munter, et al. (2003). “The use of the multislice CT for the determination of respiratory lung tumor movement in stereotactic single-dose irradiation.” Strahlenther Onkol 179(8): 542-7.
81. Hudson, H. M. und R. S. Larkin (1994). “Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data.” IEEE Trans Med Imaging 13: 601-9.
82. ICRU (1999). Prescribing , recording and reporting photon beam therapy. Supplement to report 50. ICRU, (International Commission on Radiation Units and Measurements).
83. Jeremic, B. (2004). “Incidental irradiation of nodal regions at risk during limited-field radiotherapy (RT) in dose-escalation studies in nonsmall cell lung cancer (NSCLC). Enough to convert no-elective into elective nodal irradiation (ENI)?” Radiother Oncol 71(2): 123-5.
84. Jeremic, B., Y. Shibamoto, L. Acimovic, et al. (2001). “Hyperfractionated radiation therapy and concurrent low-dose, daily carboplatin/etoposide with or without weekend carboplatin/etoposide chemotherapy in stage III non-small-cell lung cancer: a randomized trial.” Int J Radiat Oncol Biol Phys 50(1): 19-25.
85. Jeremic, B., Y. Shibamoto, L. Acimovic, et al. (1996). “Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily carboplatin/etoposide for stage III non-small-cell lung cancer: a randomized study.” J Clin Oncol 14(4): 1065-70.
86. Jeremic, B., Y. Shibamoto, L. Acimovic, et al. (1997). “Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited small-cell lung cancer: a randomized study.” J Clin Oncol 15(3): 893-900.

87. Kalff, V., R. J. Hicks, M. P. MacManus, et al. (2001). “Clinical impact of (18)F fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with non-small-cell lung cancer: a prospective study.” J Clin Oncol 19(1): 111-8.
88. Keidar, Z., N. Haim, L. Guralnik, et al. (2004). “PET/CT using ^{18}F-FDG in suspected lung cancer recurrence: diagnostic value and impact on patient management.” J Nucl Med 45(10): 1640-6.
89. Kernstine, K. H., K. A. McLaughlin, Y. Menda, et al. (2002). “Can FDG-PET reduce the need for mediastinoscopy in potentially resectable nonsmall cell lung cancer?” Ann Thorac Surg 73(2): 394-401; discussion 401-2.
90. Khouri, N. F., M. A. Meziane, E. A. Zerhouni, et al. (1987). “The solitary pulmonary nodule. Assessment, diagnosis, and management.” Chest 91(1): 128-33.
91. Kiffer, J. D., S. U. Berlangieri, A. M. Scott, et al. (1998). “The contribution of 18F-fluoro-2-deoxy-glucose positron emission tomographic imaging to radiotherapy planning in lung cancer.” Lung Cancer 19(3): 167-77.
92. Kiricuta, I. C. (2001). “Selection and delineation of lymph node target volume for lung cancer conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology based on surgical experience.” Strahlenther Onkol 177(8): 410-23.
93. Kok, P. J., J. E. van Eerd, O. C. Boerman, et al. (2005). “Biodistribution and imaging of FDG in rats with LS174T carcinoma xenografts and focal Escherichia coli infection.” Cancer Biother Radiopharm 20(3): 310-5.
94. Kong, F. M., R. Ten Haken, A. Eisbruch, et al. (2005). “Non-small cell lung cancer therapy-related pulmonary toxicity: an update on radiation pneumonitis and fibrosis.” Semin Oncol 32(2 Suppl 3): S42-54.
95. Konishi, J., K. Yamazaki, E. Tsukamoto, et al. (2003). “Mediastinal lymph node staging by FDG-PET in patients with non-small cell lung cancer: analysis of false-positive FDG-PET findings.” Respiration 70(5): 500-6.
96. Kremp, S., U. Nestle, C. Sebastian-Welsch, et al. (2006). „Möglicher Nutzen der FDG-PET zur Abbildung der Tumorbewegung in der 3-D Bestrahlungsplanung von Bronchialkarzinomen mittels CT-PET fusionierter Bildgebung.“ Strahlenther Onkol 182(Sondernr. 1): 51.
97. Kremp, S., A. Schaefer-Schuler, U. Nestle, et al. (2004). “Comparison of CT and CT-PET-fusion based 3D treatment plans in the percutaneous radiotherapy of lung cancer. 2004;.” Radiother Oncol 73(suppl1): S447-448.
98. Lan, K. K. G. und D. L. DeMets (1983). “Discrete sequential boundaries for clinical trials.” Biometrika 70(3): 659-663.
99. Langen, K. J., U. Braun, E. Rota Kops, et al. (1993). “The influence of plasma glucose levels on fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake in bronchial carcinomas.” J Nucl Med 34(3): 355-9.
100. Larson, S. M., S. A. Nehmeh, Y. E. Erdi, et al. (2005). “PET/CT in non-small-cell lung cancer: value of respiratory-gated PET.” Chang Gung Med J 28(5): 306-14.
101. Lavrenkov, K., M. Partridge, G. Cook, et al. (2005). “Positron emission tomography for target volume definition in the treatment of non-small cell lung cancer.” Radiother Oncol 77(1): 1-4.
102. Le Chevalier, T., D. Brisgand, J. Y. Douillard, et al. (1994). “Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients.” J Clin Oncol 12(2): 360-7.
103. Ling, C. C., E. Yorke, H. Amols, et al. (2004). “High-tech will improve radiotherapy of NSCLC: a hypothesis waiting to be validated.” Int J Radiat Oncol Biol Phys 60(1): 3-7.
104. Lowe, V. J., F. G. Duhaylongsod, E. F. Patz, et al. (1997). “Pulmonary abnormalities and PET data analysis: a retrospective study.” Radiology 202(2): 435-9.
105. Lucignani, G., G. Paganelli und E. Bombardieri (2004). “The use of standardized uptake values for assessing FDG uptake with PET in oncology: a clinical perspective.” Nucl Med Commun 25(7): 651-6.
106. MacManus, M. P., R. J. Hicks, J. P. Matthews, et al. (2001). “High rate of detection of unsuspected distant metastases by pet in apparent stage III non-small-cell lung cancer: implications for radical radiation therapy.” Int J Radiat Oncol Biol Phys 50(2): 287-93.
107. Mah, K., C. B. Caldwell, Y. C. Ung, et al. (2002). “The impact of (18)FDG-PET on target and critical organs in CT-based treatment planning of patients with poorly defined non-small-cell lung carcinoma: a prospective study.” Int J Radiat Oncol Biol Phys 52(2): 339-50.
108. Manser, R., G. Wright, D. Hart, et al. (2005). “Surgery for early stage non-small cell lung cancer.” Cochrane Database Syst Rev(1): CD004699.
109. Matthies, A., M. Hickeson, A. Cuchiara, et al. (2002). “Dual time point 18F-FDG PET for the evaluation of pulmonary nodules.” J Nucl Med 43(7): 871-5.
110. Mayor, S. (2005). “NICE issues guidance for diagnosis and treatment of lung cancer.” BMJ 330(7489): 439.

111. McGibney, C., O. Holmberg, B. McClean, et al. (2003). “Analysis of dose distribution in the ‘Rind’—a volume outside the PTV—in 3-dimensional conformal radiation therapy of non-small cell lung cancer.” Radiother Oncol 66(1): 87-93.
112. Mehta, V. (2005). “Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small-cell lung cancer: pulmonary function, prediction, and prevention.” Int J Radiat Oncol Biol Phys 63(1): 5-24.
113. Mountain, C. F. (1997). “Revisions in the International System for Staging Lung Cancer.” Chest 111: 1710-7.
114. Mountain, C. F. und C. M. Dresler (1997). “Regional lymph node classification for lung cancer staging.” Chest 111: 1718-1723.
115. Munley, M. T., L. B. Marks, C. Scarfone, et al. (1999). “Multimodality nuclear medicine imaging in three-dimensional radiation treatment planning for lung cancer: challenges and prospects.” Lung Cancer 23(2): 105-14.
116. Nakamura, H., N. Kawasaki, M. Hagiwara, et al. (2001). “Endoscopic evaluation of centrally located early squamous cell carcinoma of the lung.” Cancer 91(6): 1142-7.
117. Naruke, T., K. Suemasu und S. Ishikawa (1978). “Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer.” J Thorac Cardiovasc Surg 76(6): 832-9.
118. Nehmeh, S. A., Y. E. Erdi, C. C. Ling, et al. (2002). “Effect of respiratory gating on reducing lung motion artifacts in PET imaging of lung cancer.” Med Phys 29(3): 366-71.
119. Nestle, U., D. Hellwig, S. Schmidt, et al. (2002). “2-Deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography in target volume definition for radiotherapy of patients with non-small-cell lung cancer.” Mol Imaging Biol 4(3): 257-63.
120. Nestle, U., S. Kremp und A. Grosu (2006). “Practical integration of [(18)F]-FDG-PET and PET-CT in the planning of radiotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC): The technical basis, ICRU-target volumes, problems, perspectives.” Radiother Oncol 81: 209-225.
121. Nestle, U., S. Kremp, A. Schaefer-Schuler, et al. (2005). “Comparison of different methods for delineation of 18F-FDG PET-positive tissue for target volume definition in radiotherapy of patients with non-Small cell lung cancer.” J Nucl Med 46(8): 1342-8.
122. Nestle, U., A. Schaefer-Schuler, S. Kremp, et al. (2006). “Target volume definition for (18)F-FDG PET-positive lymph nodes in radiotherapy of patients with non-small cell lung cancer.” Eur J Nucl Med Mol Imaging DOI 10.1007/s00259-006-0252-x.
123. Nestle, U., A. Schaefer-Schuler, S. Kremp, et al. (2007). “Target volume definition for (18)F-FDG PET-positive lymph nodes in radiotherapy of patients with non-small cell lung cancer.” Eur J Nucl Med Mol Imaging 34: 453-462.
124. Nestle, U., K. Walter, S. Schmidt, et al. (1999). “18F-deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) for the planning of radiotherapy in lung cancer: high impact in patients with atelectasis.” Int J Radiat Oncol Biol Phys 44(3): 593-7.
125. NICE (2005). The diagnosis and treatment of lung cancer. N. i. f. c. excellence. London, national collaborative center for acute care.
126. Onitsuka, H., M. Tsukuda, A. Araki, et al. (1991). “Differentiation of central lung tumor from postobstructive lobar collapse by rapid sequence computed tomography.” J Thorac Imaging 6(2): 28-31.
127. Patz, E. F., Jr., V. J. Lowe, P. C. Goodman, et al. (1995). “Thoracic nodal staging with PET imaging with ^{18}FDG in patients with bronchogenic carcinoma.” Chest 108(6): 1617-21.
128. Paulino, A. C. und P. A. Johnstone (2004). “FDG-PET in radiotherapy treatment planning: Pandora’s box?” Int J Radiat Oncol Biol Phys 59(1): 4-5.
129. Pauwels, E. K., E. J. C. Sturm, E. Bombardieri, et al. (2000). “Positron-emission toography with [18-F]-Deoxyglucose. Part I. Biochemical uptake mechanism and its implication for clinical studies.” J cancer res Clin Oncol 126: 549-559.
130. Pöttgen, C., S. Levegrun, D. Theegarten, et al. (2006). “Value of 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography in non-small-cell lung cancer for prediction of pathologic response and times to relapse after neoadjuvant chemoradiotherapy.” Clin Cancer Res 12(1): 97-106.
131. Pötzsch, C., F. Hofheinz und J. van den Hoff (2006). „Vergleich der Inter-Observer-Variabilität bei manueller und automatischer Volumenbestimmung in der PET.“ Nuklearmedizin 45: A42.
132. Pozo-Rodriguez, F., J. L. Martin de Nicolas, M. A. Sanchez-Nistal, et al. (2005). “Accuracy of helical computed tomography and [^{18}F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography for identifying lymph node mediastinal metastases in potentially resectable non-small-cell lung cancer.” J Clin Oncol 23(33): 8348-56.
133. Rami Porta, R. (1999). “Surgical exploration of the mediastinum by mediastinoscopy, parasternal mediastinotomy and remediastinoscopy: indications, technique and complications.” Ann Ital Chir 70(6): 867-72.

134. Rampling, R. und P. Symonds (1998). “Radiation myelopathy.” Curr Opin Neurol 11(6): 627-32.
135. Rapp, E., J. L. Pater, A. Willan, et al. (1988). “Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer—report of a Canadian multicenter randomized trial.” J Clin Oncol 6(4): 633-41.
136. Rasch, C., P. Remeijer, P. C. Koper, et al. (1999). “Comparison of prostate cancer treatment in two institutions: a quality control study.” Int J Radiat Oncol Biol Phys 45(4): 1055-62.
137. Rengan, R., K. E. Rosenzweig, E. Venkatraman, et al. (2004). “Improved local control with higher doses of radiation in large-volume stage III non-small-cell lung cancer.” Int J Radiat Oncol Biol Phys 60(3): 741-7.
138. Rodrigues, G., M. Lock, D. D’Souza, et al. (2004). “Prediction of radiation pneumonitis by dose - volume histogram parameters in lung cancer—a systematic review.” Radiother Oncol 71(2): 127-38.
139. Rosenzweig, K. E., H. Amols und C. C. Ling (2003). “New radiotherapy technologies.” Semin Surg Oncol 21(3): 190-5.
140. Rosenzweig, K. E., S. E. Sim, B. Mychalczak, et al. (2001). “Elective nodal irradiation in the treatment of non-small-cell lung cancer with three-dimensional conformal radiation therapy.” Int J Radiat Oncol Biol Phys 50(3): 681-5.
141. Rowell, N. P. und P. O’Rourke N (2004). “Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer.” Cochrane Database Syst Rev(4): CD002140.
142. Rowell, N. P. und C. J. Williams (2001). “Radical radiotherapy for stage I/II non small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable).” Cochrane Database Syst Rev(2).
143. Sahlmann, C. O., U. Siefker, K. Lehmann, et al. (2004). “Dual time point 2-[^{18}F]fluoro-2’-deoxyglucose positron emission tomography in chronic bacterial osteomyelitis.” Nucl Med Commun 25(8): 819-23.
144. Sasaki, R., R. Komaki, H. Macapinlac, et al. (2005). “[^{18}F]fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography predicts outcome of non-small-cell lung cancer.” J Clin Oncol 23(6): 1136-43.
145. Saunders, C. A., J. E. Dussek, M. J. O’Doherty, et al. (1999). “Evaluation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose whole body positron emission tomography imaging in the staging of lung cancer.” Ann Thorac Surg 67(3): 790-7.
146. Saunders, M., S. Dische, A. Barrett, et al. (1999). “Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multicentre trial. CHART Steering committee.” Radiother Oncol 52(2): 137-48.
147. Saunders, M. I., A. Rojas, B. E. Lyn, et al. (1998). “Experience with dose escalation using CHARTWEL (continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy weekend less) in non-small-cell lung cancer.” Br J Cancer 78(10): 1323-8.
148. Scarfone, C., W. C. Lavely, A. J. Cmelak, et al. (2004). “Prospective feasibility trial of radiotherapy target definition for head and neck cancer using 3-dimensional PET and CT imaging.” J Nucl Med 45(4): 543-52.
149. Schaefer, A., S. Kremp, U. Nestle, et al. (2005). „Zielvolumenbestimmung mittels FDG-PET: Phantommessungen zur Konturdefinition.“ Nuklearmedizin 44: A34.
150. Schmücking, M., R. P. Baum, R. Bonnet, et al. (2005). “[Correlation of histologic results with PET findings for tumor regression and survival in locally advanced non-small cell lung cancer after neoadjuvant treatment].” Pathologe 26(3): 178-89.
151. Seegenschmiedt, M. H. (1998). Nebenwirkungen in der Onkologie. Berlin Heidelberg New York, Springer.
152. Semrau, S., G. Klautke, J. C. Virchow, et al. (2008). “Impact of comorbidity and age on the outcome of patients with inoperable NSCLC treated with concurrent chemoradiotherapy.” Respir Med 102(2): 210-8.
153. Senan, S., O. Chapet, F. J. Lagerwaard, et al. (2004). “Defining target volumes for non-small cell lung carcinoma.” Semin Radiat Oncol 14(4): 308-14.
154. Senan, S., D. De Ruysscher, P. Giraud, et al. (2004). “Literature-based recommendations for treatment planning and execution in high-dose radiotherapy for lung cancer.” Radiother Oncol 71(2): 139-46.
155. Shim, S. S., K. S. Lee, B. T. Kim, et al. (2005). “Non-small cell lung cancer: prospective comparison of integrated FDG PET/CT and CT alone for preoperative staging.” Radiology 236(3): 1011-9.
156. Shirato, H., Y. Seppenwoolde, K. Kitamura, et al. (2004). “Intrafractional tumor motion: lung and liver.” Semin Radiat Oncol 14(1): 10-8.

157. Sitter, H., G. Goeckenjan und H. Magnussen (2001). „Der Weg zur ersten S3-Leitlinie in der Pneumologie.“ Pneumologie 55(10): 452-3.
158. Sixel, K. E., M. Ruschin, R. Tirona, et al. (2003). “Digital fluoroscopy to quantify lung tumor motion: potential for patient-specific planning target volumes.” Int J Radiat Oncol Biol Phys 57(3): 717-23.
159. Socinski, M. A. (2004). “Cytotoxic chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a review of standard treatment paradigms.” Clin Cancer Res 10(12 Pt 2): 4210s-4214s.
160. Socinski, M. A., A. W. Blackstock, J. A. Bogart, et al. (2008). “Randomized phase II trial of induction chemotherapy followed by concurrent chemotherapy and dose-escalated thoracic conformal radiotherapy (74 Gy) in stage III non-small-cell lung cancer: CALGB 30105.” J Clin Oncol 26(15): 2457-63.
161. Socinski, M. A., D. E. Morris, J. S. Halle, et al. (2004). “Induction and concurrent chemotherapy with high-dose thoracic conformal radiation therapy in unresectable stage IIIA and IIIB non-small-cell lung cancer: a dose-escalation phase I trial.” J Clin Oncol 22(21): 4341-50.
162. Steenbakkers, R. J., J. C. Duppen, I. Fitton, et al. (2005). “Observer variation in target volume delineation of lung cancer related to radiation oncologist-computer interaction: a ‘Big Brother’ evaluation.” Radiother Oncol 77(2): 182-90.
163. Steenbakkers, R. J., J. C. Duppen, I. Fitton, et al. (2006). “Reduction of observer variation using matched CT-PET for lung cancer delineation: a three-dimensional analysis.” Int J Radiat Oncol Biol Phys 64(2): 435-48.
164. Steinert, H. C., M. Hauser, F. Allemann, et al. (1997). “Non-small cell lung cancer: nodal staging with FDG PET versus CT with correlative lymph node mapping and sampling.” Radiology 202(2): 441-6.
165. Stewart, J. R., L. F. Fajardo, S. M. Gillette, et al. (1995). “Radiation injury to the heart.” Int J Radiat Oncol Biol Phys 31(5): 1205-11.
166. Sullivan, F. J., J. Carmichael, E. Glatstein, et al. (1996). “Radiation biology of lung cancer.” J Cell Biochem Suppl 24: 152-9.
167. Tarantola, G., F. Zito und P. Gerundini (2003). “PET Instrumentation and Reconstruction Algorithms in Whole-Body Applications.” J Nucl Med 44: 756-769.
168. Ten Haken, R. K., J. M. Balter, M. K. Martel, et al. (1996). “Tissue inhomogeneity in the thorax: implications for 3-D treatment planning.” Front Radiat Ther Oncol 29: 180-7.
169. Toloza, E. M., L. Harpole, F. Detterbeck, et al. (2003). “Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence.” Chest 123(1 Suppl): 157S-166S.
170. Toloza, E. M., L. Harpole und D. C. McCrory (2003). “Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence.” Chest 123(1 Suppl): 137S-146S.
171. Travis, W. D., H.-K. Müller-Hermelink, C. C. Harris, et al. (2004). Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and the heart. Lyon, IRAC Press.
172. Trott, K. R. (1999). “Chemoradiotherapy interactions and lung toxicity.” Ann Oncol 10 Suppl 5: S77-81.
173. Van de Steene, J., N. Linthout, J. de Mey, et al. (2002). “Definition of gross tumor volume in lung cancer: inter-observer variability.” Radiother Oncol 62(1): 37-49.
174. van der Geld, Y. G., S. Senan, J. R. van Sornsen de Koste, et al. (2006). “Evaluating mobility for radiotherapy planning of lung tumors: a comparison of virtual fluoroscopy and 4DCT.” Lung Cancer 53(1): 31-7.
175. van Der Wel, A., S. Nijsten, M. Hochstenbag, et al. (2005). “Increased therapeutic ratio by 18FDG-PET CT planning in patients with clinical CT stage N2-N3M0 non-small-cell lung cancer: a modeling study.” Int J Radiat Oncol Biol Phys 61(3): 649-55.
176. Van Houtte, P., S. Danhier und F. Mornex (1994). “Toxicity of combined radiation and chemotherapy in non-small cell lung cancer.” Lung Cancer 10 Suppl 1: S271-80.
177. van Sornsen de Koste, J. R., F. J. Lagerwaard, M. R. Nijssen-Visser, et al. (2003). “Tumor location cannot predict the mobility of lung tumors: a 3D analysis of data generated from multiple CT scans.” Int J Radiat Oncol Biol Phys 56(2): 348-54.
178. van Tinteren, H., O. S. Hoekstra, E. F. Smit, et al. (2002). “Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial.” Lancet 359(9315): 1388-93.
179. Vansteenkiste, J., B. M. Fischer, C. Dooms, et al. (2004). “Positron-emission tomography in prognostic and therapeutic assessment of lung cancer: systematic review.” Lancet Oncol 5(9): 531-40.
180. Vansteenkiste, J. F., S. G. Stroobants, P. R. De Leyn, et al. (1998). “Lymph node staging in non-small-cell lung cancer with FDG-PET scan: a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients.” J Clin Oncol 16(6): 2142-9.

181. Vansteenkiste, J. F., S. G. Stroobants, P. J. Dupont, et al. (1999). “Prognostic importance of the standardized uptake value on (18)F-fluoro-2-deoxy-glucose-positron emission tomography scan in non-small-cell lung cancer: An analysis of 125 cases. Leuven Lung Cancer Group.” J Clin Oncol 17(10): 3201-6.
182. Vanuytsel, L. J., J. F. Vansteenkiste, S. G. Stroobants, et al. (2000). “The impact of (18)F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) lymph node staging on the radiation treatment volumes in patients with non-small cell lung cancer.” Radiother Oncol 55(3): 317-24.
183. Vokes, E. E., H. Choy, D. Gandara, et al. (2002). “Adjuvant and neoadjuvant treatments for NSCLC.” Lung Cancer 38 Suppl 4: 29-35.
184. Vokes, E. E., J. E. Herndon, 2nd, J. Crawford, et al. (2002). “Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIB non-small-cell lung cancer: cancer and leukemia group B study 9431.” J Clin Oncol 20(20): 4191-8.
185. Vokes, E. E., J. E. Herndon, 2nd, M. J. Kelley, et al. (2007). “Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B.” J Clin Oncol 25(13): 1698-704.
186. Vokes, E. E., J. E. Herndon, M. J. Kelley, et al. (2004). “Induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy (CT / XRT) versus CT /XRT alone for regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC): intial analysis of randomized phase III trial.” J Clin Oncol 14(S): 7005.
187. Warburg, O. (1930). The metabolism of tumours. London, Constable & Co.
188. Watanabe, Y., J. Shimizu, M. Tsubota, et al. (1990). “Mediastinal spread of metastatic lymph nodes in bronchogenic carcinoma. Mediastinal nodal metastases in lung cancer.“ Chest 97(5): 1059-65.
189. Weber, W. A., M. Dietlein, D. Hellwig, et al. (2003). „PET mit ^{18}F-Fluorodeoxyglukose in der Diagnostik des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms: evidenzbasierte Empfehlungen und Kosten/ Nutzenabwägungen.“ Nuklearmedizin 42(4): 135-44.
190. Werner-Wasik, M., X. Yu, L. B. Marks, et al. (2004). “Normal-tissue toxicities of thoracic radiation therapy: esophagus, lung, and spinal cord as organs at risk.” Hematol Oncol Clin North Am 18(1): 131-60, x-xi.
191. Wulf, J., K. Baier, G. Mueller, et al. (2005). “Dose-response in stereotactic irradiation of lung tumors.” Radiother Oncol 77(1): 83-7.
192. Wurstbauer, K., H. Deutschmann, P. Kopp, et al. (2005). “Radiotherapy planning for lung cancer: slow CTs allow the drawing of tighter margins.” Radiother Oncol 75(2): 165-70.
193. Yamada, S., K. Kubota, R. Kubota, et al. (1995). “High accumulation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in turpentine-induced inflammatory tissue.” J Nucl Med 36(7): 1301-6.
194. Yaremko, B., T. Riauka, D. Robinson, et al. (2005). “Thresholding in PET images of static and moving targets.” Phys Med Biol 50(24): 5969-82.
195. Zatloukal, P., L. Petruzelka, M. Zemanova, et al. (2004). “Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study.” Lung Cancer 46(1): 87-98.
196. Zimmermann, F. B., H. Geinitz, S. Schill, et al. (2005). “Stereotactic hypofractionated radiation therapy for stage I non-small cell lung cancer.” Lung Cancer 48(1): 107-14.
197. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et. al. (2010) “Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer.” J Clin Oncol. (13):2181-90.
198. Schulgen, G., Olschewski, M., Krane, V., et al.(2005) “Sample sizes for clinical trials with time-to-event endpoints and competing risks.” Contemp Clin Trials (26):386-96.
199. Huang, J., Lee, C. and Yu, Q. (2008) “A generalized log-rank test for interval-censored failure time data via multiple imputation”. Stat Med. (17): 3217-26.
200. Rosenzweig, K. E:, Sura, S.; Jackson, A. and Yorke, E. (2007) “Involved-Field Radiation Therapy for Inoperable Non–Small-Cell Lung Cancer”, J Clin Oncol. (35):5557-61).

21. Anlagen

1. Liste der teilnehmenden Zentren

   Gesondertes Dokument,
   abrufbar im Passwort-geschützten Bereich der Homepage der AG NUK RT (www.ag-nuk-rt.de)

2. Data Safety Monitoring Committee

3. Patienteninformation und Einwilligungserklärung

   Gesondertes Dokument,
   abrufbar im Passwort-geschützten Bereich der Homepage der AG NUK RT (www.ag-nuk-rt.de)

4. Allgemeinzustand nach Karnofsky und ECOG

5. Dokumentationsbögen

   Gesondertes Dokument,
   abrufbar im Passwort-geschützten Bereich der Homepage der AG NUK RT (www.ag-nuk-rt.de)

6. Common Toxicity Criteria

7. Bewertung von Strahlenspätfolgen nach RTOG/EORTC

8. TNM-/ISS-Stadieneinteilung des NSCLC, 7. Fassung der TNM-Klassifikation, 2009

9. UICC/AJCC-Lymphknotenstationen im Mediastinum

10. Stellungnahme des BfS

    Gesondertes Dokument,
    abrufbar im Passwort-geschützten Bereich der Homepage der AG NUK RT
    (www.ag-nuk-rt.de)

11. Elektive Lymphknotenstationen (Studienarm A)

12. Voten der
    - Ethik-Kommission der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg sowie
    - Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes

    Gesonderte Dokumente,
    abrufbar im Passwort-geschützten Bereich der Homepage der AG NUK RT
    (www.ag-nuk-rt.de)

13. Patientenversicherung

    Gesondertes Dokument,
    abrufbar im Passwort-geschützten Bereich der Homepage der AG NUK RT
    (www.ag-nuk-rt.de)

14. Teilnahmeerklärung der Studienzentren

    Gesondertes Dokument,
    abrufbar im Passwort-geschützten Bereich der Homepage der AG NUK RT (www.ag-nuk-rt.de)

15. Qualitätskontrolle Bestrahlungsplanung/Durchführung

16. Abkürzungsverzeichnis

17. Deklaration von Helsinki

Anhang 1. Liste der teilnehmenden Zentren

Gesondertes Dokument. Die aktuelle Zentren-Liste ist im Passwort-geschützten PET-Plan Bereich der Homepage der AG NUK RT abrufbar (www.ag-nuk-rt.de)

Anhang 2. Data Safety Monitoring Committee (DSMC)

Physik:

Prof. Dr. Fridtjof Nüsslin, TU München
Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München
Ismaninger Str. 22
81675 München

089- 4140-4517
E-Mail: nuesslin@lrz.tum.de

Strahlentherapie:
Dr. Steffen Appold, TU Dresden
Klinik und Poliklinik für
Strahlentherapie und
Radiologische Onkologie
Fetscherstr. 74
01307 Dresden

Tel. 0351- 458-3373
E-Mail: steffen.appold@mailbox.tu-dresden.de

Nuklearmedizin:
Prof. Dr. Jörg Kotzerke, TU Dresden
TU Dresden, Medizinische Fakultät Carl G. Carus
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Fetscherstr. 74
01307 Dresden

Tel. 0351- 458-4160
E-Mail: Joerg.Kotzerke@mailbox.tu-dresden.de

Biometrie:
Dr. Dirk Hasenclever
Universität Leipzig Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie
Härtelstraße 16-18 04107 Leipzig

Tel. 0341- 97 16121
Fax: 0341- 97 16109
E-Mail: dirk.hasenclever@imise.uni-leipzig.de

Pneumologie:
Prof. Dr. med. Rudolf Maria Huber
Fachbereich Pneumologie, Medizinischen Klinik - Innenstadt, LMU München
Ziemssenstr. 1
80336 München

Tel.: +49 89 5160-2590
Fax: +49 89 5160-4905
E-Mail: Huber@med.uni-muenchen.de

Anhang 3. Patienteninformation und Einwilligungserklärung

Gesondertes Dokument,
abrufbar im Passwort-geschützten PET-Plan Bereich der Homepage der AG NUK RT (www.ag-nuk-rt.de)

Anhang 4: Allgemeinzustand nach Karnofsky und ECOG

Definition – Allgemeinzustand nach Karnofsky

100%: Normale Aktivität, keine Beschwerden, keine manifesten Krankheitszeichen

90%: Normale Leistungsfähigkeit, minimale Symptome oder Zeichen der Krankheit

80%: Normale Aktivität nur mit Anstrengung, geringe Krankheitszeichen ohne Symptome

70%: Unfähig zu normaler Aktivität oder Arbeit, versorgt sich selbständig

60%: Gelegentlich Unterstützung notwendig, aber noch weitgehende Selbstversorgung möglich

50%: Ständige Unterstützung und Pflege nötig, häufig ärztliche Hilfe erforderlich

40%: Überwiegend bettlägerig, besondere Pflege und Hilfe erforderlich

30%: Dauernd bettlägerig und stark behindert, geschulte Pflege erforderlich, (Krankenhausaufnahme ist indiziert)

20%: Schwerkranker Status, Krankenhausaufnahme ist notwendig, aktive unterstützende Therapie notwendig

10%: Moribund

Definition – Allgemeinzustand - ECOG

Grad 0: Völlige Leistungsfähigkeit, keine Symptome

Grad 1: Ambulanter Patient mit Symptomen, fähig zu leichter Arbeit

Grad 2: Patient mit Symptomen, tagsüber weniger als 50% im Bett, versorgt sich selbst

Grad 3: Patient mit Symptomen, tagsüber mehr als 50% im Bett, bedarf teilweise fremder Hilfe

Grad 4: Völlig bettlägerig und auf fremde Hilfe angewiesen

Zusammenhang zwischen ECOG und Karnofsky-Index

ECOG	Karnofsky
0	100%
1	90%
	80%
2	70%
	60%
3	50%
	40%
4	30%
	20%
	10%

Anhang 5. Dokumentationsbögen

Gesondertes Dokument,
Muster eCRF (pdf) abrufbar im Passwort-geschützten PET-Plan Bereich der Homepage der AG NUK RT (www.ag-nuk-rt.de)

Link zum online-eCRF-System: www.pet-plan.de

Anhang 6. Common Toxicity Criteria

C Definition gilt nur für Nebenwirkungen von Chemotherapie

R Definition gilt nur für Nebenwirkungen von Radiotherapie

■ Modifikation der Phase I/II Studiengruppe der AIO ◆ Modifikation der ARO

	Toxizität / Grad	0 = „Keine“	1= „Gering“/“Leicht“	2 = „Mäßig“/“Deutlich“	3 =“Stark“/“Ausgeprägt“	4 =“Lebensbedrohlich“
[1]	**Laborwerte**	**N**	**N = Normalbereich**			
	Hämatologie					
01.01	Hämoglobin (g/100 ml)	≥ 11,0	10,0 – 10,9	8,0 – 9,9	6,5 – 7,9	< 6,5
01.02	Leukozyten (x 109/l)	≥ 4,0	3,0 – 3,9	2,0 – 2,9	1,0 – 1,9	< 1,0
01.03	Granulozyten (x 109/l)	≥ 2,0	1,5 – 1,9	1,0 – 1,4	0,5 – 0,9	< 0,5
01.04	Thrombozyten (x 109/l)	≥ 100,0	75,0 – 99,9	50,0 – 74,9	25,0 – 49,9	< 25
01.05	Lymphozyten (x 109/l)	≥ 2,0	1,5 – 1,9	1,0 – 1,4	0,5 – 0,9	< 0,5
	Blutgerinnung					
01.06	Fibrinogen	N	0,99 x N – 0,75 x N	0,74 x N – 0,50 x N	0,49 x N – 0,25 x N	≤ 0,24 x N
01.07	Prothrombinzeit	N	1,01 x N – 1,25 x N	1,26 x N – 1,50 x N	1,51 x N – 2,00 x N	> 2,00 x N
01.08	Partielle Thromboplastinzeit	N	1,01 x N – 1,66 x N	1,67 x N – 2,33 x N	2,34 x N – 3,00 x N	> 3,00 x N
	Niere / Blase					
01.09	Kreatinin	N	N – 1,5 x N	1,6 x N – 3,0 x N	3,1 x N – 6,0 x N	> 6,0 x N
01.10	Proteinurie (g/l)	keine	< 3	3-10	>10	Nephrotisches Syndrom
01.11	Harnstoff (mg %)	< 20	21-30	31-50	> 50	---
	Leber					
01.12	Bilirubin	N	---	N – 1,5 x N	>1,5 x N – 3,0 x N	> 3,0 x N
01.13	Transaminasen (SGOT/PT)	N	N – 2,5 x N	2,6 x N – 5,0 x N	5,1 x N – 20,0 x N	> 20,0 x N
01.14	Alkalische Phosphatase	N	N – 2,5 x N	2,6 x N – 5,0 x N	5,1 x N – 20,0 x N	> 20,0 x N
	Stoffwechsel					
01.15	Hyperglykämie (mg/dl)	< 116	116 – 160	161- 250	251 – 500	> 500 oder Ketoazidose
01.16	Hypoglykämie (mg/dl)	> 64	55 – 64	40 – 54	30 – 39	< 30 oder hypoglykämischer Schock
01.17	Amylase	N	N – 1,5 x N	1,6 x N – 2,0 x N	2,1 x N – 5,0 x N	> 5,0 x N
01.18	Hyperkalzämie (mmol/l)	< 2,65	2,65 – 2,87	2,88 – 3,12	3,13 – 3,37	> 3,37
01.19	Hypokalzämie (mmol/l)	> 2,1	2,1 – 1,95	1,94 – 1,75	1,74 – 1,51	≤ 1,50
01.20	Hypomagnesämie (mmol/l)	> 1,4	1,4 – 1,2	1,1 – 0,9	0,8 – 0,6	≤ 0,5
01.21	Hyponaträmie (mmol/l)	> 135	131 – 135	126 – 130	121 – 125	≤ 120
01.22	Hypokalämie (mmol/l)	> 3,5	3,1 – 3,5	2,6 – 3,0	2,1 – 2,5	≤ 2,0

	Toxizität / Grad	0 = „Keine“	1= „Gering“/“Leicht“	2 = „Mäßig“/“Deutlich“	3 =“Stark“/“Ausgeprägt“	4 =“Lebensbedrohlich“
[2]	**Gastro-Intestinaltrakt**					
02.01	Übelkeit	Keine	Gering, normale Nahrungsaufnahme möglich	Mäßig, Nahrungsaufnahme vermindert	Stark, keine Nahrungs-aufnahme möglich	-
02.02	Erbrechen	Kein	Gering (1 mal /Tag)	Mäßig (2-5 mal / Tag)	Stark (6-10 mal /Tag)	Bedrohlich (> 10 mal / Tag) oder parenterale Ernährung
02.03	Diarrhoe	Keine	Gering vermehrt im Vergleich zu sonst (2-3 Stühle / Tag)	Mäßig vermehrt (4-6 Stühle/Tag) oder nächtliche Stühle oder mäßige Krämpfe	Stark vermehrt (7-9 Stühle/Tag) oder Inkontinenz oder schwere Krämpfe	Bedrohlich (≥10 Stühle/Tag) oder blutige Diarrhoen
02.04	Stomatitis	Keine	Geringes Wundsein, Erytheme oder schmerzlose Erosionen	Mäßig schmerzhafte Erytheme, Ödeme oder Erosionen; feste Nahrung möglich	Stark schmerzhafte Erytheme, Ödeme oder Ulzera, flüssige Nahrung nötig	Enterale oder parenterale Ernährung nötig
02.05	Ösophagitis Dysphagie	Keine	Geringes Wundsein, Erytheme oder schmerzlose Erosionen	Mäßig schmerzhafte Erytheme, Ödeme oder Erosionen oder mäßige Dysphagie; keine Analgetika nötig	Stark schmerzhafte Dysphagie, Ödeme oder Ulzera; keine feste Nahrungsaufnahme möglich oder Analgetika nötig	Kompletter Verschluss oder Perforation; enterale oder parenterale Ernährung
02.06	Gastritis/Ulkus	Keine	Gering; durch Antazida therapierbar	Mäßig; forcierte oder konservative Therapie nötig	Stark; therapieresistent, erfordert operatives Vorgehen	Perforation oder Blutung
02.07	Dünndarmobstruktion	Keine	-	Intermittierend, keine Therapie nötig	Nichtoperative Intervention nötig	Operation nötig
02.08	Intestinale Fistel	Keine	-	Vorhanden, keine Therapie nötig	Nichtoperative Intervention nötig	Operation nötig
02.09	Obstipation	Keine	Geringe Obstipation	Mäßige Obstipation	Starke Obstipation; beginnender Subileus	Ileus > 96 h
2.10C 2.10R	Schleimhäute / Mukositis (RTOG)	N	Geringes Erythem, Beläge oder Schmerz, keine Therapie nötig	Fleckige,serosanguinöse Mukositis oder Schmerzen ohne Narkotikabedarf	Konfluent fibrinöse Mukositis, Ulzeration oder Narkotika zur Schmerz-behandlung nötig	Nekrose, tiefe Ulzera oder Hämorrhagie; parenterale Ernährung

	Toxizität / Grad	0 = „Keine“	1= „Gering“/“Leicht“	2 = „Mäßig“/“Deutlich“	3 =“Stark“/“Ausgeprägt“	4 =“Lebensbedrohlich“
2.11R	Speicheldrüsen (RTOG)	N	Geringe Mundtrockenheit oder Geschmacksstörung; zäher Speichel, normale Kost möglich	Mäßige Mundtrockenheit oder Geschmacksstörung; Speichel sehr zäh; feste bis breiige Nahrung möglich	Komplette Mundtrocken-heit, kompletter Geschmacksverlust; flüssige Nahrung nötig	Akute Nekrose, tiefe Ulzera; parenterale Ernährung / PEG
[3]	**Herz/Kreislauf**					
03.01	Arrhythmie	Keine	Flüchtig, nicht therapiebedürftig	Wiederkehrend oder persistierend, nicht therapiebedürftig	Persistierend und therapiebedürftig	Ventrikuläre Tachykardie oder Fibrillation; Monitoring nötig
03.02	Funktion (N = ursprüngl. Volumen)	N	Abfall der linksventrikul. Ejektionsfraktion um < 20 % von N	Abfall der linksventri-kulären Ejektionsfraktion um ≥ 20 % von N	Geringe kongestive Herzinsuffizienz, auf Therapie ansprechend	Erhebliche kongestive Herzinsuffizienz, therapierefraktär
03.03	Ischämie	Keine	Asymptomatisch; unspezifische T-Wellen-Abflachungen	Asymptomatisch; deut-liche ST-u. T-Wellen-veränderung → Ischämie	Mäßige klinische Sympto-matik:Angina pectoris ohne Infarktevidenz	Lebensbedrohliche klinische Symptomatik; akuter Infarkt
03.04	Perikard	N	Asymptomatischer Erguß, keine Intervention nötig	Perkariditissymptomatik : Reiben, Brustschmerz, EKG-Veränderungen	Symptomatischer Perikard-erguß; Drainage oder spezifische Therapie nötig	Perikardtamponade; Drainage dringend nötig
03.05	Sonstiges	-	Gering	Mäßig	Ausgeprägt	Lebensbedrohlich
03.06	Hypertonie (D = diastol. Blutdruck in mmHg)	Keine	Kurzfristig Anstieg: RR > 20 (D) oder auf RR > 150 / 100	Wiederholter / persistie-render Anstieg: RR > 20 (D) oder auf RR > 150 / 100	Ausgepägter / persistie-render Anstieg; antihyper-tensive Therapie nötig	Lebensbedrohlicher Anstieg; hypertensive Krise
03.07	Hypotonie	Keine	Gering, nicht therapiebe-dürftig (vorübergehend Therapie möglich)	Mäßig, Flüssigkeitsersatz oder andere Therapie nötig; keine stationäre Therapie	Stark; stationäre Therapie nötig; damit Normali-sierung innerhalb 48 h.	Stationäre Therapie nötig, nach 48 h. nicht normalisiert
03.08	Phlebitis/Thrombose /Embolie	Keine	--	Oberflächliche Thrombophlebitis	Tiefe Phlebothrombose	Infarkt (zerebral, hepa-tisch, pulmonal oder anderer) oder Lungen-embolie

	Toxizität / Grad	0 = „Keine“	1= „Gering“/“Leicht“	2 = „Mäßig“/“Deutlich“	3 =“Stark“/“Ausgeprägt“	4 =“Lebensbedrohlich“
03.09	Ödeme	Keine	Nur am Abend	Ganztags, keine spezielle Therapie nötig	Ganztags, spezielle Therapie nötig	Generalisierte Anasarka
[4]	**Lunge/Atmungsorgane**					
04.01	Dyspnoe	Keine	Keine Symptome, pathologischer Lungenfunktionstest	Dyspnoe unter starker Belastung	Dyspnoe unter normaler Belastung	Ruhedyspnoe
04.02	Blutgase (in mmHg)	pO2:>85 pCO2:≤40	pO2: 71- 85 oder pCO2: 41 – 50	pO2: 61 – 70 oder CO2: 51 – 60	pO2: 51 – 60 oder pCO2: 61 – 70	pO2: ≤ 50 oder pCO2 > 70
04.03	Lungenfunktion	> 90 %	76 – 90 % des Ausgangswertes	51 – 75 % des Ausgangswertes	26 – 50 % des Ausgangswertes	≤ 25% des Ausgangswertes
04.04	Lungenfibrose	Keine	Röntgenzeichen ohne Symptome	-	Röntgenzeichen mit Symptomen	-
04.05	Lungenödem	Kein	Röntgenzeichen ohne Symptome	-	Röntgenzeichen; Diuretika nötig	Rasche Intubation nötig
04.06	Pneumonitis	Keine	Röntgenzeichen ohne Symptome	Geringe Symptome; Steroide nötig	Starke Symptomatik; Sauerstoff nötig	Assistierte Beatmung nötig
04.07	Pleuraerguß	Kein	Vorhanden	-	-	-
04.08	ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrome)	Keines	Geringes	Mäßiges	Ausgeprägtes	Lebensbedrohlich
04.09	Husten	Kein	Gering; leichte Antitussiva	Mäßig; starke Antitussiva nötig	Stark; nicht kontrollier-barer Husten	-
04.10	Kehlkopf (RTOG)	N	Geringe oder intermittie-rende Heiserkeit, Reiz-husten; geringes Schleim-hauterythem; keine Therapie nötig	Ständig Heiserkeit, Reiz-husten; Hals-Mund- und Ohren-schmerzen, fibri-nöses Exsudat, mäßiges Stimm-bandödem; leichte Antitussiva nötig	“Flüstersprache”; starke Schmerzen; konfluierendes fibrinöses Exsudat; ausge-prägtes Stimmbandödem; starke Analgetika und Antitussiva nötig	Massive Dyspnoe, Stridor oder Hämoptysen; Intubation oder Tracheostoma nötig
[5]	**Niere und Blase**					
05.01	Hämaturie	Keine	Nur mikroskopisch sichtbar	Makrohämaturie ohne Gerinnsel	Makrohämaturie mit Gerinnsel	Bedrohlich, Transfusion nötig
05.02	Hämorrhagische Zystitis	Keine	Nur mikroskopisch sichtbar	Blut makroskopisch sichtbar	Blasenspülung nötig	Zystektomie /Transfusion nötig
05.03	Inkontinenz	Keine	Streßinkontinenz (Niesen etc.)	Spontan, Kontrolle möglich	Unkontrolliert	-

	Toxizität / Grad	0 = „Keine“	1= „Gering“/“Leicht“	2 = „Mäßig“/“Deutlich“	3 =“Stark“/“Ausgeprägt“	4 =“Lebensbedrohlich“
05.04	Dysurie	Keine	Geringe Schmerzen oder Brennen; keine Therapie	Maßige Schmerzen oder Brennen; durch Medika-mente kontrollierbar	Starke Schmerzen oder Brennen; durch Medika-mente nicht kontrollierbar	-
05.05	Harnverhaltung	Keine	Restharn > 100 cm3; gelegentlich Dysurie oder Katheter notwendig	Katheter immer zur Entleerung nötig	Operativer Eingriff (Transurethrale Resektion oder Dilatation) nötig	-
05.06	Vermehrt Harndrang	N	Gering vermehrter oder nächtlicher Harndrang, < 2 x N	Mäßig vermehrter Harndrang, ≥ 2 x N, aber ≤ 1 x / h	Stark vermehrter Harndrang, > 1 x / h, oder Katheterisierung nötig	-
05.07	Blasenkrämpfe	Keine	-	Vorhanden	-	-
05.08	Ureterobstruktion	Keine	Unilateral, kein Eingriff nötig	Bilateral, kein Eingriff nötig	Inkomplett bilateral, Operation (Shunt, Harn-leiterschiene, Nephrotomie) nötig	Komplette bilaterale Obstruktion
05.09	Fistelbildung	Keine	-	-	Vorhanden	-
[6]	**Nervensystem**					
06.01	Sensorium	N	Verlust der tiefen Sehnenreflexe; geringe Parästhesein	Mäßiger objektivierbarer sensibler Verlust; mäßig-gradige Parästhesien	Starker objektivierbarer sensibler Verlust oder Parästhesien mit Funktions-einbußen	-
06.02	Motorik	N	Geringe subjektive Schwäche, keine Funktionseinbußen	Mäßige objektive Schwäche, ohne signifikante Funktions-einbußen	Ausgeprägte objektive Schwäche mit schweren Funktionseinbußen	Paralyse
06.03	Bewußtsein	Klar, wach	Leichte Somnolenz oder agitierte Stimmungslage	Mäßige Somnolenz oder agitierte Stimmungslage	Starke Somnolenz, Agitiert-heit, Dysorientierung oder Halluzinationen	Koma, Anfälle oder toxische Psychose
06.04	Koordination	N	Geringe Dyskoordination oder Dysdiadochokinese	Mäßiger Intentionstremor, Dysmetrie, undeutliche Sprache oder Nystagmus	Ausgeprägte lokomotorische Ataxie	Zerebellare Nekrose

	Toxizität / Grad	0 = „Keine“	1= „Gering“/“Leicht“	2 = „Mäßig“/“Deutlich“	3 =“Stark“/“Ausgeprägt“	4 =“Lebensbedrohlich“
06.05	Gemütslage	N	Geringe Angst oder Depression	Mäßige Angstzustände oder Depression	Starke Angstzustände oder Depressionen	Selbstmordabsichten
06.06	Kopfschmerzen	Keine	Gering, kurzfristig	Mäßig bis stark, aber vorübergehend	Sehr stark und langfristig anhaltend	-
06.06	Kopfschmerzen	Keine	Gering, kurzfristig	Mäßig bis stark, aber vorübergehend	Sehr stark und langfristig anhaltend	-
06.07	Verhaltensveränderungen	Keine	Änderung ohne negative Konsequenz für sich selbst oder die Familie	Negativer Einfluß auf sich selbst oder auf die Familie	Gefährdung für sich selbst oder andere (oder die Umwelt)	Psychotisches Verhalten
06.08	Schwindel/Vertigo	Kein	Gering vorhanden, kontrollierbar	Mäßig, schwer kontrollierbar	Stark, unkontrollierbar, arbeitsunfähig	-
06.09	Geschmack	N	Gering verändert, z. B. metallisch	Deutlich verändert	-	-
06.10	Schlafstörungen	Keine	Gering, gelegentlich Medikamente	Mäßig, kontrollierbar, häufig Medikamente	Schlafstörungen trotz Medikamenten	-
[7]	**Endokrines System**					
07.01	Libido	N	Gering herabgesetzt	Mäßig herabgesetzt und gestört	Stark gestört	
07.02	Amenorrhoe – Frau	Keine	Ja	-	-	-
07.03	Gynäkomastie - Mann	Keine	Geringe	Deutliche und schmerzhafte	-	-
07.04	Hitzewallungen	Keine	Gering oder < 1 x / Tag	Mäßiggradig und ≥ 1 x / Tag	Stark und häufig, sehr beeinträchtigend	-
07.05	Cushing-Syndrom	Kein	Gering erkennbar	Verstärkt bzw. deutlich erkennbar	-	-
[8]	**Sinnesorgane**					
08.01	Gehör/ Hörvermögen	N	Asymptomatischer Hörverlust, nur audiometrisch faßbar	Mäßige Symptomatik: Tinnitus; geringe Hypakusis bei Audiometrie	Stark beeinträchtigender Hörverlust, Korrektur mit Hörgerät (-hilfe) nötig	Nicht korrigierbare Ertaubung
08.06R	Otitis (RTOG)	Keine	Geringes Erythem, Otitis externa, Pruritus; keine Therapie	Mäßige (seröse) Otitis externa et media; lokale Therapie nötig	Starke serosanguinöse Otitis externa et media; intensive Therapie nötig	-
08.02	Auge / Sehvermögen	N	Gering vermindert	Mäßig vermindert	Symptomatischer subtotaler Sehverlust	Uni- / bilaterale Erblindung

	Toxizität / Grad	0 = „Keine“	1= „Gering“/“Leicht“	2 = „Mäßig“/“Deutlich“	3 =“Stark“/“Ausgeprägt“	4 „Lebensbedrohlich“
08.03C 08.03R	Konjunktivitis / Keratitis (RTOG)		Geringes Erythem, Chemosis oder Konjunk-tivitis mit / ohne Sklera-injektion; starkes „Augentränen“; keine Steroide oder Antibiotika	Mäßiges Erythem, Chemosis oder Konjunk-tivitis mit/ohne Keratitis, Iritis mit Photophobie; Steroide oder Antibiotika nötig	Starke Keratitis mit Kornea-Ulzeration oder Sichttrübung; objektiver Visusverlust (=Sicht-trübung); akutes Glaukom, Panophthalmie	-
08.04	„Trockenes Auge“	Nein	Gering; keine Therapie nötig	Mäßig; artefizielle Tränenflüssigkeit nötig	-	Enukleation nötig
08.05	Glaukom	Kein	-	-	Ja, vorhanden	-
08.07	Nase / Geruch	N	Gering verändert	Deutlich verändert	-	-
[9]	**Haut/Allergie**					
09.01	Epidermis lokal (z. B. nach Injektionen)	N	Geringe Schmerzen und Schwellung	Mäßige Schmerzen und Schwellung mit Inflam-mation oder Phlebitis	Starke Schmerzen und Schwellung, Ulzerationen	Plastisch-chirurgische Therapiemaßnahmen nötig
09.02C	Epidermis systemisch (Gesamthaut betreffend)	N	Gestreute makuläre oder papulöse Eruption oder Erythem ohne Pruritus oder andere assoziierte Symptome	Dicht gestreute makuläre oder papulöse Eruption oder Erythem mit Pruritus oder anderen assoziierten Symptomen	Generalisierte makuläre papulöse oder vesikuläre Eruption mit starken assoziierten Symptomen	Generalisierte exfoliative oder ulzerierende Dermatitis
09.03	Allergie	Keine	Vorübergehend; Schüttelfrost und Fieber <38,0°C	Urtikaria, Schüttelfrost, Fieber von ≥ 38,0° C, leichter Bronchospasmus	Serumkrankheit, Bronchospasmus, parenterale Medikation nötig	Anaphylaxie
09.04	Haut/Unterhaut lokal (RTOG) (im Strahlenfeld)	N	Geringes Erythem , Epilation, trockene Desquamation,reduzierte Schweißsekretion	Mäßiges Erythem, vereinzelt feuchte Epitheliolyse (< 50%), mäßiges Ödem; lokale Therapie möglich	Ausgeprägtes Erythem, konfluierende, feuchte Epitheliolyse (≥ 50%), starkes Ödem; intensive lokale Therapie nötig	Tiefe Ulzera, Hämorrhagie oder Nekrose; operative Therapie nötig

	Toxizität / Grad	0 = „Keine“	1= „Gering“/“Leicht“	2 = „Mäßig“/“Deutlich“	3 =“Stark“/“Ausgeprägt“	4 „Lebensbedrohlich“
[10]	**Allgemeinsymptome**					
10.01	Appetit	N	Gering vermindert	Kurzfristig ; < 1 Woche vermindert	Langfristig; ≥ 1 Woche vermindert	Völlige Appetitlosigkeit
10.02	Gewichtszunahme	< 5,0 %	5,0 - 9,9 %	10,0 - 19,9 %	≥ 20,0 %	-
10.03	Gewichtsabnahme	< 5,0 %	5,0 - 9,9 %	10,0 - 19,9 %	≥ 20,0 %	-
10.04	Blutungen (klinische)	Keine	Gering; keine Transfusion	Mäßig; 1-2 Transfusionen / Episode	stark; 3-4 Transfusionen / Episode	Massiv; > 4 Trans-fusionen / Episode
10.05	Alopezie	Keine	Minimal, nicht auffallend	Mässig fleckig; deutlich erkennbar	Komplett aber reversibel	Komplett und irreversibel
[11]	**Fieber/Infektion**					
11.01	Körpertemperatur	N	37,1 - 38,0° C	38,1 - 40° C	> 40,0° C für < 24 h	> 40,0° C für ≥ 24 h; Hypotension
11.02	Infektion	Keine	Gering, nicht therapiebedürftig	Mäßig, orale Antibiotika nötig	Stark, i.v. Antibiotika / Antimykotika	Lebensbedrohliche Sepsis
11.03	Schüttelfrost	Kein	Gering oder kurzfristig	Ausgeprägt und langanhaltend	-	-
11.04	Myalgie/Arthralgie	Keine	Gering, keine Beeinträchtigung	Mäßig, Bewegungseinschränkung	Arbeitsunfähig	-
11.05	Schweißtätigkeit	N	Gering und gelegentlich gesteigert	Häufig und naßgeschwitzt	-	-
12.xx	**Weitere Befunde**	N	„Gering“ / „Leicht“	„Mäßig“ / „Deutlich“	„Stark“ / „Ausgeprägt“	„Lebensbedrohlich“

Anhang 7. Bewertung von Strahlenspätfolgen nach RTOG/EORTC

Nach Segenschmiedt (Seegenschmiedt 1998)

	Toxizität/Grad		
[1] A	WHO/AJCC/ECOG-Performance Status; Karnofsky-Index (KI) in %		
		Grad 0 = „Keine“	Normal; KI: 90 - 100%
		Grad 1 = „Gering“/ „Leicht“	Gering geminderte Leistungskraft; voll ambulant; noch zu leichter Arbeit fähig; KI 70 - 80%
		Grad 2 = „Mäßig“/ „Deutlich“	Deutlich geminderte Leistungskraft; tags > 50% ambulant; meist Selbstversorgung, arbeitsunfähig; KI 50 -60%
		Grad 3 = „Stark“/ „Ausgeprägt“	Stark geminderte Leistungskraft; tags > 50% bettlägerig; kaum Selbstversorgung, pflegebedürftig; KI 30 - 40%
		Grad 4 = „Lebensbedrohlich“	Lebensbedrohlicher Zustand; ständig bettlägerig und voll pflegebedürftig; KI < 30%
[2] A	Blut/Knochenmark		
	Leukozyten (N/µl)		
		Grad 0 = „Keine“	≥ 4000
		Grad 1 = „Gering“/ „Leicht“	< 4000 - 3000
		Grad 2 = „Mäßig“/ „Deutlich“	< 3000 - 2000
		Grad 3 = „Stark“/ „Ausgeprägt“	< 2000 - 1000
		Grad 4 = „Lebensbedrohlich“	< 1000
	Neutrophile (N/µl)		
		Grad 0 = „Keine“	≥ 2000
		Grad 1 = „Gering“/ „Leicht“	< 2000 - 1500
		Grad 2 = „Mäßig“/ „Deutlich“	< 1500 - 1000
		Grad 3 = „Stark“/ „Ausgeprägt“	< 1000 - 500
		Grad 4 = „Lebensbedrohlich“	< 500/Sepsis
	Thrombozyten (x 10^3/µl)		
		Grad 0 = „Keine“	≥ 100
		Grad 1 = „Gering“/ „Leicht“	< 100 - 75
		Grad 2 = „Mäßig“/ „Deutlich“	< 75 - 50
		Grad 3 = „Stark“/ „Ausgeprägt“	< 50 - 25
		Grad 4 = „Lebensbedrohlich“	< 25/Spontanblutung
	Hämoglobin (g/dl)		
		Grad 0 = „Keine“	≥ 11,0
		Grad 1 = „Gering“/ „Leicht“	< 11,0 - 10,0
		Grad 2 = „Mäßig“/ „Deutlich“	< 10,0 - 8,0
		Grad 3 = „Stark“/ „Ausgeprägt“	< 8,0 - 6,5
		Grad 4 = „Lebensbedrohlich“	< 6,5/Kreislaufkollaps

	Hämatokrit (Vol.-%)		
		Grad 0 = „Keine“	≥ 32
		Grad 1 = „Gering“/ „Leicht“	< 32 - 28
		Grad 2 = „Mäßig“/ „Deutlich“	< 28 - 24
		Grad 3 = „Stark“/ „Ausgeprägt“	< 24
		Grad 4 = „Lebensbedrohlich“	Anämische Komplikationen
	Blutung (klinisch)		
		Grad 0 = „Keine“	Keine
		Grad 1 = „Gering“/ „Leicht“	Lokal; keine Therapie nötig
		Grad 2 = „Mäßig“/ „Deutlich“	Mäßig; eventuell 1 - 2 Transfusionen
		Grad 3 = „Stark“/ „Ausgeprägt“	Ausgeprägt; 3 - 4 Transfusionen
		Grad 4 = „Lebensbedrohlich“	Massiv; > 4 Transfusionen
	Infektion		
		Grad 0 = „Keine“	Keine
		Grad 1 = „Gering“/ „Leicht“	Lokal; keine Therapie nötig
		Grad 2 = „Mäßig“/ „Deutlich“	Systemisch; perorale Antibiotika
		Grad 3 = „Stark“/ „Ausgeprägt“	Sepsis; i. v. Antibiotika/Antimykotika
		Grad 4 = „Lebensbedrohlich“	Lebensbedrohliche Sepsis
[3]	Haut		
		Grad 0 = „Keine“	Normal
		Grad 1 = „Gering“/ „Leicht“	Geringe Atrophie, Pigmentveränderungen; geringer Haarausfall
		Grad 2 = „Mäßig“/ „Deutlich“	Flächige Atrophie, mäßige Teleangiektasie (≤ 50%); vollständiger Haarausfall
		Grad 3 = „Stark“/ „Ausgeprägt“	Ausgeprägte Atrophie, ausgeprägte Teleangiektasie (> 50%)
		Grad 4 = „Lebensbedrohlich“	Ulzeration/Nekrose (operative Therapie nötig)
	Unterhautgewebe		
		Grad 0 = „Keine“	Normal
		Grad 1 = „Gering“/ „Leicht“	Geringe asymptomatische Fibrose, ohne Kontraktur; gering reduziertes subkutanes Fettgewebe
		Grad 2 = „Mäßig“/ „Deutlich“	Mäßige asymptomatische Fibrose mit ≤ 10% linearer Kontraktur (Mäßig reduziertes subkutanes Fettgewebe)
		Grad 3 = „Stark“/ „Ausgeprägt“	Ausgeprägte (symptomatische) Fibrose mit > 10% linearer Kontraktur; stark reduziertes subkutanes Fettgewebe
		Grad 4 = „Lebensbedrohlich“	Ulzeration/Nekrose (operative Therapie nötig)

[4] Schleimhäute		
	Grad 0 = „Keine“	Normal
	Grad 1 = „Gering“/ „Leicht“	Geringe Atrophie oder Trockenheit der Schleimhäute
	Grad 2 = „Mäßig“/ „Deutlich“	Mäßige Atrophie oder Teleangiektasie; reduzierte Schleimproduktion
	Grad 3 = „Stark“/ „Ausgeprägt“	Ausgeprägte Atrophie oder Teleangiektasie, Verlust der Schleimproduktion
	Grad 4 = „Lebensbedrohlich“	Massive Ulzeration, Nekrose (operative Therapie nötig)
[5] Speicheldrüsen		
	Grad 0 = „Keine“	Normal
	Grad 1 = „Gering“/ „Leicht“	Geringe Mundtrockenheit; aber gute Stimulierbarkeit (normale Kostform/Ernährung)
	Grad 2 = „Mäßig“/ „Deutlich“	Mäßige Mundtrockenheit; geringe Stimulierbarkeit (viel Flüssigkeit, breiige Nahrung)
	Grad 3 = „Stark“/ „Ausgeprägt“	Komplette Mundtrockenheit; keine Stimulierbarkeit (keine festen Speisen, flüssige Nahrung)
	Grad 4 = „Lebensbedrohlich“	Fibrose (komplette Atrophie) (PEG/ parenterale Ernährung)
[6] (Pharynx und) Speiseröhre		
	Grad 0 = „Keine“	Normal
	Grad 1 = „Gering“/ „Leicht“	Geringe Fibrose; geringe Schluckstörung bei festen Speisen; keine Schmerzen beim Schlucken; (normale Kostform/Ernährung)
	Grad 2 = „Mäßig“/ „Deutlich“	Mäßige Fibrose; keine normale Aufnahme von festen Speisen; halbfeste (breiige) Nahrung nötig; Dilatation ggf. indiziert
	Grad 3 = „Stark“/ „Ausgeprägt“	Ausgeprägte Fibrose (oder Dysphagie), nur Aufnahme von Flüssigkeit möglich; Schmerzen beim Schlucken, Dilatation nötig
	Grad 4 = „Lebensbedrohlich“	Nekrose; Perforation; Fistel (operativer Eingriff nötig oder PEG/parenterale Ernährung)

[7] Kehlkopf		
	Grad 0 = „Keine“	Normal
	Grad 1 = „Gering“/ „Leicht“	(Geringe) Heiserkeit (oder Reizhusten); geringes Stimmbandödem
	Grad 2 = „Mäßig“/ „Deutlich“	Mäßige Heiserkeit/Reizhusten; mäßiges Stimmbandödem; Chondritis; symptomatische Therapie
	Grad 3 = „Stark“/ „Ausgeprägt“	„Flüstersprache“, ausgeprägtes Stimmbandödem; massive Chondritis; intensive Lokaltherapie, Analgetika
	Grad 4 = „Lebensbedrohlich“	Massive Dyspnoe und Stridor; Ulzeration; Nekrose (Intubation oder Tracheotomie)
[8] Lunge		
	Grad 0 = „Keine“	Normal; Blutgase $pO_2 > 85$; $pCO_2 \leq 40$
	Grad 1 = „Gering“/ „Leicht“	Keine oder geringe Symptome (trockener Reizhusten); geringe radiologische Zeichen (geringe Belastungsdyspnoe; pO_2 71 - 85; pCO_2 41 - 50)
	Grad 2 = „Mäßig“/ „Deutlich“	Mäßig symptomatische Lungenfibrose oder Pneumonitis (massiver Husten); geringes Fieber; radiologisch fleckige Veränderungen; mäßige Belastungsdyspnoe; pO_2 61 - 70; pCO_2 51 - 60
	Grad 3 = „Stark“/ „Ausgeprägt“	Ausgeprägt symptomatische Lungenfibrose oder Pneumonitis; radiologisch dichte Veränderungen; starke Ruhedyspnoe; pO_2 51 - 60; pCO_2 61 - 70; intensive medikamentöse Therapie
	Grad 4 = „Lebensbedrohlich“	Massive respiratorische Insuffizienz; permanente O_2-Gabe und kontrollierte Beatmung nötig (Blutgase; $pO_2 \leq 50$; $pCO_2 > 70$) (intensiv-medizinische Maßnahmen))

[9] Herz		
	Grad 0 = „Keine“	Normal
	Grad 1 = „Gering“/ „Leicht“	Keine oder geringe Symptome; kurzfristige EKG-Änderungen; T-Inversion, ST-Veränderungen, Sinustachykardie > 110 (in Ruhe)
	Grad 2 = „Mäßig“/ „Deutlich“	Mäßige Angina pectoris bei Belastung; mäßige Perikarditis; normale Herzgröße; ständige EKG-Veränderungen; T-/ST-Veränderung, niedriges QRS (Medikamente nach Bedarf)
	Grad 3 = „Stark“/ „Ausgeprägt“	Ausgeprägte Angina pectoris, Perikarderguss, konstriktive Perikarditis; mäßige Herzinsuffizienz; deutliche Herzvergrößerung; pathologische EKG-Veränderungen; Perikardpunktion nötig
	Grad 4 = „Lebensbedrohlich“	Perikardtamponade; ausgeprägte Herzinsuffizienz; ausgeprägte konstriktive Perikarditis (Operation oder intensiv-medizinische Maßnahmen)
[10] Oberer GI-Trakt		
A	Grad 0 = „Keine“	Normal
	Grad 1 = „Gering“/ „Leicht“	Geringe Anorexie (≤ 5% Gewichtsverlust); Übelkeit (Erbrechen 1x/Tag); geringe abdominelle Schmerzen; keine spezifische Therapie (Parasympatholytika oder Analgetika)
	Grad 2 = „Mäßig“/ „Deutlich“	Mäßige Anorexie (≤ 15% Gewichtsverlust); Übelkeit oder Erbrechen (2 - 5x/Tag); Antiemetika nötig; mäßige Bauchschmerzen: leichte (Parasympatholytika oder) Analgetika nötig
	Grad 3 = „Stark“/ „Ausgeprägt“	Ausgeprägte Anorexie (≥ 15% Gewichtsverlust); Übelkeit oder Erbrechen (6 - 10x/Tag), NG-/PEG-Sonde oder parenterale Ernährung nötig; ausgeprägte Bauchschmerzen trotz Medikation; Hämatemesis, Meläna; starke Blähungen; Röntgen: weitgestellte Darmschlingen
	Grad 4 = „Lebensbedrohlich“	Nekrose, Perforation, Fistel; komplette Obstruktion (Ileus); GI-Blutung; PEG oder parenterale Ernährung, Transfusionen, OP nötig

[11] (Unterer GI-Trakt:) Dünn- und Dickdarm		
	Grad 0 = „Keine“	Normal
	Grad 1 = „Gering“/ „Leicht“	Gering reduzierte Stuhlkonsistenz, geringe Krämpfe: Stuhl $\leq$ 5x/Tag; geringer Schleim- oder Blutabgang
	Grad 2 = „Mäßig“/ „Deutlich“	Deutlich verminderte Stuhlkonsistenz und Bauchkrämpfe; Stuhl: $>$ 5x/Tag; viel Schleim- oder zeitweilig Blutabgang
	Grad 3 = „Stark“/ „Ausgeprägt“	Massiv vermehrte (wässrige) Stühle, operationsbedürftige Darmobstuktion (Ileus) oder Blutung
	Grad 4 = „Lebensbedrohlich“	Nekrose, Perforation, Fistel; sonstige lebensbedrohliche Darmkomplikationen
[12] Leber		
	Grad 0 = „Keine“	Normal
	Grad 1 = „Gering“/ „Leicht“	Geringe Müdigkeit, Übelkeit, Dyspepsie; geringfügig pathologische Leberfunktionen und Leberenzyme
	Grad 2 = „Mäßig“/ „Deutlich“	Mäßige Symptomatik (Müdigkeit, Übelkeit, Dyspepsie); einige pathologische Leberfunktionen und Leberenzyme, normales Serumalbumin
	Grad 3 = „Stark“/ „Ausgeprägt“	Ausgeprägte Leberinsuffizienz, ausgeprägt pathologische Leberfunktion und Leberenzyme, niedriges Albumin; Ödeme und Aszites
	Grad 4 = „Lebensbedrohlich“	Lebernekrose; hepatogene(s) Koma oder Enzephalopathie; (parenterale Ernährung, portokavaler Shunt erforderlich)

[13] Niere		
	Grad 0 = „Keine"	Normal
	Grad 1 = „Gering"/ „Leicht"	Vorübergehende Albuminurie, keine renale Hypertonie; geringe renale Funktionsstörung (Harnstoff 25 - 35%, Kreatinin 1,5 - 2,0 mg%, Kreatinin - Clearance ≥ 75%)
	Grad 2 = „Mäßig"/ „Deutlich"	Andauernde mäßige Albuminurie (2+); geringe renale Hypertonie; keine renale Anämie; mäßige Funktionsstörung (Harnstoff 36- 60%, Kreatinin 2,1 - 4,0 mg%, Kreatinin - Clearance 50 - 74%)
	Grad 3 = „Stark"/ „Ausgeprägt"	Ausgeprägte Albuminurie (4+); ausgeprägte Hypertonie; Anämie (< 10g%); ausgeprägte Nierenfunktionsstörung (Harnstoff > 60%, Kreatinin > 4,0 mg%, Kreatinin - Clearance < 50%)
	Grad 4 = „Lebensbedrohlich"	Maligne Hypertonie; urämisches Koma; Harnstoff > 100 mg% (chronisches Nierenversagen oder nephrotisches Syndrom; Dialyse)
A Hämaturie		
	Grad 0 = „Keine"	Keine
	Grad 1 = „Gering"/ „Leicht"	Geringe Mikrohämaturie
	Grad 2 = „Mäßig"/ „Deutlich"	Makrohämaturie ohne Gerinnsel
	Grad 3 = „Stark"/ „Ausgeprägt"	Makrohämaturie mit Gerinnseln
	Grad 4 = „Lebensbedrohlich"	Massive Blutung; Translusion nötig
[14] Harnleiter und Blase		
	Grad 0 = „Keine"	Normal
	Grad 1 = „Gering"/ „Leicht"	Geringe Schleimhautatrophie, geringe (kleinflächige) Teleangiektasie; Harndrang gering verstärkt; Mikrohämaturie
	Grad 2 = „Mäßig"/ „Deutlich"	Mäßig verstärkter Harndrang (> 6x/Tag, aber nicht mehr als 1x/h); generalisierte Teleangiektasie; zeitweilig Makrohämaturie
	Grad 3 = „Stark"/ „Ausgeprägt"	Massiver Harndrang (> 1x/h) und Dysurie; ausgeprägte generalisierte Teleangiektasie (oft mit Petechien); häufig Hämaturie, reduzierte Blasenkapazität (< 150 - 100 cm^3)
	Grad 4 = „Lebensbedrohlich"	Nekrose; Perforation; Fistel; schwere Blasenkontraktur, stark reduzierte Blasenkapazität (< 100 cm^3), schwere hämorrhagische Zystitis; Zystektomie nötig

[15] Knochen		
	Grad 0 = „Keine"	Normal
	Grad 1 = „Gering"/ „Leicht"	Keine Symptome; keine Wachstumsverzögerung; (gering) reduzierte Knochendichte
	Grad 2 = „Mäßig"/ „Deutlich"	Mäßige Schmerzen oder Spannungsgefühl; (mäßige) Wachstumsstörung; irreguläre Knochensklerosierung
	Grad 3 = „Stark"/ „Ausgeprägt"	Ausgeprägte Schmerzen oder Spannungsgefühl; völliger Wachstumsstillstand; dichte Knochensklerosierung
	Grad 4 = „Lebensbedrohlich"	Nekrose bzw. Osteoradionekrose; Spontanfraktur
[16] Gelenke		
	Grad 0 = „Keine"	Normal
	Grad 1 = „Gering"/ „Leicht"	Geringe Gelenksteife (keine Symptome); geringe Funktionseinbußen
	Grad 2 = „Mäßig"/ „Deutlich"	Mäßige Gelenksteife; zeitweilige oder mäßige Gelenkschmerzen; mäßige Funktionseinbußen
	Grad 3 = „Stark"/ „Ausgeprägt"	Ausgeprägte Gelenksteife; ausgeprägte Gelenkschmerzen mit ausgeprägten Funktionseinbußen
	Grad 4 = „Lebensbedrohlich"	Nekrose; vollständige Gelenksteife (Ankylose mit Funktionsverlust)
[17] Gehirn (ZNS)		
	Grad 0 = „Keine"	Normal
	Grad 1 = „Gering"/ „Leicht"	Geringe Kopfschmerzen, geringe Lethargie; geringe neurologische Ausfälle
	Grad 2 = „Mäßig"/ „Deutlich"	Mäßige Kopfschmerzen, deutliche Lethargie (Somnolenz ≤ 50%/Tag); mäßige neurologische Ausfälle
	Grad 3 = „Stark"/ „Ausgeprägt"	Starke Kopfschmerzen und ausgeprägte ZNS-Störungen, z. B. teilweise Kraftverlust oder Dyskinesie (und Somnolenz > 50%/Tag); ausgeprägte neurologische Ausfälle
	Grad 4 = „Lebensbedrohlich"	Krampfanfälle oder Lähmung, Bewusstlosigkeit (massive oder lebensbedrohliche neurologische Ausfälle)
[18] Rückenmark (Perphere Nerven)		
	Grad 0 = „Keine"	Normal
	Grad 1 = „Gering"/ „Leicht"	Diskretes Lhermitte-Zeichen (Parästhesien; reduzierte Reflexe)
	Grad 2 = „Mäßig"/ „Deutlich"	Ausgeprägtes Lhermitte-Zeichen (mit Parästhesien oder Muskelschwäche)
	Grad 3 = „Stark"/ „Ausgeprägt"	Objektive (segmentale) neurologische Ausfälle mit Parästhesien oder Paresen
	Grad 4 = „Lebensbedrohlich"	Mono-, Para-, Tetraplegie

[19] Augen		
	Grad 0 = „Keine"	Normal
	Grad 1 = „Gering"/ „Leicht"	Asymptomatische Linsentrübung; geringe Kornea-Ulzeration oder Keratitis und/oder Konjunktivitis
	Grad 2 = „Mäßig"/ „Deutlich"	Symptomatische Linsentrübung; mäßige Kornea-Ulzeration (Keratitis); mäßige Retinopathie oder Glaukom
	Grad 3 = „Stark"/ „Ausgeprägt"	Ausgeprägte Keratitis (Ulzeration); ausgeprägte Retinopathie mit Netzhautablösung; ausgeprägtes Glaukom
	Grad 4 = „Lebensbedrohlich"	Massive ophthalmologische Störungen; Panophthalmitis; uni- oder bilateraler Visusverlust
[20] Ohren		
A	Grad 0 = „Keine"	Normal
	Grad 1 = „Gering"/ „Leicht"	Geringe Otitis externa mit Atrophie oder Fibrose; keine Therapie; Audiogramm: Hörverlust (< 10dB)
	Grad 2 = „Mäßig"/ „Deutlich"	Mäßige Otitis externa mit Atrophie oder Fibrose; Tinnitus; lokale Therapie; mäßige Hypakusis (10 - 15dB)
	Grad 3 = „Stark"/ „Ausgeprägt"	Ausgeprägte Otitis externa et media; ständiger Tinnitus, nicht medikamentös bedingt; starke Hypakusis (> 15 - 20dB)
	Grad 4 = „Lebensbedrohlich"	Schwere Osteochondritis, Ulzerationen, Nekrose; vollständige ein-/beidseitige Taubheit (> 20dB)

Anhang 8. TNM-/ISS Stadieneinteilung für NSCLC

7. Fassung der TNM-Klassifikation, 2009

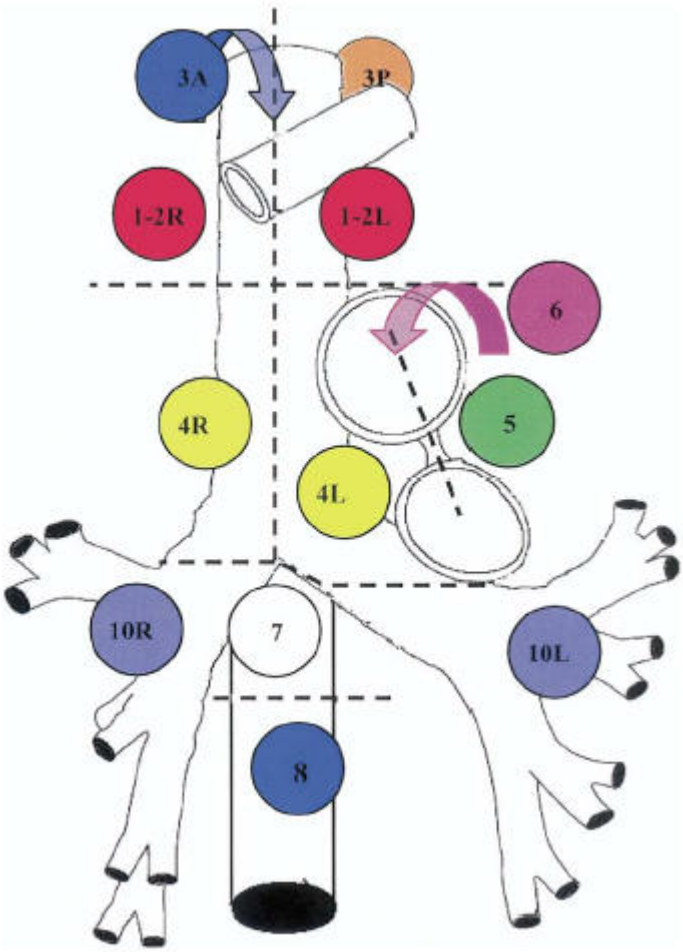
Primärtumor (T)	
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Anhalt für einen Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 3 cm in der größten Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, brochoskopisch ohne Anhalt für Invasion proximal eines Lobärbronchus (d.h. freie Hauptbronchien). T1a: Tumor ≤ 2 cm im größten Ausdehnung T1b: Tumor > 2 cm und ≤ 3 cm im größten Ausdehnung
T2	Tumor > 3 und ≤ 7 cm im größten Ausdehnung oder Tumor mit einer der folgenden Eigenschaften Merkmale: - Beteiligung Infiltration des Hauptbronchus, ≥ 2 cm distal der Karina - Invasion der viszeralen Pleura - begleitende Atelektase oder obstruktive Pneumonie mit Ausdehnung bis zum Hilus, aber nicht im gesamten Lungenflügel T2a: Tumor > 3 cm und ≤ 5 cm im größten Ausdehnung T2b: Tumor > 5 cm und ≤ 7 cm im größten Ausdehnung
T3	Tumor > 7 cm in der größten Ausdehnung oder Tumor mit direkter Infiltration von Thoraxwand, Zwerchfell, N. phrenicus, mediastinaler Pleura oder parietales Perikard oder Tumor im Hauptbronchus mit < 2 cm Abstand zur Hauptkarina ohne Beteiligung derselben oder begleitende Atelektase oder obstruktive Pneumonie im gesamten Lungenflügel oder Satellitenherd (en) im selben Lappen wie der Primärtumor
T4	Tumor jeglicher Größe mit Infiltration von einer der folgenden Strukturen: Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. laryngeus recurrens, Hauptkarina, Ösophagus oder Wirbelkörper oder Satellitenherd(en) in einem ipsilateralen, aber nicht dem selben Lappen wie der Primärtumor
Lymphknoten (N)	
Nx	Lokoregionärer Lymphknotenbefall nicht beurteilbar
N0	keine lokoregionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen oder direkte Tumorausbreitung in ipsilaterale peribronchiale und/oder hiläre und intrapulmonalen Lymphknoten
N2	Metastasen in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
N3	Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsilateralen oder kontralateralen Skalenus-, oder supraclavikulären Lymphknoten

Fernmetastasen (M)	
Mx	Vorliegen von Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasierung M1a Separate Tumorherde in eine kontralateralen Lobus, Tumoren mit pleuralen Tumorherden oder maligner Pleura- oder Perikarderguss M1b Distante Metastasierung

ISS-Stadium	TNM-Stadium
I a	T1a N0 M0 T1b N0 M0
I b	T2a N0 M0
II a	T1a N1 M0 T1b N1 M0 T2a N1 M0 T2b N0 M0
II b	T2b N1 M0 T3 N0 M0 inklusive Satellitenherde im selben Lobus wie Primärtumor
III a	T4 N0-1 M0 inklusive Satellitenherde in ipsilateralem, aber nicht dem selben Lobus wie Primärtumor) T3-4 N1 M0 inklusive Satellitenherde in der ipsilateralen Lunge T1-3 N2 M0 inklusive Satellitenherde im selben Lobus wie Primärtumor
III b	T3 N3 M0 inklusive Satellitenherde im selben Lobus wie Primärtumor T4, N2 M0 inklusive Satellitenherde in der ipsilateralen Lunge jedes T, N3 M0
IV	jedes T, jedes N, M1a-b inklusive maligner Pleura- oder Perikarderguss

Anhang 9. UICC/AJCC-Lymphknotenstationen im Mediastinum

Schematische Abbildung der mediastinalen und hilären UICC/AJCC-Lymphknotenstationen; nach Mountain (Mountain et al. 1997) aus Chapet 2005 (Chapet et al. 2005)



Eine detaillierte und für diese Studie verbindliche Anleitung zur Konturierung einzelner mediastinaler LK-Stationen findet sich in der Arbeit „CT-based definition of thoracic lymph node stations: an atlas from the university of Michigan“ (Chapet, O. et al. IJROBP, 63 (1) 170 – 178) (Chapet et al. 2005) die als pdf-Datei im PET-Plan Bereich der Homepage der AG-NUK-RT allen Studienzentren zur Verfügung steht.

Anhang 10. Stellungnahme des Bundesamtes für Strahlenschutz v. 31.03.2008

| Verantwortung für Mensch und Umwelt |

Bundesamt für Strahlenschutz

Bundesamt für Strahlenschutz, Postfach 10 01 49, 38201 Salzgitter

Universitätsklinikum des Saarlandes
Klinik für Nuklearmedizin
Radiologische Universitätskliniken
Frau PD Dr. Ursula Nestle
66421 Homburg

Bundesamt für Strahlenschutz
Willy-Brandt-Straße 5
38226 Salzgitter

Postfach 10 01 49
38201 Salzgitter

Telefon: (01888) 3 33 - 0
Telefax: (01888) 3 33 - 18 85

E-Mail: ePost@bfs.de
Internet: www.bfs.de

Ihr Schreiben vom	Unser Zeichen	Telefon	Datum
	SG21-22461-1-2007-008	01888 / 333-2338	31.03.2008

Genehmigungsbedürftige Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung am Menschen in der medizinischen Forschung gemäß §§ 23 und 24 StrlSchV

Studie: **PET-PLAN: Optimierung der Strahlentherapieplanung von Patienten mit inoperablen lokal fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen mittels F-18-FDG. Prospektive randomisierte multizentrische Therapieoptimierungsstudie.**

Bezug: **Ihr Schreiben vom 05.12.2007 (einschließlich Studienprotokoll der Arbeitsgemeinschaft Nuklearmedizin und Strahlentherapie der DEGRO und DGN; Ethik-Votum der Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes, Stellungnahme der DEGRO bzgl. der Strahlentherapie).**
Fachgespräch im BfS vom 27.02.2008
Ihr Schreiben vom 03.03.2008

Hier: **Stellungnahme des Bundesamtes für Strahlenschutz**
AZ: SG 21-22461-1-2007-008

Sehr geehrte Frau Dr. Nestle,

zu den von Ihnen eingereichten Unterlagen teile ich Ihnen mit, dass ich die folgende von Ihnen vorgesehene Anwendung radioaktiver Stoffe bzw. ionisierender Strahlung im Rahmen der o.g. Studie nach §§ 23 und 24 StrlSchV als **nicht genehmigungsbedürftig** einstufe:

1. Ein [^{18}F]FDG-PET bzw. [^{18}F]FDG-PET-CT vor Therapiebeginn.

Gedruckt auf Recyclingpapier aus 100 % Altpapier.

2. Arm A: Bestrahlung aller in der CT und der [^{18}F]FDG-PET bzw. [^{18}F]FDG-PET-CT diagnostizierten Tumormanifestationen sowie der gesamten hierdurch befallenen Lymphknotenstationen, sowie elektiver nicht befallener Lymphknotenstationen.
   Arm B: dosiseskalierte dreidimensional geplante koformale oder in IMRT-Technik applizierte Bestrahlung nur der in der [^{18}F]FDG-PET bzw. [^{18}F]FDG-PET-CT diagnostizierten Tumormanifestationen unter Berücksichtigung der vorgegebenen Normalgewebs-Restriktionen.

Gründe:

Nach § 23 StrlSchV bedarf derjenige einer Genehmigung, der zum Zwecke der medizinischen Forschung radioaktive Stoffe oder ionisierende Strahlung am Menschen anwendet.
Der Begriff der medizinischen Forschung ist in § 3 Abs. 2 Nr. 14 StrlSchV definiert. Danach müssen zwei Voraussetzungen erfüllt sein, damit eine medizinische Forschung vorliegt. Die Anwendung ionisierender Strahlung/radioaktiver Stoffe

- dient der Fortentwicklung der Heilkunde oder der medizinischen Wissenschaft und
- dient nicht in erster Linie der Untersuchung oder Behandlung des einzelnen Patienten.

Die Abgrenzung zwischen Heilkunde und genehmigungsbedürftiger Anwendung von ionisierender Strahlung im Rahmen der medizinischen Forschung gemäß § 23 StrlSchV kann im Einzelfall Schwierigkeiten bereiten. Ein wichtiges Kriterium ist dabei u. a. die Frage, ob die Anwendung von ionisierender Strahlung nach Art und Umfang dem entspricht, was im Rahmen der Heilkunde bei Patienten mit der für das Forschungsvorhaben relevanten Erkrankung typischerweise durchgeführt wird. In diesem Fall ist die Anwendung von ionisierender Strahlung/radioaktiver Stoffe nicht als genehmigungsbedürftige Forschung gemäß § 23 StrlSchV einzustufen.

Bezüglich Ihres Vorhabens ergibt sich Folgendes:

1. Es handelt sich bei der o.g. multizentrischen radioonkologischen Studie um eine Studie zur Optimierung der Strahlentherapieplanung von Patienten mit inoperablen lokal fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen (NSCLC Stadium II-III).

2. In diese Studie werden Patienten/innen mit o.g. Erkrankung ab dem vollendeten 18. Lebensjahr, bei denen eine definitive dosiseskalierte konformale oder in IMRT-Technik applizierte Radiotherapie mit simultaner platinbasierter Chemotherapie indiziert ist, eingeschlossen. Die Therapiedauer umfasst 6–7,5 Wochen, die Nachsorgeuntersuchungen erfolgen im 1. Jahr alle 3 Monate, ab dem 2. Jahr alle 6 Monate und ab dem 5. Jahr jährlich.

3. Alle Patienten erhalten spätestens in der Planungs-Phase eine [^{18}F]FDG-PET bzw. [^{18}F]FDG-PET-CT. Eine innerhalb von 3 Wochen vor Bestrahlungsplanungsbeginn unter Bestrahlungsbedingungen akquirierte Staging

[^{18}F]FDG-PET bzw. [^{18}F]FDG- PET-CT kann ebenfalls zur Bestrahlungsplanung verwendet werden.

4. Anhand der [^{18}F]FDG-PET bzw. [^{18}F]FDG-PET-CT Befunde werden die Patienten in zwei Gruppen **randomisiert**:
   Arm A: Bestrahlung aller in der CT und der [^{18}F]FDG-PET bzw. [^{18}F]FDG-PET-CT diagnostizierten Tumormanifestationen sowie der gesamten hierdurch befallenen Lymphknotenstationen, sowie elektiver nicht befallener Lymphknotenstationen.
   Arm B: Bestrahlung nur der in der [^{18}F]FDG-PET bzw. [^{18}F]FDG-PET-CT diagnostizierten Tumormanifestationen, sowie der gesamten hierdurch befallenen Lymphknotenstationen ohne Strahlentherapie der angrenzenden Lymphknotenstationen.

5. Die Strahlentherapie erfolgt laut Expertengremium der DEGRO hinsichtlich der technischen Durchführung, Fraktionierung und Gesamtdosis als eine für diese Indikation in Leitlinien und Standardlehrbüchern empfohlene therapeutische Strahlenanwendung im Rahmen der Heilkunde (4 von 5 Stimmen, 1 Stimmenthaltung, da Teilnehmer der Studie).

6. Im BfS-Fachgespräch vom 27.02.2008, an dem Vertreter der DEGRO, DGN, DRG und SSK teilnahmen, wurde Folgendes zu dieser Studie in der Abschlussdiskussion erläutert:
   - Beim nicht-kleinzelligen Bronchial-Ca ist die Durchführung einer [^{18}F]-FDG-PET bzw. [^{18}F]FDG-PET-CT sowie das Heranziehen dieses Verfahrens zur Zielvolumendefinition bereits Heilkundestandard.
   - Beide Therapiearme dieser Studie entsprechen den derzeit in Deutschland praktizierten Behandlungsstandards und sind daher beide als Heilkunde zu betrachten.

Fazit:

Die o.g. [18F]FDG-PET- bzw. [^{18}F]FDG-PET-CT-Untersuchung sowie die Strahlentherapie innerhalb der beiden Therapiearme erfolgen in erster Linie zur Diagnostik und Therapie im Rahmen der medizinischen Heilkunde und nicht zum Zweck der medizinischen Forschung im Sinne des § 3 Nr. 14 StrlSchV bzw. § 2 Nr. 8 RöV. Eine Genehmigungsbedürftigkeit nach §§ 23 und 24 StrlSchV bzw. §§ 28a und 28b RöV besteht daher nicht.

Für die Prüfung der Genehmigungsbedürftigkeit der von Ihnen geplanten Anwendungen erhebe ich keine Kosten.

Ihre Gebührenbefreiung ergibt sich aus § 7 Abs. 1 der Kostenverordnung zum Atomgesetz (AtKostV).

Rechtsbehelfsbelehrung:

Gegen die Kostenentscheidung kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist beim Bundesamt für Strahlenschutz, Willy-Brandt-Straße 5, 38226 Salzgitter, schriftlich oder zur Niederschrift einzulegen.

Mit freundlichem Gruß

Im Auftrag

Dr. J. Griebel

i. V. Kam

Anhang 11. Elektive Lymphknotenstationen (Studienarm A)

Im Studienarm A (konventionelle Planung) werden bis zu einer GRD von 50 Gy/2 Gy neben den in FDG-PET oder CT als befallen eingestuften Lymphknotenstationen weitere Lymphknotenstationen in das CTV mit eingeschlossen (elektives Volumen).

Diese anatomisch vollständig zu konturierenden Lymphknotenstationen (Chapet et al. 2005) werden hier abhängig von der Primärtumorlokalisation benannt.

Cave: Bei Befall einer Station ist diese Teil des GTV und damit Hochdosisbereich.

Elektive Nodalbestrahlung Arm A

Lokalisation Primärtumor	zusätzlich zu bestrahlende (bildgebend negative) Lymphknotenstationen				
Oberlappen rechts	1R	2R	4R	7	10/11R
Mittellappen	1R	2R	4R	7	10/11R
Unterlappen rechts		2R	4R	7	10/11R
Rechts zentral	1R	2R	4R	7	10/11R
Oberlappen links	1L	2L	4L	7	10/11L
Unterlappen links			4L	7	10/11L
Links zentral	1L	2L	4L	7	10/11L

(Giraud et al. 2006)

Anhang 12. Voten der Ethik-Kommission der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg und der Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes

Gesonderte Dokumente, abrufbar im Passwort-geschützten PET-Plan Bereich der Homepage der AG NUK RT (www.ag-nuk-rt.de)

Anhang 13. Patientenversicherung, Versicherungsschein

Gesonderte Dokumente, abrufbar im Passwort-geschützten PET-Plan Bereich der Homepage der AG NUK RT (www.ag-nuk-rt.de)

Anhang 14. Teilnahmeerklärung der Studienzentren

Gesondertes Dokument, abrufbar im Passwort-geschützten PET-Plan Bereich der Homepage der AG NUK RT (www.ag-nuk-rt.de)

Anhang 15. Qualitätskontrolle Bestrahlungsplanung/Durchführung

1. – 3. Konturierung:

# eCRF	Parameter	Protokollgemäß	Minor deviation	Major deviation
1	***GTV (Primärtumor)***			
1a	**GTV (Primärtumor) Arm A:** PET-GTV+ Atelektase bis 3 cm	überall FDG-positiver Tumor eingeschlossen	Irgendwo > 5-10mm Abweichung	Irgendwo > 10 mm Abweichung
1b	**GTV (Primärtumor) Arm B:** PET-GTV	überall FDG-positiver Tumor eingeschlossen	Irgendwo > 5-10mm Abweichung	Irgendwo > 10 mm Abweichung
2	***CTV Lymphknoten***			
2a	**CTV Eskaliertes LK-Volumen Arm A:** Anatomie	Eingeschlossen nach Panel-Empfehlung, anatomisch* ok	Kleinere anatomische Abweichungen, plausibel begründete Abweichung von Panel-Empfehlung	Massive anatomische Abweichungen, unplausible / nicht begründete Abweichung von Panel-Empfehlung
2b	**CTV Eskaliertes LK-Volumen Arm A:** Geometrie	Jeweils überall: anatomisch* konturierte LK-Stationen inclusive PET-Anreicherungen	Irgendwo > 5-10mm Abweichung	Irgendwo > 10 mm Abweichung
2c	**CTV Elektives LK-Volumen Arm A:** Anatomie	LK-Stationen eingeschlossen nach Tabelle, anatomisch* ok	Kleinere anatomische Abweichungen, plausibel begründete Abweichung von Tabelle	Massive anatomische Abweichungen, unplausible / nicht begründete Abweichung von Tabelle
2d	**CTV Elektives LK-Volumen Arm A:** Geometrie	Anatomische* Stationen	Irgendwo > 5-10mm Abweichung	Irgendwo > 10 mm Abweichung
2e	**CTV LK Arm B:** Anatomie	LK-Stationen eingeschlossen nach Panel-Empfehlung, anatomisch* ok	Kleinere anatomische Abweichungen, plausibel begründete Abweichung von Panel-Empfehlung	Massive anatomische Abweichungen, unplausible/nicht begründete Abweichung von Panel-Empfehlung
2f	**CTV LK Arm B:** Geometrie	anatomisch* konturierte LK-Stationen inklusive PET-Anreicherung	Irgendwo > 5-10mm Abweichung	Irgendwo > 10 mm Abweichung
3	***PTV***			
3a	**PTV** (suffiziente Koregistrierung)	Beide CTVs+10mm oder spezifizierte Besonderheit des Zentrums	Irgendwo > 5-10mm Abweichung	Irgendwo > 10 mm Abweichung
3b	**PTV** (insuffiziente Koregistrierung)	Beide CTVs+10-20 mm oder spezifizierte Besonderheit des Zentrums	Irgendwo > 5-10mm Abweichung	Irgendwo > 10 mm Abweichung

* Anatomische Vorgaben aus Chapet et al. (Anhang Studienprotokoll)

4. – 6. Geplante Dosis

# eCRF	Parameter	Protokollgemäß	Minor deviation	Major deviation
4	***Physikalische Planung***			
4a	**Dosisberechnung**	Erweiterte Berücksichtigung von Sekundärelektronen (z.B. „collapsed cone“)	-	Keine erweiterte Berücksichtigung von Sekundärelektronen
4b	**Dosisspezifikation** (D_R= Referenzdosis)	ICRU, ≥ 90% des PTV erhalten ≥ 95% der D_R **und** ≥ 97% des GTV erhalten ≥ 95% der D_R **und** Maximum im PTV <110%	Nicht protokollgemäß, aber ≥ 80 % des PTV erhalten≥ 95% der D_R **und** 90 % des GTV erhalten ≥ 95% der D_R **und** Maximum im PTV <118%	≤ 80 % des PTV erhalten ≥ 95% der D_R **oder** ≤ 90 % des GTV erhalten ≥ 95% der D_R **oder** Maximum im PTV ≥ 118 %
5	***Geplante Dosierung***			
5a	**Einzelreferenzdosis** ($D_{R,e}$)	$D_{R,e}$ durchgehend 2 Gy	Nicht protokollgemäß, aber $D_{R,e}$ durchgehend 1,8 – 2,1 Gy, **oder** wechselnde Einzeldosen innerhalb dieser Spanne	$D_{R,e}$ irgendwann < 1,8 oder > 2,1 Gy
5b	**Gesamtreferenzdosis** ($D_{R,g}$) eskaliertes Volumen	$D_{R,g}$ 58 Gy – 76 Gy	Nicht protokollgemäß aber $D_{R,g}$ 56 Gy – 78 Gy	$D_{R,g}$ < 56 Gy oder > 78 Gy
5c	**Gesamtreferenzdosis** ($D_{R,g}$) elektives Volumen **Arm A**	$D_{R,g}$ 46 Gy – 54 Gy	Nicht protokollgemäß aber $D_{R,g}$ 42 Gy – 58 Gy	$D_{R,g}$ < 42 Gy oder > 58 Gy
6.	***Dosiseskalation*** *(Ausreizen der Normalgewebstoleranzen)*			
6a	**Verordnete Referenzdosis** ($D_{R,v}$)	$D_{R,v}$ 74 Gy **oder** mindestens ein Normalgewebe > 90% der Restriktion belastet	$D_{R,v}$ > 70 Gy **oder** mindestens ein Normalgewebe >80% der Restriktion belastet	$D_{R,v}$ ≤ 70 Gy **und** kein Normalgewebe bis mind. 80% der Restriktion belastet

7. – 10. Überschreitung von Normalgewebstoleranzen

# eCRF	Parameter	Protokollgemäß	Minor deviation	Major deviation
7.	***Lunge***			
7a	**Organkontur Lunge**	Gesamte Lunge im CT erfasst, komplett konturiert, GTV abgezogen	Unwesentliche Abweichung	Wesentliche Abweichung, z.B. Fehlen größerer Lungenanteile, GTV enthalten
7b	**Dosis Lunge**	V20* < 35% **und** mean lung dose ≤ 20 Gy	-	V20* ≥ 35% **oder** mean lung dose >21 Gy
8.	***Herz***			
8a	**Organkontur Herz**	Gesamtes Herz inklusive Vorhöfe und rechter Ventrikel konturiert	Unwesentliche Abweichung	Wesentliche Abweichung, z.B. anatomisch grob falsche Konturierung
8b	**Dosis Herz**	V40* ≤ 50 %	-	V40* > 50 %
9.	***Ösophagus***			
9a	**Organkontur Ösophagus**	Gesamter Ösophagus im CT erfasst, konturiert von Cricoid bis Eintritt in den Magen	Unwesentliche Abweichung	Wesentliche Abweichung, z.B. anatomisch grob falsche Konturierung, Längenabweichung > 5 cm
9b	**Dosis Ösophagus**	V55* < 30 % oder mittlere Dosis ≤ 34 Gy	-	V55* ≥ 30% oder mittlere Dosis > 34 Gy
10	***Myelon***			
10a	**Organkontur Myelon**	Gesamter Spinalkanal konturiert	Unwesentliche Abweichung	Wesentliche Abweichung, z.B. anatomisch grob falsche Konturierung
10b	**Dosis Myelon**	$D_{Myelon\ max}$ ≤ 48 Gy	-	$D_{Myelon\ max}$ > 48 Gy

Hilfstabelle: Grenzwerte Normalgewebstoxizität

Normalgewebe	Protokollvorgaben	90% ausgereizt (limitierendes Normalgewebe)
Lunge	V20* < 35% / Mean lung dose (MLD)* ≤ 20 Gy	V20* > 31,5 % / MLD* > 18 Gy
Herz	V40* ≤ 50 %	V40* > 45 %
Ösophagus	V55* < 30 % oder mittlere Dosis ≤ 34 Gy	V55* > 27%
Myelon	$D_{Myelon\ max}$ ≤ 48 Gy	$D_{Myelon\ max}$ > 43,2 Gy

*: Definition s. Studienprotokoll

11.-12. Durchführung der Bestrahlung

# eCRF	Parameter	Protokollgemäß	Minor deviation	Major deviation
11.	***11. Applizierte Dosis***			
11a	**Einzeldosis**	Durchgehend 2 Gy	Nicht protokollgemäß aber durchgehend 1,8 – 2,1 Gy, **oder** wechselnde Einzeldosen innerhalb dieser Spanne	Irgendwann < 1,8 oder > 2,1 Gy
11b	**Gesamtdosis** eskaliertes Volumen	Wie geplant, +/- 2 Gy	Nicht wie geplant aber Abweichung von geplanter Dosis ≤ 4 Gy	Abweichung von geplanter Dosis > 4 Gy
11c	**Arm A: Gesamtdosis** elektives Volumen	Wie geplant, +/- 2 Gy	Nicht wie geplant aber Abweichung von geplanter Dosis ≤ 4 Gy	Abweichung von geplanter Dosis > 4 Gy
12.	***Gesamtbehandlungszeit***			
12a	Zeit zwischen 1. und letztem Bestrahlungstag	Geplante Dosis verabreicht durchgehend an 5 Tagen pro Woche	Nicht protokollgemäß aber Gesamtbehandlungszeit ≤ 10% über- oder unterschritten	Gesamtbehandlungszeit > 10% über- oder unterschritten

Hilfstabelle: Grenzwerte zur Überschreitung der Gesamtbehandlungszeit

Gesamtdosis	**60 Gy**	**62 Gy**	**64 Gy**	**66 Gy**	**68 Gy**	**70 Gy**	**72 Gy**	**74 Gy**
Protokollgemäße Gesamtbehandlungszeit	44 Tage	45 Tage	46 Tage	47 Tage	48 Tage	51 Tage	52 Tage	53 Tage
10% Überschreitung	48 Tage	49 Tage	51 Tage	52 Tage	53 Tage	56 Tage	57 Tage	58 Tage
10% Unterschreitung	40 Tage	41 Tage	41 Tage	42 Tage	43 Tage	46 Tage	47 Tage	48 Tage

Anhang 16. Abkürzungsverzeichnis

2-DG	2-Desoxyglukose
3D-CRT	Dreidimensional geplante konformale Radiotherapie
AG	Arbeitsgemeinschaft
AJCC	American joint committee of Cancer
AML	Atemmittellage
AJCC	American joint committee of cancer
BGO	Wismut-Germanat
CT	Computertomographie
CTC	Common Toxicity criteria
CTV	clinical target volume (ICRU)
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radio-Onkologie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSMC	Data Safety Monitoring Committee
DVH	Dosis-Volumen-Histogramme
EBUS-TBNA	endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration (ultraschall-gesteuerte Feinnadelpunktion)
eCRF	electronic Case Report Form
EF	Ejektionsfraktion
ENI	elective nodal irradiation (elektive Lymphknotenbestrahlung im Mediastinum)
ERD	Einzelreferenzdosis
EXP	Exspiration
FDA	Food and drug administration (amerikanische Zulassungsbehörde)
FDG	[18-F]-Fluor-Desoxyglukose
FDG-PET	Positronenemissionstomographie mit [18-F]-Fluor-Desoxyglukose
FOV	field of view (Gesichtsfeld)
FU	Follow up
FWHM	full width at half maximum (Halbwertsbreite)
GCP	Good clinical practise
GLUT	Glukosetransporter
Gy	Gray
GRD	Gesamtreferenzdosis
GSO	Gadolinium-Oxyorthosilikat
GTV	gross tumor volume (ICRU)
HNO	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
ICH-GCP	Note for Guidance on Good Clinical Practice
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
IMRT	intensitätsmodulierte Strahlentherapie
INS	Inspiration
ISF	Investigator Site File, Prüfarztordner

ISS	international staging system
ITT	Intention to treat
ITV	internal target volume (ICRU)
IOV	Inter-Observer Variabilität
keV	Kilo-Elektronenvolt
KM-gestützt	Kontrastmittel-gestützt
LOR	line of response
LSO	Lutetium-Oxyorthosilikat
MRT	Kernspintomographie
NSCLC	non-small cell lung cancer (Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom)
NPV	negativer prädiktiver Wert
NTCP	normal tissue complication probability (Wahrscheinlichkeit der Normalgewebstoxizität)
OSEM	ordered subset expectation maximation (Methode der iterativen Bildrekonstruktion)
PEC	Plattenepithelkarzinom
PET	Positronenemissionstomographie
PET/CT	Kombinationsgerät aus Positronen-Tomograph und Computertomograph
PMT	Photo-Multiplier
PSF	point spread function (Punktbildfunktion)
PTV	planning target volume (ICRU)
QA	Quality Assurance
ROI	region of interest
ROC	Receiver Operated Characteristic
RTOG	radiotherapy oncology group
SCLC	small cell lung cancer (Kleinzelliges Bronchialkarzinom)
SPECT	Single Photon Emission Computer Tomography
SPN	solitary pulmonary nodules (solitäre pulmonale Rundherde)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SUV	standardized uptake value
SUV_{max}	Maximaler SUV eines bestimmten Volumens
TNM-System	Internationales System zum Staging von Tumoren (T: Tumor, N: Lymphknoten, M: Fernmetastasen)
TV	target volume (Zielvolumen)
UE/UUE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)/Unerwartete(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
UICC	International Union against cancer

Anhang 17. Deklaration von Helsinki

Neue Fassung, download am 26.11.09 Quelle:
http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html

Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964,
and amended by the:
29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975
35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983
41st WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989
48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996
52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000
53rd WMA General Assembly, Washington 2002 (Note of Clarification on paragraph 29 added)
55th WMA General Assembly, Tokyo 2004 (Note of Clarification on Paragraph 30 added)
59th WMA General Assembly, Seoul, October 2008

A. INTRODUCTION

1. The World Medical Association (WMA) has developed the Declaration of Helsinki as a statement of ethical principles for medical research involving human subjects, including research on identifiable human material and data.
   The Declaration is intended to be read as a whole and each of its constituent paragraphs should not be applied without consideration of all other relevant paragraphs.
2. Although the Declaration is addressed primarily to physicians, the WMA encourages other participants in medical research involving human subjects to adopt these principles.
3. It is the duty of the physician to promote and safeguard the health of patients, including those who are involved in medical research. The physician's knowledge and conscience are dedicated to the fulfilment of this duty.
4. The Declaration of Geneva of the WMA binds the physician with the words, "The health of my patient will be my first consideration," and the International Code of Medical Ethics declares that, "A physician shall act in the patient's best interest when providing medical care."
5. Medical progress is based on research that ultimately must include studies involving human subjects. Populations that are underrepresented in medical research should be provided appropriate access to participation in research.
6. In medical research involving human subjects, the well-being of the individual research subject must take precedence over all other interests.
7. The primary purpose of medical research involving human subjects is to understand the causes, development and effects of diseases and improve preventive, diagnostic and therapeutic interventions (methods, procedures and treatments). Even the best current interventions must be evaluated continually through research for their safety, effectiveness, efficiency, accessibility and quality.
8. In medical practice and in medical research, most interventions involve risks and burdens.
9. Medical research is subject to ethical standards that promote respect for all human subjects and protect their health and rights. Some research populations are particularly vulnerable and need special protection. These include those who cannot give or refuse consent for themselves and those who may be vulnerable to coercion or undue influence.
10. Physicians should consider the ethical, legal and regulatory norms and standards for research involving human subjects in their own countries as well as applicable international norms and standards. No national or international ethical, legal or regulatory requirement should reduce or eliminate any of the protections for research subjects set forth in this Declaration.

B. BASIC PRINCIPLES FOR ALL MEDICAL RESEARCH

11. It is the duty of physicians who participate in medical research to protect the life, health, dignity, integrity, right to self-determination, privacy, and confidentiality of personal information of research subjects.
12. Medical research involving human subjects must conform to generally accepted scientific principles, be based on a thorough knowledge of the scientific literature, other relevant sources of information, and adequate laboratory and, as appropriate, animal experimentation. The welfare of animals used for research must be respected.
13. Appropriate caution must be exercised in the conduct of medical research that may harm the environment.
14. The design and performance of each research study involving human subjects must be clearly described in a research protocol. The protocol should contain a statement of the ethical considerations involved and should indicate how the principles in this Declaration have been addressed. The protocol should include information regarding funding, sponsors, institutional affiliations, other potential conflicts of interest, incentives for subjects and provisions for treating and/or compensating subjects who are harmed as a consequence of participation in the research study. The protocol should describe arrangements for post-study access by study subjects to interventions identified as beneficial in the study or access to other appropriate care or benefits.
15. The research protocol must be submitted for consideration, comment, guidance and approval to a research ethics committee before the study begins. This committee must be independent of the researcher, the sponsor and any other undue influence. It must take into consideration the laws and regulations of the

country or countries in which the research is to be performed as well as applicable international norms and standards but these must not be allowed to reduce or eliminate any of the protections for research subjects set forth in this Declaration. The committee must have the right to monitor ongoing studies. The researcher must provide monitoring information to the committee, especially information about any serious adverse events. No change to the protocol may be made without consideration and approval by the committee.

16. Medical research involving human subjects must be conducted only by individuals with the appropriate scientific training and qualifications. Research on patients or healthy volunteers requires the supervision of a competent and appropriately qualified physician or other health care professional. The responsibility for the protection of research subjects must always rest with the physician or other health care professional and never the research subjects, even though they have given consent.
17. Medical research involving a disadvantaged or vulnerable population or community is only justified if the research is responsive to the health needs and priorities of this population or community and if there is a reasonable likelihood that this population or community stands to benefit from the results of the research.
18. Every medical research study involving human subjects must be preceded by careful assessment of predictable risks and burdens to the individuals and communities involved in the research in comparison with foreseeable benefits to them and to other individuals or communities affected by the condition under investigation.
19. Every clinical trial must be registered in a publicly accessible database before recruitment of the first subject.
20. Physicians may not participate in a research study involving human subjects unless they are confident that the risks involved have been adequately assessed and can be satisfactorily managed. Physicians must immediately stop a study when the risks are found to outweigh the potential benefits or when there is conclusive proof of positive and beneficial results.
21. Medical research involving human subjects may only be conducted if the importance of the objective outweighs the inherent risks and burdens to the research subjects.
22. Participation by competent individuals as subjects in medical research must be voluntary. Although it may be appropriate to consult family members or community leaders, no competent individual may be enrolled in a research study unless he or she freely agrees.
23. Every precaution must be taken to protect the privacy of research subjects and the confidentiality of their personal information and to minimize the impact of the study on their physical, mental and social integrity.
24. In medical research involving competent human subjects, each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, sources of funding, any possible conflicts of interest, institutional affiliations of the researcher, the anticipated benefits and potential risks of the study and the discomfort it may entail, and any other relevant aspects of the study. The potential subject must be informed of the right to refuse to participate in the study or to withdraw consent to participate at any time without reprisal. Special attention should be given to the specific information needs of individual potential subjects as well as to the methods used to deliver the information. After ensuring that the potential subject has understood the information, the physician or another appropriately qualified individual must then seek the potential subject's freely-given informed consent, preferably in writing. If the consent cannot be expressed in writing, the non-written consent must be formally documented and witnessed.
25. For medical research using identifiable human material or data, physicians must normally seek consent for the collection, analysis, storage and/or reuse. There may be situations where consent would be impossible or impractical to obtain for such research or would pose a threat to the validity of the research. In such situations the research may be done only after consideration and approval of a research ethics committee.
26. When seeking informed consent for participation in a research study the physician should be particularly cautious if the potential subject is in a dependent relationship with the physician or may consent under duress. In such situations the informed consent should be sought by an appropriately qualified individual who is completely independent of this relationship.
27. For a potential research subject who is incompetent, the physician must seek informed consent from the legally authorized representative. These individuals must not be included in a research study that has no likelihood of benefit for them unless it is intended to promote the health of the population represented by the potential subject, the research cannot instead be performed with competent persons, and the research entails only minimal risk and minimal burden.
28. When a potential research subject who is deemed incompetent is able to give assent to decisions about participation in research, the physician must seek that assent in addition to the consent of the legally authorized representative. The potential subject's dissent should be respected.
29. Research involving subjects who are physically or mentally incapable of giving consent, for example, unconscious patients, may be done only if the physical or mental condition that prevents giving informed consent is a necessary characteristic of the research population. In such circumstances the physician should seek informed consent from the legally authorized representative. If no such representative is available and if the research cannot be delayed, the study may proceed without informed consent provided that the specific reasons for involving subjects with a condition that renders them unable to give informed consent have been stated in the research protocol and the study has been approved by a research ethics committee. Consent to remain in the research should be obtained as soon as possible from the subject or a legally authorized representative.
30. Authors, editors and publishers all have ethical obligations with regard to the publication of the results of research. Authors have a duty to make publicly available the results of their research on human subjects and are accountable for the completeness and accuracy of their reports. They should adhere to accepted guidelines for ethical reporting. Negative and inconclusive as well as positive results should be published or otherwise made publicly available. Sources of funding, institutional affiliations and conflicts of interest should be declared in the publication. Reports of research not in accordance with the principles of this Declaration should not be accepted for publication.

C. ADDITIONAL PRINCIPLES FOR MEDICAL RESEARCH COMBINED WITH MEDICAL CARE

31. The physician may combine medical research with medical care only to the extent that the research is justified by its potential preventive, diagnostic or therapeutic value and if the physician has good reason to believe that participation in the research study will not adversely affect the health of the patients who serve as research subjects.
32. The benefits, risks, burdens and effectiveness of a new intervention must be tested against those of the best current proven intervention, except in the following circumstances:
    - The use of placebo, or no treatment, is acceptable in studies where no current proven intervention exists; or
    - Where for compelling and scientifically sound methodological reasons the use of placebo is necessary to determine the efficacy or safety of an intervention and the patients who receive placebo or no treatment will not be subject to any risk of serious or irreversible harm. Extreme care must be taken to avoid abuse of this option.

33. At the conclusion of the study, patients entered into the study are entitled to be informed about the outcome of the study and to share any benefits that result from it, for example, access to interventions identified as beneficial in the study or to other appropriate care or benefits.
34. The physician must fully inform the patient which aspects of the care are related to the research. The refusal of a patient to participate in a study or the patient's decision to withdraw from the study must never interfere with the patient-physician relationship.
35. In the treatment of a patient, where proven interventions do not exist or have been ineffective, the physician, after seeking expert advice, with informed consent from the patient or a legally authorized representative, may use an unproven intervention if in the physician's judgement it offers hope of saving life, re-establishing health or alleviating suffering. Where possible, this intervention should be made the object of research, designed to evaluate its safety and efficacy. In all cases, new information should be recorded and, where appropriate, made publicly available.