

Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universitätsmedizin Rostock

Direktor: Prof. Dr. med. G. Hildebrandt

Individuelle kardiale und pulmonale Dosisexposition der adjuvanten
Strahlentherapie bei Brustkrebspatientinnen mit günstigem
Risikoprofil

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Universitätsmedizin Rostock



vorgelegt von Sabine Sebb, geboren am 19.05.1978 in Frankfurt/Oder

Rostock, 2019

https://doi.org/10.18453/rosdok_id00002711



Dieses Werk ist lizenziert unter einer
Creative Commons Namensnennung - Nicht kommerziell - Keine
Bearbeitungen 4.0 International Lizenz.

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Guido Hildebrandt, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Südring 75, 18059 Rostock
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Thoralf Reimer, Universitätsfrauenklinik und Poliklinik Am Klinikum Südstadt Rostock, Südring 81, 18059 Rostock
3. Gutachter: Prof. Dr. med. Thomas Kuhnt, Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Stephanstr. 9a, 04103 Leipzig

Jahr der Einreichung: 2019

Jahr der Verteidigung: 2020

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
1.1	Epidemiologie	6
1.2	Leitliniengerechte Therapie	6
1.3	Therapieergebnisse und Prognose	8
1.4	Chronische Nebenwirkungen der adjuvanten Strahlentherapie bei Brustkrebs	9
1.4.1	Kardiale Mortalität und Morbidität nach Strahlenexposition	10
1.4.1.1	Historie	10
1.4.1.2	Volumenexposition des Herzens und Perfusionsdefekte	14
1.4.1.3	Möglichkeiten zur Reduktion der kardialen Dosisexposition	16
2	Fragen und Zielstellung	19
3	Material und Methoden	21
3.1	Patientinnen	21
3.2	CT-gestützte Bestrahlungsplanung	22
3.3	Medizinische Bestrahlungsplanung	23
3.4	Konturierung des Herzens und seiner Unterstrukturen	24
3.4.1	Herz	24
3.4.2	Aortenklappe und Pulmonalklappe	26
3.4.3	Myokard	27
3.4.4	Anteriores Myokard links und rechts	28
3.4.5	Reizleitungssystem	30
3.4.6	Ramus interventricularis anterior (LAD)	32
3.4.7	Vorhöfe und Ventrikel	32
3.4.8	Maximum heart distance (MHD)	33
3.5	Physikalische Bestrahlungsplanung	35
3.6	BMI	38
3.7	Datenverwaltung und statistische Auswertung	38
4	Ergebnisse	39
4.1	Patientencharakteristika	39
4.1.1	Einteilung in Gruppen nach Primärtumorlokalisation	40
4.2	Dosisexpositionen bei adjuvanter Strahlentherapie	41
4.2.1	Adjuvante Strahlentherapie bei rechtsseitigem Mammakarzinom	41
4.2.1.1	Kardiale Dosisexposition	41
4.2.1.2	Pulmonale Dosisexposition	41
4.2.1.3	Maximum heart distance (MHD)	42
4.2.2	Adjuvante Strahlentherapie bei linksseitigem Mammakarzinom in freier Atmung	43
4.2.2.1	Kardiale Dosisexposition	43
4.2.2.2	Pulmonale Dosisexposition	44
4.2.2.3	Maximum heart distance (MHD)	44
4.2.2.4	Korrelationsanalysen	45
4.2.3	Adjuvante Strahlentherapie bei linksseitigem Mammakarzinom in DIBH-Technik	48
4.2.3.1	Kardiale Dosisexposition	48
4.2.3.2	Pulmonale Dosisexposition	49
4.2.3.3	Maximum heart distance (MHD)	49
4.3	Vergleich der Dosisexposition zwischen rechtsseitiger und linksseitiger Strahlentherapie in freier Atmung	50
4.3.1	Kardiale Dosisexposition	50
4.3.2	Pulmonale Dosisexposition	51

4.3.3	Maximum heart distance	51
4.4	Vergleich der Dosisexposition bei linksseitiger Strahlentherapie in Abhängigkeit von der MHD oder der Bestrahlungstechnik	51
4.4.1	Vergleich der Dosisexposition bei linksseitiger Strahlentherapie in freier Atmung nach MHD	51
4.4.1.1	Kardiale Dosisexposition	52
4.4.1.2	Pulmonale Dosisexposition	52
4.4.2	Individueller Vergleich zwischen Planung in freier Atmung und DIBH-Technik	53
4.4.2.1	Kardiale Dosisexposition	53
4.4.2.2	Pulmonale Dosisexposition	59
4.4.2.3	Maximum heart distance	60
4.4.2.4	Korrelationsanalysen	62
4.4.3	Vergleich der Dosisexposition bei linksseitiger Strahlentherapie in freier Atmung nach MHD mit Bestrahlung in DIBH-Technik	66
4.4.3.1	Kardiale Dosisexposition	66
4.4.3.2	Pulmonale Dosisexposition	67
4.5	Vergleich der Dosisexposition bei linksseitiger Strahlentherapie in freier Atmung nach anamnestisch erhebbaren Kriterien	68
4.5.1	Vergleich der kardialen und pulmonalen Dosisexposition nach Einteilung anhand Boostquadrant	68
4.5.2	Vergleich der kardialen und pulmonalen Dosisexposition nach BMI-Gruppen	69
5	Diskussion	71
5.1	Kardiale Dosisexposition bei rechtsseitiger Strahlentherapie	71
5.2	Kardiale Dosisexposition bei linksseitiger Strahlentherapie in freier Atmung	72
5.2.1	Mittlere Herzdosis	72
5.2.2	Inhomogene Dosisexposition der kardialen Substrukturen	73
5.2.3	MHD	75
5.2.4	Klinische Konsequenzen	75
5.3	Vergleich der kardialen Dosisexposition zwischen rechtsseitiger und linksseitiger Strahlentherapie in freier Atmung	77
5.4	Reicht die Konturierung des Gesamtherzens in der klinischen Routine aus?	78
5.4.1	Welche Herzstrukturen sollten bei linksseitiger Bestrahlung zusätzlich zum Gesamtherzen konturiert werden?	79
5.4.1.1	Ist die Konturierung der LAD oder des linken Ventrikels notwendig?	79
5.4.1.2	Sollten weitere Substrukturen des Herzens konturiert werden?	81
5.4.1.3	Ist die MHD allein zur Abschätzung der kardialen Dosisexposition ausreichend?	81
5.4.1.4	Schlussfolgerung	82
5.5	Vergleich der kardialen Dosisexposition bei linksseitiger Strahlentherapie in DIBH-Technik gegenüber freier Atmung	83
5.5.1	Verringerung der kardialen Dosisexposition durch Strahlentherapie in DIBH-Technik bei ungünstiger Anatomie	83
5.5.1.1	Mittlere Herzdosis	83
5.5.1.2	Mittlere LAD-Dosis	84
5.5.1.3	Weitere kardiale Substrukturen	84
5.5.1.4	MHD	84
5.5.2	Verringerung der kardialen Dosisexposition durch Strahlentherapie in DIBH-Technik für die Gesamtheit der Patientinnen mit linksseitigem Mammakarzinom	85
5.5.2.1	Mittlere Herzdosis	85
5.5.2.2	Mittlere LAD-Dosis	86

5.5.2.3	MHD	86
5.6	Entscheidungsfindung – wann ist die Strahlentherapie in DIBH-Technik notwendig bzw. sinnvoll?	87
5.6.1	Ist es sinnvoll, alle Patientinnen mit linksseitigem Mammakarzinom in DIBH-Technik zu behandeln?	88
5.6.1.1	Dosisexposition der ipsilateralen Lunge bei DIBH-Technik	89
5.6.1.2	Dosisexposition der kontralateralen Brustdrüse bei DIBH-Technik	91
5.6.2	Wie können die Patientinnen selektioniert werden, die von der DIBH-Technik am ehesten profitieren?	91
5.7	Stärken und Schwächen der Arbeit	95
6	Zusammenfassung	96
7	Thesen	99
8	Anhang	101
9	Abbildungsverzeichnis	102
9.1	Abbildungen	102
9.2	Tabellen	105
10	Literaturverzeichnis	107
11	Abkürzungsverzeichnis	116
12	Lebenslauf	118

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

In Deutschland erkranken laut Daten des Robert Koch Instituts jährlich etwa 69`000 Frauen neu an Brustkrebs (71`640 Frauen in 2013, 69`220 in 2014). Damit ist diese Erkrankung mit einer Häufigkeit von 30,5% (2014) die häufigste Krebserkrankung der Frau. Das Lebenszeitrisko beträgt ca. 12,9 %, das heißt, etwa jede achte Frau wird in ihrem Leben von Brustkrebs betroffen sein. Das mittlere Erkrankungsalter liegt derzeit bei 64 Jahren, fast drei von zehn betroffenen Frauen sind bei Diagnosestellung jünger als 55 Jahre. Außerdem erkrankten 650 Männer im Jahr 2014 neu an Brustkrebs [1].

Als Risikofaktoren für eine Brustkrebserkrankung gelten eine frühe erste und eine späte letzte Regelblutung, Kinderlosigkeit sowie eine Hormonersatztherapie in und nach den Wechseljahren. Außerdem besteht ein erhöhtes Risiko bei Adipositas, Nikotinkonsum bzw. Passivrauchen und Alkoholabusus. Des Weiteren treten Brustkrebserkrankungen familiär gehäuft in Assoziation mit Ovarialkarzinomen auf.

Um die Mortalität an Brustkrebserkrankungen weiter zu senken, wurde das Mammographie-Screeningprogramm als Vorsorgeuntersuchung 2005 in Deutschland eingeführt. Eingeladen werden Frauen zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr, alle zwei Jahre. Es kam zu einer Vorverlegung der Diagnose mit vermehrter Detektion von auf die Brustdrüse begrenzten Erkrankungen, die Anzahl fortgeschrittener Karzinome ging zurück. Hierdurch ist es möglich, weniger radikale und belastende Therapien einzusetzen, die Mortalität zu verringern und die Lebensqualität der Frauen zu verbessern [2, 3].

Durch die Einführung des Mammographie-Screenings ist die Zahl der diagnostizierten DCIS-Fälle angestiegen. Sie beträgt derzeit ca. 6000 Fälle pro Jahr in Deutschland [1]. Das DCIS gilt als obligate Präkanzerose für die Entwicklung eines invasiven Mammakarzinoms der ipsilateralen Brust. Als Risikofaktoren für eine erhöhte Progressionswahrscheinlichkeit in ein invasives Mammakarzinom gelten ein hohes Grading, die Größe der Läsion sowie der histologische Subtyp.

1.2 Leitliniengerechte Therapie

Diagnostiziert wird die Brustkrebserkrankung entweder durch eine im Rahmen des Screenings oder nach pathologischem Tastbefund durchgeführte Mammographie- und Mammasonographie-Untersuchung. Es folgt die stanzbiopsische histologische Sicherung der Diagnose.

Im Folgenden soll kurz die zumeist multimodale Therapie des nicht primär metastasierten Mammakarzinoms, analog der S3-Leitlinie Mammakarzinom [4], beschrieben werden.

Operative Therapie:

In der Mehrzahl der invasiven Brustkrebsfälle erfolgt heute eine brusterhaltende Tumorresektion (BET) mit dem Ziel einer kompletten Resektion (R0). Bei bestimmten Voraussetzungen, wie dem Vorliegen einer inkompletten Resektion, auch nach Nachresektion, inflammatorischem Mammakarzinom, fehlender Möglichkeit bzw. Ablehnung einer adjuvanten Strahlentherapie oder ausdrücklichem Patientenwunsch sollte eine Mastektomie erfolgen.

Das axilläre Staging bei klinisch unauffälligem Lymphknotenstatus nach BET soll mit Hilfe der Sentinellymphknoten-Entfernung (SLNB) erfolgen. Klinisch auffällige, aber bioptisch negative Lymphknoten sollten im Rahmen der SLNB mitentfernt werden. Im Rahmen einer Mastektomie sollte eine axilläre Dissektion erfolgen.

Auch beim DCIS besteht die operative Therapie aus der vollständigen Entfernung des Tumors, wobei ein Resektionsrand von mindestens 2 mm bei nachfolgender Strahlentherapie angestrebt werden sollte. Eine Axilladissektion soll nicht erfolgen [4].

Systemische Therapie:

Im Rahmen der multimodalen Therapie kommt in bestimmten Risikokonstellationen die neoadjuvante/adjuvante Chemotherapie zum Einsatz. Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven Tumoren sollen eine antihormonelle Therapie erhalten, Patientinnen mit Her2-überexprimierenden Karzinomen sollen Trastuzumab erhalten.

Adjuvante Strahlentherapie:

Leitliniengerecht besteht nach BET eines invasiven Karzinoms die Indikation zur Durchführung einer adjuvanten Strahlentherapie der betroffenen Brust. Nur bei Patientinnen mit begrenzter Lebenserwartung unter 10 Jahren und Mammakarzinom mit niedrigem Risiko (pT1 + pN0 + cM0, Hormonrezeptor-positiv, HER2-negativ, R0-Resektion) mit endokriner adjuvanter Therapie kann unter Inkaufnahme eines erhöhten Lokalrezidivrisikos auf eine Strahlentherapie verzichtet werden. Bis auf Ausnahmen erfolgt nach der BET eine adjuvante Strahlentherapie der gesamten betroffenen Brustdrüse.

In der bis 2017 geltenden S3-Leitlinie Brustkrebs, nach deren Empfehlungen die hier untersuchten Patientinnen behandelt worden sind, galt die normfraktionierte Bestrahlung mit einer Einzeldosis von 1,8 – 2,0 Gy, fünfmal wöchentlich, bis zu einer Gesamtdosis von 50,0 bzw. 50,4 Gy als Standardtherapie. Außerdem wurde eine Dosisaufsättigung des ehemaligen Tumorbettes, ein sogenannter Boost, empfohlen [5]. Nach Empfehlung der seit 2017 geltenden Leitlinie sollte die Radiotherapie der Brust in Hypofraktionierung, d.h. einer Gesamtdosis von ca. 40 Gy in ca. 15-16 Fraktionen innerhalb von 3 bis 5 Wochen, erfolgen. Ein Boost des Tumorbettes wird für alle Patientinnen bis 50 Jahre empfohlen und sollte bei > 51 Jahre alten Patientinnen nur bei erhöhtem lokalem Rückfallrisiko erfolgen (G3, HER2-positiv, tripelnegativ, > T1) [4].

Nach Mastektomie ist eine adjuvante Bestrahlung der Thoraxwand indiziert, wenn eine pT4-Situation vorliegt, bei pT3 pN0 R0- Situation mit Risikofaktoren (L1, G3, prämenopausale Patientin, Alter < 50 Jahre). Bei unvollständiger Resektion (R1/2) ohne Möglichkeit zur

Nachresektion soll ebenfalls eine Postmastektomie-Bestrahlung durchgeführt werden. Wenn eine adjuvante Strahlentherapie aufgrund mehr als 3 befallener axillärer Lymphknoten indiziert ist, soll die Thoraxwand miteinbezogen werden, bei 1-3 axillären Lymphknotenmetastasen bei erhöhtem Rezidivrisiko (HER2-positiv, triple negativ, G3, L1, Ki-67 > 30 %, Alter ≤ 45 Jahre mit zusätzlichen Risikofaktoren).

Für die Indikation zur adjuvanten Bestrahlung der regionären Lymphabflussgebiete gibt es ausführliche Empfehlungen der aktuellen Leitlinie. Die Bestrahlung der supra- und infraklavikulären Lymphknoten kann bei axillärem pN0- oder pNmi-Status in bestimmten Risikokonstellationen erfolgen (prämenopausale Patientin und zentraler/medialer Tumorsitz und G2-3 und Hormonrezeptor-negativ). Sie sollte bei 1-3 befallenen axillären Lymphknoten erfolgen, wenn ein G2-3 Tumorgrading oder Hormonrezeptor-Negativität vorliegt und ein zentraler/medialer Tumorsitz oder bei prämenopausaler Patientin ein lateraler Tumorsitz besteht. Diese Empfehlungen gelten genauso für die Indikation zur Bestrahlung der A. mammaria interna Lymphknoten. Bei mehr als 3 befallenen axillären Lymphknoten wird die Bestrahlung der supra- und infraklavikulären Lymphknoten generell empfohlen, die Einbeziehung der A. mammaria interna Lymphknoten bei hohem Grading (G2-3) oder Hormonrezeptor-Negativität und bei Befall dieser Lymphknoten. Bei erhöhtem kardialem Risiko soll die Bestrahlung der A. mammaria interna Lymphknoten individuell und interdisziplinär entschieden werden. Die axilläre Bestrahlung kann bei Patientinnen mit 1-2 positiven Sentinellymphknoten ohne Axilladisektion erfolgen. Außerdem ist sie bei Resttumor im Bereich der Axilla sinnvoll [4].

Nach Resektion eines DCIS empfiehlt die aktuellste Leitlinie 2017 eine individuelle Indikationsstellung der adjuvanten Strahlentherapie der gesamten betroffenen Brust in Abhängigkeit vom individuellen Risikoprofil [4]. Laut Empfehlung der Leitlinie Brustkrebs 2012 wurde nach BET bei DCIS eine adjuvante Strahlentherapie der gesamten betroffenen Brust empfohlen [5].

1.3 Therapieergebnisse und Prognose

Das Ziel der adjuvanten Strahlentherapie ist die Verringerung des Lokalrezidivrisikos und damit einhergehend die Verbesserung des Gesamtüberlebens.

Wie in großen Metaanalysen der EBCTCG [6, 7] an mehr als 10`000 Patientinnen nach BET gezeigt werden konnte, reduziert die adjuvante Bestrahlung nach BET das Risiko eines lokoregionären Rezidivs oder einer Fernmetastasierung um 15,7% (von 35,0% auf 19,3%) nach 10 Jahren. Die Brustkrebssterblichkeit nach 15 Jahren konnte von 25,2% auf 21,4% (absolut um 3,8%) gesenkt werden. Zusammenfassend schlussfolgerten die Autoren, dass durch 4 innerhalb der ersten 10 Jahre verhinderte Lokalrezidive ein brustkrebsbedingter Todesfall verhindert werden kann [6]. Durch moderne multimodale Therapien konnten in den letzten Jahrzehnten die Überlebensraten insgesamt deutlich verbessert werden. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate stieg auf 88%, die relative 10-Jahres-Überlebensrate wird aktuell mit 82% angegeben [1].

Durch die adjuvante Strahlentherapie bei DCIS ist eine Senkung der 10-Jahres-Rate an invasiven und nicht-invasiven Rezidiven um 15,2 % (12,9 % mit adjuvanter Bestrahlung vs. 28,1% ohne Bestrahlung) zu erreichen [8]. Ein Vorteil für das Gesamtüberleben ist nicht nachweisbar.

1.4 Chronische Nebenwirkungen der adjuvanten Strahlentherapie bei Brustkrebs

Nach Strahlentherapie der Brust sind verschiedene Spätfolgen bekannt. Hierbei handelt es sich um Haut- und Weichgewebsveränderungen im bestrahlten Bereich mit Hyperpigmentierungen, Fibrosen, Lymphödemen und anderen. Auf diese soll in der vorliegenden Arbeit nicht weiter eingegangen werden.

Das Risiko für die Ausbildung einer Pneumonitis steigt mit zunehmender Dosis- und Volumenexposition der Lunge. Außerdem besteht ein Zweitkarzinomrisiko, vor allem der kontralateralen Mamma sowie der Lunge.

Aufgrund seiner anatomischen Lage erhält das Herz bei Strahlentherapie der Brust oder Thoraxwand nach OP eines Mammakarzinoms, insbesondere bei linksseitiger Strahlentherapie, eine ungewollte Strahlenexposition. Abhängig von der Ausdehnung der Bestrahlungsfelder, lediglich der betroffenen Brustdrüse oder Miteinbeziehung der Lymphabflussgebiete, vor allem im Bereich der A. mammaria interna, können sehr unterschiedliche Dosis- und Volumenexpositionen des Herzens resultieren.

In der Literatur werden verschiedene Herzerkrankungen als Spätfolgen nach Strahlenexposition beschrieben: Koronare Herzkrankheit (KHK) und Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Perikarditis, Arrhythmien und Reizleitungsstörungen sowie Veränderungen der Herzklappen. Die Pathogenese dieser Erkrankungen ist unterschiedlich, die vulnerablen Strukturen innerhalb des Herzens wahrscheinlich unterschiedliche. Daten zu Dosis/Volumen-Wirkungsbeziehungen liegen meist nicht vor. Individuelle Dosimetrien in Korrelation zu auftretenden Folgeerkrankungen sind bisher nicht oder kaum vorhanden.

Myokardinfarkt und interventionsbedürftige KHK stellen die häufigsten untersuchten Endpunkte in Studien zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität nach Strahlentherapie bei Brustkrebs dar. Es wird angenommen, dass Dosen > 2 Gy eine Entzündungsreaktion verursachen, die das Auftreten von Atherosklerose, v.a. bei zusätzlich erhöhtem LDL-Cholesterin begünstigen [9]. Es wird vermutet, dass Strahlenexposition ein unabhängiger Risikofaktor für Atherosklerose ist, der mit anderen bekannten Risikofaktoren zusammenwirkt [10].

Als ursächlich für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz wird ein Schaden an den Endothelzellen der Kapillargefäße des Myokards bereits bei Dosen \leq 2 Gy angenommen. Durch nachfolgende Ischämien kommt es zur Entwicklung von Fibrosen und Perfusionsstörungen [9–11].

Die Pathogenese von radiogenen Klappenveränderungen ist noch weitgehend unklar. Es spielen vor allem kalzifizierende und fibrosierende Prozesse eine Rolle, die zu Struktur- und Funktionseinschränkungen führen können [12]. Daten zum Auftreten von

Klappendysfunktionen liegen vor allem nach mediastinaler Bestrahlung wegen Morbus Hodgkin vor. Es besteht eine lange Latenzphase (> 15 Jahre), betroffen ist vor allem die Aortenklappe [13].

Die Perikarditis ist eine exsudative Entzündungsreaktion. Als Schwellendosis für das Perikard wird abhängig vom Volumen ein Wert von 30-40 Gy angenommen. Als chronische Folge kann es nach initial exsudativer Phase selten zu konstriktiven Perikardveränderungen kommen [10].

Arrhythmien und Reizleitungsstörungen entstehen am ehesten durch Schädigung des Sinus- oder AV-Knotens oder der His-Bündel im interventrikulären Septum. Der angenommene Schädigungsmechanismus ist auch hier eine mikrovaskuläre Schädigung mit Entstehung von Fibrosen [14].

1.4.1 Kardiale Mortalität und Morbidität nach Strahlenexposition

Auf die Studienlage zur kardialen Morbidität und Mortalität nach Bestrahlung, insbesondere im Rahmen der Brustkrebsbehandlung, soll im folgenden Kapitel näher eingegangen werden.

1.4.1.1 Historie

Lange ging man davon aus, dass das Herz ein recht strahlenresistentes Organ ist. Die ersten Untersuchungen, die zeigten, dass nach Strahlenexposition des Herzens ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen besteht, stammen aus den 1960-er und 70-er Jahren [15, 16].

Nach thorakaler Strahlentherapie bei Morbus Hodgkin, unter teilweise Einbeziehung des Herzens in das Zielvolumen und Dosen von ca. 40 Gy, wurden Perikarditis und Myokardfibrose mit resultierender Herzinsuffizienz beschrieben [16].

1994 publizierten Cuzick et al. eine Metaanalyse der vorliegenden Studien zum Vergleich zwischen OP und OP + Bestrahlung bei Brustkrebs vor 1975. Untersucht worden waren insgesamt ca. 4300 10-Jahres-Überlebende. Es fanden sich signifikant mehr kardiale Todesfälle in der bestrahlten Gruppe [17].

Carr et al. zeigten in ihrer Arbeit, dass auch nach Strahlentherapie bei Magengeschwüren zwischen 1935 und 1965 mit einem follow up bis 1997 die Todesfälle durch KHK in der bestrahlten Gruppe signifikant höher waren als in der nicht bestrahlten [18].

Auch in den Untersuchungen der EBCTCG gab es Hinweise auf eine Übersterblichkeit an Nicht-Tumor-Ursachen nach Bestrahlung wegen Brustkrebs. Es zeigte sich, dass nach Bestrahlung in frühen Stadien die erhöhte Rate an kardialen Todesfällen den positiven Effekt der Strahlentherapie auf das Überleben fast aufhob [19]. Auch in der neueren Untersuchung von 2005 zeigte sich eine erhöhte kardiale Mortalität nach Strahlentherapie [7].

Den Einfluss der Lateralität der Brustbestrahlung zeigten Rutqvist und Kollegen in ihrer Studie von 1992. Sie untersuchten ca. 960 Patientinnen mit Mammakarzinom, die zwischen 1971 bis -76 entweder eine prä- oder postoperative Bestrahlung der Brust oder Thoraxwand inklusive

der Lymphabflussgebiete erhalten hatten im Vergleich zu einer Patientengruppe, die nur operiert worden war. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 16 Jahren zeigte sich eine signifikant erhöhte kardiale Mortalität durch KHK und Myokardinfarkt für linksseitige Bestrahlung in tangentialer Technik. Die Autoren fanden einen Zusammenhang zwischen erhöhter Mortalität und geschätzter Dosis des Myokards. Sie schlussfolgerten, dass die kardiovaskuläre Mortalität mit der Dosis- und Volumenexposition des Herzens korrelierte. Diese Risikoerhöhung trat in den ersten 5 Jahren zu Tage und verstärkte sich mit zunehmender Nachbeobachtungsdauer [20].

Paszat et al. berichteten 1999 ebenfalls über ein erhöhtes Risiko für tödliche Myokardinfarkte nach linksseitiger adjuvanter Brustbestrahlung gegenüber rechtsseitiger (RR 2,1). Die Risikoerhöhung bestand vor allem für Patientinnen über 60 Jahre [21].

Bei ihrer Untersuchung von 100 Patientinnen mit linksseitigem Mammakarzinom fanden Gagliardi et al. 1998 ein erhöhtes Risiko (excess mortality risk 1,8%) für kardiale Übersterblichkeit nach tangentialer Bestrahlung bis 50 Gy. Es zeigten sich deutliche individuelle Unterschiede mit errechneten Risiken zwischen 0 – 8,8 %. Gagliardi et al. schlussfolgerten, dass Hochrisikopatientinnen vor Therapiebeginn identifiziert werden müssten, um Schritte einzuleiten, die dieses Risiko senken [22].

Darby et al. untersuchten 300`000 Patientinnen, die zwischen 1973 – 2001 nach Mammakarzinom-OP bestrahlt worden waren [23]. Für linksseitig behandelte Patientinnen zeigte sich gegenüber rechtsseitigen eine zunehmende Rate kardialer Todesfälle mit steigender Latenz zur Behandlung. Für die Jahrgänge 1973-82 ergab sich eine Ratio von 1,20 bis 10 Jahre nach Bestrahlung, 1,42 im Zeitraum von 10-14 Jahren und 1,58 mehr als 15 Jahren nach Therapie. Auch für Patientinnen zwischen 1983-92 zeigte sich nach mehr als 10 Jahren eine erhöhte Mortalitätsrate an kardialen Ursachen nach linksseitiger, verglichen mit rechtsseitiger Strahlentherapie (1,27). Für Frauen ohne Strahlentherapie zeigte sich kein Unterschied bezüglich der kardialen Mortalitätsrate zwischen rechts- und linksseitiger Erkrankung. Bei Patientinnen, die nach 1993 behandelt worden waren, zeigte sich bei Nachbeobachtung bis 10 Jahre nach Bestrahlung bisher kein Unterschied hinsichtlich der kardialen Mortalität.

2007 publizierten Hoening et al. eine Untersuchung an 4400 10-Jahres-Überlebenden nach Brustkrebsbehandlung zwischen 1970-1986. Im Nachbeobachtungszeitraum von mittleren 18 Jahren wurden 942 kardiale Ereignisse gefunden. Ein signifikant erhöhtes Myokardinfarktrisiko für alleinige Brust- oder Thoraxwandbestrahlung bei linksseitiger Erkrankung fand sich nur für den Zeitraum 1970-79, die alleinige linksseitige Thoraxwandbestrahlung zeigte auch im späteren Zeitraum eine erhöhte Myokardinfarktrate. Die Bestrahlung der Lymphbahnen der A. mammaria interna, zusätzlich zu Brust oder Thoraxwand, war für links- und rechtsseitige Erkrankungen im Vergleich zu keiner Bestrahlung assoziiert mit erhöhtem Myokardinfarktrisiko bis 1979, mit erhöhtem Herzinsuffizienzrisiko im gesamten Zeitraum. Das Risiko für Klappenfunktionsstörungen war ebenfalls bei Bestrahlung der A. mammaria interna-Lymphknoten für beide Seiten erhöht. Erhöhte Risiken für Arrhythmien waren nicht mit bestimmten Bestrahlungsfeldern assoziiert. Es fand sich außerdem ein mehr als additiver Effekt auf das Herzinfarktrisiko zwischen Rauchen und

Strahlenexposition. Patientinnen mit adjuvanter Chemotherapie (CMF) nach 1979 hatten ein erhöhtes Risiko für Herzinsuffizienz [24].

Haque et al. fanden 2011 ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Patientinnen über 65 Jahre nach linksseitiger Bestrahlung zwischen 1990-94 und mittlerem follow up von 14 Jahren im Vergleich zu rechtsseitiger [25].

In der Studie von McGale et al. von 2011 wurden 34`800 Patientinnen nach Bestrahlung wegen Brustkrebs zwischen 1977 und 2006 untersucht. Es fand sich eine signifikant erhöhte Morbidität für kardiale Erkrankungen nach linksseitiger Bestrahlung gegenüber rechtsseitiger, entsprechend KHK, Myokardinfarkt, Angina pectoris, Perikarditis und Klappenerkrankungen (insbesondere der Aortenklappe). Das Vorliegen einer ischämischen Herzerkrankung vor Brustkrebsbehandlung erhöhte das Risiko. Ein Einfluss auf die kardiale Mortalität durch die Lateralität der Bestrahlung fand sich nicht [26].

Eine vielbeachtete Publikation von Darby et al. erschien 2013. In dieser Arbeit untersuchte man 2168 Patientinnen, die zwischen 1958 und 2001 wegen eines Mammakarzinoms eine Strahlentherapie erhalten hatten. Verglichen wurden die mittleren Herzdosen von 963 Patientinnen mit schweren koronaren Ereignissen nach Strahlentherapie (d.h. Myokardinfarkt, koronare Revaskularisation oder Tod durch ischämische Herzkrankheit) mit denen von 1205 Patientinnen ohne solche Ereignisse. Die jeweilige mittlere Herzdosis jeder Patientin, abgeschätzt anhand der Unterlagen und Nachplanung auf einer CT-Untersuchung einer „typischen Frau“, ergab einen linearen Anstieg für die relative Zunahme der Rate an schweren kardialen Ereignissen zusätzlich zum natürlichen Risiko von 7,4% pro Gy, ohne Schwellendosis. Strahlentherapie der linken Brust war mit einer signifikant höheren Rate an koronaren Ereignissen assoziiert. Die mittleren Herzdosen lagen bei 2,9 Gy für rechtsseitig und 6,6 Gy für linksseitig bestrahlte Patientinnen. Die meisten Ereignisse traten in den ersten 10 Jahren nach Therapie auf (44%). Der Anstieg des absoluten Risikos war für Frauen mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen höher als für Frauen ohne solche Risikofaktoren. Die Autoren errechneten einen Anstieg für das Risiko eines tödlichen Myokardinfarkts für eine 50-jährige Frau ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren bis zum Alter von 80 Jahren von 1,9 auf 2,4 %. Lagen kardiovaskuläre Risikofaktoren vor, erhöhte sich dieses Risiko von 3,4 auf 4,1% [27].

Sardar et al. publizierten 2017 eine Metaanalyse der Daten zur kardialen Mortalität nach Strahlentherapie bei Mammakarzinom. Einbezogen wurden Studien bis Ende 2015, insgesamt 289`000 Patientinnen. Das Risiko für kardiovaskuläre Mortalität war nach linksseitiger Behandlung signifikant höher als nach rechtsseitiger (RR 1,12) und trat deutlicher hervor 15 Jahre oder länger nach Therapie [28].

Taylor et al. werteten 2017 die Daten der publizierten Studien mit Randomisation zwischen Bestrahlung versus keine Bestrahlung von 1974-89 aus. Sie fanden signifikant erhöhte Raten für kardiale Mortalität durch KHK, Herzinsuffizienz und Klappenerkrankungen in den bestrahlten Gruppen. Auch das Risiko für Zweitkarzinome der kontralateralen Brust sowie Lungenkarzinome mehr als 10 Jahre nach Behandlung, Leukämien und Ösophaguskarzinome war in der bestrahlten Gruppe signifikant höher. Insgesamt bestand eine Übersterblichkeit der bestrahlten Patientinnen an Nicht-Brustkrebs-Ursachen. Taylor et al. planten und schätzten

die mittlere Herzdosis für jede Studie nach. Die mittlere Herzdosis betrug 4,4 Gy. Die kardiale Mortalität korrelierte mit der mittleren Herzdosis. Sie errechneten für die kardiale Mortalität eine ERR von 0,041 pro Gy mittlere Herzdosis. Anhand der mittleren Herz- und Lungendosen, die zwischen 2010 und 2015 publiziert wurden, berechneten sie die Risiken moderner Strahlentherapien. Nach diesen Daten würde für eine 50-jährige Patientin, die nicht raucht und eine mittlere Herzdosis von 4 Gy erhielt, eine Risikoerhöhung von 0,3% für das Versterben an kardialen Ursachen resultieren. Für eine rauchende Frau in gleicher Konstellation bestünde eine Erhöhung von 1,2%. Für das Auftreten eines Zweitkarzinoms der Lunge wurde von Taylor et al. eine ERR von 0,11 pro Gy mittlere Lungendosis ermittelt. Für eine nicht rauchende 50-jährige Patientin mit einer mittleren Lungendosis von 5 Gy über beide Lungen erhöhte sich das Risiko, bis zum 80. Lebensjahr an einem Zweitkarzinom der Lunge zu versterben um 0,3%, für Raucherinnen um 4,4%. Rauchstopp bei Diagnose des Mammakarzinoms würde dieses Risiko auf 1,3% reduzieren. Für Langzeitraucher könne demnach die kombinierte Toxizität eventuell den Benefit durch die Bestrahlung überwiegen [29].

Alle genannten Studien deuten darauf hin, dass lange Nachbeobachtungszeiten von deutlich mehr als 10 Jahren für den Nachweis oder den Ausschluss kardialer Morbidität und Mortalität nach Brustbestrahlung benötigt werden. Individuelle Dosisdaten zur Exposition des Herzens lagen für alle genannten Studien nicht vor. Die mittleren Herzdosen zur Berechnung von Dosis-Wirkungsbeziehungen wurden geschätzt bzw. anhand „typischer“ CT`s nachgeplant.

Die Arbeit von van den Bogaard et al. aus dem Jahr 2017 brachte erstmals das Auftreten kardialer Erkrankungen mit individueller Dosimetrie in Zusammenhang. Im Rahmen der Untersuchung von 910 Patienten mit dreidimensionaler Bestrahlungsplanung zwischen 2005 und 2008 wurden nach mittleren 7,6 Jahren Nachbeobachtungszeit 30 koronare Ereignisse, d.h. Myokardinfarkt, koronare Revaskularisierung oder Tod durch ischämische Herzerkrankung, gefunden. Es fand sich ein Zusammenhang der kumulativen Inzidenz der koronaren Ereignisse mit der mittleren Herzdosis von 16,5% pro Gy [30]. Diese Daten bestätigten laut den Autoren die Ergebnisse der Studie von Darby et al. [27].

Andere jüngere Arbeiten mit individueller Dosimetrie zeigten bisher keine erhöhte kardiale Mortalität nach Strahlentherapie für linksseitige gegenüber rechtsseitiger Behandlung. Auch für Patientinnen mit reiner post-BET-Bestrahlung ohne Einbeziehung der Lymphabflussgebiete fand sich in den meisten Arbeiten kein erhöhtes kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko. Allerdings bestanden hier zumeist noch zu kurze Nachbeobachtungszeiträume. Kardiale Morbiditätsrisiken fanden sich jedoch.

In ihrer Arbeit von 2006 zeigte Harris et al., dass nach post-BET-Bestrahlung kein höheres Risiko für Tod durch Myokardinfarkt nach linksseitiger Bestrahlung gegenüber rechtsseitiger bis 20 Jahre nach Therapie vorlag. Das ergab die Untersuchung von 960 Patientinnen, die zwischen 1977 und 1994 eine adjuvante Bestrahlung erhalten hatten. Bei 14 bzw. 11% der links- bzw. rechtsseitigen Bestrahlungen waren die Lymphknoten im Bereich der A. mammaria interna mitbestrahlt worden. Patientinnen mit kardialen Vorerkrankungen wurden ausgeschlossen. Es zeigte sich, dass die kardiale Morbidität nach linksseitiger Bestrahlung signifikant erhöht war (KHK und Myokardinfarkt) [31].

Merzenich et al. veröffentlichten 2017 eine Studie zur kardialen Mortalität nach Strahlentherapie zwischen 1998 und 2008, in der etwa 12`000 Patientinnen nachbeobachtet wurden. Nach einem mittleren follow up von 6,5 Jahren fand sich kein erhöhtes Risiko für kardiale Mortalität im Vergleich zwischen rechts- und linksseitiger Strahlentherapie. Das Vorliegen kardialer Vorerkrankungen bei Brustkrebsdiagnose erhöhte jedoch das Risiko für kardiale Mortalität für ältere Patientinnen über 60 Jahre [32].

Vallis et al. untersuchten 2100 Patientinnen mit post-BET-Bestrahlung zwischen 1982 und 1988. Es war eine hypofraktionierte Bestrahlung bis 40 Gy erfolgt. Nur in 2,5% der Fälle wurde das Lymphabflussgebiet der A. mammaria interna in das bestrahlte Volumen einbezogen, in 6% die Axilla und/oder supraklavikulären Lymphknoten. Nach einer Nachbeobachtungszeit von 10,2 Jahren im Mittel bestand kein erhöhtes Risiko für einen Myokardinfarkt für die linksseitig bestrahlten Patientinnen [33].

In ihrer Untersuchung von 2007 werteten Marhin et al. die Daten von 7440 Frauen aus, die nach Brustkrebs-OP eine adjuvante Bestrahlung zwischen 1984 und 2000 erhalten hatten. Alle Patientinnen hatten eine tangential Bestrahlung von Brust oder Thoraxwand ohne Einschluss von Lymphabflussgebieten erhalten. In 85% der Fälle war eine hypofraktionierte Bestrahlung mit einer medianen von Dosis 44,0 Gy erfolgt. Es fanden sich keine signifikant erhöhten Risiken für kardiale Mortalität bei linksseitiger Bestrahlung nach 7,9 Jahren mittlerer Nachbeobachtungszeit. Es bestand aber die Tendenz zur erhöhten kardialen Mortalität für Frauen über 60 Jahre bei linksseitiger Bestrahlung und Verwendung höherer Einzeldosen > 2 Gy [34].

In der Arbeit von Borger et al. fand sich nach alleiniger tangentialer Brustbestrahlung nach BET eine signifikant erhöhte Inzidenz für kardiovaskuläre Erkrankungen nach linksseitiger Bestrahlung gegenüber rechtsseitiger. Dies galt sowohl für KHK als auch für andere Herzerkrankungen, wie Perikarditis, Klappenerkrankungen, Kardiomyopathie, Arrhythmien und Herzinsuffizienz. Die Nachbeobachtungszeit hier betrug 16 Jahre, die mediane Spanne bis zur Diagnose einer Herzerkrankung 10,5 Jahre. Das Mortalitätsrisiko für ischämische Herzerkrankungen war für die linksseitige Bestrahlung erhöht, aber nicht signifikant [35].

1.4.1.2 Volumenexposition des Herzens und Perfusionsdefekte

Es ist bekannt, dass bei tangentialer Bestrahlung der linken Brust teilweise eine Überschneidung zwischen den Bestrahlungstangenten und dem Herzen bestehen kann. Gemessen werden konnte dies auch vor der 3D-Bestrahlungsplanung mittels 2D-Verifikationsaufnahmen im sogenannten beams eye view. Die gemessene „maximum heart distance“ (MHD), als Abstand oder Überschneidung zwischen den tangentialen Bestrahlungsfeldern und der Herzkontur, gilt als ein Maß für das Herzvolumen im Hochdosisbereich. Seit Einführung der CT-gestützten Bestrahlungsplanung kann die Dosis - und Volumenexposition des Herzens genauer bestimmt werden.

Hurkmans et al. veröffentlichten im Jahr 2000 Daten aus einer Untersuchung an 30 Patientinnen mit linksseitiger tangentialer Brustbestrahlung. Die MHD-Messung erfolgte im beams eye view. Sie errechneten die NTCP (normal tissue complication probability) für

zusätzliche kardiale Mortalität 10-15 Jahre nach Therapie. Es fand sich eine Korrelation zwischen der MHD und der errechneten NTCP. Unterhalb einer MHD von 1 cm fand sich ein ERR < 1%. Bei Werten über 2 cm zeigte sich ein steiler Anstieg auf über 2% ERR [36].

Eine Arbeit von Gyenes et al. beschrieb 1997 den Anteil des Herzens, der bei alleiniger tangentialer Bestrahlung der linken Brust 50% der Zielvolumendosis erhielt (V50%). Für das Patientenkollektiv von 100 Frauen ergab sich eine mittlere V50% von 5,7%, für das Viertel mit den höchsten Werten ein Anteil von 11,9 %. Nur 6% der Patienten hatten ein exponiertes Herzvolumen von $\geq 15\%$. Die Autoren schlussfolgerten, dass bei der Mehrheit der Patienten keine kritische Volumenexposition des Herzens vorlag, dass aber ein kleiner Teil eine potentiell schädigende Exposition erhielt, die zu vermehrtem Auftreten von kardialen Folgeerkrankungen führen könnte. Diese Daten könnten zur Änderung des Behandlungsplans und Reduktion der kardialen Volumenexposition genutzt werden [37].

Borger et al. fanden in ihrer Studie von 2007 keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der gemessenen MHD als Surrogat für das bestrahlte Herzvolumen und der Inzidenz von kardiovaskulären Erkrankungen. Patientinnen mit sehr hoher MHD schienen aber ein erhöhtes Risiko für KHK zu haben [35].

Van den Bogaard et al. untersuchten in der schon genannten Arbeit von 2017 weitere Dosis-Volumen-Zusammenhänge. Als wichtigster Dosis-Volumen-Parameter zeigte sich das Volumen des linken Ventrikels, welches 5 Gy erhielt (V5Gy). Dieser Wert, zusammen mit dem Alter und kardialen Risikofaktoren, ergab das beste Vorhersagemodell für koronare Ereignisse nach Strahlentherapie. Diese Daten zeigten die Notwendigkeit, die kardiale Dosis-Volumenexposition zu minimieren, so die Autoren [30].

Durch den Einsatz kardialer Diagnoseverfahren wie Echokardiographie und SPECT können pathologische Befunde, d.h. Minderperfusionsen des Herzmuskels und Kinetikstörungen oder eingeschränkte Ejektionsfraktionen detektiert werden. Nach solchen Veränderungen wurde bei symptomatischen und asymptomatischen Patienten nach Strahlentherapie gesucht.

In ihrem Review der Studien zum Auftreten von kardialen Perfusionsdefekten nach Bestrahlung bei Brustkrebs fassten Kaidar-Person et al. die Ergebnisse von 6 Studien zwischen 1996-2016 zusammen. Die Autoren stellten das Auftreten neuer Perfusionsdefekte im SPECT in Relation zum Volumen des linken Ventrikels im Bestrahlungsfeld. Die meisten Defekte wurden in den apikalen und anterolateralen Bereichen des linken Ventrikels gefunden. Die Autoren schlussfolgerten, dass ein Zusammenhang zwischen der Volumenexposition des linken Ventrikels und dem Auftreten von Perfusionsdefekten vorliegen könnte. Einen Schwellenwert für das Auftreten eines Defektes schien es nicht zu geben, die Defekte traten früh, d.h. 6-24 Monate, nach Behandlung auf [38].

Correa et al. fanden in der Untersuchung von 960 Patientinnen nach adjuvanter Strahlentherapie wegen Brustkrebs zwischen 1977-95 insgesamt 82, bei denen aufgrund von Symptomatik kardiale Stresstests stattgefunden hatten (46/485 links, 36/476 rechts). Nach linksseitiger Bestrahlung war die Diagnose von pathologischen Befunden in diesen Tests signifikant größer als nach rechtsseitiger. Siebzig Prozent der pathologischen Befunde lagen im Territorium der LAD. Außerdem hatten 13 links- und 1 rechtsseitig bestrahlte Patientin eine Herzkatheteruntersuchung erhalten. Es fanden sich nach linksseitiger Bestrahlung bei 11

Patienten Stenosen der LAD, in 8 davon ausschließlich in der LAD. Die rechtsseitig bestrahlte Frau hatte keine koronaren Stenosen [39].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass durch ungewollte Dosis- und Volumenexposition des Herzens, v.a. bei linksseitiger Brustbestrahlung ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko hinsichtlich Morbidität und Mortalität vorliegt. Dieses Risiko ist insgesamt klein, scheint aber dosisabhängig. Es scheint keinen sicheren Schwellenwert zu geben, unter dem eine Dosis- und Volumenexposition folgenlos ist. Vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankungen und Risikofaktoren sowie weitere potentiell kardiotoxische Tumorthérapien sollten bei der Risikoabschätzung berücksichtigt werden, genauso wie die Prognose und Lebenserwartung der Patientin.

1.4.1.3 Möglichkeiten zur Reduktion der kardialen Dosisexposition

Seit Bekanntwerden der therapiebedingten kardialen Risiken gibt es Bemühungen, die Strahlenexposition des Herzens zu verringern. Im Laufe der letzten Jahrzehnte kam es durch Veränderungen der Gesamtdosis, der Behandlungsgeräte und Behandlungstechniken zu Veränderungen der kardialen Dosisexposition.

In ihrer Untersuchung zur Veränderung der kardialen Dosisexposition bei Strahlentherapie nach Brustkrebs-OP in den letzten Jahrzehnten konnten Taylor et al. anhand von retrospektiv geschätzten Dosen für die mittlere Herz- und LAD-Exposition zeigen, dass zwischen den 1950-er und 70-er Jahren die Herzdosen bis 14,9 Gy mittlere Herzdosis (BED) und 22,2 Gy mittlere LAD-Dosis (BED) für die linksseitige Bestrahlung anstiegen. Gründe hierfür wurden in der ansteigenden Zielvolumendosis von ca. 19 Gy in den 1950-er Jahren bis auf ca. 48 Gy in den 1990-er Jahren gesehen. Die Strahlungsmodalität wurde von oberflächlicher Orthovoltstrahlung zu tangentialer Cobalt-Bestrahlung geändert. Die Zielvolumina der Brust bzw. Thoraxwand und der Lymphabflussgebiete, insbesondere der A. mammaria interna, waren in historischen Kollektiven deutlich ausgedehnter. In den 1980-90-er Jahren verringerten sich die Herzdosen wieder. Angegeben werden in der Arbeit von Taylor 3,6 Gy BED für das Herz und 12,0 Gy BED für die LAD. Dies wird trotz der weiter angestiegenen Zielvolumendosis auf veränderte Zielvolumina (Verschiebung insbesondere der medialen Feldgrenze) und herzschonendere Bestrahlungstechniken zurückgeführt. Es fand eine stärkere Fraktionierung Anwendung, der Einsatz von Linearbeschleunigern setzte sich durch [40].

Nach Einführung der CT-gestützten Bestrahlungsplanung wurde es möglich, die individuelle Dosisexposition der Risikoorgane zu berechnen.

In einem systematischen Review untersuchten Taylor und Kollegen die Exposition des Herzens in den Jahren 2003 bis 2013. Sie fanden Daten aus 66 Studien mit Bestrahlung der linken Brust in tangentialer Technik in Rückenlage ohne Einbeziehung der Mammaria interna-Lymphabflussgebiete, ohne Atemkontrolle. Die mittlere Herzdosis lag bei 4,1 Gy mit großen Schwankungen zwischen den einzelnen Ländern [41].

Eine neuere systematische Untersuchung der publizierten Herzdosen zwischen 2014 und 2017 durch Drost et al. [42] zeigte einen weiteren Rückgang der mittleren Herzdosis auf 3,6 Gy. Auch innerhalb des Untersuchungszeitraumes zeigten sich die mittleren Herzdosen fallend, von 4,6 Gy in 2014 auf 2,6 Gy in 2017. Die Autoren führen dies auf verbesserte Bestrahlungstechniken und ein gesteigertes Bewusstsein für den Einfluss der Herzdosis auf das Auftreten kardialer Spätfolgen zurück.

Vor allem für Patientinnen mit linksseitigem Brustkrebs gibt es Bemühungen, die kardiale Dosisexposition weiter zu senken. Hierbei werden verschiedene Ansätze verfolgt.

Änderung der Bestrahlungstechnik:

Eine Änderung der Bestrahlungstechnik hin zur intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) mit verbesserter Zielvolumenabdeckung und Schonung des Herzens, insbesondere bei ungünstiger Anatomie, wie z.B. Trichterbrust, wurde mehrfach untersucht. Hinsichtlich der Schonung von Risikoorganen bestehen inkonsistente Daten. Mehrheitlich wird eine Reduktion von Hochdosisregionen, insbesondere des Herzens und der LAD berichtet [43]. Es entstehen jedoch zumeist größere Niedrigdosisbereiche im Herzen [44], die mittlere Herzdosis ist höher im Vergleich zur tangentialen Bestrahlung [45, 46]. Auch die Niedrigdosisexposition anderer Gewebe, wie etwa der Lungen oder der kontralateralen Brustdrüse war mit dieser Technik meist höher und somit wohl auch das assoziierte Zweitkarzinomrisiko [44].

Änderung des Zielvolumens:

Eine weitere Überlegung zur Risikoorganschonung ist die Verkleinerung des Zielvolumens. Für kleine Niedrigrisiko-Tumore kann eine akzelerierte Teilbrustbestrahlung die Ganzbrustbestrahlung ersetzen. Notwendig ist eine gute Patientenselektion, wodurch gleichwertige lokale Kontrollraten erreicht werden können [47]. Durch die Teilbrustbestrahlung sind niedrigere Dosisexpositionen der gesunden Gewebe, wie Herz und ipsilaterale Lunge zu erreichen [48].

Kardiale Abschirmung (Cardiac shielding):

Bartlett et al. untersuchten den Einfluss der Abschirmung des Herzens durch Einsatz von Multi-leaf Kollimatoren auf die Abdeckung des Zielvolumens mit der verschriebenen Dosis. Es konnte gezeigt werden, dass durch die Abschirmung des Herzens eine sehr niedrige mittlere Herzdosis erreichbar ist. Andererseits ging dies zulasten der Zielvolumenabdeckung (35% der Patienten mit <90% Abdeckung) [49].

Patientenlagerung:

Es wurde außerdem versucht, durch die Patientenlagerung das Zielvolumen der Bestrahlung vom Herzen zu distanzieren. Durch Lagerung in Bauchlage mit resultierendem Vorfallen der Brustdrüse ist es möglich, das Zielvolumen vom Herzen zu distanzieren. In Arbeiten wie von Formenti et al. konnte gezeigt werden, dass durch Lagerung in Bauchlage eine Senkung der Herzdosis erreicht werden konnte [50]. Andere Arbeiten zeigten bei gleicher mittlerer Herzdosis eine höhere Dosisexposition der LAD in Bauchlagerung, bei deutlich mehr Lagerungsungenauigkeiten [51]. Auch eine seitliche Lagerung zur Verringerung der Herz- und Lungendosen wird in der Literatur beschrieben [52]. Beide Techniken werden allerdings sehr

selten genutzt, wie eine Analyse der verwendeten Lagerungsoptionen im deutsch-sprachigen Raum von Duma et al. zeigt. Die Bauchlage wurde nur von ca. 1,5% der befragten Strahlentherapieeinrichtungen hauptsächlich zur Herzschonung verwendet. Dies liegt wahrscheinlich an der uneinheitlicher Datenlage zur Reduktion der mittleren Herzdosis und daran, dass Studiendaten vor allem für Frauen mit großer Brust vorliegen [53].

Atemmanöver:

Mittels atemgetriggelter Techniken gelingt es, die Bestrahlung nur in bestimmten Atemphasen durchzuführen. Eine dieser Techniken ist die sogenannte „deep-inspiration breath-hold“ Technik (DIBH). Die Patientin wird zur tiefen Inspiration und Atemstopp aufgefordert. Die Bestrahlung erfolgt nur in diesen Atempausen. Es lässt sich hierbei auszunutzen, dass sich in tiefer Inspiration das Herz durch die Zwerchfellbewegung nach kaudal und posterior verlagert und so eine vergrößerte Distanz zwischen Herz und Thoraxwand erreicht werden kann. Außerdem schiebt sich das vergrößerte Lungenvolumen zwischen Herz und Thoraxwand [54].

Viele Studien konnten zeigen, dass insbesondere die kardiale Dosisexposition durch atemgetriggerte Bestrahlungstechniken deutlich verringert werden kann [55–61]. Zudem konnte das Herzvolumen im Hochdosisbereich verringert werden [62].

Dass die DIBH-Technik gut durchführbar und reproduzierbar ist, schlussfolgerten Bartlett in ihrer Untersuchung an 93 Patientinnen, die in 10 Strahlentherapieeinrichtungen Großbritanniens in 2014 behandelt worden waren. In der untersuchten Patientengruppe erfolgte zunächst eine Bestrahlungsplanung in freier Atmung. Wenn die Herzkontur sich innerhalb der 50%-Isodose befand, wurde eine zweite Planung in breath-hold-Technik durchgeführt. Durch die Technikänderung konnte eine signifikante Reduktion der mittleren Herz- und LAD-Dosis erreicht werden [63].

Eine Analyse von Duma et al. zeigte, dass Bestrahlung in DIBH in Deutschland und den deutschsprachigen Ländern die am Häufigsten verwendete Methode ist, kardiale Dosisexposition zu verringern. In 64,7% der befragten Strahlentherapieeinrichtungen wird die DIBH verwendet, am häufigsten (80%) bei linksseitiger Bestrahlung [53].

Klinische Nachweise, dass durch die DIBH weniger kardiale Spättoxizitäten auftreten, stehen jedoch aus [64].

2 Fragen und Zielstellung

Aufgrund der durch die adäquate Therapie erreichbaren guten Prognose der Brustkrebserkrankung, insbesondere in den frühen Stadien, rückt die Vermeidung von Langzeitfolgen der Tumortherapien immer mehr in den Fokus. Dies gilt auch für Patientinnen mit Vorstufen einer invasiven Krebserkrankung (DCIS), die hinsichtlich der Strahlentherapie analog den Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom in frühen Stadien behandelt werden. Da hier kein Überlebensvorteil besteht ist es umso wichtiger, die therapieassoziierten Toxizitäten zu minimieren.

Studien mit ausreichend langer Nachbeobachtungszeit belegen das Risiko einer erhöhten Morbidität und Mortalität für kardiovaskuläre Erkrankungen, vor allem nach linksseitiger Strahlentherapie. Diese kardialen Toxizitäten treten typischerweise mit einer deutlichen Latenz, teilweise erst 10-15 Jahre nach Behandlung, auf. Klinisch zumeist asymptomatische Perfusionsdefekte nach Hochdosisexposition des linken Ventrikels und der Koronararterien lassen sich schon 6-24 Monate nach der Bestrahlung detektieren.

Bisher verwendete man zur Korrelation zwischen Strahlentherapie und kardialer Morbidität und Mortalität hauptsächlich die mittlere Herzdosis, wobei in den älteren Studien keine Daten zu individuellen Dosisexpositionen vorhanden waren, sondern mittlere Herzdosen retrospektiv geschätzt wurden. Es sind jedoch verschiedene Erkrankungen des Herzens bzw. seiner Substrukturen nach Strahlenexposition bekannt, denen wahrscheinlich unterschiedliche Schädigungsmuster zugrunde liegen und die eventuell erst nach unterschiedlich hohen Dosisexpositionen ausgelöst werden.

Die kardiale Strahlenexposition betrifft vor allem linksseitig behandelte Patientinnen. Durch Lagerungstechniken und Bestrahlung in verschiedenen Atemtechniken wird für diese Patientengruppe versucht, die Exposition des Herzens zu minimieren. Insbesondere die atemgetriggerten Techniken haben sich als besonders „herzschonend“ erwiesen, die am weitesten verbreitete Methode ist die DIBH-Technik.

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist es, die bisher vorliegenden Kenntnisse der Dosisverteilung der ungewollten Strahlenexposition des Herzens und der wichtigsten Herzunterstrukturen zu erweitern. Für die Bestrahlung in freier Atmung und DIBH soll durch die detaillierte Konturierung die Dosisexposition der Substrukturen des Herzens näher untersucht werden.

Es soll analysiert werden, welche Herzstrukturen routinemäßig zu konturieren sind, um eine möglichst zuverlässige Aussage über die individuelle Dosisexposition und der daraus resultierenden kardialen Spätfolgen zu erreichen.

Durch den individuellen Vergleich soll gezeigt werden, dass die Bestrahlung in DIBH-Technik für linksseitig behandelte Patientinnen mit ungünstiger Anatomie hinsichtlich der kardialen Exposition günstiger ist als die Bestrahlung in freier Atmung. Das Ausmaß der Dosisreduktion soll quantifiziert werden.

Verschiedene Arbeitsgruppen schlagen vor, alle Patientinnen mit linksseitigem Mammakarzinom grundsätzlich in DIBH zu bestrahlen. In der klinischen Routine ist die DIBH-Technik jedoch deutlich zeitaufwändiger als die Bestrahlung in freier Atmung, da nur in bestimmten Atemphasen behandelt werden kann. Daher sehen andere Arbeitsgruppen die Notwendigkeit, die Patientinnen zu selektionieren.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Eignung patientenspezifischer Faktoren zu untersuchen, um die Patientengruppe, die von der Anwendung der DIBH-Technik (am meisten) profitiert, bereits vor der Durchführung der initialen CT-Untersuchung für die Bestrahlungsplanung zu identifizieren. Damit soll ein möglichst Zeit- und Arbeitsaufwand sparender Algorithmus zur Entscheidung für oder gegen die DIBH gefunden werden.

3 Material und Methoden

3.1 Patientinnen

Vom 01.01.2013 bis 31.12.2015 erkrankten in Mecklenburg-Vorpommern etwa 4240 Patientinnen neu an Brustkrebs oder der nichtinvasiven Vorstufe (DCIS) [persönliche Kommunikation mit Krebsregister M-V]. Davon wurden 1399 Patientinnen in der Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Rostock behandelt, 1312 mit invasivem Mammakarzinom und 87 mit DCIS.

Nach brusterhaltender Tumorresektion besteht die Indikation zur adjuvanten Strahlentherapie der betroffenen Brustdrüse mit oder ohne anschließender Dosisaufsättigung des ehemaligen Tumorbettes (Boost). Dies erfolgte entweder perkutan oder interstitiell mittels Multikatheter-Brachytherapie. Insgesamt 161 Frauen erhielten eine solche Dosisaufsättigung mittels interstitieller Brachytherapie.

Im genannten Zeitraum nahm die Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universitätsmedizin Rostock an dem multizentrischen Drittmittelprojekt „Personalisierte Abschätzung von Spätfolgen nach Strahlenexposition und Orientierungshilfe für Strahlenanwendungen in der Medizin (PASSOS)“ teil. Im Rahmen dieses Projektes wurden die Datensätze der CT-gestützten Bestrahlungsplanungen von 83 Patientinnen zufällig ausgewählt, die nach brusterhaltender Operation eine adjuvante perkutane Strahlentherapie der gesamten betroffenen Brustdrüse in freier Atmung, sowie eine weitere Dosisaufsättigung des initialen Tumorbettes mittels interstitieller Brachytherapie erhalten sollten. Zusätzlich erfolgte im Rahmen der klinischen Routine die Planung einer Dosisaufsättigung des Tumorbettes über eine perkutane Strahlentherapie, ebenfalls in freier Atmung. Die in dieser Arbeit verwendeten Daten entsprechen somit dem Rostocker Teilkollektiv der PASSOS-Kohorte.

Bei 16 dieser 83 Patientinnen erfolgte aufgrund ungünstiger anatomischer Gegebenheiten mit hoher resultierender Herzdosis in freier Atmung eine zusätzliche Bestrahlungsplanung in DIBH-Technik.

Die Daten zur aktuellen Tumorerkrankung, zur Histologie, zum Hormonrezeptorstatus und zum HER2-Status entstammen den Daten des Krebsregisters Mecklenburg-Vorpommern. Die Angaben zur systemischen Therapie mittels Chemotherapie und antihormoneller Therapie sowie die anamnestischen Angaben zu Größe und Gewicht und zu kardialen Vorerkrankungen oder Diabetes mellitus, ebenso wie der Raucherstatus wurden aus den Patientenakten und im Rahmen des PASSOS-Projektes über Fragebögen gewonnen.

Die Durchführung der Studie wurde durch die Ethikkommission der Universitätsmedizin Rostock genehmigt (Registriernummer: A 2014-0128).

3.2 CT-gestützte Bestrahlungsplanung

Alle Patientinnen erhielten im Rahmen der routinemäßigen 3-dimensionalen Bestrahlungsplanung ein natives CT des Thorax. Gelagert wurden die Frauen in Rückenlage auf einer Basisplatte und Lagerungshilfe „Thorax Abdomen Wedge 0“, sowie einer Armablage „Thorax Abdomen Rest High“ mit schwarzem Haltestab und blauer Kopfschale (alle Lagerungshilfen der Firma ORFIT®), beide Arme über den Kopf, siehe Abbildung 1. Die CT-Untersuchung erfolgte mit einer Schichtdicke von 3mm (CT Philips Brilliance Bigbore®) in freier Atmung.



Abbildung 1: Lagerung der Patientinnen bei CT-gestützter Bestrahlungsplanung (Patientin in Rückenlagerung, beide Arme über den Kopf, gelagert auf Basisplatte und Lagerungshilfe "Thorax-Abdomen-Wedge 0" sowie einer Armablage "Thorax-Abdomen-Rest High" mit schwarzem Haltestab und blauer Kopfschale, Kniekeil [alle Lagerungshilfen Firma Orfit®])

Seit einigen Jahren lagen Daten zur Möglichkeit der Reduzierung der kardialen Strahlenexposition durch Behandlung in tiefer Inspiration (DIBH) bei linksseitiger Strahlentherapie vor. Vor allem bei ungünstiger Anatomie mit z.B. langstreckigem Kontakt des Herzens zur vorderen linken Thoraxwand ist eine deutliche Dosisreduktion zu erreichen. Seit 2013 wurden diese Erkenntnisse in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universitätsmedizin Rostock in die Praxis umgesetzt und zunehmend Patientinnen mit linksseitigem Mammakarzinom in der sogenannten DIBH-Technik behandelt.

Wenn sich nach Durchführung der Bestrahlungsplanung in freier Atmung zeigte, dass das Herz großflächig der vorderen linken Thoraxwand anlag, und/oder die Überschneidung zwischen den tangentialen Einstrahlungsfeldern mit dem Herzen groß war und sich eine hohe Exposition des Herzens ergab, wurde die Indikation zur Durchführung einer zweiten nativen CT-Planung in tiefer Inspiration in gleicher Lagerung gestellt (Schichtdicke: 3 mm).

Anschließend wurden die CT-Datensätze in das Planungssystem ONCENTRA Masterplan® exportiert.

3.3 Medizinische Bestrahlungsplanung

Im Rahmen der medizinischen Bestrahlungsplanung wurden die Zielvolumina der Strahlentherapie, d.h. die gesamte betroffene Brust (PTV1) sowie das ehemalige Tumorbett mit Sicherheitssaum (PTV2) nach den geltenden Empfehlungen der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) [65] und Danish Breast Cancer Cooperative Guidelines (DBCG) [66] konturiert. Das PTV1 beinhaltete das gesamte Brustdrüsengewebe, die kraniale Grenze bildete das Klavikulaköpfchen, die kaudale Grenze lag ca. 1 cm unterhalb der Umschlagsfalte. Als mediale Grenze diente die laterale Sternumkante, die laterale Grenze war die mittlere Axillarlinie. Als Boostvolumen (PTV2) wurde anhand der präoperativen Mammographieaufnahmen und der chirurgischen Clips das ehemalige Tumorbett mit Sicherheitssaum konturiert.

Routinemäßig erfolgte die Konturierung der thorakalen Risikoorgane zur Berechnung der jeweiligen Strahlenexposition, siehe Abbildung 2.

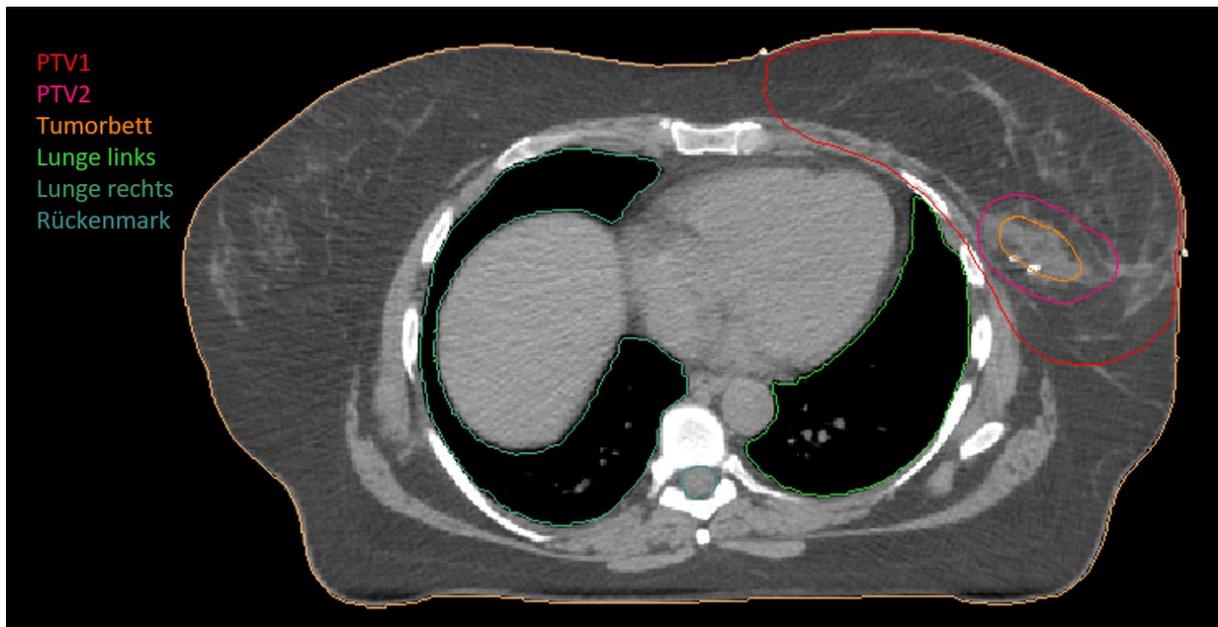


Abbildung 2: medizinische Bestrahlungsplanung, axiale CT-Schicht des Thorax, Festlegung PTV1 (gesamte Brustdrüse) und PTV2 (ehemaliges Tumorbett mit Sicherheitssaum), ehemaliges Tumorbett (clipmarkiert), routinemäßige Konturierung der Risikoorgane (Lunge rechts, Lunge links, Rückenmark)

Verschrieben wurde eine Einzeldosis von 1,8 Gy, 5x wöchentlich, bis zu einer Gesamtdosis von 50,4 Gy (RP) für die gesamte betroffene Brust (PTV1). Eine weitere perkutane Dosisaufsättigung des ehemaligen Tumorbettes (PTV2) erfolgte mit einer Einzeldosis von 2,0 Gy, ebenfalls 5 x wöchentlich, bis zu einer Gesamtdosis von 16,0 Gy (RP). Kumulativ resultierte eine Gesamtdosis von 66,4 Gy (RP) im PTV2.

3.4 Konturierung des Herzens und seiner Unterstrukturen

Um eine möglichst einheitliche Konturierung des Herzens und seiner Unterstrukturen zu erhalten, entwickelten die Mitarbeiter im Rahmen des PASSOS-Projektes eine standardisierte Anleitung zur Konturierung des Herzens und für sechs potentielle kardiale Risiko-Substrukturen. Durch möglichst eindeutige, eher geometrisch orientierte Segmentierungsvorschriften sollte eine hohe Reproduzierbarkeit mit geringen interindividuellen Variabilitäten der nicht-kontrastierten CT-Scans erreicht werden. Dazu wurde bewusst ein hoher Simplifizierungsgrad in Kauf genommen. Aufgrund der in der Universitätsmedizin Rostock üblichen CT-Planung mit einer Schichtdicke von 3mm musste die ursprüngliche Anleitung leicht modifiziert werden.

Die Konturierung des Herzens sowie aller Unterstrukturen führte die Verfasserin für das PASSOS-Projekt und somit für die in diese Arbeit einbezogenen Patientinnen durch.

Folgendes Vorgehen fand Anwendung:

Zunächst wurde in der CT die Fensterung Window 500 HU, Level 50 HU – entspricht -200 HU bis +300 HU eingestellt. Dann erfolgte die Konturierung folgendermaßen:

3.4.1 Herz

Als oberste Schicht des Herzens wurde die Schicht mit der dickkalibrigsten Darstellung der rechten Pulmonalarterie gewählt und als unterste Schicht die letzte Schicht bestimmt, in der sich mediastinales Weichgewebe von der Leberkuppe separieren ließ. Die Konturierung des Herzens erfolgte inklusive des gesamten Mediastinalpakets, bei klarer Abgrenzbarkeit mit dem Perikard als äußere Begrenzung. Aus dem Herzvolumen ausgeschlossen blieben Trachea und Bronchien, Ösophagus, Aorta descendens, Hili sowie Pulmonalvenen. Gewebebrücken vom vorderen oberen Mediastinum zum Sternum wurden nicht mitkonturiert, nach ventral nur die Gefäße bzw. das Myokard eingeschlossen. Abbildung 3 zeigt die entstandene Herzkontur in einer axialen CT-Schicht, Abbildung 4 die dreidimensionale Ansicht des Herzens.

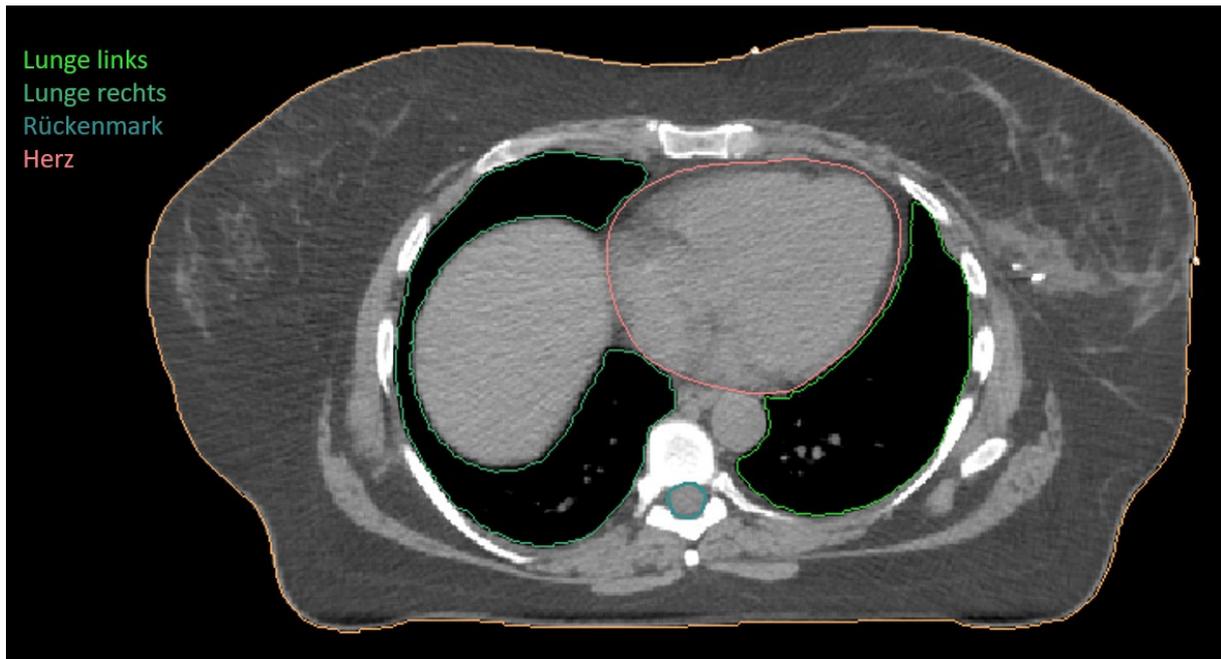


Abbildung 3: Kontur für das Herz in der axialen CT-Schicht des Thorax, Außengrenze Perikard; Mitabbildung der äußeren Patientenkontur, beider Lungen sowie des Rückenmarks

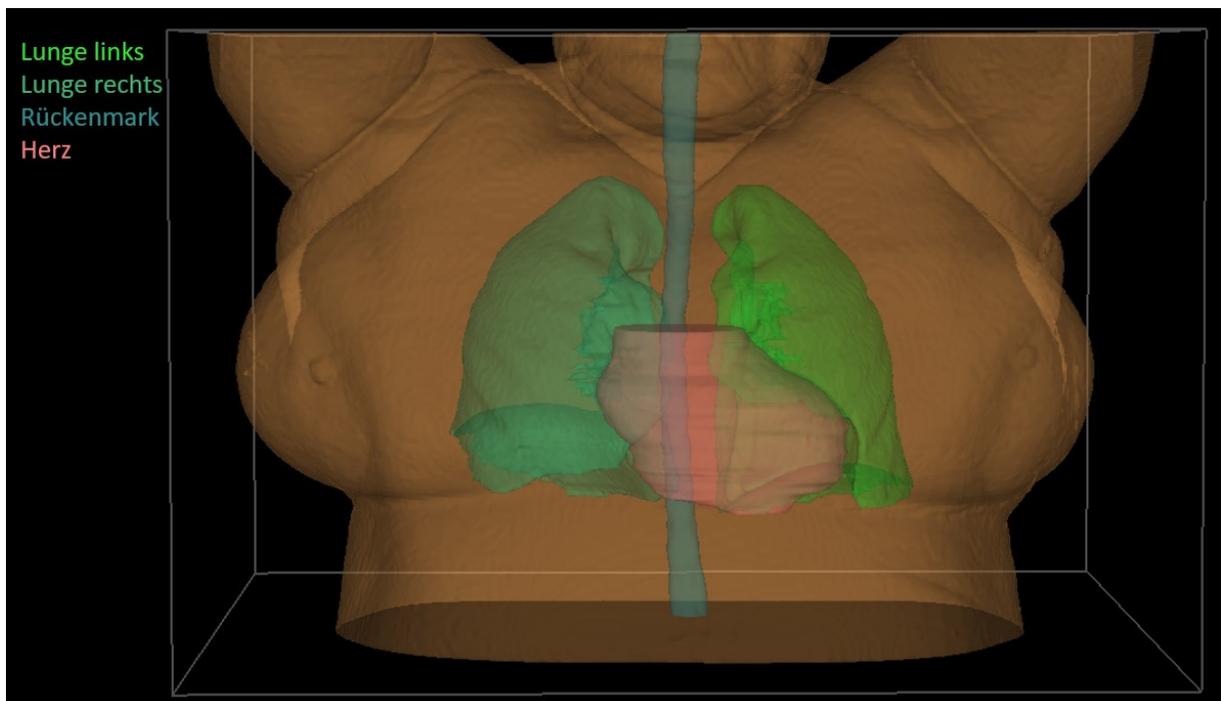


Abbildung 4: dreidimensionale Darstellung des konturierten Herzens, Mitabbildung der äußeren Patientenkontur, beider Lungen sowie des Rückenmarks

3.4.2 Aortenklappe und Pulmonalklappe

Aortenklappe

Zunächst wurde die Aortenwurzel in einer Schicht konturiert, in der entweder die Arteria coronaria sinistra sichtbar war, oder der proximale Ramus interventricularis anterior und/oder Ramus circumflexus sichtbar waren. Waren keine proximalen Koronargefäße erkennbar, wählte man diejenige Schicht caudal der rechten Pulmonalarterie, in der sich der Truncus pulmonalis am deutlichsten gegen den linken Vorhof abgrenzen ließ. In Abbildung 5 ist die konturierte Aortenwurzel dargestellt.

Die erhaltene Kontur, in der Regel etwa kreisförmig, wurde in eine Schicht 3 cm weiter kaudal kopiert. Dort sollte sie so modifiziert werden, dass nur noch das 6-Uhr-Segment übrigblieb. Danach wurde das Volumen der Aortenklappe zwischen beiden Schichten interpoliert. Abbildung 6 zeigt die dreidimensionale Darstellung der entstandenen Aortenklappe.

Pulmonalklappe

Wie zuvor beschrieben erfolgte nochmals die Einstellung der CT-Schicht der Aortenwurzel. In dieser Schicht suchte man einen Punkt auf, der von der Grenze der Kontur des Herzens (nach ventral und rechts lateral) sowie von der Grenze der Kontur der Aortenklappe (nach links) etwa gleich weit entfernt war. Der Punkt durfte exzentrisch im Truncus pulmonalis, aber nicht außerhalb liegen. Dieser Punkt wurde in die nächste kaudale Schicht kopiert. Das so erhaltene Volumen expandierte man symmetrisch in alle Raumrichtungen solange, bis es knapp (ca. 2mm) an die Kontur des gesamten Herzens und der Aortenklappe heranreichte.

Abbildung 5 zeigt die axiale CT-Schicht der Aortenwurzel und die Kontur der Pulmonalklappe in dieser Schicht. In Abbildung 6 ist die dreidimensionale Ansicht der entstandenen Pulmonalklappe zu sehen.



Abbildung 5: Konturierung von Aorten- und Pulmonalklappe auf Höhe der Aortenwurzel in der axialen CT-Schicht des Thorax; Mitabbildung der Herzkontur, der äußeren Patientenkontur sowie beider Lungen und des Rückenmarks

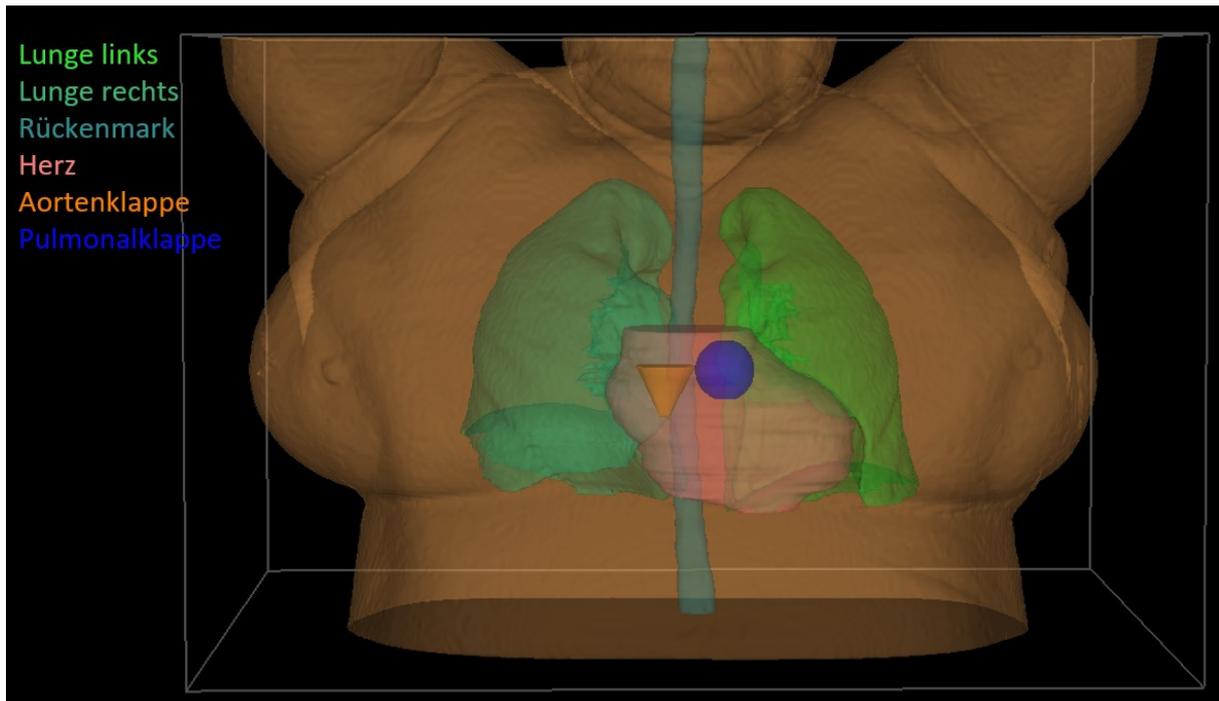


Abbildung 6: dreidimensionale Darstellung der entstandenen Volumina der Aorten- und Pulmonalklappe und deren Lage im Herzen; Mitabbildung des Herzens, der äußeren Patientenkontur sowie beider Lungen und des Rückenmarks

3.4.3 Myokard

Um das Volumen des Myokards zu erhalten, legte man zunächst eine Kopie des Volumens „Herz“ (siehe 3.4.1) an, alle Schichten kranial der Aortenklappe wurden gelöscht. Zuletzt erfolgte die Subtraktion des Inhaltes dieses Volumens so, dass eine 1 cm starke Wand verblieb (Abbildung 7). Abbildung 8 zeigt die dreidimensionale Ansicht des Myokards.

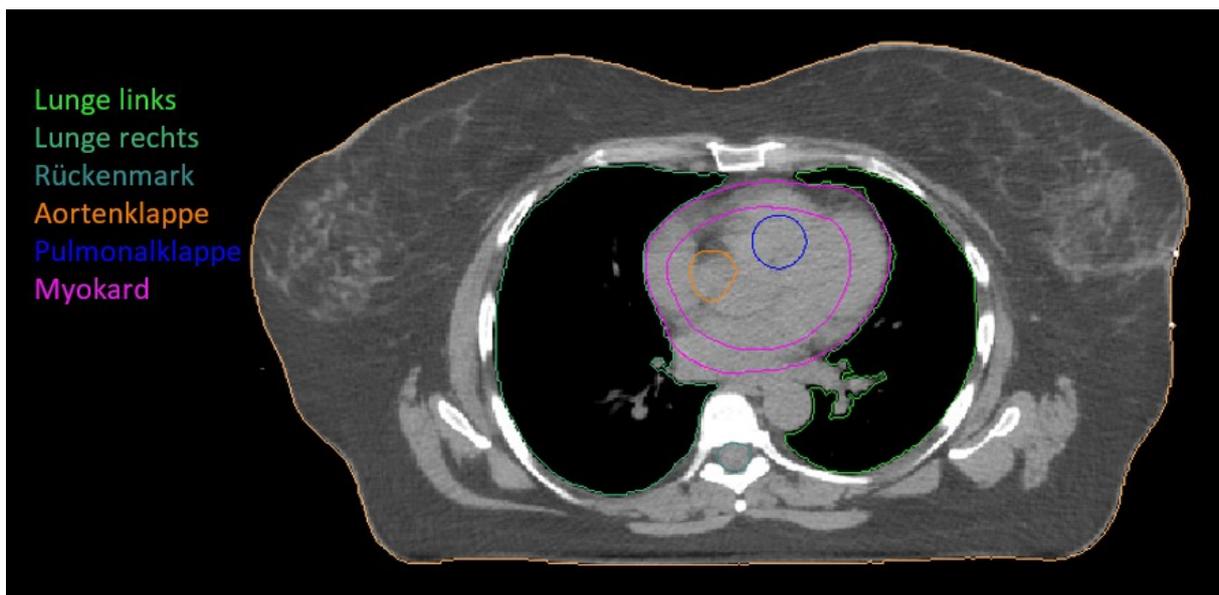


Abbildung 7: axiale Darstellung der entstandenen ringförmigen Kontur als Korrelat für das Myokard in der axialen CT-Schicht des Thorax; Mitabbildung von Aorten- und Pulmonalklappe kaudal der Aortenwurzel, beider Lungen sowie des Rückenmarks

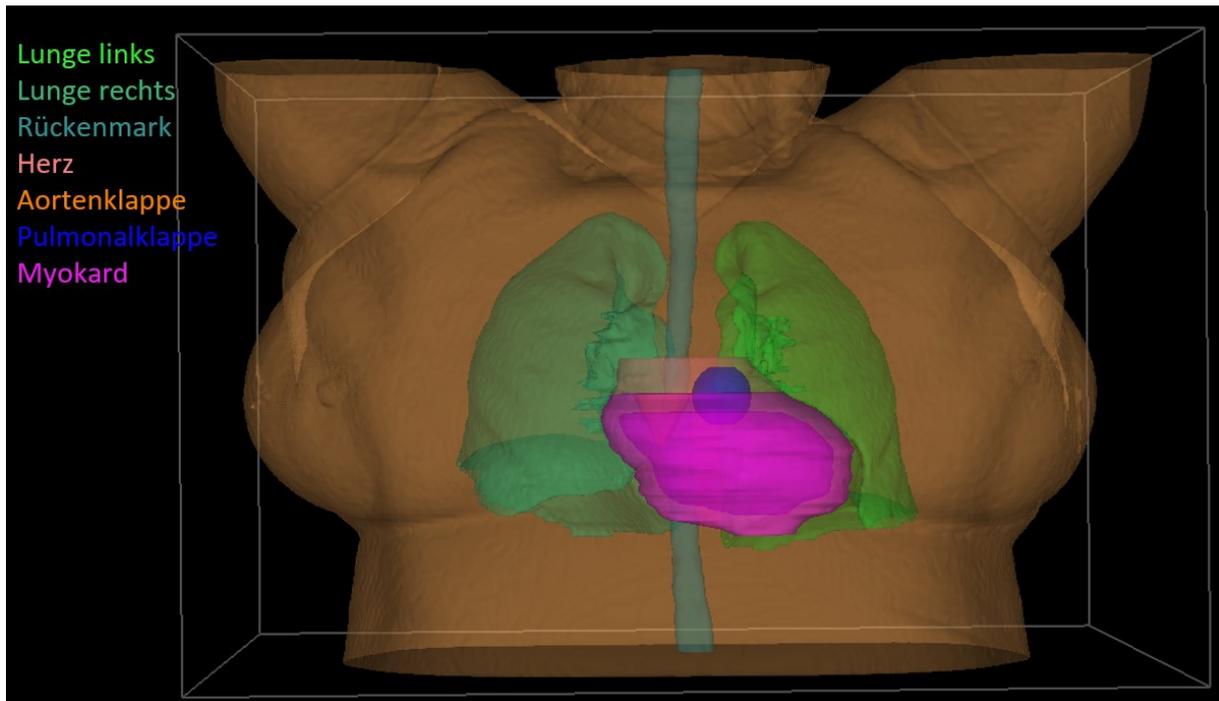


Abbildung 8: dreidimensionale Darstellung des Myokards und des Herzens; Mitabbildung der äußeren Patientenkontur, von Aorten- und Pulmonalklappe sowie beider Lungen und des Rückenmarks

3.4.4 Anteriores Myokard links und rechts

Anteriores Myokard links

Um das anteriore Myokard links zu erhalten, stellte man erneut die Schicht der Aortenwurzel ein. In dieser Schicht wurde eine rechteckige Hilfskontur generiert, deren rechte Kante die Aorta an ihrer linken Seite tangierte und deren dorsale Kante sich an der dorsalsten Ausdehnung der Aorta orientierte. In die CT-Schicht 21 mm oberhalb der kaudalsten Schicht von Herz bzw. Myokard kopierte man anschließend die Hilfskontur. Die dorsale Kante der Hilfsstruktur verschob man nun soweit nach ventral, dass sie die Struktur Myokard senkrecht schnitt. Die Hilfskontur wurde nun interpoliert. Das anteriore Myokard links resultierte aus der Schnittmenge der Hilfskontur und dem Myokard (siehe Abbildung 9, 10 und 11).

Anteriores Myokard rechts

Die CT-Schicht der Aortenwurzel wurde erneut eingestellt. In dieser Schicht generierte man eine weitere rechteckige Hilfskontur, deren linke Kante die Aorta an ihrer linken Seite und deren dorsale Kante dorsal die Aorta tangierte. In die CT-Schicht 21 mm oberhalb der kaudalsten Schicht von Herz bzw. Myokard kopierte man diese Hilfskontur. Nun wurde die dorsale Kante der Hilfskontur in dieser Schicht soweit nach ventral verschoben, dass sie die Struktur Myokard senkrecht schnitt, die Hilfskontur nun interpoliert. Das anteriore Myokard rechts resultierte aus der Schnittmenge der Hilfskontur mit dem Myokard (siehe Abbildung 9, 10 und 11).

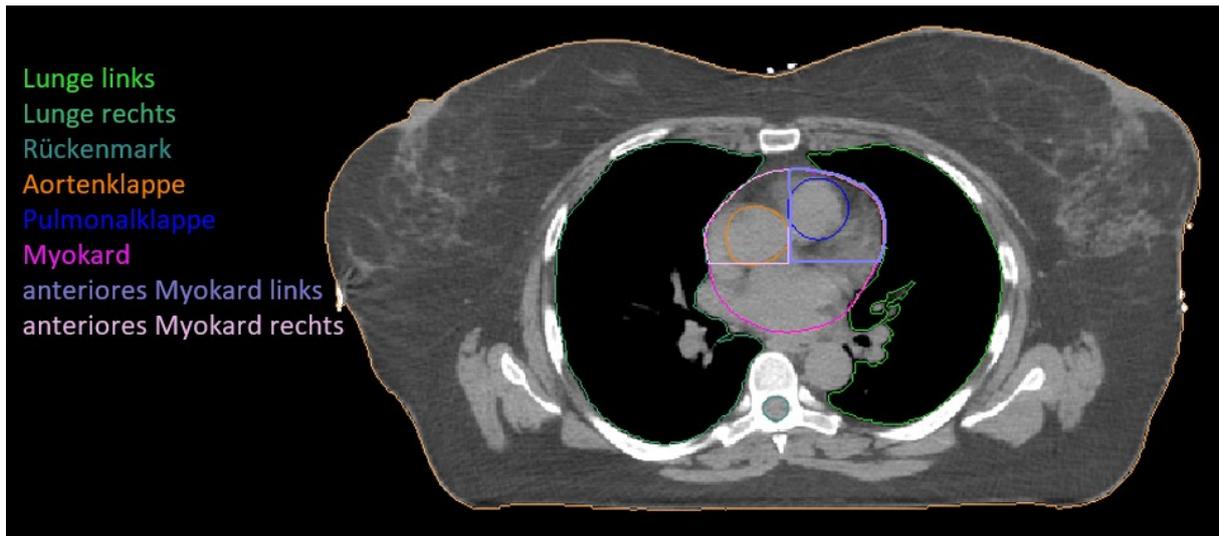


Abbildung 9: Darstellung der Konturen des linken sowie rechten anterioren Myokards auf Höhe der Aortenwurzel in der axialen CT-Schicht des Thorax; Mitabbildung von Aorten- und Pulmonalklappe, des Myokards, beider Lungen sowie des Rückenmarks



Abbildung 10: Darstellung der Konturen des linken sowie rechten anterioren Myokards in etwa mittlerer Herzhöhe in der axialen CT-Schicht des Thorax; Mitabbildung des Myokards, beider Lungen sowie des Rückenmarks

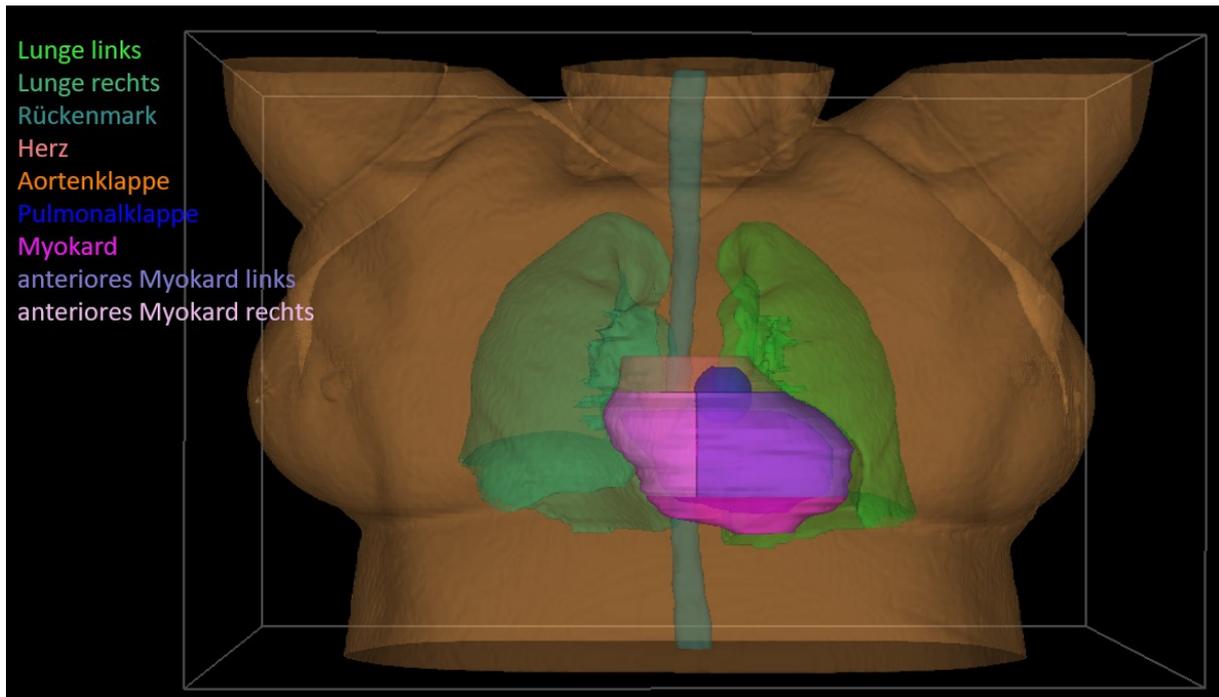


Abbildung 11: dreidimensionale Darstellung der Konturen des linken und rechten anterioren Myokards; Mitabbildung der äußeren Patientenkontur, der Aorten- und Pulmonalklappe, des Herzens, des Myokards, beider Lungen sowie des Rückenmarks

3.4.5 Reizleitungssystem

Es wurde die CT-Schicht 21 mm unterhalb der Aortenwurzel aufgesucht. Hier generierte man zunächst ein Rechteck, welches genauso breit war wie die Kontur der Aortenklappe in dieser Schicht. Die linke untere Ecke berührte den dorsalsten Punkt der Aortenklappe, die rechte obere Ecke berührte die Kontur des Herzens. Die Kontur erweiterte man um ein Dreieck, dessen Spitze dabei in Richtung der am weitesten entfernten Herzwand wies, falls sichtbar in Richtung der LAD. Danach suchte man die kranialste Schicht auf, bei der sich die Vena cava inferior gegen das Herz bzw. den rechten Vorhof abgrenzen ließ. Das Ostium umschließend wurde ein weiteres Dreieck konturiert, dessen Spitze in Richtung der am weitesten entfernten Herzwand wies, sofern sichtbar orientierend am Septumverlauf. Nun interpolierte man die Struktur des Reizleitungssystems. Danach wurde sie um 45 mm expandiert und im Anschluss um 45 mm (in 5 Einzelschritten jeweils um 9mm) kollabiert. Die Schnittmenge aus dem Reizleitungssystem mit Herz wurde berechnet, zuletzt das Myokard von der Struktur Reizleitungssystem subtrahiert. Abbildung 12 zeigt die entstandene Kontur des Reizleitungssystems in axialer, Abbildung 13 in dreidimensionaler Ansicht.

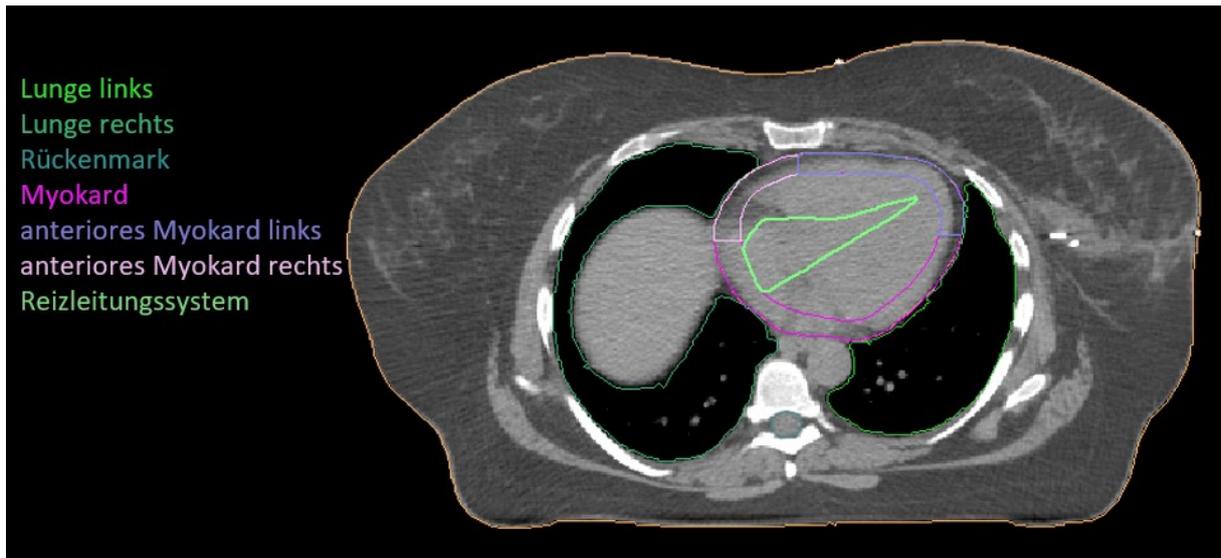


Abbildung 12: entstandene Kontur für das Reizleitungssystem in der axialen CT-Schicht des Thorax; Mitabbildung des anterioren Myokards links und rechts, des Myokards, beider Lungen sowie des Rückenmarks

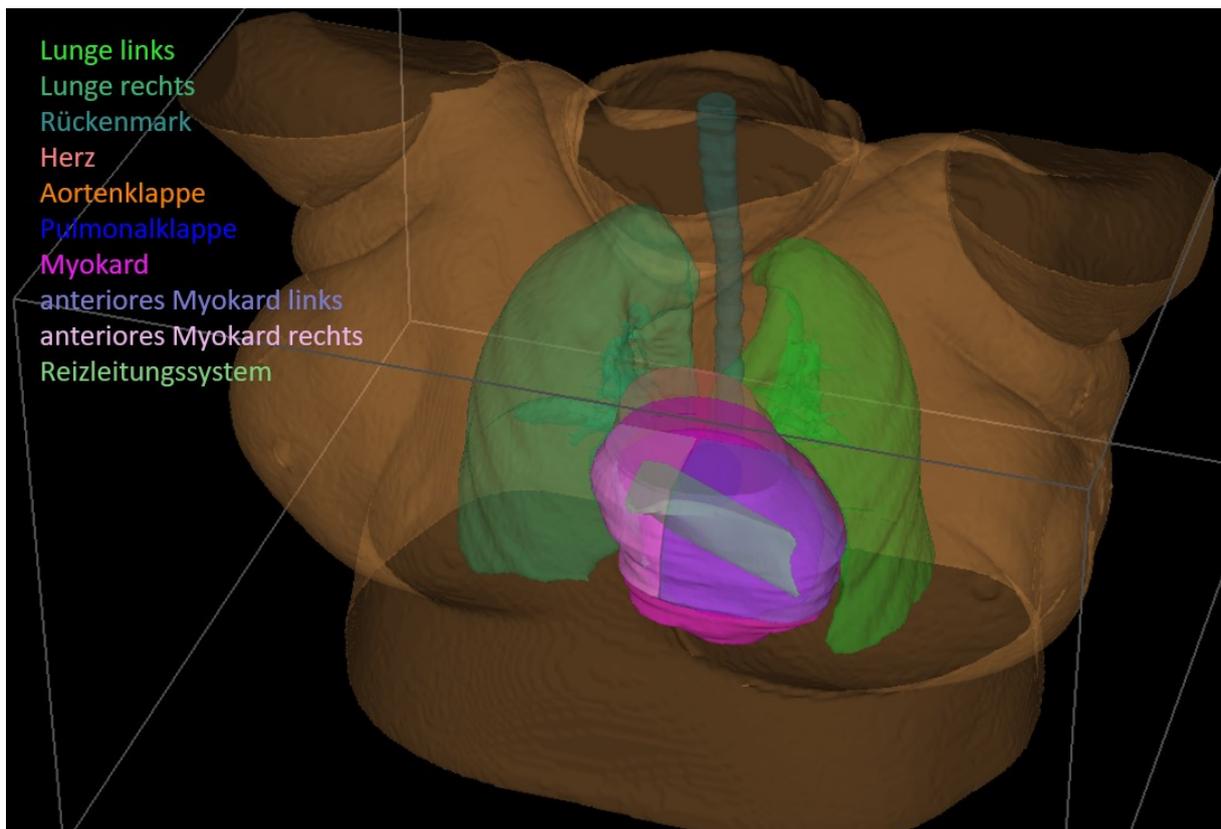


Abbildung 13: dreidimensionale Darstellung des Reizleitungssystems; Mitabbildung der äußeren Patientenkontur, der Aorten- und Pulmonalklappe, des Herzens, des Myokards, des anterioren Myokards links und rechts, beider Lungen sowie des Rückenmarks

3.4.6 Ramus interventricularis anterior (LAD)

Für alle linksseitig behandelten Patientinnen wurde die LAD (= Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie) konturiert. Die Konturierung erfolgte anhand des von Feng und Kollegen erarbeiteten Atlases [67]. Falls das Gefäß nicht in jeder CT-Schicht sichtbar war erfolgte die Konturierung in der vorderen Interventrikulargrube, als Surrogat für den Verlauf des Gefäßes. In Abbildung 14 ist die dreidimensionale Ansicht der LAD gezeigt.

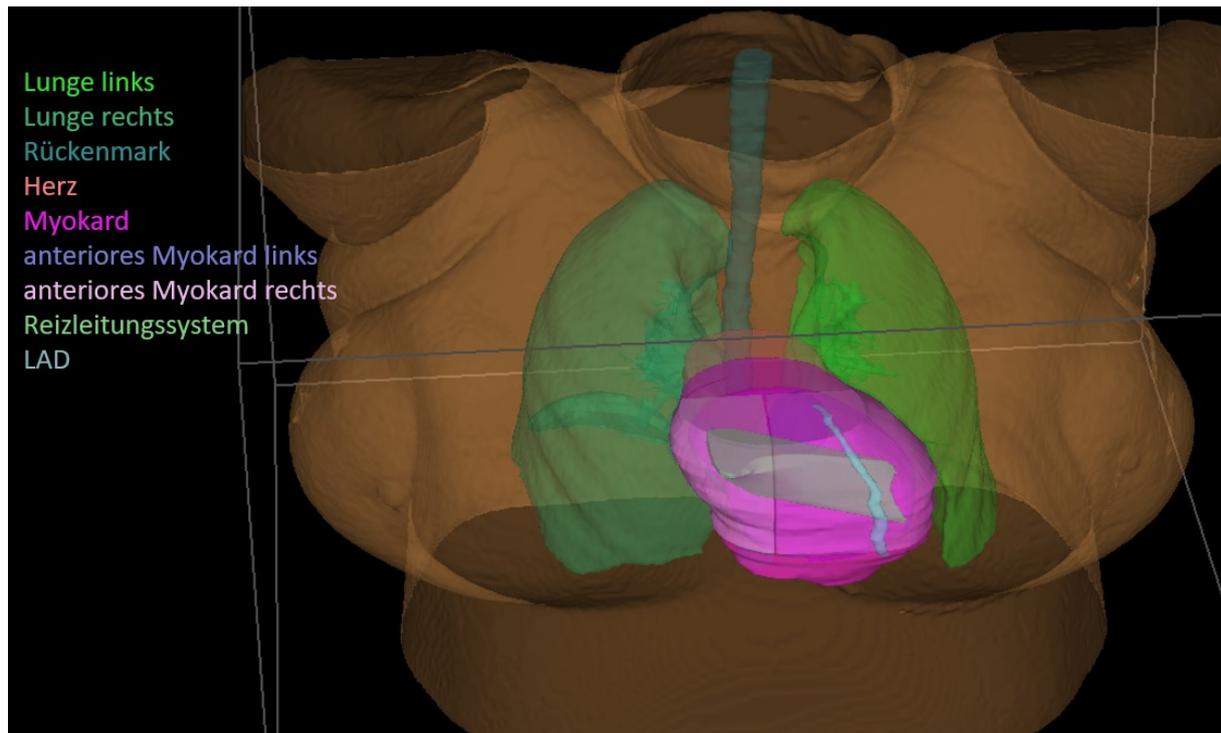


Abbildung 14: dreidimensionale Darstellung der LAD; Mitabbildung der äußeren Patientenkontur, des Herzens, des Myokards, des anterioren Myokards links und rechts, des Reizleitungssystems, beider Lungen sowie des Rückenmarks

3.4.7 Vorhöfe und Ventrikel

Zusätzlich erfolgte die Konturierung der einzelnen Herzhöhlen, d.h. rechter und linker Vorhof sowie rechter und linker Ventrikel (siehe Abbildung 15).

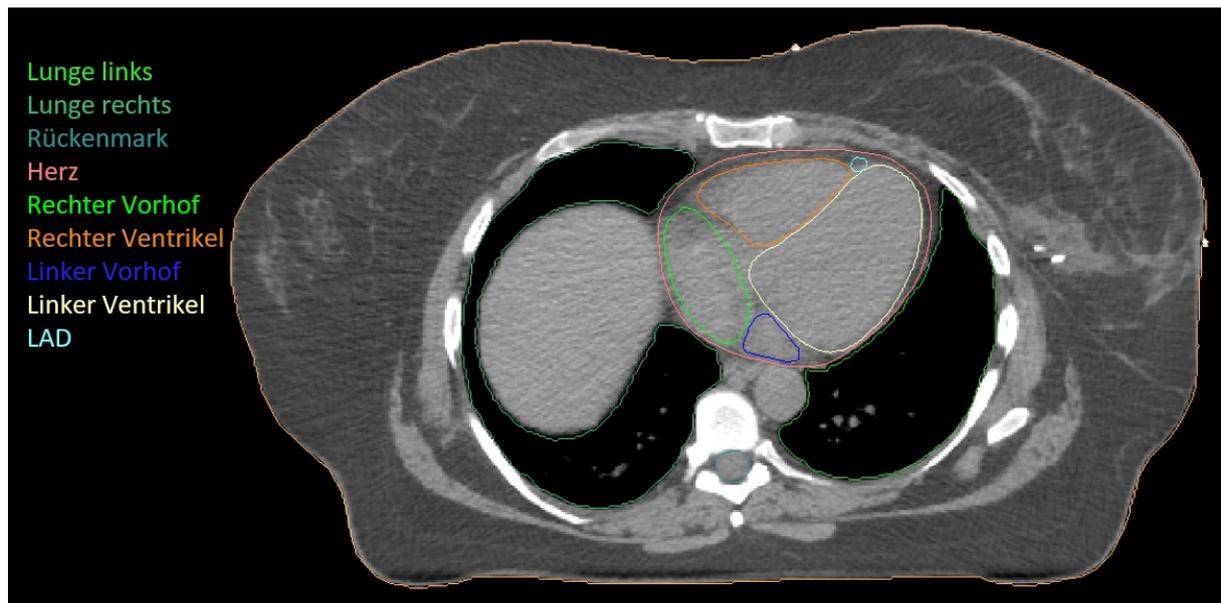


Abbildung 15: konturierte Herzhöhlen (rechter Vorhof, rechter Ventrikel, linker Vorhof, linker Ventrikel) und LAD in der axialen CT-Schicht des Thorax; Mitabbildung des Herzens, beider Lungen sowie des Rückenmarks

3.4.8 Maximum heart distance (MHD)

Bei allen Patientinnen wurde zusätzlich die „maximum heart distance“ (MHD) gemessen. Diese gilt als Maß für die Überschneidung bzw. den Abstand zwischen der Kontur des Herzens und einer Tangente, welche die dorsale Begrenzung des Planungszielvolumens (PTV1) von der medialen zur lateralen Kontur berührt. Diese Tangente entsprach etwa den tangentialen Einstrahlfeldern.

Die Messung des Abstandes der Außenkontur vom Herzen zu dieser Tangente erfolgte in der CT-Schicht, in welcher die größte Überschneidung (Abbildung 16) oder der geringste Abstand (MHD negativ, siehe Abbildung 17) zwischen dem Herzen und dieser Tangente messbar war.

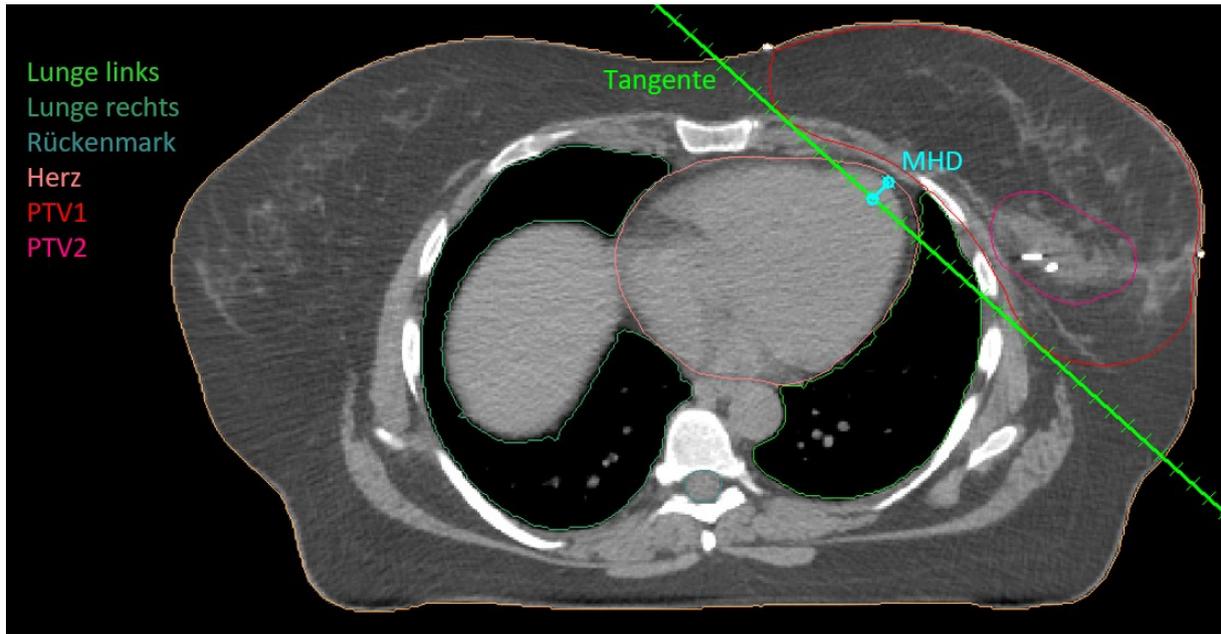


Abbildung 16: Messung der MHD in der axialen CT-Schicht des Thorax, Anlegen der Tangente an PTV1, Messung der Überschneidung dieser Tangente mit der Kontur Herz; Mitabbildung des PTV2 (Boost), beider Lungen sowie des Rückenmarks

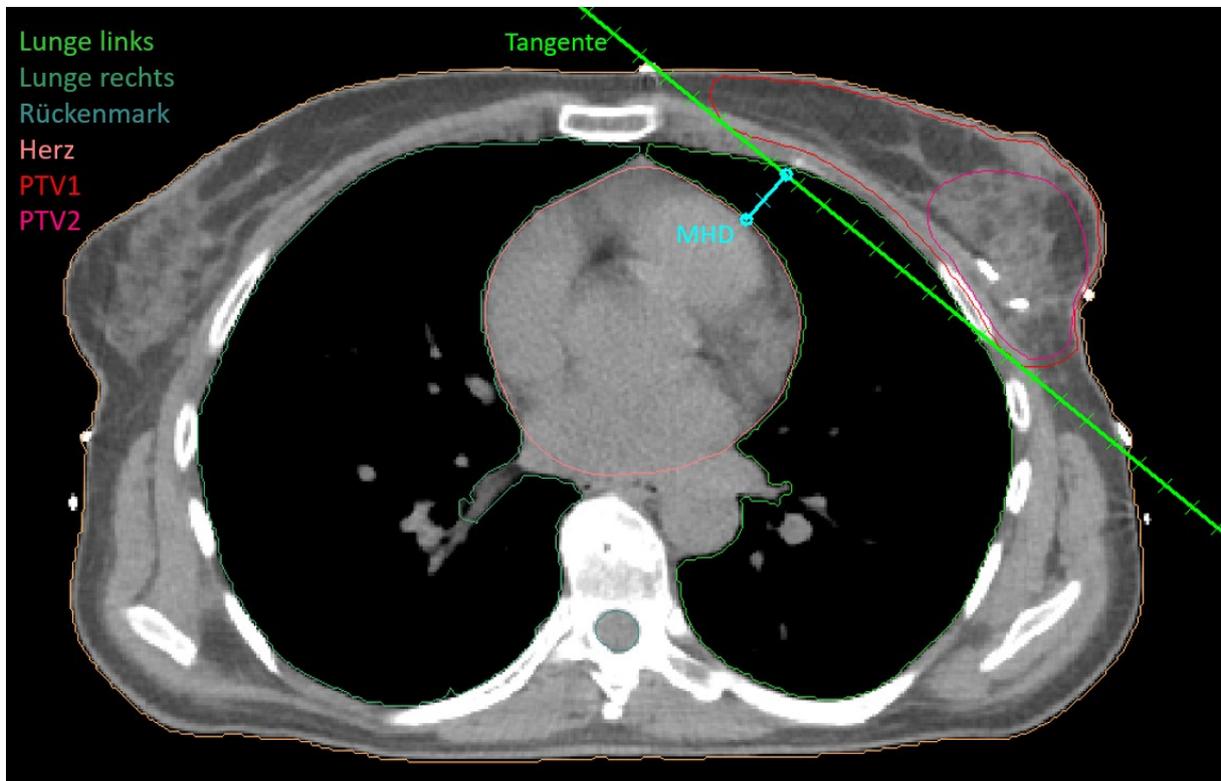


Abbildung 17: Messung der MHD in der axialen CT-Schicht des Thorax, Anlegen der Tangente an PTV1, Messung des Abstandes dieser Tangente zur Kontur Herz; Mitabbildung des PTV2 (Boost), beider Lungen sowie des Rückenmarks

3.5 Physikalische Bestrahlungsplanung

Für jede Patientin wurde ein individueller Bestrahlungsplan mit dem Planungssystem ONCENTRA Masterplan® (Version 4.3, Elekta®) für einen Beschleuniger Oncor Impression Plus® (Siemens) erstellt. Die Dosiskalkulation erfolgte unter Benutzung des Collapsed cone Algorithmus.

Es wurde ein Bestrahlungsplan für die gesamte betroffene Brust (PTV1) mit einer verschriebenen Dosis von 50,4 Gy erstellt. Die gewählte Bestrahlungstechnik bestand aus zwei opponierenden Tangenten mit einer Photonenenergie von 6 MV. Eine weitere Homogenisierung der Dosisverteilung erfolgte mittels Aufsättigungsfeldern in Form zusätzlicher Segmente. Die Einstrahlwinkel wurden der jeweiligen Anatomie der Patientin angepasst, um eine mindestens 95%ige Dosisabdeckung im Zielvolumen, dosiert auf den Referenzpunkt, bei möglichst minimaler Dosisbelastung der ipsilateralen Lunge, des Herzens sowie der kontralateralen Brust zu erhalten. Die Dosisverteilung eines Planes zur Erfassung von PTV1 ist in Abbildung 18 dargestellt.

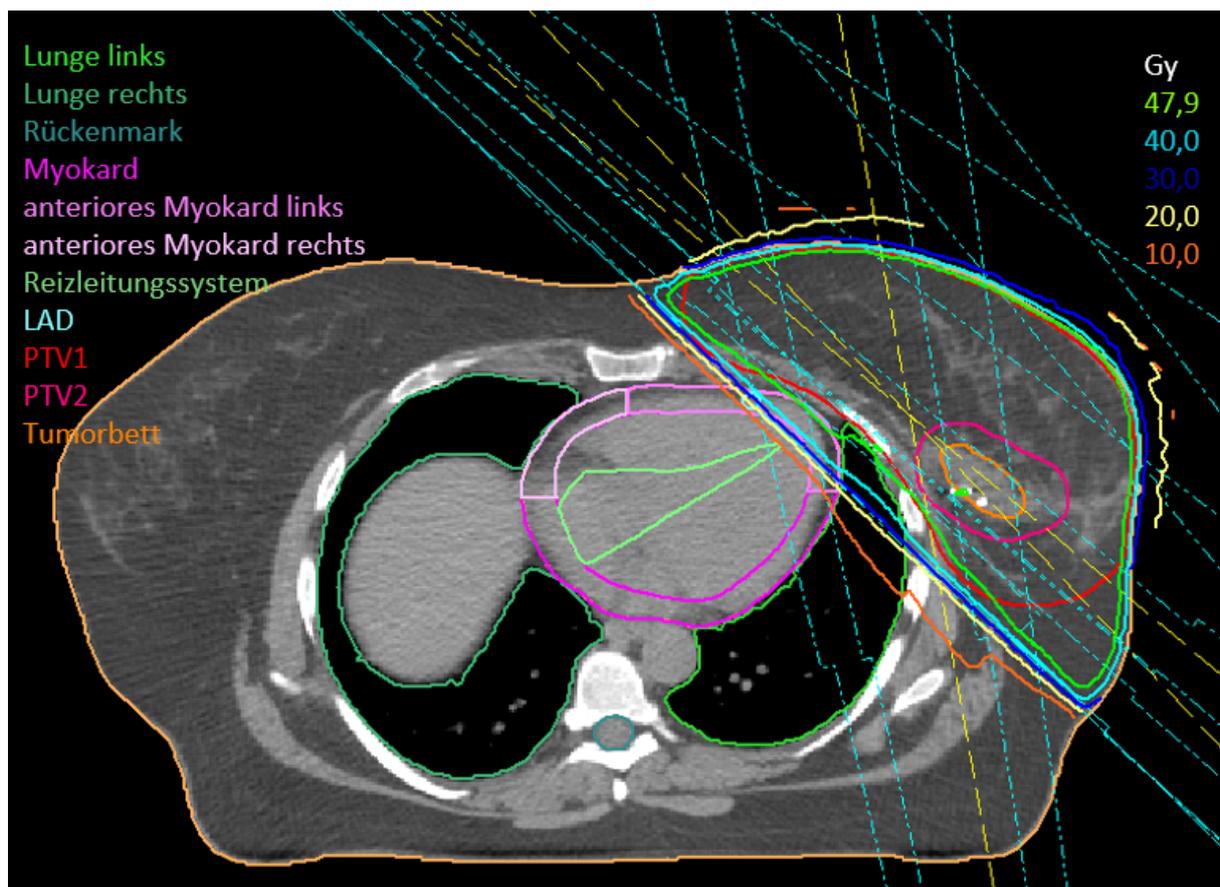


Abbildung 18: physikalische Planung für PTV1 in der axialen CT-Schicht des Thorax; Dosisverteilung für PTV1, Isodosen (Gy), 47,9 Gy entspricht 95% der verordneten Dosis von 50,4 Gy, Einstrahlrichtungen der Tangenten und Aufsättigungsfelder; Mitabbildung der äußeren Patientenkontur, des Myokards, des anterioren Myokards links und rechts, des Reizleitungssystems, der LAD, PTV1, PTV2, Tumorbett, sowie beider Lungen und des Rückenmarks

Außerdem wurde ein Bestrahlungsplan für das ehemalige Tumorbett mit Sicherheitssaum (PTV2) erstellt, mit einer verschriebenen Dosis von 16,0 Gy. Die Bestrahlungstechnik der perkutanen Dosisaufsättigung bestand in der Regel aus einer individuell kollimierten Mehrfeldertechnik mit einer Photonenenergie von 10 MV. Die gewählten Einstrahlrichtungen wurden der Anatomie, der Lage des ehemaligen Tumorbettes und der möglichst maximalen Schonung der ipsilateralen Lunge, des Herzens sowie der kontralateralen Brust angepasst. Die Dosisverteilung eines Planes zur Erfassung von PTV2 ist in Abbildung 19 dargestellt.

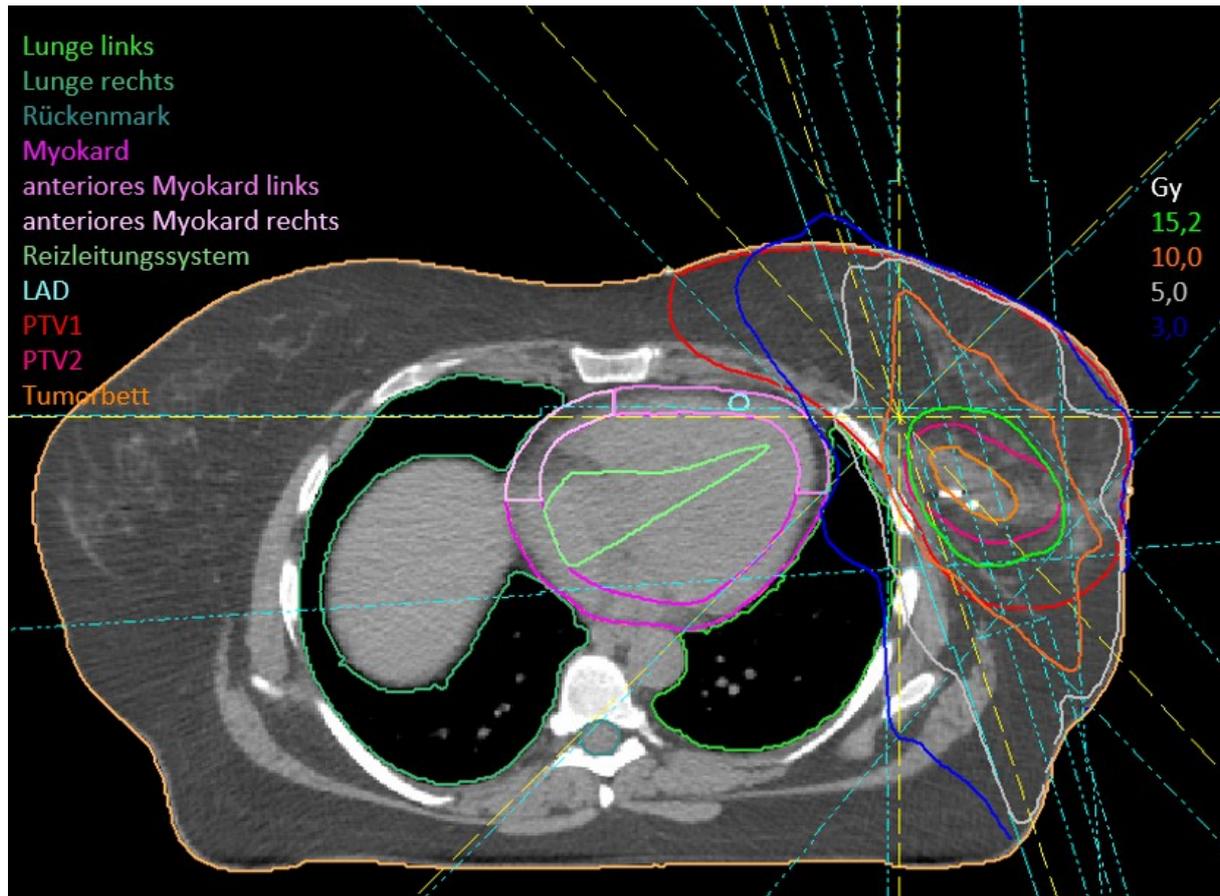


Abbildung 19: physikalische Planung für PTV2 in der axialen CT-Schicht des Thorax; Dosisverteilung PTV2, Isodosen (Gy), 15,2 Gy entspricht 95% der verordneten Dosis von 16,0 Gy, Einstrahlrichtungen der Mehrfeldertechnik; Mitabbildung der äußeren Patientenkontur, des Myokards, des anterioren Myokards links und rechts, des Reizleitungssystems, der LAD, PTV1, PTV2, Tumorbett, sowie beider Lungen und des Rückenmarks

Die Dosisverteilung des Summenplans beider Zielvolumina ist in Abbildung 20 dargestellt.

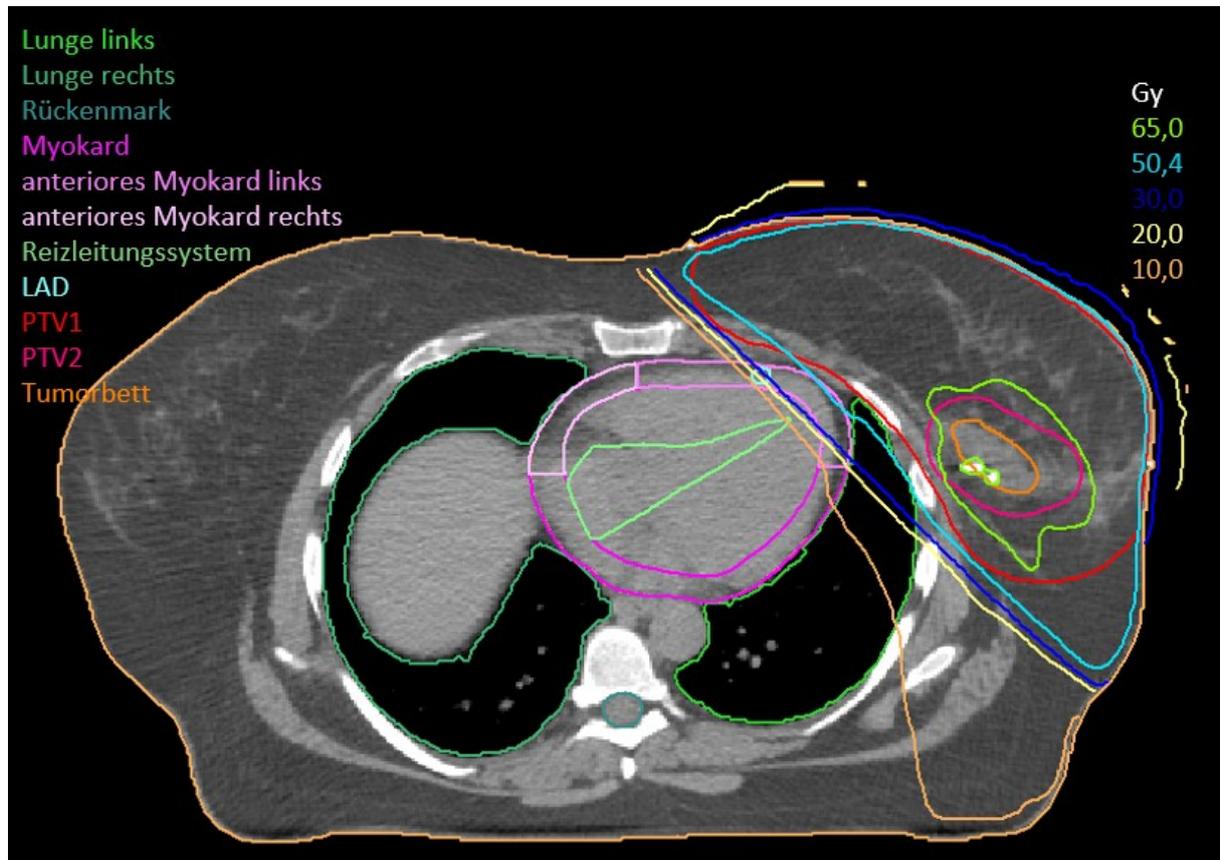


Abbildung 20: physikalische Bestrahlungsplanung; Dosisverteilung (Gy, in Isodosen) der Summe aus Dosis PTV1 plus PTV2, 65 Gy entsprechen 95% der verordneten Gesamtdosis von 66,4 Gy; Mitabbildung der äußeren Patientenkontur, des Myokards, des anterioren Myokards links und rechts, des Reizleitungssystems, der LAD, PTV1, PTV2, Tumorbett, sowie beider Lungen und des Rückenmarks

Aus den Dosisvolumenhistogrammen (DVH's) erfolgte die Extraktion der jeweiligen mittleren Dosisexposition (D_{mean}) der konturierten Volumina. Für die Lungen wurde außerdem das minimale Volumen, welches mit einer Dosis von 20 Gy exponiert war, die sogenannte V20, ebenfalls aus den DVH's ermittelt. Alle Werte wurden in eine Datenbank (Microsoft® Excel®, Version 1905) exportiert.

3.6 BMI

Den Krankenakten wurden Daten zu Größe und Körpergewicht entnommen. Daraus konnte der body mass index (BMI) nach der Formel

$$\text{BMI} = \text{Gewicht in kg} / \text{Größe in m}^2$$

errechnet werden.

Für weitere Analysen erfolgte die Einteilung die Patientinnen anhand der errechneten BMI-Werte in drei Gruppen:

Gruppe Normalgewicht: BMI \leq 25,0 kg/m²

Gruppe leichtes Übergewicht: BMI > 25 bis 30 kg/m²

Gruppe Adipositas: BMI > 30 kg/m².

3.7 Datenverwaltung und statistische Auswertung

Die anamnestisch erhobenen Patientendaten sowie die Dosisdaten aus den DVH's wurden zunächst in einer Datenbank (Microsoft® Excel®, Version 1905) erfasst, anschließend in das Statistikprogramm „IBM® SPSS® Statistics Version 22“ transferiert.

Zur Testung auf Normalverteilung wurde der Shapiro-Wilk-Test benutzt. Die Signifikanztestung erfolgte für unverbundene, normal verteilte Stichproben mittels t-Test (zwei Stichproben), oder einfaktorieller Varianzanalyse (mehr als zwei Stichproben). Lagen nicht normal verteilte Stichproben vor, kamen der Mann-Whitney-Test (zwei Stichproben) oder Kruskal-Wallis-Test (mehr als zwei Stichproben) zur Anwendung. Für verbundene Stichproben mit Normalverteilung wurde der gepaarte t-Test, bei Nicht-Normalverteilung der Wilcoxon-Test verwendet. Für signifikante Zusammenhänge wurde in dieser Untersuchung ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$, für hochsignifikante $p < 0,001$ bestimmt.

Die Korrelationsanalyse zwischen den mittleren Dosisexpositionen des Herzens und seiner Substrukturen sowie der MHD erfolgte mittels Bravais-Pearson-Korrelation. Angegeben werden der Korrelationskoeffizient r und das Signifikanzniveau p . Durch lineare Regression errechnete sich das Bestimmtheitsmaß R^2 , welches den Anteil der Variabilität in den Messwerten der abhängigen Variablen ausdrückt. $R^2 > 0,7$ wurde als starke Korrelation und Schwelle für eine gute Vorhersagekraft der abhängigen Variablen definiert.

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

In die Untersuchung einbezogen wurden insgesamt 83 Patientinnen. In Tabelle 1 sind die Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Diagnose dargestellt.

		gesamt (n)	%	rechts (n)	%	links (n)	%
N		83		31	37,3	52	62,7
Alter	mittleres [Jahre]	52,9		52,3		53,2	
	Alter ≥50 Jahre	57	68,7	21	36,8	36	63,2
	Alter <50 Jahre	26	31,3	10	38,5	16	61,5
Tumorstadium	Stadium IA	48	57,8	20	41,7	28	58,3
	Stadium IB	3	3,6	1	33,3	2	66,7
	Stadium IIA	24	28,9	8	33,3	16	66,7
	Stadium IIB	6	7,2	1	16,7	5	83,3
	Stadium IIIA	1	1,2	1	100	0	0
	DCIS	1	1,2	0	0	1	100
Tumorlokalisation	zentral	16	19,3	7	43,8	9	56,2
	oben innen	7	8,4	2	28,6	5	71,4
	unten innen	6	7,2	3	50	3	50
	oben außen	39	47,0	14	35,9	25	64,1
	unten außen	5	6,0	1	20	4	80
	innen zentral	5	6,0	2	40	3	60
	außen zentral	5	6,0	2	40	3	60
Histologie	invasiv duktal	56	67,5	23	41,1	33	58,9
	invasiv lobulär	20	24,1	6	30	14	70
	andere	7	8,4	2	28,6	5	71,4
Hormonrezeptorstatus	ER positiv	66	79,5	22	33,3	44	66,7
	HER2 positiv	8	9,6	3	37,5	5	62,5
	triple negativ	16	19,3	9	56,3	7	43,7
weitere Therapien	neoadjuvante Chemotherapie	13	15,7	4	30,8	9	69,2
	adjuvante Chemotherapie	16	19,3	8	50	8	50
	antihormonelle Therapie	66	79,5	21	31,8	45	68,2
	Herceptin	8	9,6	3	37,5	5	62,5
Vorerkrankungen	arterielle Hypertonie	34	41,0	10	29,4	24	70,6
	KHK	2	2,4	0	0	2	100
	Diabetes mellitus	3	3,6	0	0	3	100
	aktive Raucher	17	20,5	8	47,1	9	52,9
BMI	Mittelwert [kg/m ²]	27,9		26,8		28,5	

Tabelle 1: Basisdaten aller in die Untersuchung einbezogener Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnose; Patientenzahlen, Verteilung rechtsseitiger und linksseitiger Erkrankungen, Quadrant der Primärtumorlokalisation, Histologie, Hormonrezeptorstatus, andere Therapien, kardiovaskuläre Vorerkrankungen, Raucherstatus und BMI

4.1.1 Einteilung in Gruppen nach Primärtumorlokalisation

Nach Primärtumorlokalisation in den verschiedenen Quadranten der Brust wurden die Patientinnen in Gruppen eingeteilt. Alle Tumore in den äußeren Quadranten bildeten eine Gruppe, Tumore mit Lokalisation in den inneren Quadranten bildeten eine zweite Gruppe. Die dritte Gruppe ergab sich aus Tumoren mit Lokalisation im zentralen Drüsenkörper. Die Verteilung der Tumorlokalisation nach Einteilung in diese drei Gruppen ist in Tabelle 2 dargestellt.

Quadrant	gesamt	rechts	links	DIBH
außen	49	17	32	10
zentral	16	7	9	2
innen	18	7	11	4
gesamt	83	31	52	16

Tabelle 2: Primärtumorlokalisation nach Einteilung in 3 Gruppen (äußerer, zentraler oder innerer Tumorsitz) für das Gesamtkollektiv, für rechtsseitige und linksseitige Erkrankung, sowie für Behandlung bei linksseitiger Erkrankung in DIBH-Technik (die DIBH-Gruppe ist ein Teilkollektiv der linksseitig erkrankten Patientinnen)

4.2 Dosisexpositionen bei adjuvanter Strahlentherapie

4.2.1 Adjuvante Strahlentherapie bei rechtsseitigem Mammakarzinom

Einbezogen in diese Auswertung wurden alle Patientinnen mit rechtsseitiger Bestrahlung, für die eine Planung in freier Atmung vorlag (n = 31). Im Folgenden werden die erhobenen Daten zur Dosisexposition des Herzens und seiner Unterstrukturen sowie beider Lungen dargestellt.

4.2.1.1 Kardiale Dosisexposition

Für die rechtsseitig bestrahlten Patientinnen wurde ein Mittelwert für die mittlere Herzdosis von 1,65 Gy, mit einer Spanne zwischen 1,12 Gy bis 2,71 Gy, ermittelt. Die detaillierten Ergebnisse der Dosisberechnung für das Herz und seine Unterstrukturen werden in Tabelle 3 dargestellt.

	D _{mean} [Gy]	SD	Min D _{mean} [Gy]	Max D _{mean} [Gy]
Herz	1,65	0,33	1,12	2,71
anteriores Myokard links	1,51	0,376	0,97	2,79
anteriores Myokard rechts	2,89	0,72	1,65	5,01
Aortenklappe	2,13	0,615	1,22	3,71
Pulmonalklappe	1,84	0,595	1,1	3,93
Reizleitungssystem	1,58	0,456	1,06	3,2
Vorhof links	1,45	0,336	0,95	2,25
Vorhof rechts	2,34	0,72	1,39	4,76
Ventrikel links	1,2	0,296	0,78	2,05
Ventrikel rechts	1,62	0,476	1,09	2,92
Lunge rechts	8,79	1,57	4,37	11
Lunge links	0,9	0,147	0,54	1,24
V20 Lunge rechts	13,76%	3,67	3,35%	19,77%

Tabelle 3: Dosisexposition bei adjuvanter Strahlentherapie der rechten Brust (n=31) für das Herz, seine Unterstrukturen sowie beide Lungen und die V20 Lunge rechts; angegeben sind jeweils der Mittelwert der mittleren Dosis (D_{mean}), die Standardabweichung (SD), die minimale mittlere (Min D_{mean}) und die maximale mittlere Dosis (Max D_{mean})

4.2.1.2 Pulmonale Dosisexposition

Bei rechtsseitiger Bestrahlung errechnete sich ein Mittelwert für die mittlere Lungendosis rechts von 8,79 Gy, mit einer Spanne zwischen minimal 4,37 Gy bis maximal 11,0 Gy. Für die mittlere Lungendosis links wurde ein Mittelwert von 0,90 Gy, mit einer Spanne von 0,54 bis 1,24 Gy, errechnet.

Für die rechtsseitige Bestrahlung wurde eine mittlere V20 des rechten Lungenvolumens von 13,76% berechnet, zwischen minimal 3,35% bis maximal 19,77%, siehe Tabelle 3. Eine Dosisexposition der kontralateralen linken Lunge mit 20 Gy lag nicht vor.

4.2.1.3 Maximum heart distance (MHD)

Bei rechtsseitiger Bestrahlung betrug die mittlere MHD -19,2 mm, mit einer Spanne zwischen -35 bis -8 mm. Abbildung 21 zeigt die MHD-Werte aller rechtsseitig bestrahlter Patientinnen.

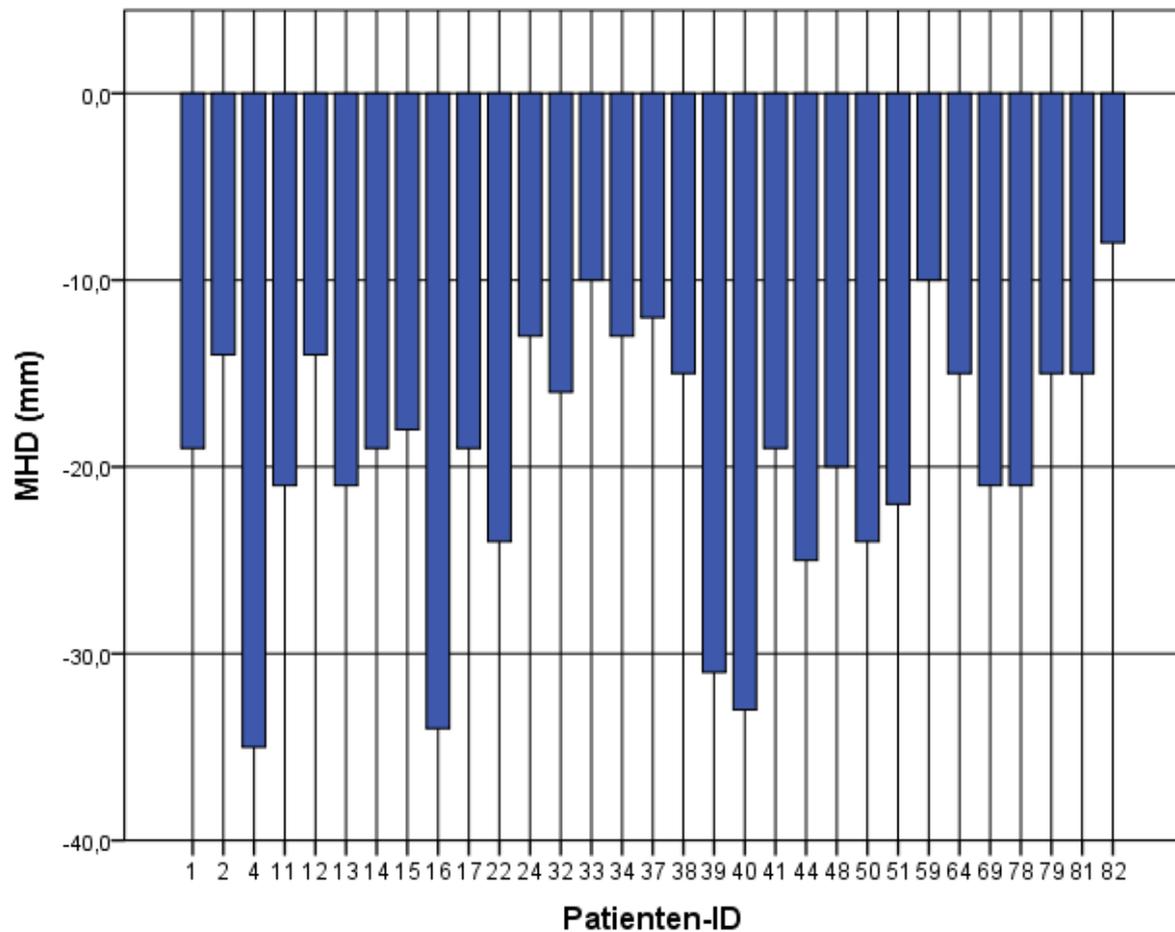


Abbildung 21: Individuelle maximum heart distance (MHD) für Patientinnen mit rechtsseitiger Bestrahlung (n=31)

4.2.2 Adjuvante Strahlentherapie bei linksseitigem Mammakarzinom in freier Atmung

Einbezogen in diese Auswertung wurden alle Patientinnen mit linksseitiger Bestrahlung, für die eine Planung in freier Atmung vorlag (n = 52). Im Folgenden werden die erhobenen Daten zur Dosisexposition des Herzens und seiner Unterstrukturen sowie beider Lungen dargestellt.

4.2.2.1 Kardiale Dosisexposition

Bei den linksseitig in freier Atmung bestrahlten Patientinnen ergab sich ein Mittelwert für die mittlere Herzdosis von 4,11 Gy, mit einer Spanne zwischen 1,89 Gy bis 12,84 Gy. Die mittlere Herzdosis überschritt nur bei einer Patientin 10 Gy. Bei 11 von 52 Patientinnen (21,1%) zeigte sich eine mittlere Herzdosis von > 5 Gy und bei insgesamt 36 von 52 (69,2%) eine Dosis > 3 Gy.

Die höchsten Dosisexpositionen zeigten sich für die LAD mit einem Mittelwert der mittleren Dosis von 24,22 Gy (3,71 Gy bis 51,22 Gy), sowie für das anteriore Myokard links mit einem Mittelwert der mittleren Dosis von 13,79 Gy (3,61 Gy bis 40,71 Gy). In 9 von 52 Fällen (17,3%) lag die mittlere Dosis der LAD über 40 Gy, bei einer Patientin (1,9%) über 50 Gy. Bei dieser Patientin lag auch die höchste mittlere Herzdosis vor. Eine detaillierte Darstellung aller Daten zur Dosisexposition des Herzens und seiner Substrukturen erfolgt in Tabelle 4.

	D_{mean} [Gy]	SD	Min D_{mean} [Gy]	Max D_{mean} [Gy]
Herz	4,11	1,83	1,89	12,84
anteriores Myokard links	13,79	7,1	3,61	40,71
anteriores Myokard rechts	2,33	0,606	1,41	4,25
LAD	24,22	14,2	3,71	51,22
Aortenklappe	2,08	0,535	1,2	3,24
Pulmonalklappe	4,82	2,98	2,24	23,56
Reizleitungssystem	2,37	0,931	1,19	6,63
Vorhof links	1,78	0,428	1,11	3,13
Vorhof rechts	1,59	0,443	0,94	2,86
Ventrikel links	5,09	2,31	2,19	13,95
Ventrikel rechts	4,46	3,51	1,7	23,89
Lunge links	7,39	1,63	4,44	11,85
Lunge rechts	1,01	0,158	0,69	1,39
V20 Lunge links	10,45%	3,3	4,49%	19,23%

Tabelle 4: Dosisexposition bei adjuvanter Strahlentherapie der linken Brust in freier Atmung (n=52) für das Herz, seine Unterstrukturen, die LAD, sowie beide Lungen und die V20 Lunge links; angegeben sind jeweils der Mittelwert der mittleren Dosis (D_{mean}), die Standardabweichung (SD), die minimale mittlere (Min D_{mean}) und die maximale mittlere Dosis (Max D_{mean})

4.2.2.2 Pulmonale Dosisexposition

Bei linksseitiger Bestrahlung in freier Atmung errechnete sich ein Mittelwert für die mittlere Dosis der linken Lunge von 7,39 Gy, mit einer Spanne von 4,44 bis 11,85 Gy. Für die mittlere Lungendosis rechts wurde ein Mittelwert von 1,01 Gy errechnet, mit einer Spanne von 0,69 Gy bis 1,39 Gy.

Für linksseitige Bestrahlung in freier Atmung betrug die V20 der linken Lunge im Mittel 10,45%, minimal 4,49% bis maximal 19,23%, siehe Tabelle 4. Eine Dosisexposition der kontralateralen rechten Lunge mit 20 Gy lag nicht vor.

4.2.2.3 Maximum heart distance (MHD)

Bei linksseitiger Bestrahlung in freier Atmung betrug die mittlere MHD +7,65 mm, mit einer Spanne zwischen -8 mm bis +25 mm. Abbildung 22 zeigt die Messwerte für die MHD für alle diese Patientinnen.

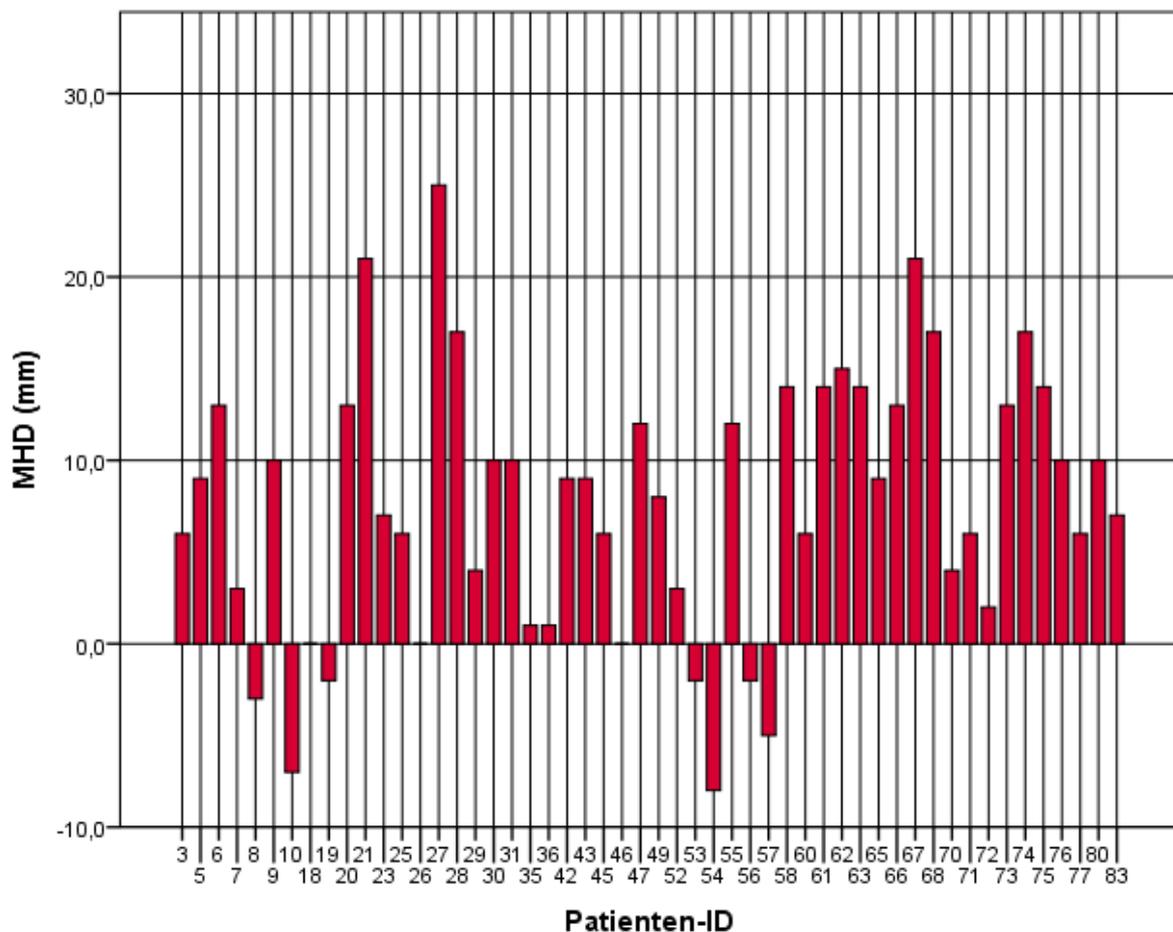


Abbildung 22: Individuelle maximum heart distance (MHD) für Patientinnen mit linksseitiger Bestrahlung in freier Atmung (n=52)

4.2.2.4 Korrelationsanalysen

Um zu ermitteln, ob durch die Bestimmung der Dosisexposition einer Struktur, z.B. des in der Routine häufig konturierten Herzens, eine Aussage über die zu erwartende Dosis in Herzunterstrukturen möglich ist, wurde eine Korrelationsanalyse nach Pearson durchgeführt. Außerdem erfolgte eine Testung, ob anhand der MHD Vorhersagen für die Exposition des Herzens oder seiner Unterstrukturen möglich waren.

Tabelle 5 zeigt die ermittelten Bestimmtheitsmaße (R^2) und das jeweilige Signifikanzniveau. Es bestanden insbesondere starke positive Korrelationen zwischen der Dosisexposition des Herzens und des anterioren Myokards links ($R^2 = 0,875$), des Reizleitungssystems ($R^2 = 0,769$), sowie des linken ($R^2 = 0,884$) und rechten Ventrikels ($R^2 = 0,85$).

Zwischen der MHD und der Dosisexposition des anterioren Myokards links ($R^2 = 0,708$) sowie der LAD ($R^2 = 0,764$) bestanden ebenfalls starke positive Korrelationen.

Es zeigten sich mäßig positive Korrelationen zwischen der MHD und der mittleren Herzdosis ($R^2 = 0,576$), der mittleren LAD-Dosis ($R^2 = 0,574$) und der mittleren Dosis des linken Ventrikels ($R^2 = 0,573$).

	$D_{\text{mean Herz}}$		MHD		$D_{\text{mean LAD}}$	
	R^2	p	R^2	p	R^2	p
Herz			0,576	< 0,001*	0,577	< 0,001*
anteriores Myokard links	0,875	< 0,001*	0,708	< 0,001*	0,764	< 0,001*
anteriores Myokard rechts	0,503	< 0,001*	0,218	< 0,001*	0,296	< 0,001*
LAD	0,577	< 0,001*	0,574	< 0,001*		
Aortenklappe	0,243	< 0,001*	0,102	0,021*	0,089	0,032*
Pulmonalklappe	0,618	< 0,001*	0,244	< 0,001*	0,256	< 0,001*
Reizleitungssystem	0,769	< 0,001*	0,305	< 0,001*	0,227	< 0,001*
Vorhof links	0,095	0,026*	0,011	0,462	0,035	0,186
Vorhof rechts	0,319	< 0,001*	0,116	0,013*	0,083	0,038*
Ventrikel links	0,884	< 0,001*	0,573	< 0,001*	0,5	< 0,001*
Ventrikel rechts	0,85	< 0,001*	0,421	< 0,001*	0,468	< 0,001*
Lunge links	0,022	0,258	0,002	0,763	0,000	0,934
Lunge rechts	0,058	0,087	0,034	0,188	0,041	0,15
V20 Lunge links	0,004	0,648	0,000	0,93	0,006	0,598

Tabelle 5: Korrelationsanalyse von mittlerer Herzdosis ($D_{\text{mean Herz}}$), MHD und mittlerer LAD-Dosis ($D_{\text{mean LAD}}$) für linksseitige Bestrahlung in freier Atmung, Darstellung des Bestimmtheitsmaßes (R^2) und des Signifikanzniveaus (p) für Analysen mittels Pearson-Korrelation für die mittleren Dosen von Herz und seinen Unterstrukturen, beider Lungen und der V20 der linken Lunge; starke positive Korrelationen ($R^2 > 0,7$) sind hervorgehoben

Die Abbildungen 23-25 zeigen die Streudiagramme ausgewählter Korrelationsanalysen. Die Korrelationskoeffizienten r , das Bestimmtheitsmaß R^2 und das Signifikanzniveau p sind jeweils angegeben.

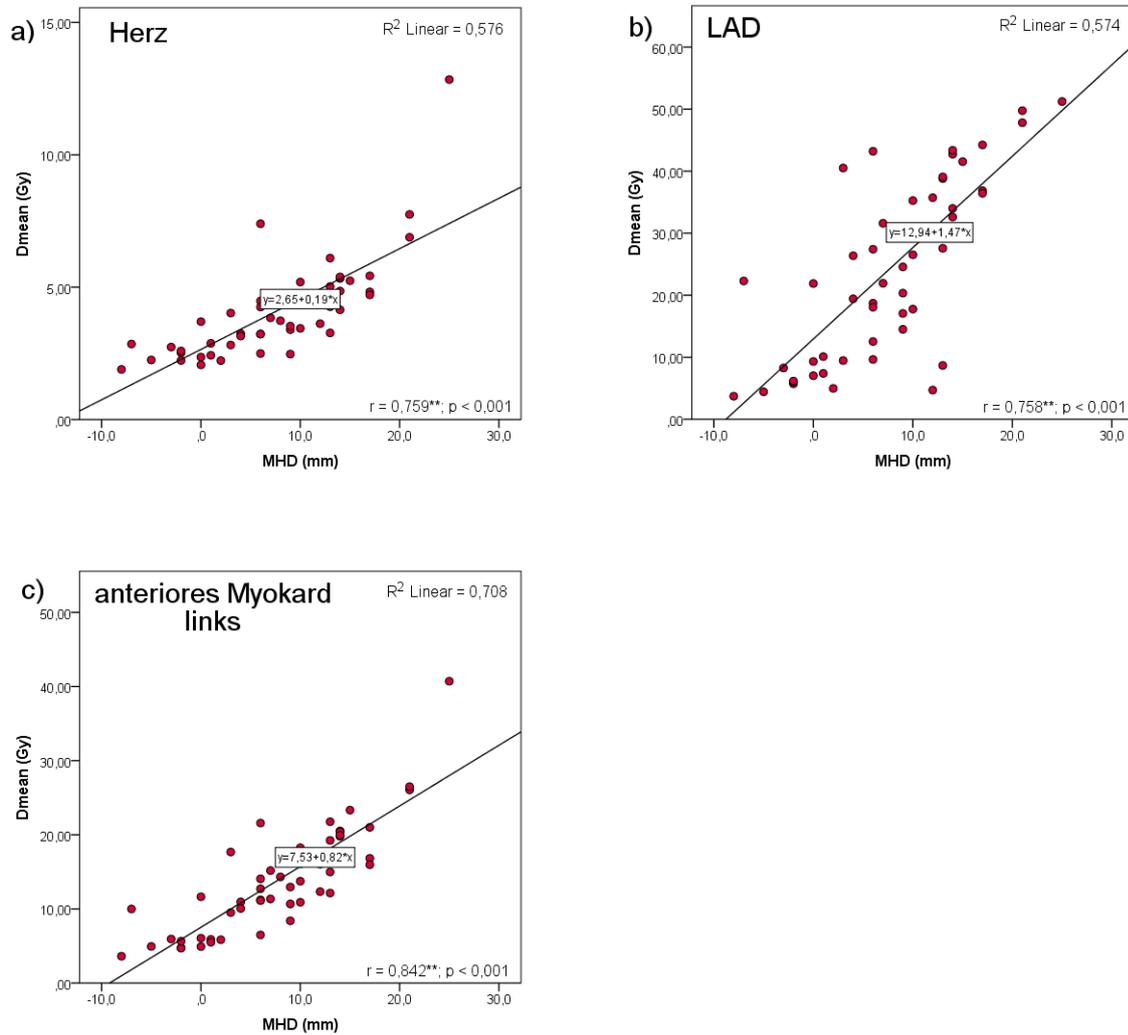


Abbildung 23: Abbildungen zur Korrelationsanalyse zwischen der MHD und der mittleren Dosisexposition a) des Herzens, b) der LAD und c) für das anteriore Myokard links für Patientinnen mit linksseitiger Strahlentherapie in freier Atmung; angegeben sind der Korrelationskoeffizient (r), das Bestimmtheitsmaß (R^2), sowie das Signifikanzniveau (p)

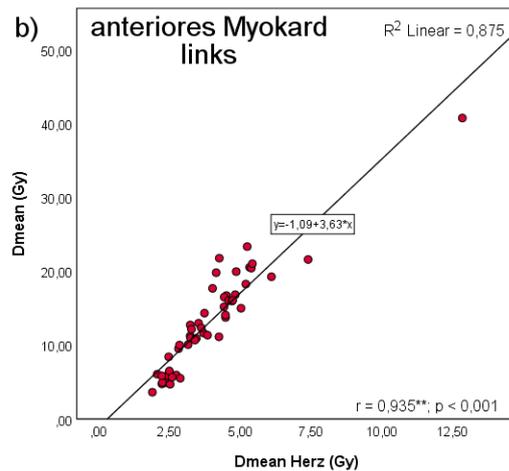
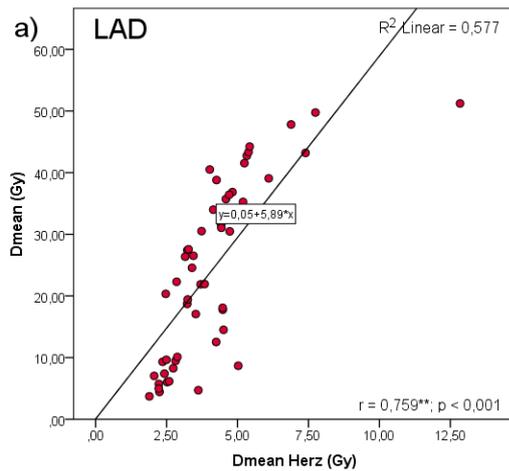


Abbildung 24: Korrelationsanalyse zwischen mittlerer Dosisexposition des Herzens und der mittleren Dosisexposition a) der LAD und b) für das anteriore Myokard links für Patientinnen mit linksseitiger Strahlentherapie in freier Atmung; angegeben sind der Korrelationskoeffizient (r), das Bestimmtheitsmaß (R^2), sowie das Signifikanzniveau (p)

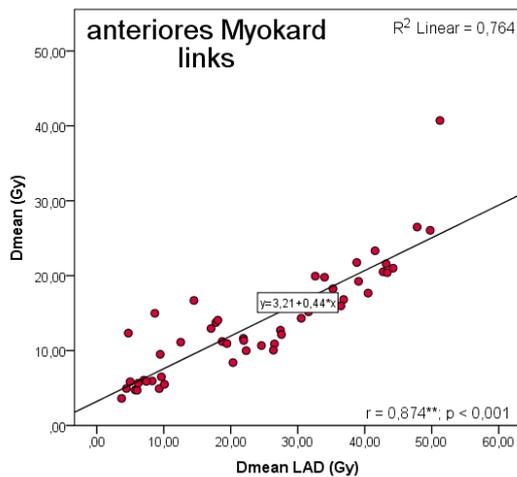


Abbildung 25: Korrelationsanalyse zwischen der mittleren Dosisexposition der LAD und der mittleren Dosisexposition des anterioren Myokards links für Patientinnen mit linksseitiger Strahlentherapie in freier Atmung; angegeben sind der Korrelationskoeffizient (r), das Bestimmtheitsmaß (R^2), sowie das Signifikanzniveau (p)

4.2.3 Adjuvante Strahlentherapie bei linksseitigem Mammakarzinom in DIBH-Technik

Einbezogen in diese Auswertung wurden alle Patientinnen mit linksseitiger Bestrahlung, für die eine Planung in DIBH vorlag (n = 16). Bei 16 von 52 Patientinnen mit linksseitiger Erkrankung war nach Bestrahlungsplanung in freier Atmung eine für zu hoch angesehene Dosis- oder Volumenexposition des Herzens ermittelt worden. Deshalb erfolgte eine zweite Bestrahlungsplanung in „deep inspiration breath hold“ - Technik. Es handelt sich bei dieser Patientengruppe also um ein bereits vorselektioniertes Kollektiv, siehe Tabelle 17 im Anhang. Im Folgenden werden die erhobenen Daten zur Dosisexposition des Herzens und seiner Unterstrukturen sowie beider Lungen dargestellt.

4.2.3.1 Kardiale Dosisexposition

Bei linksseitiger Bestrahlung in DIBH-Technik wurde für die mittlere Herzdosis ein Mittelwert von 2,80 Gy, mit einer Spanne zwischen 1,82 Gy bis 5,67 Gy gemessen. Die mittlere Herzdosis überschritt nur bei einer Patientin (6,25%) 5 Gy. Bei 3 von 16 Patientinnen (18,75%) zeigte sich eine mittlere Herzdosis von > 3 Gy.

Die höchsten mittleren Dosisexpositionen ergaben sich für die LAD mit einem Mittelwert von 13,2 Gy (4,28 bis 41,27 Gy), sowie für das anteriore Myokard links mit einem Mittelwert von 8,75 Gy (3,93 Gy bis 25,14 Gy). In 2 von 16 Fällen (12,5%) lag die mittlere Dosis der LAD über 20 Gy, wobei bei diesen Patientinnen die Dosis auch 40 Gy überschritt (entsprechend Patientin 67 und 68 in Abbildung 30 und 34). Auffällig bei diesen beiden Patientinnen war eine hohe positive MHD (21 und 17 mm) in freier Atmung und eine relativ geringe Reduktion durch das DIBH-Manöver (MHD-Reduktion um -5 bzw. -4 mm). Eine detaillierte Darstellung aller Daten zur Dosisexposition des Herzens und seiner Substrukturen erfolgt in Tabelle 6.

	D _{mean} [Gy]	SD	Min D _{mean} [Gy]	Max D _{mean} [Gy]
Herz	2,8	0,98	1,82	5,67
anteriores Myokard links	8,75	5,42	3,93	25,14
anteriores Myokard rechts	1,82	0,282	1,4	2,34
LAD	13,2	11,69	4,18	41,27
Aortenklappe	1,77	0,381	1,21	2,39
Pulmonalklappe	3,71	0,84	2,43	5,38
Reizleitungssystem	1,73	0,306	1,29	2,25
Vorhof links	1,57	0,368	1,03	2,24
Vorhof rechts	1,27	0,183	0,96	1,65
Ventrikel links	3,25	1,19	1,91	5,68
Ventrikel rechts	2,9	2,1	1,52	10,38
Lunge links	8,46	1,24	6,19	10,6
Lunge rechts	0,907	0,144	0,61	1,13
V20 Lunge links	12,90%	2,48	8,42%	17,73%

Tabelle 6: Dosisexposition bei adjuvanter Strahlentherapie der linken Brust in DIBH-Technik (n=16) für das Herz, seine Unterstrukturen, die LAD, sowie beide Lungen und die V20 Lunge links; angegeben sind jeweils der Mittelwert der mittleren Dosis (D_{mean}), die Standardabweichung (SD), die minimale mittlere (Min D_{mean}) und die maximale mittlere Dosis (Max D_{mean})

4.2.3.2 Pulmonale Dosisexposition

Bei linksseitiger Bestrahlung in DIBH-Technik errechnete sich ein Mittelwert für die mittlere Dosisexposition der linken Lunge von 8,46 Gy, von minimal 6,19 Gy bis maximal 10,60 Gy. Für die mittlere Lungendosis rechts wurde ein Mittelwert von 0,91 Gy ermittelt, mit einem Minimum von 0,61 Gy bis zu einem Maximum von 1,13 Gy.

Für linksseitig in DIBH-Technik bestrahlte Patientinnen betrug die V20 der linken Lunge im Mittel 12,90%, bei minimal 8,42% bis maximal 17,73%, siehe Tabelle 6. Eine Dosisexposition der kontralateralen rechten Lunge mit 20 Gy lag nicht vor.

4.2.3.3 Maximum heart distance (MHD)

Bei linksseitiger Bestrahlung in DIBH-Technik betrug die mittlere MHD +2,19 mm, mit einer Spanne von minimal -16 mm und maximal +16 mm. In Abbildung 26 sind die individuellen MHD-Werte aller Patientinnen in DIBH-Technik aufgetragen.

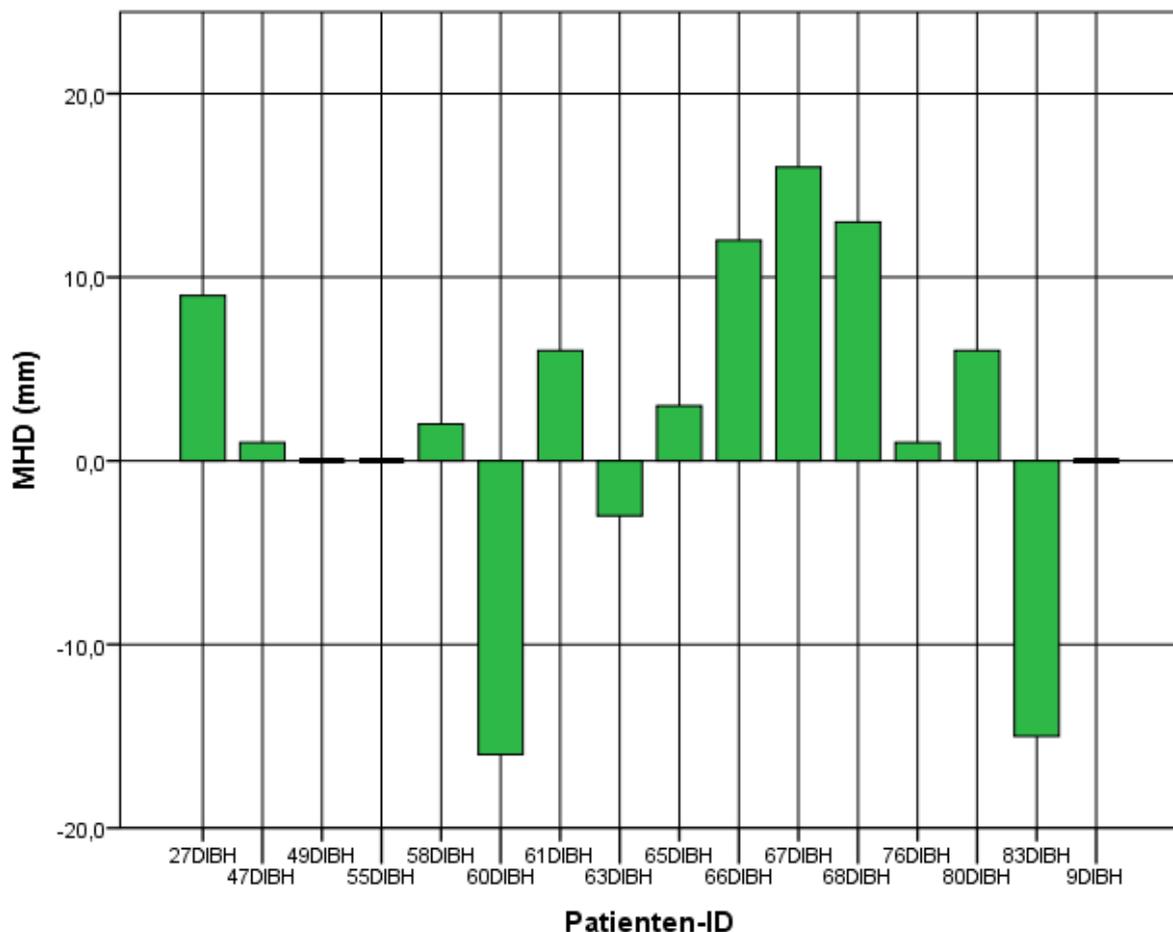


Abbildung 26: Individuelle maximum heart distance (MHD) für Patientinnen mit linksseitiger Bestrahlung in DIBH-Technik (n=16)

4.3 Vergleich der Dosisexposition zwischen rechtsseitiger und linksseitiger Strahlentherapie in freier Atmung

Im Folgenden sollen die Dosisexpositionen für das Herz und seine Unterstrukturen, sowie beide Lungen zwischen der rechtsseitigen und der linksseitigen Strahlentherapie in freier Atmung verglichen werden.

4.3.1 Kardiale Dosisexposition

Bei linksseitiger Bestrahlung bestanden für das Herz und die untersuchten Substrukturen signifikant höhere mittlere Dosisexpositionen im Vergleich zur rechtsseitigen Bestrahlung, mit Ausnahme des anterioren Myokard rechts und des rechten Vorhofes. Hier ergaben sich durch die rechtsseitige Bestrahlung signifikant höhere mittlere Dosiswerte. Für die Aortenklappe bestand kein Unterschied hinsichtlich der mittleren Dosisexposition zwischen rechts- und linksseitiger Behandlung, siehe Tabelle 7.

Bestrahlte Brust	links	rechts		
	D_{mean} [Gy]	D_{mean} [Gy]	Differenz (Gy)	p
Herz	4,11	1,65	2,46	< 0,001*
anteriores Myokard links	13,79	1,51	12,28	< 0,001*
anteriores Myokard rechts	2,33	2,89	-0,56	0,002*
Aortenklappe	2,08	2,13	-0,05	0,925
Pulmonalklappe	4,82	1,84	2,98	< 0,001*
Reizleitungssystem	2,37	1,58	0,79	< 0,001*
Vorhof links	1,78	1,45	0,33	0,001*
Vorhof rechts	1,59	2,34	-0,75	< 0,001*
Ventrikel links	5,09	1,2	3,89	< 0,001*
Ventrikel rechts	4,46	1,62	2,84	< 0,001*
Lunge links	7,39	0,9	6,49	< 0,001*
Lunge rechts	1,01	8,79	-7,78	< 0,001*
Lunge ipsilateral	7,39	8,79	1,4	< 0,001*
Lunge kontralateral	1,01	0,9	-0,11	0,003*
V20 ipsilateral	10,45%	13,76%	-3,31	< 0,001*
MHD [mm]	7,65	-19,2	26,85	< 0,001*

Tabelle 7: Vergleich der mittleren Dosisexposition für das Herz, seine Unterstrukturen und beide Lungen sowie der V20 der bestrahlten Seite und der MHD bei linksseitiger gegenüber rechtsseitiger Bestrahlung in freier Atmung; angegeben sind jeweils der Mittelwert der mittleren Dosis (D_{mean}), die Differenz sowie das Signifikanzniveau (p), signifikante Unterschiede sind hervorgehoben

4.3.2 Pulmonale Dosisexposition

Der Vergleich der mittleren Dosis der ipsilateralen Lunge (der Bestrahlungsseite) zeigte mit 8,79 Gy eine signifikant höhere Exposition bei rechtsseitiger Bestrahlung gegenüber linksseitiger mit 7,39 Gy ($p < 0,001$). Die Dosisexposition der kontralateralen Lunge war dagegen bei linksseitiger Bestrahlung mit 1,01 Gy signifikant höher ($p = 0,003$) als bei rechtsseitiger Bestrahlung mit 0,9 Gy.

Die V20 der ipsilateralen Lunge war bei rechtsseitiger Strahlentherapie mit 13,76% signifikant höher ($p < 0,001$) als bei linksseitiger Behandlung mit 10,45%, siehe Tabelle 7.

4.3.3 Maximum heart distance

Für die rechtsseitige Strahlentherapie waren signifikant geringere mittlere MHD-Werte messbar als für die linksseitige Behandlung in freier Atmung. Bei rechtsseitiger Behandlung lagen alle MHD-Werte im negativen Bereich, bei linksseitiger mit großer Schwankungsbreite zwischen -8 mm und +25 mm, siehe Tabelle 7.

4.4 Vergleich der Dosisexposition bei linksseitiger Strahlentherapie in Abhängigkeit von der MHD oder der Bestrahlungstechnik

4.4.1 Vergleich der Dosisexposition bei linksseitiger Strahlentherapie in freier Atmung nach MHD

Für die folgende Untersuchung wurden alle Daten der linksseitig in freier Atmung bestrahlten Patientinnen herangezogen. Nach den gemessenen MHD-Werten erfolgte die Bildung von 2 Gruppen: $MHD \leq 0$ mm und $MHD > 0$ mm. Der Trennwert MHD gleich 0 wurde gewählt, da dieser bereits anhand der ersten Planungs-CT-Untersuchung vom erfahrenen Strahlentherapeuten gut beurteilt werden kann.

Es sollte geprüft werden, ob eine solche Gruppeneinteilung Rückschlüsse auf zu erwartende Dosisunterschiede für das Herz und seine Unterstrukturen zulässt und somit bereits anhand der initialen CT-Untersuchung eine Aussage über die zu erwartende Herzexposition und einen möglichen Nutzen einer 2. CT-Untersuchung in DIBH-Technik ermöglicht.

Von den insgesamt 52 linksseitig behandelten Patientinnen in freier Atmung hatten 10 eine $MHD \leq 0$ mm (-8 bis 0 mm) und 42 eine $MHD > 0$ mm (1 – 25 mm).

4.4.1.1 Kardiale Dosisexposition

Für die Gruppe MHD > 0 zeigte die statistische Analyse der mittleren Dosisbelastung signifikant höhere Dosiswerte für das Herz und alle Substrukturen, bis auf die Aortenklappe und die Vorhöfe. Dies betraf insbesondere die Dosisexposition des anterioren Myokards links und der LAD, siehe Tabelle 8.

	MHD > 0 (n=42)		MHD ≤ 0 (n=10)		Differenz (Gy)	p
	D _{mean} [Gy]	SD	D _{mean} [Gy]	SD		
Herz	4,48	1,83	2,52	0,51	-1,96	< 0,001*
anteriores Myokard links	15,59	6,62	6,22	2,55	-9,37	< 0,001*
anteriores Myokard rechts	2,4	0,616	2,05	0,491	-0,35	< 0,001*
LAD	27,73	13,23	9,49	6,84	-18,24	< 0,001*
Aortenklappe	2,11	0,534	1,92	0,538	-0,19	0,307
Pulmonalklappe	5,07	3,23	3,78	1,2	-1,29	0,048*
Reizleitungssystem	2,5	0,979	1,82	0,371	-0,68	0,027*
Vorhof links	1,83	0,441	1,58	0,312	-0,25	0,063
Vorhof rechts	1,65	0,458	1,34	0,262	-0,31	0,06
Ventrikel links	5,61	2,26	2,88	0,596	-2,73	< 0,001*
Ventrikel rechts	4,93	3,76	2,52	0,614	-2,41	0,001*
Lunge links	7,3	1,5	7,76	2,15	0,46	0,434
Lunge rechts	1,02	0,143	0,945	0,207	-0,075	0,109
V20 Lunge links	10,17%	3,05	11,65%	4,16	0,0148	0,206

Tabelle 8: Vergleich der Dosisexposition für das Herz, seine Unterstrukturen, beide Lungen und die V20 Lunge links zwischen Patienten mit MHD > 0 (n=42) gegenüber MHD ≤ 0 (n=10) für linksseitige Bestrahlung in freier Atmung; angegeben sind jeweils der Mittelwert der mittleren Dosis (D_{mean}), die Standardabweichung (SD), die Differenz, sowie das Signifikanzniveau (p), signifikante Unterschiede sind hervorgehoben

4.4.1.2 Pulmonale Dosisexposition

Für die Dosisexposition beider Lungen sowie die V20 ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, siehe Tabelle 8.

4.4.2 Individueller Vergleich zwischen Planung in freier Atmung und DIBH-Technik

Für die folgende Untersuchung wurden die Daten der linksseitig bestrahlten Patientinnen mit jeweils zwei CT-Planungen, sowohl in freier Atmung als auch DIBH-Technik (n = 16), herangezogen.

Es sollte überprüft werden, ob durch die Änderung der Behandlungstechnik Unterschiede in der Exposition des Herzens und seiner Unterstrukturen, oder in der Lungenexposition resultierten und ob es durch das Inspirationsmanöver zu Veränderungen der MHD kam.

4.4.2.1 Kardiale Dosisexposition

Detaillierte Angaben zur Veränderung der Dosisexposition der kardialen Strukturen zwischen Bestrahlung in freier Atmung und DIBH-Technik sind in Tabelle 9 dargestellt.

	freie Atmung	DIBH		
	D _{mean} (Gy)	D _{mean} (Gy)	Differenz (Gy)	p
Herz	5,39	2,8	-2,59	< 0,001*
anteriores Myokard links	18,76	8,75	-10,01	< 0,001*
anteriores Myokard rechts	2,64	1,82	-0,83	<0,001*
LAD	33,9	13,2	-20,7	< 0,001*
Aortenklappe	2,41	1,77	-0,64	0,001*
Pulmonalklappe	6,25	3,71	-2,53	< 0,001*
Reizleitungssystem	2,92	1,73	-1,19	0,001*
Vorhof links	1,79	1,57	-0,22	0,052
Vorhof rechts	1,86	1,27	-0,59	< 0,001*
Ventrikel links	6,86	3,25	-3,61	< 0,001*
Ventrikel rechts	6,28	2,9	-3,38	< 0,001*
Lunge links	7,57	8,46	+0,89	0,058
Lunge rechts	1,04	0,91	-0,13	0,005*
V20 Lunge links	10,12%	12,90%	+2,78%	0,017*
MHD (mm)	12,63	2,19	-10,44	< 0,001*

Tabelle 9: Vergleich der Dosisexposition für das Herz, seine Unterstrukturen, beide Lungen und die V20 der linken Lunge, sowie die MHD im Vergleich zwischen freier Atmung und DIBH-Technik (n=16); angegeben sind jeweils die Mittelwerte der mittleren Dosis (D_{mean}), die Differenz sowie das Signifikanzniveau (p), signifikante Unterschiede sind hervorgehoben

Für die Bestrahlungssituation in freier Atmung ergab sich für die mittlere Herzdosis ein Mittelwert von 5,39 Gy, mit einer Spanne von 2,47 bis 12,84 Gy. In DIBH-Technik errechnete sich ein Mittelwert von 2,80 Gy, mit einer Spanne zwischen 1,82 Gy und 5,67 Gy. Durch die DIBH-Technik kam es im Mittel zu einer hochsignifikanten Verringerung ($p < 0,001$) der mittleren Herzdosis um 2,59 Gy (entsprechend - 48 %) mit einer maximalen Verringerung von -9,86 Gy und einer minimalen Verringerung von -0,38 Gy. Die Dosisänderung für jede einzelne Patientin ist in Abbildung 27 dargestellt.

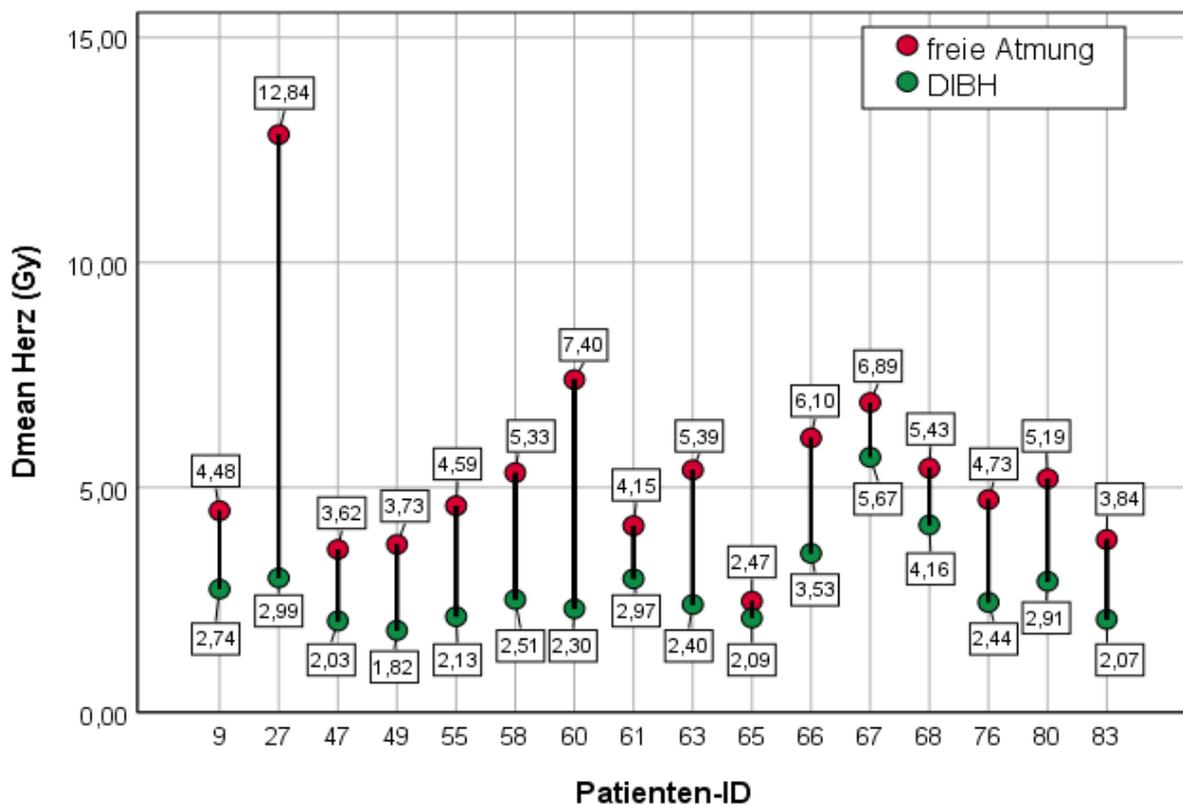


Abbildung 27: Vergleichende Darstellung der individuellen mittleren Herzdosis (D_{mean} Herz) für 16 Patientinnen mit linksseitiger Bestrahlung in freier Atmung (rot) und in DIBH-Technik (grün)

In freier Atmung ergab sich für das anteriore Myokard links im Mittel eine mittlere Dosis von 18,76 Gy, mit einer Spanne zwischen 8,40 Gy und 40,71 Gy. In DIBH-Technik war die mittlere Dosis 8,75 Gy, mit einer Spanne zwischen 3,93 und 25,14 Gy. Es zeigte sich auch hier eine hochsignifikante Verringerung der Dosis ($p < 0,001$) um im Mittel -10,01 Gy, entsprechend -53 %, mit einer maximalen Verringerung von -32,11 Gy und einer minimalen von -1,11 Gy. Abbildung 28 zeigt die Messwertänderung für jede Patientin durch DIBH-Technik im Vergleich zur Planung in freier Atmung.

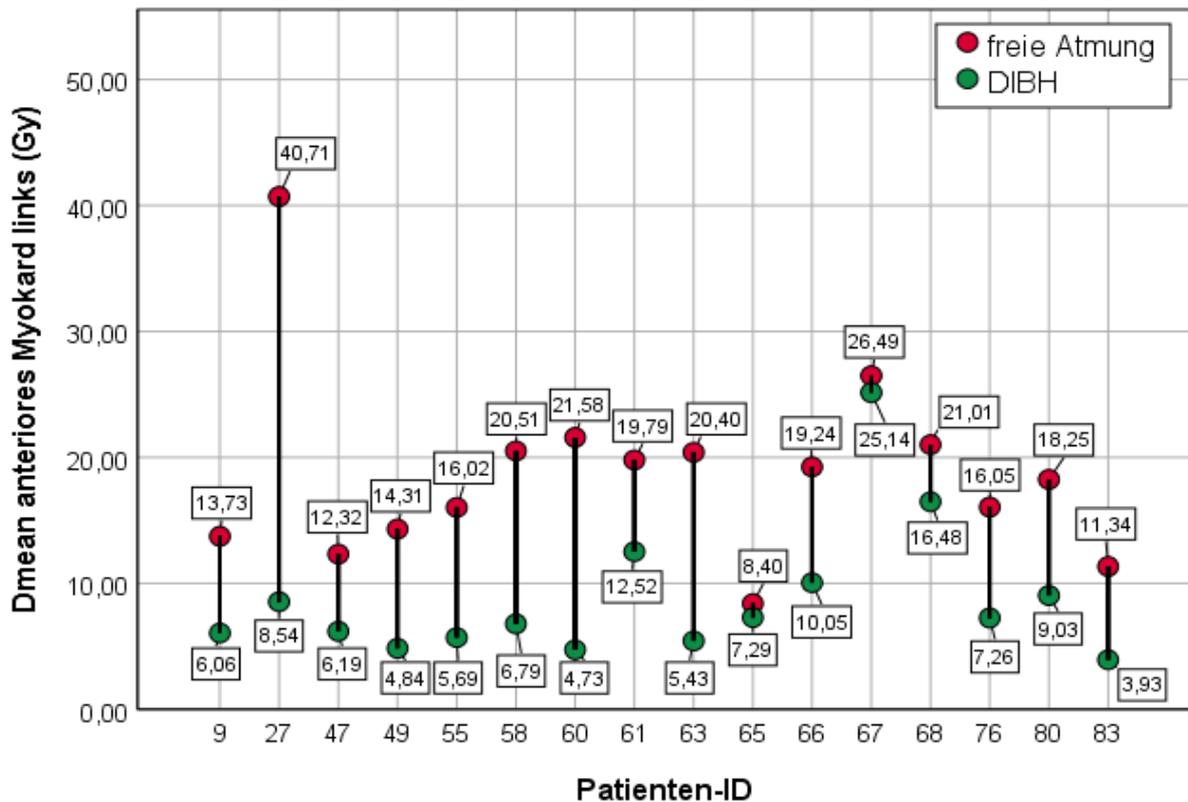


Abbildung 28: Vergleichende Darstellung der individuellen mittleren Dosis für das anteriore Myokard links für 16 Patientinnen mit linksseitiger Bestrahlung in freier Atmung (rot) und in DIBH-Technik (grün)

Bei Bestrahlung in freier Atmung wurde für die mittlere Dosis des anterioren Myokards rechts ein Mittelwert von 2,64 Gy, von minimal 1,41 Gy bis maximal 4,25 Gy errechnet. In DIBH-Technik errechnete sich ein Mittelwert von 1,82 Gy, mit einer Spanne zwischen 1,40 Gy und 2,34 Gy. Durch die DIBH ergab sich somit eine hochsignifikante mittlere Dosisverringerng von -0,82 Gy ($p < 0,001$), entsprechend -31 %. Es konnte eine maximale Änderung um -2,51 Gy und eine minimale Änderung von +0,02 Gy errechnet werden. Die Änderung für jede einzelne Patientin ist in Abbildung 29 dargestellt.

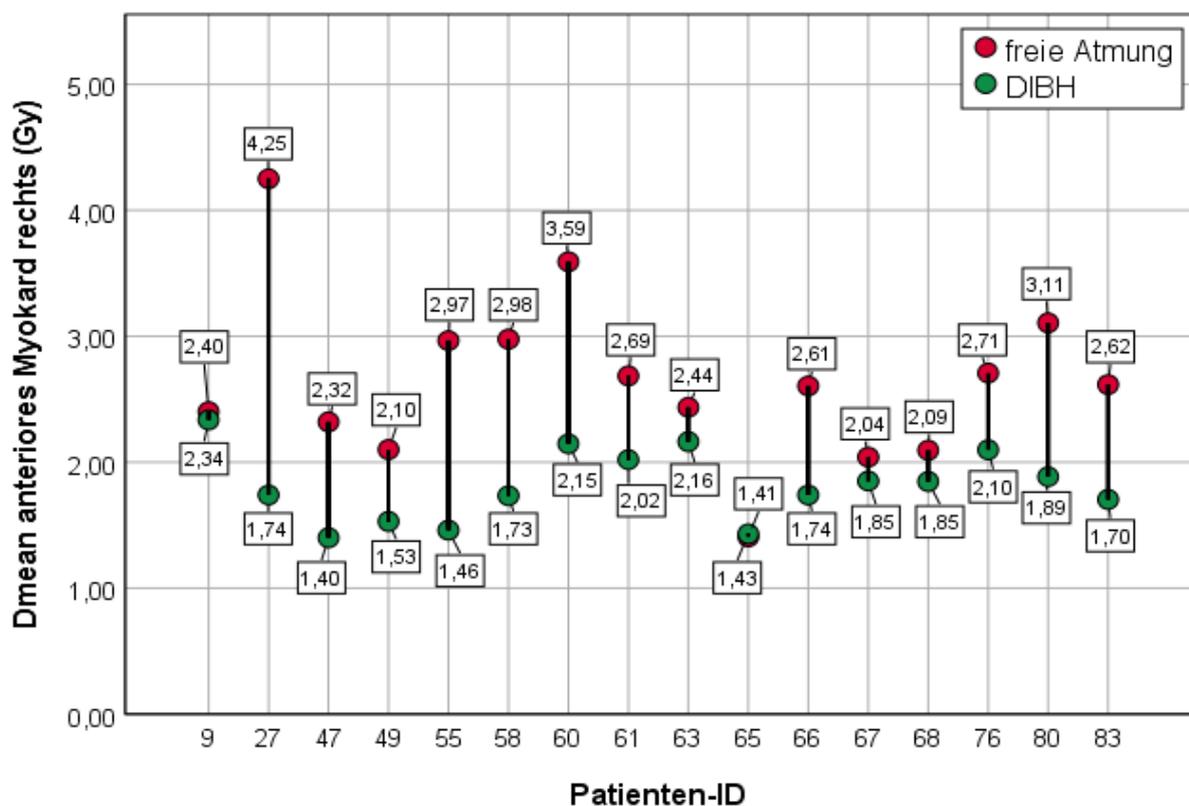


Abbildung 29: Vergleichende Darstellung der individuellen mittleren Dosis für das anteriore Myokard rechts für 16 Patientinnen mit linksseitiger Bestrahlung in freier Atmung (rot) und in DIBH-Technik (grün)

Für die Bestrahlungssituation in freier Atmung lag der Mittelwert der mittleren LAD-Dosis bei 33,90 Gy, mit minimal 4,70 Gy bis maximal 51,22 Gy. Für die DIBH-Technik wurde ein Mittelwert von 13,20 Gy ermittelt, mit einer Spanne von 4,18 bis 41,27 Gy. Durch die DIBH-Technik kam es für die LAD zu einer hochsignifikanten Verringerung der mittleren Dosis von -20,7 Gy ($p < 0,001$), entsprechend -61 %, Die maximale Verringerung betrug -38,22 Gy, die minimale Verringerung -0,11 Gy. In Abbildung 30 sind die Dosisänderungen für die LAD-Exposition für jede Patientin dargestellt.

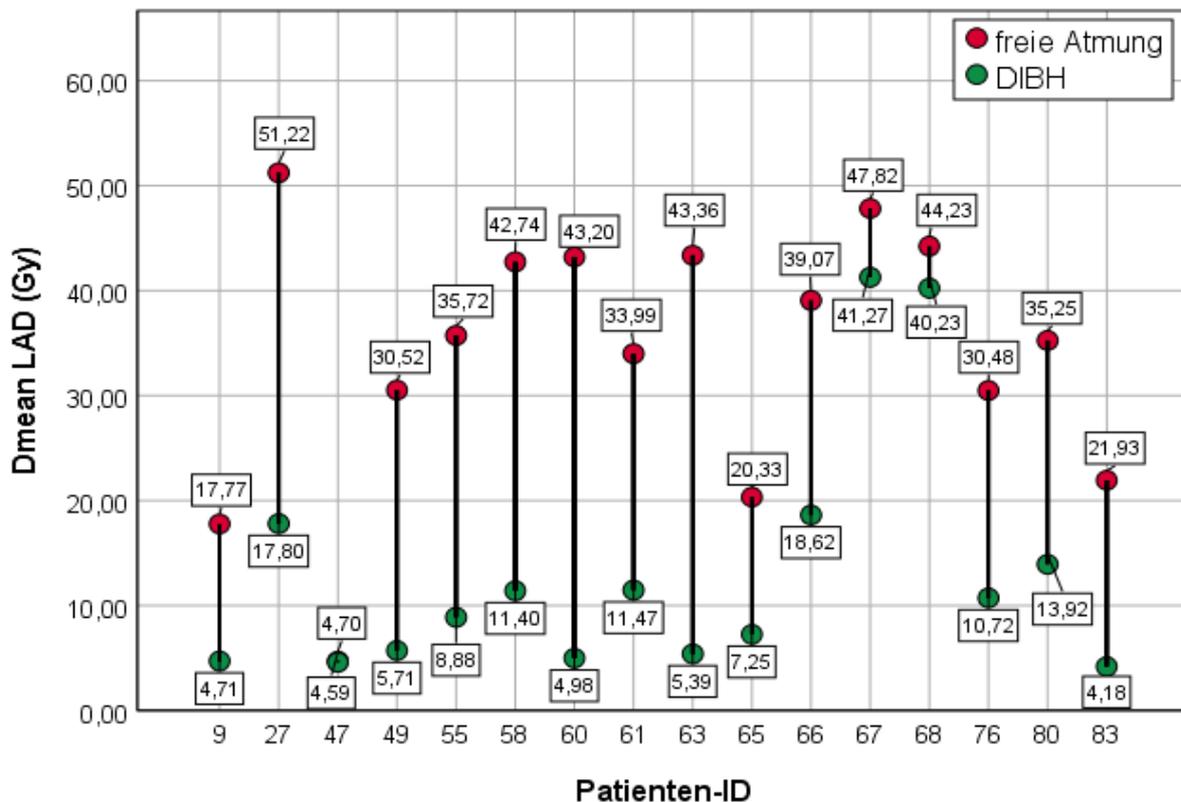


Abbildung 30: Vergleichende Darstellung der individuellen mittleren Dosis für die LAD für 16 Patientinnen mit linksseitiger Bestrahlung in freier Atmung (rot) und in DIBH-Technik (grün)

Für die Bestrahlung in freier Atmung errechnete sich ein Mittelwert für die mittlere Dosis der Aortenklappe von 2,41 Gy, von minimal 1,25 Gy bis maximal 3,24 Gy. Für die DIBH-Situation ergab sich eine mittlere Exposition von 1,77 Gy, mit Werten zwischen minimal 1,21 Gy bis maximal 2,39 Gy. Durch die DIBH-Technik kam es zu einer signifikanten Verringerung der mittleren Dosis von -0,64 Gy ($p = 0,001$), entsprechend -27 %, bei einer maximalen Änderung von -1,88 Gy bis zu einer minimalen Änderung von +0,24 Gy.

Bei Bestrahlung in freier Atmung zeigte sich für die mittlere Dosis der Pulmonalklappe ein Mittelwert von 6,25 Gy mit einer Spanne zwischen 2,50 Gy und 23,56 Gy. In DIBH-Technik verringerte sich die mittlere Dosis auf 3,77 Gy, mit einer Spanne zwischen 2,43 und 5,38 Gy. Es errechnete sich eine signifikante mittlere Verringerung der Dosisexposition um -2,53 Gy ($p = 0,001$), entsprechend -41 %. Die maximale Verringerung lag bei -19,93 Gy, die minimale bei +0,09 Gy.

Für die Bestrahlung in freier Atmung betrug die mittlere Dosis für das Reizleitungssystem im Mittel 2,92 Gy mit minimal 1,58 Gy bis maximal 6,63 Gy. In DIBH-Technik wurde eine mittlere Dosis von 1,73 Gy berechnet bei Werten zwischen 1,29 Gy und 2,25 Gy. Durch die DIBH-Technik ergab sich eine signifikante Verringerung der mittleren Dosis um -1,19 Gy ($p = 0,001$), entsprechend -41 %, mit einer minimalen Verringerung von -4,91 Gy bis zu einer maximalen Verringerung von $\pm 0,0$ Gy.

Bei Bestrahlung in freier Atmung wurde für die mittlere Dosis des linken Vorhofes ein Mittelwert von 1,79 Gy mit einer Spanne zwischen 1,11 Gy und 2,80 Gy berechnet. In DIBH-Technik errechnete sich ein Mittelwert von 1,57 Gy mit einem Minimum von 1,03 Gy bis zu einem Maximum von 2,24 Gy. Es konnte durch die DIBH eine nicht signifikante Dosisänderung von -0,22 Gy ($p = 0,052$), entsprechend -12 %, festgestellt werden. Die maximale Änderung betrug -1,10 Gy, die minimale Änderung 0,59 Gy.

Für die Bestrahlung in freier Atmung betrug der Mittelwert der mittleren Dosis für den rechten Vorhof 1,86 Gy mit minimal 1,05 Gy bis maximal 2,60 Gy. Nach DIBH-Manöver wurde eine mittlere Dosis von 1,27 Gy, mit einem Minimum von 0,96 Gy bis zu einem Maximum 1,65 Gy errechnet. Durch die DIBH kam es zu einer hochsignifikanten Verringerung der Dosisexposition um -0,59 Gy ($p < 0,001$), entsprechend -32 %. Die maximale Dosisänderung wurde mit 1,14 Gy, die minimale mit 0,0 Gy berechnet.

Bei Bestrahlung in freier Atmung wurde ein Mittelwert für die mittlere Dosis des linken Ventrikels von 6,86 Gy berechnet bei minimal 3,62 Gy und maximal 13,95 Gy. In DIBH-Technik ergab sich eine mittlere Dosis von 3,25 Gy, mit Werten zwischen 1,91 und 5,68 Gy. Durch die DIBH-Technik ergab sich eine hochsignifikante Dosisreduktion von -3,61 Gy ($p < 0,001$), entsprechend -53 %. Die maximale Dosisreduktion betrug -10,0 Gy, die minimale Reduktion -0,61 Gy.

Bei Bestrahlungssituation in freier Atmung betrug der Mittelwert der mittleren Dosis im rechten Ventrikel 6,28 Gy, mit einer Spanne zwischen 2,21 Gy und 23,89 Gy. In DIBH-Technik betrug die mittlere Dosis 2,90 Gy, mit Werten zwischen 1,52 Gy und 10,38 Gy. Durch die DIBH-Technik verringerte sich die mittlere Dosis hochsignifikant um -3,38 Gy ($p < 0,001$), entsprechend -54 % bei einer maximalen Änderung von -21,20 Gy bis zu einer minimalen Änderung von -0,31 Gy.

4.4.2.2 Pulmonale Dosisexposition

Bei Bestrahlung in freier Atmung bestand ein Mittelwert der mittleren Dosisexposition der linken Lunge mit 7,57 Gy mit einer Spanne zwischen 5,41 und 11,22 Gy. In DIBH-Technik wurde eine mittlere Exposition von 8,46 Gy errechnet, bei minimal 6,19 bis maximal 10,60 Gy. Durch die DIBH-Technik kam es zu einer nicht signifikanten Erhöhung der mittleren Dosis für die linke Lunge von +0,89 Gy ($p = 0,058$), entsprechend +12 %. Es zeigten sich Änderungen zwischen einer Verringerung um -2,24 Gy bis zu einer Erhöhung um +3,48 Gy. Die Veränderungen der mittleren Lungendosis für die individuelle Patientin sind in Abbildung 31 dargestellt.

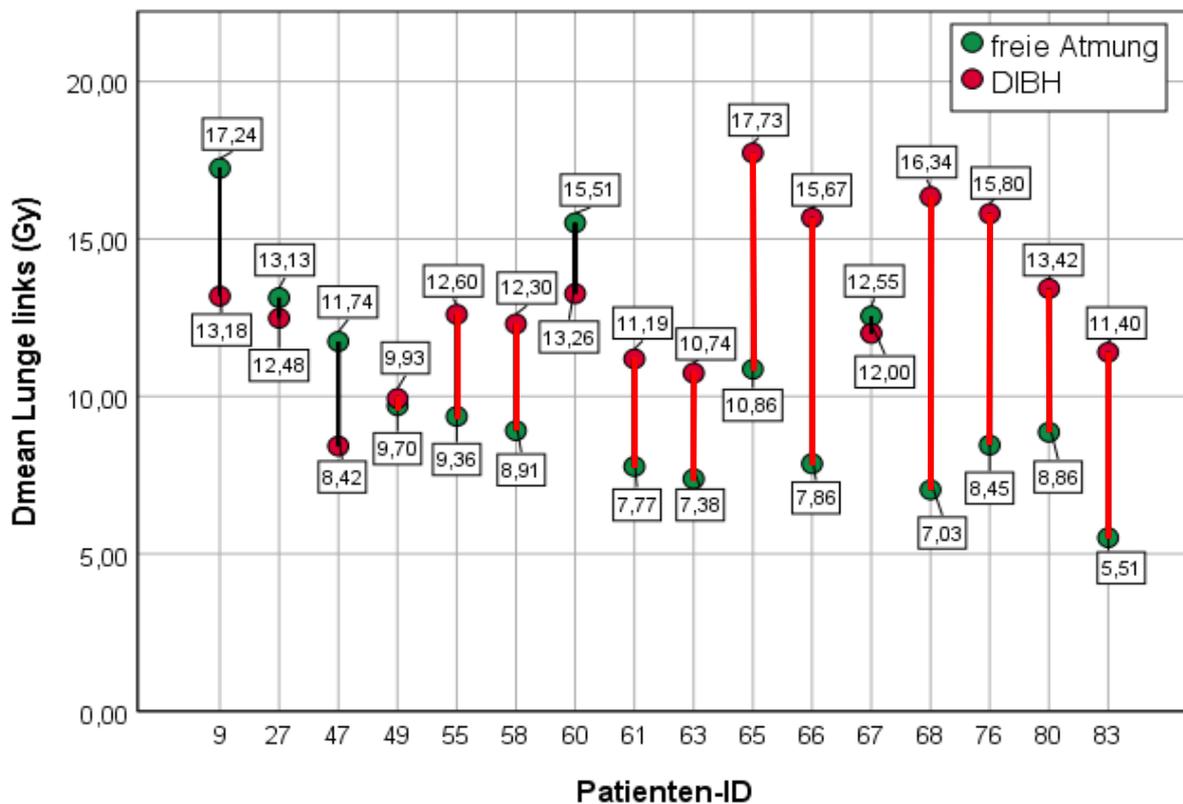


Abbildung 31: Vergleichende Darstellung der individuellen mittleren Dosis der linken Lunge für 16 Patientinnen mit linksseitiger Bestrahlung in freier Atmung (rot) und in DIBH-Technik (grün); rote Balken bedeuten höhere Dosis in DIBH

Bei Bestrahlung in freier Atmung wurde für die rechte Lunge ein Mittelwert der mittleren Dosis von 1,04 Gy mit einer Spanne zwischen 0,82 Gy und 1,33 Gy ermittelt. Bei Bestrahlung in DIBH-Technik konnte eine mittlere Dosis von 0,91 Gy bei minimal 0,61 Gy bis maximal 1,13 Gy errechnet werden. Durch die DIBH-Technik ergab sich somit eine signifikante Reduktion für die mittlere Lungendosis rechts um -0,13 Gy ($p = 0,005$), entsprechend - 12,5 %, bei einer maximalen Reduktion von -0,45 bis zu einer minimalen Reduktion von -0,15 Gy.

Für die Bestrahlungssituation in freier Atmung wurde die mittlere V20 der linken Lunge mit 10,12% berechnet mit einer Spanne zwischen 5,51% und 17,24%. In DIBH-Technik betrug die

V20 12,90% von minimal 8,42% bis maximal 17,73%. Durch die DIBH-Technik ergab sich somit eine signifikant höhere V20 ($p = 0,017$), entsprechend + 27 %. Die mittlere Zunahme der V20 betrug 2,78%. Es zeigten sich Änderungen zwischen einer Verringerung um 4,06% bis zu einer Erhöhung um 9,31%. Die Änderungen der V20 für die individuelle Patientin sind in Abbildung 32 gezeigt.

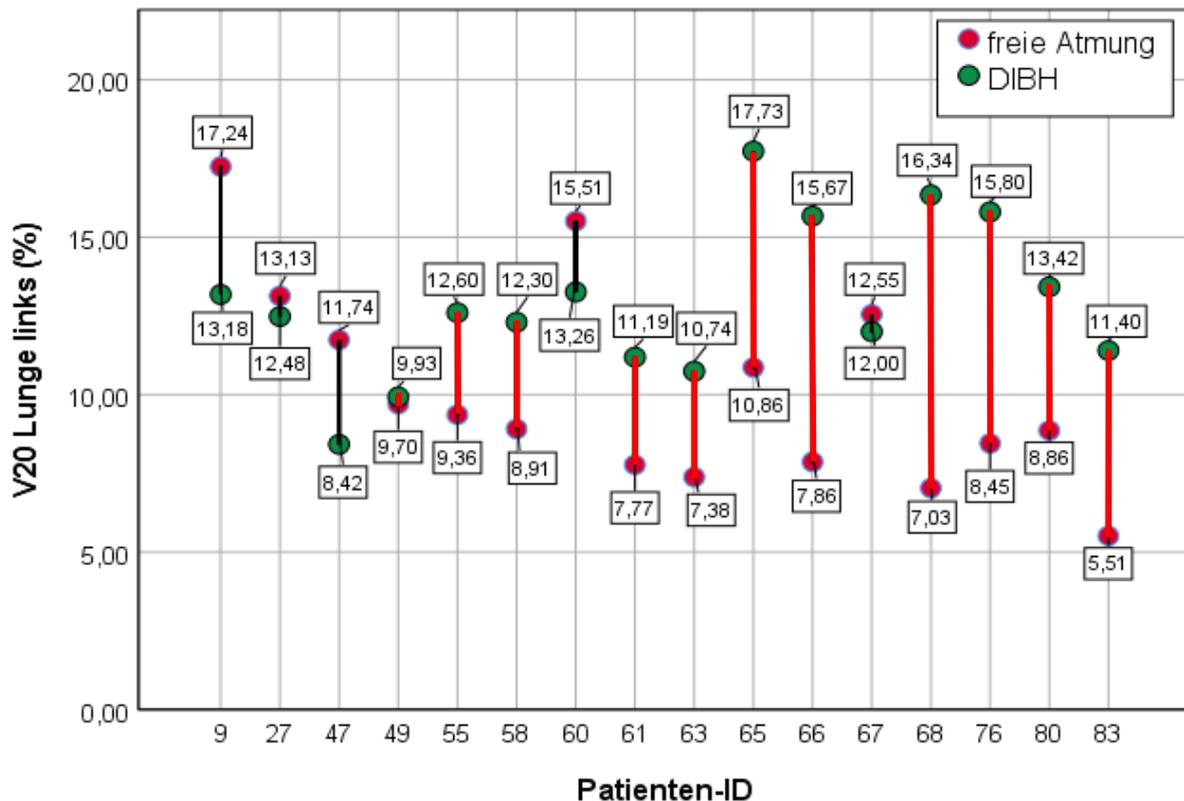


Abbildung 32: Vergleichende Darstellung der individuellen mittleren V20 der linken Lunge für 16 Patientinnen mit linksseitiger Bestrahlung in freier Atmung (rot) und in DIBH-Technik (grün); rote Balken bedeuten höhere V20 in DIBH

4.4.2.3 Maximum heart distance

Die mittlere MHD in freier Atmung betrug +12,63 mm mit einer Spanne zwischen +6 mm und +25 mm. In DIBH-Technik wurde ein Mittelwert + 2,19 mm gemessen mit Werten zwischen minimal -16 mm und maximal +16 mm. Durch die DIBH-Technik verringerten sich die MHD-Werte aller Patientinnen. Im Mittel ergab sich eine hochsignifikante Verringerung um -10,44 mm ($p < 0,001$), entsprechend -82,7%. Die maximale Änderung betrug -22 mm, die minimale Änderung -1 mm. Abbildung 33 zeigt die Messung der MHD für eine individuelle Patientin in freier Atmung und DIBH-Technik, in Abbildung 34 sind die MHD-Veränderungen für alle Patientinnen dargestellt.

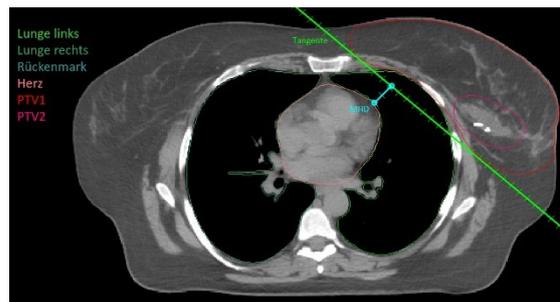
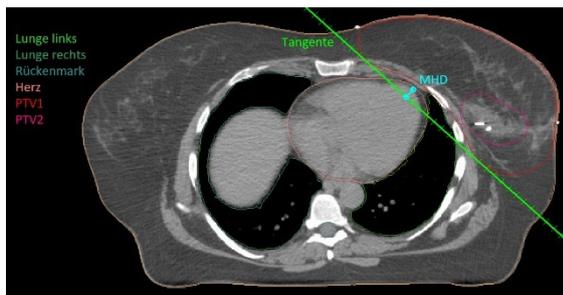


Abbildung 33: Vergleich der Messung der MHD auf Höhe des clipmarkierten Boostvolumens bei einer Patientin in freier Atmung (links) und in DIBH (rechts).

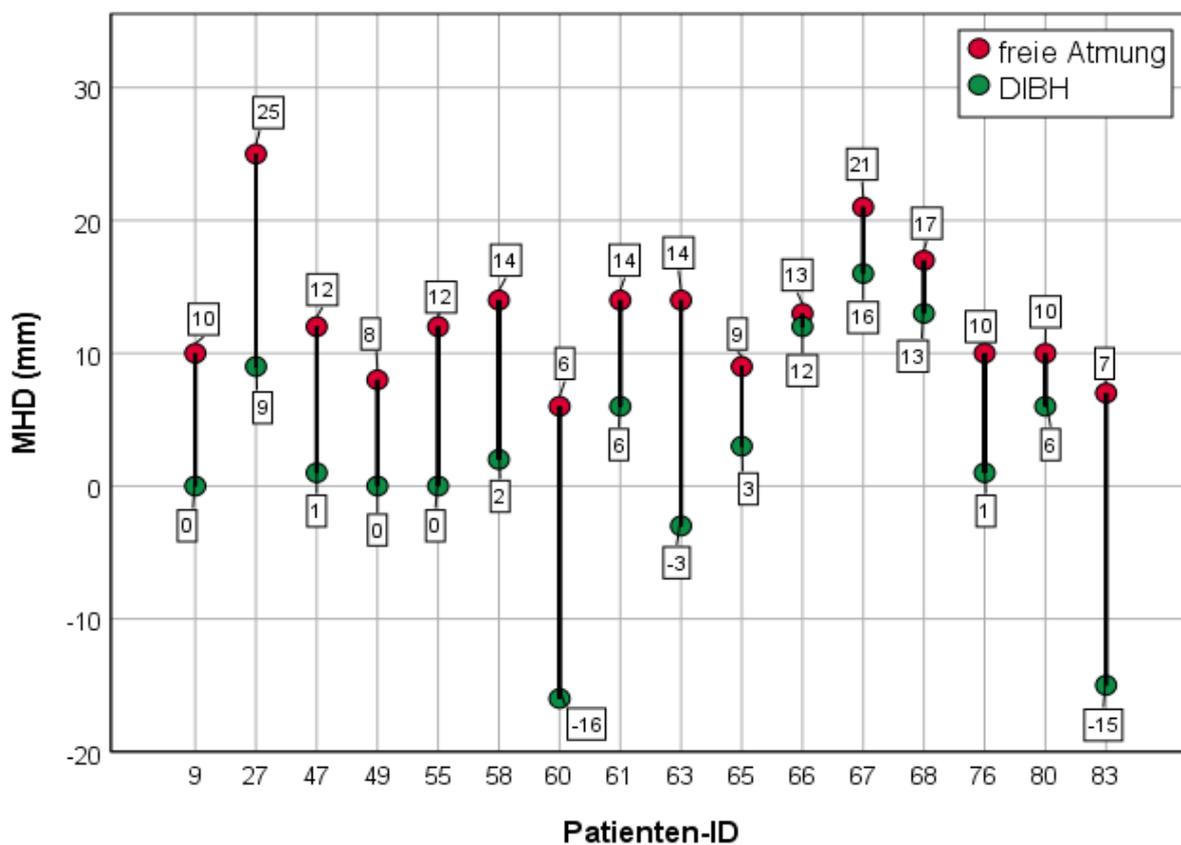


Abbildung 34: Vergleichende Darstellung der individuellen MHD für 16 Patientinnen mit linksseitiger Bestrahlung in freier Atmung (rot) und in DIBH-Technik (grün)

4.4.2.4 Korrelationsanalysen

Um zu ermitteln, ob durch die Bestimmung der Dosisexposition einer Struktur, z.B. des in der Routine häufig konturierten Herzens, eine Aussage über die zu erwartende Dosis in Herzunterstrukturen möglich ist, wurden Korrelationsanalysen nach Pearson, sowohl für die Situation in freier Atmung als auch in DIBH-Technik, durchgeführt. Außerdem erfolgte eine Testung, ob anhand der MHD Vorhersagen für die Exposition des Herzens oder seiner Unterstrukturen möglich waren.

Die MHD korrelierte in beiden Techniken mäßig mit der mittleren Herzdosis ($R^2 = 0,485$ bzw. $0,515$), sowie mit der Dosis des anterioren Myokards links ($R^2 = 0,678$ bzw. $0,564$).

Es zeigte sich insbesondere eine starke positive Korrelation für Bestrahlung in freier Atmung und DIBH-Technik zwischen den mittleren Dosen von Herz und anteriorem Myokard links ($R^2 = 0,909$ bzw. $0,915$) sowie dem linken Ventrikel ($R^2 = 0,941$ bzw. $0,845$). Zwischen mittlerer Herz- und LAD-Dosis bestand für die DIBH-Situation eine starke ($R^2 = 0,858$), für die freie Atmung nur eine mäßige Korrelation ($R^2 = 0,472$).

Die Abbildungen 35-40 zeigen die Streudiagramme der einzelnen Vergleiche. Die Korrelationskoeffizienten und das Signifikanzniveau, sowie das Bestimmtheitsmaß R^2 sind jeweils abgebildet. In den Tabellen 10 und 11 sind außerdem die Bestimmtheitsmaße und Signifikanzniveaus aller berechneten Korrelationen dargestellt.

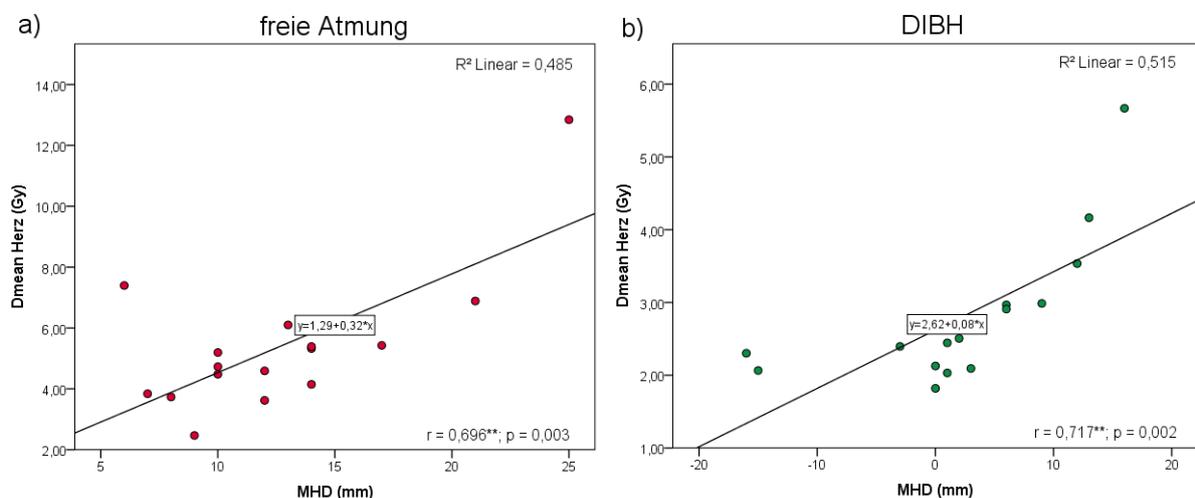


Abbildung 35: Korrelationsanalyse zwischen der MHD und der mittleren Dosisexposition des Herzens für 16 Patientinnen, jeweils in a) freier Atmung und b) DIBH-Technik; angegeben sind der Korrelationskoeffizient (r), das Bestimmtheitsmaß (R^2), sowie das Signifikanzniveau (p)

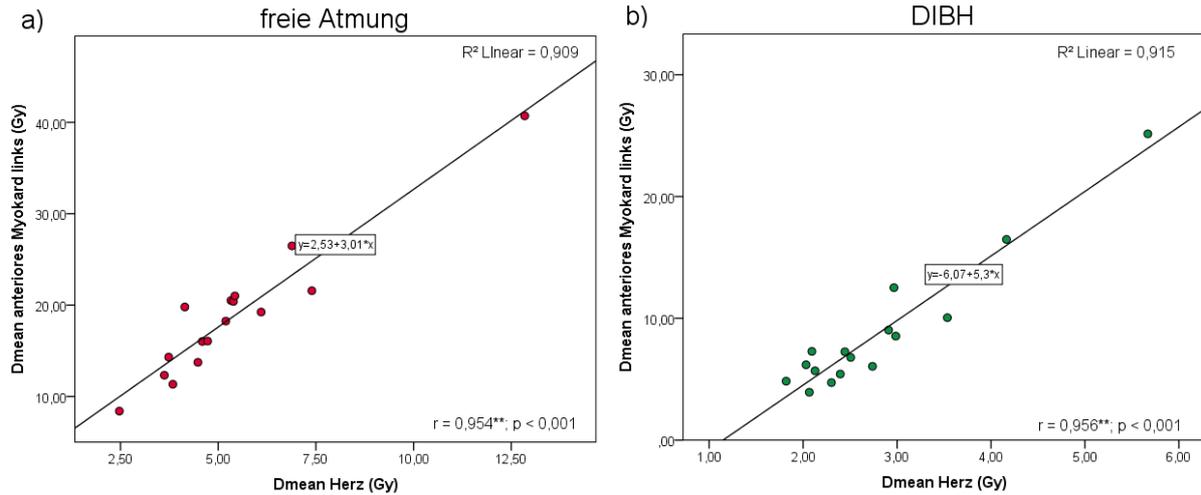


Abbildung 36: Korrelationsanalyse zwischen der mittleren Dosisexposition des Herzens und des anterioren Myokards links für 16 Patientinnen, jeweils in a) freier Atmung und b) DIBH; angegeben sind der Korrelationskoeffizient (r), das Bestimmtheitsmaß (R^2), sowie das Signifikanzniveau (p)

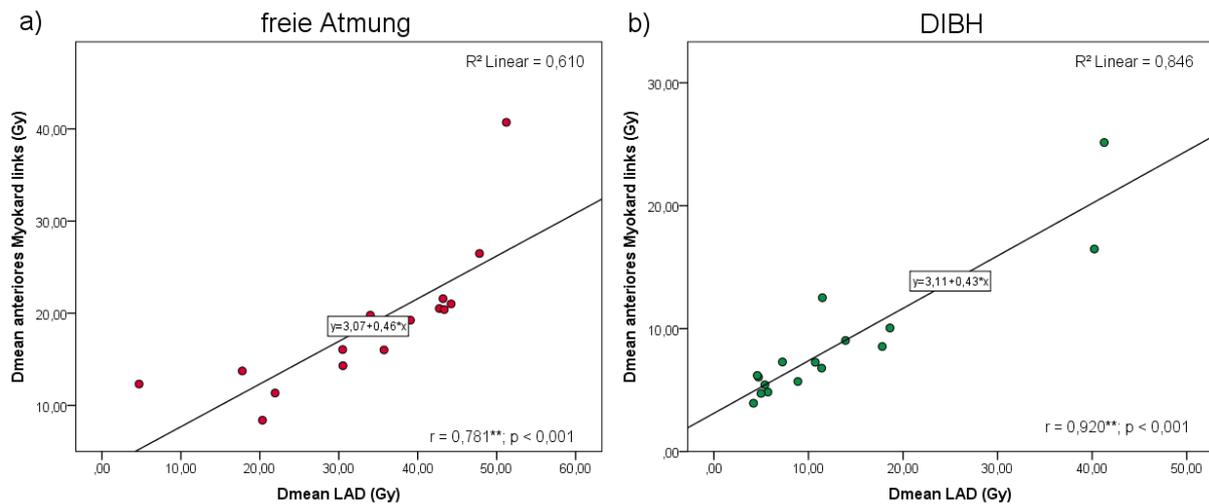


Abbildung 37: Korrelationsanalyse zwischen der mittleren Dosisexposition der LAD und des anterioren Myokards links für 16 Patientinnen, jeweils für a) freie Atmung und b) DIBH; angegeben sind der Korrelationskoeffizient (r), das Bestimmtheitsmaß (R^2), sowie das Signifikanzniveau (p)

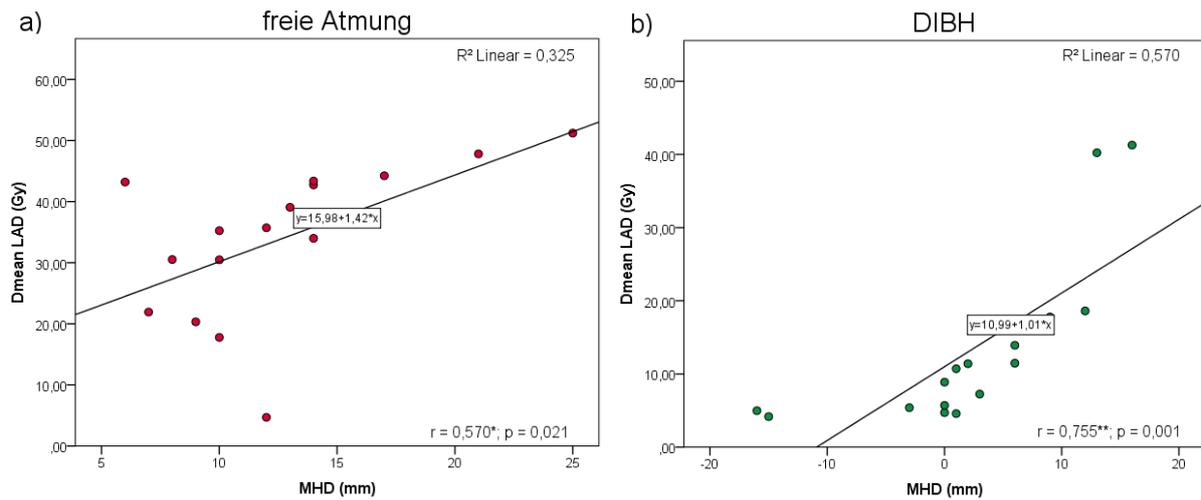


Abbildung 38: Korrelationsanalyse zwischen der MHD und der mittleren Dosisexposition der LAD für 16 Patientinnen, jeweils in a) freier Atmung und b) DIBH; angegeben sind der Korrelationskoeffizient (r), das Bestimmtheitsmaß (R^2), sowie das Signifikanzniveau (p)

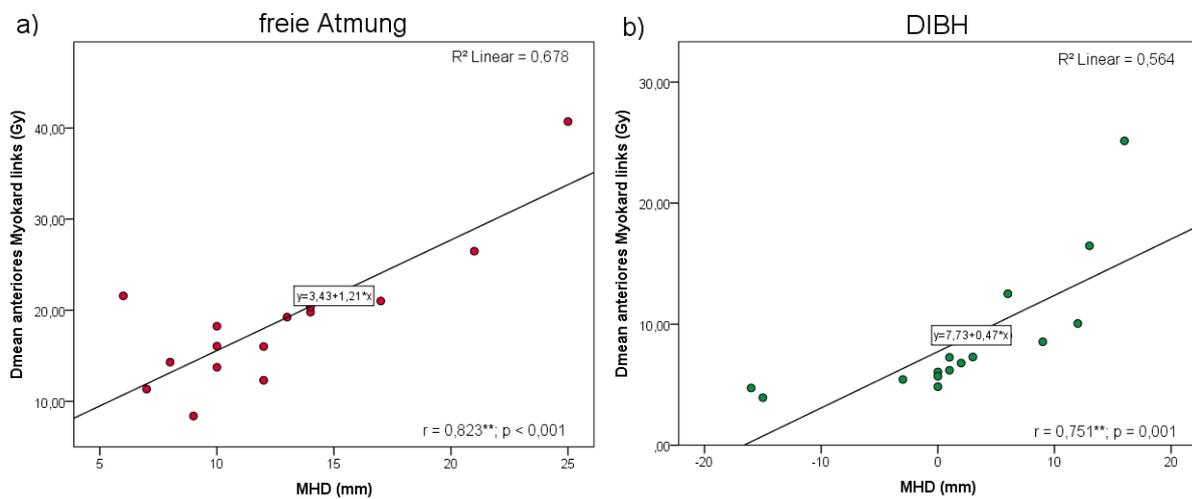


Abbildung 39: Korrelationsanalyse zwischen der MHD und der mittleren Dosisexposition des anterioren Myokards links für 16 Patientinnen, jeweils in a) freier Atmung und b) DIBH; angegeben sind der Korrelationskoeffizient (r), das Bestimmtheitsmaß (R^2), sowie das Signifikanzniveau (p)

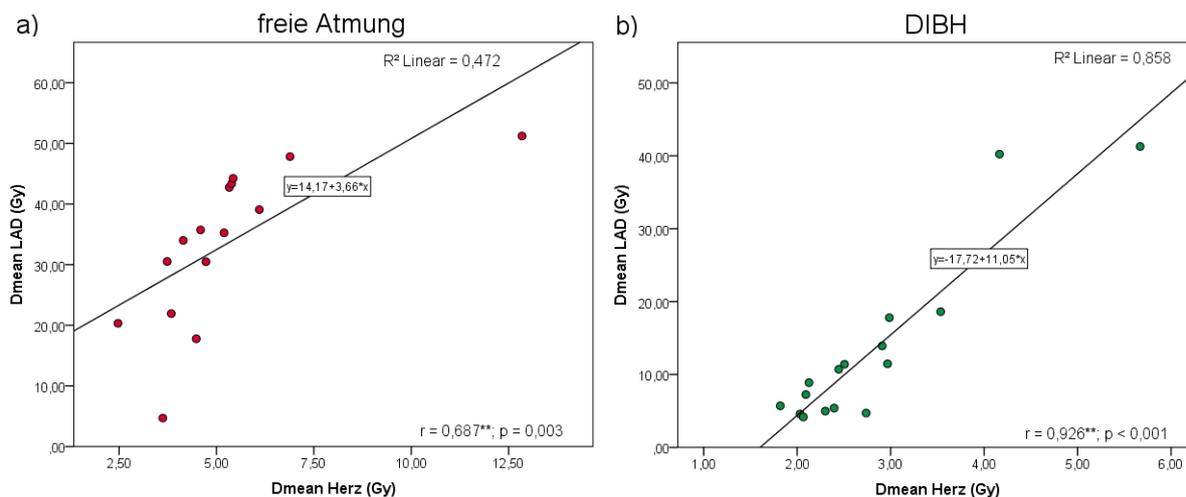


Abbildung 40: Korrelationsanalyse zwischen der mittleren Dosisexposition des Herzens und der LAD für 16 Patientinnen, jeweils für a) freie Atmung und b) DIBH; angegeben sind der Korrelationskoeffizient (r), das Bestimmtheitsmaß (R^2), sowie das Signifikanzniveau (p)

Freie Atmung	$D_{\text{mean Herz}}$		MHD		$D_{\text{mean LAD}}$	
	R^2	p	R^2	p	R^2	p
Herz			0,484	0,003*	0,472	0,003*
anteriores Myokard links	0,910	< 0,001*	0,677	< 0,001*	0,610	< 0,001*
anteriores Myokard rechts	0,581	0,001*	0,065	0,341	0,207	0,077
LAD	0,472	0,003*	0,325	0,021		
Aortenklappe	0,232	0,058	0,001	0,927	0,050	0,405
Pulmonalklappe	0,832	< 0,001*	0,436	0,005*	0,258	0,045*
Reizleitungssystem	0,861	< 0,001*	0,327	0,021*	0,221	0,066
Vorhof links	0,203	0,08	0,044	0,437	0,074	0,307
Vorhof rechts	0,261	0,043*	0,000	0,969	0,040	0,458
Ventrikel links	0,941	< 0,001*	0,508	0,002*	0,503	0,002*
Ventrikel rechts	0,924	< 0,001*	0,615	< 0,001*	0,423	0,006*
Lunge links	0,078	0,295	0,010	0,711	0,000	0,946
Lunge rechts	0,034	0,495	0,107	0,216	0,059	0,367
V20 Lunge links	0,105	0,221	0,003	0,849	0,009	0,725

Tabelle 10: Korrelationsanalyse von mittlerer Herzdosis ($D_{\text{mean Herz}}$), MHD und mittlerer LAD-Dosis ($D_{\text{mean LAD}}$) für linksseitige Bestrahlung in freier Atmung ($n=16$), Darstellung des Bestimmtheitsmaßes (R^2) und des Signifikanzniveaus (p) für Analysen mittels Pearson-Korrelation für die mittleren Dosen von Herz und seinen Unterstrukturen, beider Lungen und der V20 der linken Lunge; starke positive Korrelationen ($R^2 > 0,7$) sind hervorgehoben

DIBH	D _{mean} Herz		MHD		D _{mean} LAD	
	R ²	p	R ²	p	R ²	p
Herz			0,514	0,002*	0,857	< 0,001*
anteriores Myokard links	0,914	< 0,001*	0,564	0,001*	0,846	< 0,001*
anteriores Myokard rechts	0,047	0,421	0,020	0,605	0,000	0,946
LAD	0,857	< 0,001*	0,570	0,001*		
Aortenklappe	0,031	0,517	0,029	0,527	0,001	0,912
Pulmonalklappe	0,539	0,001*	0,121	0,187	0,408	0,008*
Reizleitungssystem	0,671	< 0,001*	0,266	0,041*	0,476	0,003*
Vorhof links	0,019	0,613	0,004	0,816	0,021	0,589
Vorhof rechts	0,086	0,271	0,006	0,781	0,013	0,67
Ventrikel links	0,845	< 0,001*	0,601	< 0,001*	0,794	< 0,001*
Ventrikel rechts	0,845	< 0,001*	0,303	0,027*	0,684	< 0,001*
Lunge links	0,059	0,364	0,031	0,517	0,048	0,418
Lunge rechts	0,002	0,859	0,104	0,223	0,002	0,867
V20 Lunge links	0,048	0,481	0,072	0,314	0,099	0,235

Tabelle 11: Korrelationsanalyse von mittlerer Herzdosis (D_{mean} Herz), MHD und mittlerer LAD-Dosis (D_{mean} LAD) für linksseitige Bestrahlung in DIBH-Technik (n=16), Darstellung des Bestimmtheitsmaßes (R²) und des Signifikanzniveaus (p) für Analysen mittels Pearson-Korrelation für die mittleren Dosen von Herz und seinen Unterstrukturen, beider Lungen und der V20 der linken Lunge; starke positive Korrelationen (R² > 0,7) sind hervorgehoben

4.4.3 Vergleich der Dosisexposition bei linksseitiger Strahlentherapie in freier Atmung nach MHD mit Bestrahlung in DIBH-Technik

Für die folgende Untersuchung wurden alle Daten der linksseitig in freier Atmung bestrahlten Patientinnen herangezogen. Wie in Kapitel 4.4.1 beschrieben erfolgt die Bildung zweier Gruppen unterteilt nach MHD. Verglichen wurden die Dosisexpositionen dieser beider Gruppen mit den ermittelten Dosisexpositionen der linksseitigen Bestrahlung in DIBH-Technik.

Es sollte geprüft werden, ob es Unterschiede der Dosisexposition kardialer Strukturen zwischen der Bestrahlung unter anatomisch günstigen Voraussetzungen in freier Atmung (MHD < 0) und der Dosisexposition in DIBH-Technik gab.

Von den insgesamt 52 linksseitig behandelten Patientinnen in freier Atmung hatten 10 eine MHD ≤ 0 mm (-8 bis 0 mm) und 42 eine MHD > 0 mm (1 – 25 mm). Für 16 von 52 linksseitig behandelten Patientinnen lagen Planungen in DIBH vor.

4.4.3.1 Kardiale Dosisexposition

Für die Bestrahlungssituation in freier Atmung mit MHD-Werten ≤ 0 mm ergaben sich im Vergleich zur Bestrahlung in DIBH-Technik keine signifikanten Dosisunterschiede für das Herz und seine Substrukturen.

Bei Bestrahlung in freier Atmung mit MHD-Werten > 0 mm zeigten sich signifikant höhere Dosisexpositionen im Vergleich zur DIBH-Technik für das Herz sowie einige Substrukturen. Dies betraf insbesondere die Dosisexposition des anterioren Myokards links, der LAD und beider Ventrikel, siehe Tabelle 12.

	DIBH		freie Atmung			freie Atmung		
	(n=16)		MHD ≤ 0 (n=10)			MHD > 0 (n=42)		
	D _{mean} [Gy]	SD	D _{mean} [Gy]	SD	p	D _{mean} [Gy]	SD	p
Herz	2,8	0,98	2,52	0,51	1	4,48	1,83	< 0,001*
anteriores Myokard links	8,75	5,42	6,22	2,55	0,691	15,6	6,62	0,001*
anteriores Myokard rechts	1,82	0,282	2,05	0,491	0,577	2,4	0,616	0,002*
LAD	13,2	11,69	9,49	6,84	1	27,73	13,23	0,001*
Aortenklappe	1,77	0,381	1,92	0,538	0,767	2,11	0,534	0,076
Pulmonalklappe	3,71	0,84	3,78	1,2	1	5,07	3,23	0,051
Reizleitungssystem	1,73	0,306	1,82	0,371	1	2,5	0,979	0,089
Vorhof links	1,57	0,368	1,58	0,312	keine	1,83	0,441	keine
Vorhof rechts	1,27	0,183	1,34	0,262	1	1,65	0,458	0,007*
Ventrikel links	3,25	1,19	2,88	0,596	1	5,61	2,26	< 0,001*
Ventrikel rechts	2,9	2,1	2,52	0,614	1	4,93	3,76	< 0,001*
Lunge links	8,46	1,24	7,76	2,15	0,535	7,3	1,5	0,046*
Lunge rechts	0,907	0,144	0,945	0,207	1	1,02	0,143	0,033*
V20 Lunge links	12,90%	2,48	11,65%	4,16	0,607	10,17%	3,05	0,015*

Tabelle 12: Vergleich der Dosisexposition bei linksseitiger Bestrahlung für das Herz, seine Unterstrukturen, beide Lungen und die V20 Lunge links zwischen DIBH-Technik und Bestrahlung in freier Atmung in Abhängigkeit vom MHD-Wert; angegeben sind jeweils die Mittelwerte der mittleren Dosis (D_{mean}), die Standardabweichung (SD) sowie das Signifikanzniveau (p), signifikante Unterschiede sind hervorgehoben

4.4.3.2 Pulmonale Dosisexposition

Im Vergleich zwischen Bestrahlung in freier Atmung mit niedriger MHD ≤ 0 mm und Bestrahlung in DIBH-Technik ergaben sich für die pulmonale Dosisexposition keine signifikanten Unterschiede. Dies gilt auch für die V20 der linken Lunge.

Der Vergleich zwischen Bestrahlungssituation in freier Atmung mit MHD > 0 mm und DIBH-Technik zeigte sich eine signifikant niedrigere Dosisexposition der linken Lunge in freier Atmung (7,3 Gy vs. 8,46 Gy; $p = 0,046$). Auch die V20 war in freier Atmung signifikant niedriger als in DIBH-Technik (10,17% vs. 12,90%; $p = 0,015$). Die Dosisexposition der rechten Lunge war in freier Atmung (1,02 Gy) signifikant höher als in DIBH-Technik (0,907 Gy), $p = 0,015$, siehe Tabelle 12.

4.5 Vergleich der Dosisexposition bei linksseitiger Strahlentherapie in freier Atmung nach anamnestisch erhebbaren Kriterien

Frühere Arbeiten untersuchten, ob es einen möglichen Zusammenhang zwischen dem BMI der Patientin und/oder dem Quadranten des Primärtumorsitzes, und somit des Boostvolumens, und der kardialen Dosisexposition gab [68–70].

Ziel der folgenden Untersuchung war es, einen oder mehrere klinischen Parameter zu identifizieren, die es erlaubten, eine voraussichtlich hohe Herzexposition vorherzusagen und die Entscheidung zum Einsatz der DIBH-Technik, z.B. ohne Durchführung einer doppelten Bestrahlungsplanung, zu erleichtern.

4.5.1 Vergleich der kardialen und pulmonalen Dosisexposition nach Einteilung anhand Boostquadrant

Aus den erhobenen Daten zur Primärtumorlokalisation wurden die Patientinnen in drei Gruppen eingeteilt (s. Kapitel 4.1.1).

Es sollte geprüft werden, ob die Primärtumorlokalisation und somit die Lokalisation des Boostvolumens Rückschlüsse auf zu erwartende Dosisunterschiede für das Herz, seine Unterstrukturen, die Lungen oder die MHD zuließ.

Signifikante Unterschiede konnten lediglich für den Vergleich der MHD-Werte zwischen innerem und zentralem Tumorsitz ermittelt werden ($p = 0,045$, signifikant größere MHD-Werte bei innerem Tumorsitz). Alle anderen Vergleiche erbrachten keine signifikanten Unterschiede. Für die Primärtumorlokalisation in den inneren Quadranten scheint jedoch tendenziell eine höhere Dosis für das Herz, das anteriore Myokard links, die LAD sowie beide Ventrikel vorzuliegen, siehe Tabelle 13.

Tumorsitz	innen (n=11)		zentral (n=9)		außen (n=32)	
	D _{mean} [Gy]	SD	D _{mean} [Gy]	SD	D _{mean} [Gy]	SD
Herz	4,72	1,6	3,44	1,4	4,08	1,98
anteriores Myokard links	16,71	6,59	11,44	6,41	13,45	7,31
anteriores Myokard rechts	2,42	0,484	2,16	0,684	2,35	0,629
LAD	31,6	14,51	19,3	14,13	23,06	13,58
Aortenklappe	2,0	0,402	1,84	0,497	2,17	0,573
Pulmonalklappe	4,96	1,42	4,11	1,46	4,98	3,64
Reizleitungssystem	2,48	0,851	1,96	0,776	2,44	0,99
Vorhof links	1,63	0,344	1,61	0,346	1,88	0,454
Vorhof rechts	1,53	0,352	1,44	0,594	1,65	0,425
Ventrikel links	6,19	2,14	4,28	1,95	4,93	2,38
Ventrikel rechts	5,57	3,34	3,28	1,59	4,42	3,9
Lunge links	6,95	0,99	7,44	1,31	7,53	1,88
Lunge rechts	0,998	0,156	0,984	0,196	1,02	0,151
V20 Lunge links (%)	9,57	2,39	10,55	2,43	10,75	3,76
MHD (mm)	12,46*	7,78	4,44*	6,75	6,91	6,68

Tabelle 13: Vergleich der mittleren Dosisexposition des Herzens, seiner Unterstrukturen, beider Lungen und der V20 der ipsilateralen Lunge, sowie der MHD nach Gruppierung der Patienten anhand Lokalisation des Boostvolumens in den inneren, zentralen oder äußeren Quadranten der Brust bei linksseitiger Bestrahlung in freier Atmung; angegeben sind jeweils die Mittelwerte der mittleren Dosis (D_{mean}) und die Standardabweichung (SD), der signifikante Unterschied der MHD zwischen innerem und zentralem Tumorsitz ist hervorgehoben (p = 0,045)*

4.5.2 Vergleich der kardialen und pulmonalen Dosisexposition nach BMI-Gruppen

Wie bereits beschrieben, wurden für alle Patientinnen der BMI berechnet und die Patientinnen in drei BMI-Gruppen eingeteilt (siehe Kapitel 4.1.1).

Anschließend sollte geprüft werden, ob diese Gruppeneinteilung Rückschlüsse auf zu erwartende Dosisunterschiede für das Herz, seine Unterstrukturen, beide Lungen oder die MHD zuließ.

Für Patientinnen mit linksseitiger Strahlentherapie ergab die statistische Auswertung sowohl für das Herz, seine Unterstrukturen und beide Lungen keine signifikanten Dosisunterschiede zwischen den BMI-Gruppen. Allerdings schien eine Tendenz zur höheren Exposition des Herzens, sowie des vorderen Myokards links, der Pulmonalklappe und beider Ventrikel mit steigendem BMI vorzuliegen. Auch die Dosismittelwerte für die LAD waren bei Patientinnen mit leichtem Übergewicht und Adipositas im Vergleich zu normalgewichtigen Patientinnen erhöht, siehe Tabelle 14.

BMI-Gruppe	BMI ≤ 25 (n=16)		BMI > 25 – 30 (n=16)		BMI > 30 (n=20)	
	D _{mean} [Gy]	SD	D _{mean} [Gy]	SD	D _{mean} [Gy]	SD
Herz	3,38	0,934	4,02	1,03	4,75	2,57
anteriores Myokard links	11,49	5,59	14,18	5,01	15,32	9,15
anteriores Myokard rechts	2,39	0,473	2,12	0,43	2,46	0,78
LAD	20,11	12,15	27,38	13,01	24,97	16,36
Aortenklappe	2,12	0,52	2,02	0,54	2,09	0,565
Pulmonalklappe	4,12	0,917	4,51	1,34	5,64	4,54
Reizleitungssystem	2,06	0,654	2,16	0,587	2,77	1,2
Vorhof links	1,8	0,46	1,81	0,439	1,74	0,412
Vorhof rechts	1,59	0,504	1,45	0,353	1,7	0,445
Ventrikel links	4,09	1,46	5,05	1,66	5,91	2,99
Ventrikel rechts	3,42	1,24	4,16	1,86	5,54	5,19
Lunge links	7,02	1,39	6,92	1,38	8,06	1,83
Lunge rechts	1,03	0,105	1,03	0,146	0,98	0,12
V20 Lunge links (%)	10,29	3,08	9,98	3,07	10,96	3,71
MHD (mm)	5,06	5,58	10,25	5,17	7,65	9,28

Tabelle 14: Vergleich der mittleren Dosisexposition des Herzens, seiner Unterstrukturen, beider Lungen und der V20 der ipsilateralen Lunge, sowie der MHD nach Gruppierung der Patienten anhand BMI bei linksseitiger Bestrahlung in freier Atmung; angegeben sind jeweils die Mittelwerte der mittlere Dosis (D_{mean}) und die Standardabweichung (SD)

5 Diskussion

5.1 Kardiale Dosisexposition bei rechtsseitiger Strahlentherapie

Die in der vorliegenden Arbeit errechnete mittlere Herzdosis bei rechtsseitiger Bestrahlung von 1,65 Gy stimmt gut mit den publizierten Daten der letzten Jahre überein. In einem systematischen Review der mittleren Herzdosen zwischen 2003 und 2013 ermittelte die Arbeitsgruppe von Taylor [41] bei rechtsseitiger Bestrahlung ohne Einbeziehung des Lymphabflusses im Bereich der A. mammaria interna eine mittlere Herzexposition von 1,8 Gy. In der Arbeit von Drost et al. [42], einem Review der publizierten Herzdosen zwischen 2014-2017, wurde eine mittlere Herzdosis bei rechtsseitiger Strahlentherapie von 1,9 Gy angegeben.

Johansen et al. [71] ermittelten bei rechtsseitiger Bestrahlung inklusive supraklavikulärem, axillärem und A. mammaria interna-Lymphabfluss bis zur Höhe des 3. Interkostalraums eine mittlere Herzdosis von nur 1,3 Gy. Diese Arbeitsgruppe ermittelte außerdem die Dosisexposition für die Herzkammern. Trotz eher geometrischer Konturierung anhand „Schlüsselstrukturen“ ergaben sich gut vergleichbare mittlere Dosiswerte für beide Ventrikel und Vorhöfe mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Johansen et al. zeigten zudem, dass die mittleren Dosisexpositionen beider Ventrikel in der gleichen Größenordnung des Gesamtorgans liegen [71]. Dies kann in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. Die Expositionen des linken Ventrikels (1,2 Gy), des rechten Ventrikels (1,62 Gy) und des linken Vorhofes (1,45 Gy) liegen in der Größenordnung der Gesamtherzdosis (1,65 Gy). In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich die höchste Exposition für den rechten Vorhof mit 2,34 Gy analog Johansen et al. (1,9 Gy). Die niedrige Herzdosis von Johansen trotz Mitbestrahlung des Lymphabflusses lässt sich wahrscheinlich auf die Herzkonturierung zurückführen. In der Untersuchung von Johansen wurde für die Konturierung des Herzens nur das Myokard einbezogen, epikardiales Gewebe und Perikard wurden ausgespart. Je nach perikardialem Fettgewebe kann dies einen beträchtlichen Unterschied ergeben. Für die Berechnung der Dosisexposition der Herzkammern spielt das epikardiale Gewebe jedoch keine Rolle.

In der Untersuchung von Wollschläger et al. [70] wurden die gleichen Vorgaben für die Konturierung des Herzens und seiner Unterstrukturen verwendet wie in der vorliegenden Arbeit. Sowohl für die dort publizierte mittlere Herzdosis von 1,7 Gy, als auch für die Unterstrukturen des Herzens zeigen sich gute Übereinstimmungen mit den Ergebnissen dieser Arbeit, mit Abweichungen von maximal 1 Gy im Bereich des rechten anterioren Myokards. Genau wie bei Wollschläger finden sich in der aktuellen Arbeit die höchsten mittleren Dosisexpositionen im Bereich des rechten vorderen Myokards und der Aortenklappe, beide jedoch unterhalb von 3,0 Gy.

Die mittlere MHD beträgt bei rechtsseitiger Bestrahlung -19,2 mm und liegt mit Werten zwischen -35 bis -8 mm immer im negativen Bereich, d.h. dass keine Überschneidung zwischen dem Herzen und den tangentialen Einstrahlungsfeldern vorkommt. Angaben zur Messung der MHD bei rechtsseitiger Bestrahlung finden sich in der Literatur nicht. Der Grund dafür ist wohl, dass bei Bestrahlung ohne das Lymphabflussgebiet im Bereich der A. mammaria interna aufgrund

der Anatomie das Herz nicht in Zielvolumennähe liegt und somit für die Optimierung der Bestrahlungspläne nur eine sehr untergeordnete Rolle spielt.

5.2 Kardiale Dosisexposition bei linksseitiger Strahlentherapie in freier Atmung

5.2.1 Mittlere Herzdosis

Arbeitsgruppe	Herz	LAD	anteriores Myokard links	anteriores Myokard rechts	Aortenklappe	Pulmonal-klappe	Reiz-leitungs-system	Vorhof links	Vorhof rechts	Ventrikel links	Ventrikel rechts
eigene Ergebnisse	4,11	24,22	13,79	2,33	2,08	4,82	2,37	1,78	1,59	5,09	4,46
Wollschläger [70]	4,6	k. A.	15,6	2,7	2,1	6,1	2,9	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Taylor 2015 [41]	3,8	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Drost (tlw. mit Atemkontrolle) [42]	3,6	12,4	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Darby 2013 [27]	6,6	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Register [72]	3,4	16,8	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Simonetto [73]	2,5	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Stranzl/Zurl [60]	2,3	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Taylor 2008 [74]	2,3	7,6	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
van den Bogaard [30]	4,4	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Bartlett (GD 40,05 Gy, kein Boost) [63]	1,79	11,9	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Becker-Schiebe (GD 50 Gy ± Boost) [75]	2,7	11,1	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	1,9	k. A.	k. A.	k. A.
Bruzzaniti (GD 50Gy kein Boost, alle MHD<0) [55]	1,68	9,01	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Czeremczynska (GD 39,9 Gy, kein Boost) [76]	2,57	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Evans (GD 46-50 Gy, kein Boost) [77]	3,1	19,06	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Hayden (GD 60 Gy SIB ohne LAG) [59]	6,88	33,67	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Hepp (GD 50 Gy, kein Boost) [78]	3,6	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Johansen (GD 50 Gy, kein Boost, kompl. LAG) [71]	3,2	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	1,6	1,4	3,7	3,5

Tabelle 15: Übersicht über publizierte Daten für die mittleren Dosisexpositionen des Herzens und seiner Unterstrukturen, Angaben in Gy, k.A. = keine Angaben

Die mittlere Herzdosis ist in der klinischen Routine der meist genutzte Parameter zur Begutachtung eines Bestrahlungsplanes hinsichtlich der potentiellen kardialen Toxizität der Behandlung. Im deutsch-sprachigen Raum konturieren ca. 61% der Einrichtungen das Gesamtherz [79].

In der vorliegenden Arbeit betrug die mittlere Herzdosis für linksseitig mittels konventionell fraktionierter Bestrahlung bis kumulativ 66,4 Gy im ehemaligen Tumorbett behandelte Patientinnen in freier Atmung 4,11 Gy mit einer großen Spanne zwischen 1,89 Gy und 12,84 Gy. Dies entspricht den Daten in der Arbeit von Wollschläger et al., welche die gleichen Konturierungsvorgaben für das Herz benutzten (Dmean 4,6 Gy, Spanne 0,9 – 19,1 Gy) [70].

In einem Review der publizierten Studien zwischen 2003 und 2013 mit Angaben zur mittleren Herzdosis berechneten Taylor et al. eine mittlere Herzdosis von 3,8 Gy bei tangentialer Bestrahlung in Rückenlage ohne Atemkontrolle [41]. Im aktuellsten Review der publizierten Herzdosen zwischen 2014-2017 von Drost et al. [42] war die mittlere Herzdosis für linksseitige Bestrahlung mit 3,6 Gy etwas niedriger als bei der oben genannten Untersuchung von Taylor. Drost et al. zeigten des Weiteren, dass es im Untersuchungszeitraum zu einer Abnahme der mittleren Herzdosis bei linksseitiger Bestrahlung von 4,6 Gy im Jahr 2014 auf 2,6 Gy in 2017 kam. Die Autoren führten dies auf ein gesteigertes Problembewusstsein und mehr Adhärenz zu den Konturierungsempfehlungen für das Herz zurück [42]. Im Vergleich zur früheren Arbeit von Taylor 2015 [41] wurden aber auch mehr Studien mit atemkontrollierten Techniken einbezogen (Studien ohne Atemkontrolle Drost/Taylor: 119/112, mit Atemkontrolle 63/14). Die Herzdosis für alle linksseitigen Konzepte ohne Atemkontrolle, aber mit und ohne Einbeziehung der Lymphabflussgebiete, lag bei 4,7 Gy, mit großer Streuung zwischen 0,1-18,7 Gy [42].

Die mittlere Herzdosis von 4,11 Gy der aktuellen Arbeit liegt im Bereich der publizierten Dosen von Drost et al. [42]. Ergänzend anzumerken ist, dass in unserer Klinik, wenn nach Bestrahlungsplanung für das PTV1 eine mittlere Herzdosis von > 4 Gy resultierte, die weitere Dosisaufsättigung des ehemaligen Tumorbettes mittels interstitieller Brachytherapie angestrebt wurde. Außerdem wurden in die Gruppe der linksseitig bestrahlten Frauen Patientinnen einbezogen, die nach Planung in freier Atmung eine hohe Herzdosis und/oder eine hohe MHD hatten und später in DIBH-Technik behandelt wurden. Für die Planung in freier Atmung ergaben sich individuell höhere mittlere Herzdosen als für die Gesamtheit der Patientinnen. Dies führte in der Auswertung für die freie Atmung zu höheren mittleren Herzdosen.

In anderen Publikationen werden teilweise geringere mittlere Herzdosen berichtet. So errechneten Taylor et al. für linksseitige tangentiale Bestrahlung ohne Einbeziehung der Lymphabflusswege eine mittlere Herzdosis von 2,3 Gy, allerdings im Rahmen einer hypofraktionierten Bestrahlung bis 40 Gy ohne Boost [74]. In weiteren genannten Arbeiten, siehe Tabelle 15, wurde meist eine Bestrahlung der linken Brust ohne Boost des Tumorbettes ausgewertet.

5.2.2 Inhomogene Dosisexposition der kardialen Substrukturen

Die Dosisverteilung im Herzen bei Strahlentherapie der linken Brustdrüse ist sehr inhomogen und spiegelt sich nicht gut in der mittleren Herzdosis wider.

Diese Inhomogenität zeigte sich am besten anhand der Dosisdaten der verschiedenen Herzunterstrukturen. Bei linksseitiger Bestrahlung resultierte eine geringe Exposition, d.h.

unterhalb der mittleren Herzdosis, in den von den tangentialen Bestrahlungsfeldern entfernten Strukturen, so im rechten anterioren Myokard (2,33 Gy), der Aortenklappe (2,08 Gy), dem Reizleitungssystem (2,37 Gy), analog den Daten der Arbeit von Wollschläger et al. [70]. Unterhalb der mittleren Herzdosis lagen auch die Expositionen des linken (1,78 Gy) und rechten (1,59 Gy) Vorhofes.

Dosisdaten der Herzkammern publizierten Johansen et al. in ihrer Arbeit von 2013. Sie fanden bei Bestrahlung der linken Brust oder Thoraxwand inklusive aller Lymphabflussgebiete mittlere Dosen von ca. 3,7/3,5 Gy für den linken/rechten Ventrikel und 1,6/1,4 Gy für den linken/rechten Vorhof. Die Werte für die Ventrikel bewegten sich etwa im Bereich der mittleren Herzdosis [71]. Dies findet sich so auch in der vorliegenden Arbeit, siehe Tabelle 15.

In den Tangenten-nahen Herzstrukturen bestehen andererseits deutlich höhere Expositionen.

Für das linke anteriore Myokard fand sich eine hohe mittlere Dosisexposition (13,79 Gy) mit großer Spanne zwischen 3,61 und 40,71 Gy, analog den Daten von Wollschläger (Dmean 15,6 Gy) [70].

Da die LAD in der anterioren Herzregion, insbesondere in der interventrikulären Grube verläuft, ist sie besonders Tangenten-nah gelegen und die Dosisexposition stark abhängig von der individuellen Anatomie. Trotz niedriger mittlerer Herzdosis kann eine hohe Exposition im Bereich der LAD oder des linken Ventrikels resultieren. Duma et al. gaben hier eine Häufigkeit von ca. 30% der Patienten an [79]. In der LAD wurden in der Literatur die höchsten Dosisexpositionen berichtet. Konsistent dazu bestand in der vorliegenden Arbeit die höchste mittlere Dosis in der LAD (24,22 Gy). Hier zeigte sich auch die größte Spanne mit mittleren Dosiswerten zwischen 3,71 und 51,22 Gy, als Ausdruck der anatomischen Variabilität. Dies findet sich auch in den Daten von Drost et al. wieder. In ihrem Review der publizierten Herzdosen zwischen 2014 - 2017 wurden von 80 Studien Dosisdaten zur LAD-Exposition ausgewertet. Die mittlere LAD-Dosis betrug 12,4 Gy mit einer Spanne zwischen 1,9 bis 40,8 Gy [42]. Auch in der Arbeit von Taylor und Kollegen [74] zeigte sich im Rahmen einer hypofraktionierten Bestrahlung ohne Boost die größte Variabilität der mittleren Dosis für die LAD (Dmean 7,6 Gy, Spanne 2,4 - 21,1 Gy). Hohe Exposition der LAD war in dieser Arbeit auch mit hoher mittlerer Herzdosis assoziiert. In der vorliegenden Arbeit ließ sich dies ebenfalls zeigen. Bei der Patientin mit der höchsten mittleren Dosisexposition der LAD lag auch die höchste mittlere Herzdosis vor (siehe Abbildung 24, Kapitel 4.2.2.4). Die Untersuchung der Dosisexposition im Verlauf der LAD (Abstand zum Ursprung) zeigte bei Taylor et al., dass bei manchen Patientinnen die distalen Abschnitte der LAD hohen Bestrahlungsdosen von teilweise > 75% der Zielvolumendosis (>30 Gy) ausgesetzt waren [74]. Dies deckt sich mit den Ergebnissen einer Untersuchung von Nilsson et al., die 2016 die Dosisverteilung in der LAD untersuchten. Sie fanden bei linksseitiger Bestrahlung, mit oder ohne Lymphabflussgebiete, nahezu Zielvolumendosis in der mittleren und distalen LAD für einzelne Patientinnen [80]. In der Untersuchung von Taylor [74] lag bei 22/50 Patientinnen das Herz innerhalb der 50% Isodose, entsprechend 20 Gy. Die höchste Dosisexposition bestand im Apex des linken Ventrikels. Ob diese Hochdosisexpositionen klinische Konsequenzen, z.B. hinsichtlich der Entwicklung von symptomatischen Stenosen und Myokardinfarkten haben, ist bisher unklar.

5.2.3 MHD

Die in dieser Arbeit gemessenen MHD-Werte schwankten sehr stark zwischen -8 mm bis +25 mm. In der Arbeit von Taylor et al. zeigte sich ebenfalls eine weite Streuung der MHD-Werte zwischen 0 bis + 22,8 mm [81]. Die Vergleichbarkeit mit diesen Daten ist nur bedingt gegeben, da in dieser Arbeit im beams eye view, und nicht wie in der vorliegenden Arbeit, in der axialen CT-Schicht gemessen wurde (siehe Kapitel 3.4.8). Negative Werte kamen bei Taylor nicht vor, die positiven Messwerte zeigten die gleiche Spannbreite.

Dass ein Zusammenhang zwischen der MHD und der mittleren Herzdosis besteht, zeigte der Vergleich zwischen den Patientinnen, bestrahlt in freier Atmung, gruppiert nach MHD-Wert. Bei $MHD \leq 0$ ergaben sich signifikant niedrigere Dosisexpositionen für wesentliche kardiale Strukturen. So war die mittlere Herzdosis mit 2,52 Gy um ca. 44% niedriger als in der Gruppe mit $MHD > 0$ (4,48 Gy). Die verminderte Dosisexposition bei $MHD \leq 0$ war für die LAD noch ausgeprägter, 9,49 Gy gegenüber 27,72 Gy (-66%). Auch für das anteriore Myokard links bestand bei negativer MHD eine um 60% niedrigere Exposition.

Für die Überschneidung zwischen dem Herzen und den tangentialen Einstrahlungsfeldern ist die MHD ein gutes Maß. Außerhalb der tangentialen Einstrahlungsfelder kommt es zu einem steilen Dosisabfall. Bei $MHD \leq 0$ lagen bereits in freier Atmung günstige anatomische Voraussetzungen vor, und es resultierten insgesamt niedrige mittlere Herzdosen. Die Dosisexposition der kardialen Substrukturen hing hier stark von der Nähe zu den Einstrahlungsfeldern ab. Auch bei niedriger mittlerer Herzdosis kann eine hohe Exposition tangennaher Strukturen, z.B. der LAD, vorliegen. Ist die $MHD > 0$, lag eine Überschneidung zwischen Herzvolumen und tangentialen Einstrahlungsfeldern vor. Die mittlere Herzdosis war erhöht, und es resultierte eine Hochdosisexposition der Substrukturen im Überschneidungsbereich.

5.2.4 Klinische Konsequenzen

Die meisten Studien, die bisher versuchten, eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Bestrahlung und kardiovaskulärem Risiko zu berechnen, bezogen sich auf die mittlere Herzdosis.

In ihrer Arbeit von 2013 berechneten Darby et al. anhand Nachplanung auf CT-Bildern einer „typischen“ Patientin die mittleren Herzdosen für die Jahre 1958-2001 bei rechts- und linksseitiger Bestrahlung. Sie errechneten einen linearen Anstieg für die relative Zunahme der Rate (ERR) an schweren kardialen Ereignissen zusätzlich zum natürlichen Risiko von 7,4% pro Gy mittlerer Herzdosis [27]. Über diesen langen Zeitraum ergaben sich deutliche Unterschiede hinsichtlich der bestrahlten Zielvolumina (Thoraxwand/ Brust \pm Lymphabflussgebiete), der Dosiskonzepte (Einzel- und Gesamtdosen) und der Bestrahlungstechniken (Orthovolt/Linearbeschleuniger), so dass diese Daten mit modernen Bestrahlungen ohne Einbeziehung der Lymphabflussgebiete schlecht verglichen werden können. Auch lagen keine Daten zur individuellen Dosimetrie vor.

Auch Taylor et al. errechneten eine ERR für kardiale Mortalität nach adjuvanter Bestrahlung gegenüber einer Kontrollgruppe ohne Bestrahlung (bei Brustkrebs). Analysiert wurden hier Daten von Patientinnen, die zwischen 1974 und 1989 erkrankt waren. Es wurde eine mittlere Herzdosis von 6,3 Gy für rechts- und linksseitige Bestrahlung ermittelt. Die Nicht-Brustkrebsmortalität war in der Bestrahlungsgruppe erhöht, hauptsächlich durch kardiale Todesfälle. Es ergab sich eine ERR von 4,1% pro Gy mittlere Herzdosis [29]. Im Vergleich mit den Ergebnissen der oben genannten Publikation von Darby wurde dieses Ergebnis als konsistent gewertet. Das errechnete Risiko war niedriger, der Unterschied aber nicht statistisch signifikant. Als Grund für diesen Unterschied wurden die unterschiedlichen Endpunkte angegeben. In der Arbeit von Taylor wurde nur kardiale Mortalität, bei Darby auch das Eintreten schwere koronarer Ereignisse, d.h. auch Myokardinfarkt und koronare Revaskularisation als Endpunkte betrachtet.

Bei der Entstehung der verschiedenen, möglicherweise strahlenassoziierten kardiovaskulären Folgeerkrankungen könnte die inhomogene Dosisexposition der kardialen Substrukturen eine bedeutende Rolle spielen. Individuelle Dosisdaten dieser Substrukturen im Verhältnis zum Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen liegen bisher nicht vor. Ob eine hohe Dosisexposition geringer Volumina oder eine geringe Dosisexposition größerer Volumina problematischer ist und ob unterschiedliche Schädigungsmuster hervorgerufen werden, ist bisher unklar.

Mehrere Arbeitsgruppen untersuchten bereits, ob Hochdosisexposition Veränderungen am Myokard hervorrufen kann.

Lind et al. (2003) fanden in SPECT-Untersuchungen nach linksseitiger Strahlentherapie signifikant mehr Perfusionsdefekte in der LAD-Region, nicht aber der Region der rechten Koronararterie oder des Ramus circumflexus. Dies war signifikant assoziiert mit der Volumenexposition des linken Ventrikels mit $\geq 50\%$ der verschriebenen Gesamtdosis. Untersucht worden waren 69 asymptomatische Patientinnen vor sowie 6, 12 und 18 Monate nach Behandlung. Perfusionsdefekte fanden sich nur im Bereich des bestrahlten Myokards. Des Weiteren war das Auftreten von Defekten nach 6 Monaten signifikant assoziiert mit einer präexistenten Hypercholesterinämie sowie antihormonellen Therapie [82].

In der Arbeit von Marks et al. (2005), die 114 Patientinnen vor und nach Bestrahlung der linken Brust mittels SPECT-Scans untersuchten, wurden bei 40% der Patientinnen Perfusionsdefekte 6-24 Monate nach Therapie und assoziierte Kinetikstörungen detektiert. Ein Einfluss auf die Ejektionsfraktion fand sich nicht. Die langfristige klinische Bedeutung dieser Befunde blieb unklar. Nahezu alle Perfusionsdefekte fanden sich im anterioren Bereich des linken Ventrikels, mit signifikanter Korrelation zur steigenden Volumenexposition des linken Ventrikels (% linker Ventrikel der $\geq 50\%$ der Gesamtdosis erhielt). Die Autoren empfahlen die Minimierung des (hochdosis)exponierten Herzvolumens [83].

Dass die Volumenexposition des linken Ventrikels eine Rolle bei der Entstehung neuer Perfusionsdefekte spielte, zeigten auch Evans et al. (2006). Sie untersuchten 108 Patientinnen ohne Perfusionsdefekte vor und 6-60 Monate nach Bestrahlung. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Volumen des linken Ventrikels im Bestrahlungsvolumen (% linker Ventrikel, welcher $\geq 50\%$ Gesamtdosis erhalten hatte) und dem Auftreten neuer

Perfusionsdefekte. Evans et al. erfassten außerdem die Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen. Der einzige weitere signifikante Parameter für vermehrtes Auftreten von Perfusionsdefekten war der BMI. Dies lag nach Meinung der Autoren evtl. an höheren Raten an Lagerungsungenauigkeiten und resultierenden „zu tiefen“ Tangenten bei adipösen Patientinnen [84].

Auch bei Nilsson et al. (2012) wurden Patientinnen nach Bestrahlung wegen eines Mammakarzinoms zwischen 1970 und 2003 untersucht, die später eine Koronarangiographie erhalten hatten. Hier zeigten sich eine 4 bis 7-fach erhöhte Rate an Stenosen nach linksseitiger Behandlung, auch hier im mittleren und distalen Stromgebiet der LAD mit außerdem höhergradigen Stenosen als in den anderen Koronararterien. Die Autoren führten dies auf die Nähe der LAD zum Zielvolumen und einer wahrscheinlich resultierenden hohen Dosisexposition zurück. Sie schlugen deshalb vor, die LAD als Risikoorgan in der Bestrahlungsplanung zu berücksichtigen, und jede Anstrengung zu unternehmen, um die Dosisexposition der LAD zu minimieren [85].

Correa et al. (2008) führten eine Untersuchung an 62 Patientinnen nach tangentialer Brustbestrahlung durch, die bei Symptomatik eine kardiale Diagnostik erhalten hatten. Die Inzidenz pathologischer Befunde war mit 24 Fällen insgesamt höher als erwartet, hauptsächlich im LAD-Gebiet. Höhere MHD-Werte waren signifikant assoziiert mit einer höheren Rate an KHK, aber nicht mit Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz [86].

Die Arbeitsgruppe von Chung et al. (2013) untersuchte den Einfluss niedriger Strahlendosen auf die Perfusion des Herzens. Sie führten bei 32 Patienten vor und ein Jahr nach linksseitiger Strahlentherapie der Brust bzw. Thoraxwand und den Lymphabflussgebieten sowohl SPECT- als auch Echokardiographieuntersuchungen durch. In der Bestrahlungsplanung wurde explizit beachtet, dass sich kein Herzvolumen im primären Bestrahlungsvolumen befand. Hierzu verwendet man entweder eine 3D-konformale Tangententechnik in freier Atmung oder eine IMRT in DIBH. Es fand sich keine signifikant erhöhte Rate an Perfusionsdefekten nach einem Jahr, ein Zusammenhang zwischen der mittleren Herz- oder LAD-Dosis und der kardialen Perfusion oder Funktion fand sich ebenfalls nicht [87].

Schlussfolgernd aus diesen Untersuchungen muss angenommen werden, dass Hochdosisexposition im Bereich der Koronararterien und des Myokards zu spezifischen Veränderungen führen kann. Einheitlich empfahlen die Autoren der genannten Arbeiten, dass Schritte unternommen werden sollten, um solche Hochdosisbestrahlungen kardialer Substrukturen zu vermeiden bzw. zu minimieren.

5.3 Vergleich der kardialen Dosisexposition zwischen rechtsseitiger und linksseitiger Strahlentherapie in freier Atmung

In der hier durchgeführten Untersuchung zeigte sich eine mittlere Gesamtherzdosis bei rechtsseitiger Bestrahlung von 1,65 Gy und bei linksseitiger Bestrahlung in freier Atmung von 4,11 Gy. Ein starker Einfluss der Lateralität zeigte sich außerdem für das anteriore linke Myokard mit einer mittleren Dosis von 1,51 Gy bei rechtsseitiger und 13,79 Gy bei linksseitiger

Bestrahlung. Auch im Bereich der Pulmonalklappe und des Reizleitungssystems ergaben sich signifikant höhere Werte für die linksseitige Behandlung. Das rechte anteriore Myokard war dagegen bei rechtsseitiger Bestrahlung signifikant stärker exponiert (rechts 2,89 Gy vs. links 2,33 Gy, $p = 0,002$). Keinen signifikanten Einfluss hatte die Lateralität auf die Dosis der Aortenklappe. In der Arbeit von Wollschläger und Kollegen [70] wurde die gleiche standardisierte Konturierung für das Herz und seine Unterstrukturen verwendet wie in der vorliegenden Arbeit. Die errechneten Mittelwerte für die einzelnen Herzstrukturen stimmen gut überein. Wollschläger et al. fanden ebenfalls höhere Dosiswerte für alle Herzunterstrukturen bei linksseitiger Bestrahlung, außer für das anteriore Myokard rechts und die Aortenklappe.

In vielen Untersuchungen wurde dokumentiert, dass bei rechtsseitiger Bestrahlung die kardiale Dosisexposition deutlich geringer ist als bei linksseitiger. Beispielhaft sei die Studie von Taylor genannt, die die kardiale Dosisexposition zwischen 2003-2013 auswertete. Hier zeigte sich eine mittlere Herzdosis bei rechtsseitiger Bestrahlung von 3,3 Gy gegenüber 5,4 Gy bei linksseitiger Therapie [41]. Auch in den Untersuchungen zur Exposition des Herzens in historischen Kollektiven zeigte sich einheitlich, dass linksseitige Bestrahlung mit einer höheren Dosis am Herzen einherging [40]. Dies galt in der genannten Untersuchung von Taylor auch für die LAD-Dosis.

Die Dosisexposition der Herzkammern unterschied sich signifikant zwischen rechts- und linksseitiger Bestrahlung. Bei rechtsseitiger Behandlung bestand für den rechten Vorhof eine signifikant höhere Dosisexposition, alle anderen Kammern waren bei linksseitiger Behandlung signifikant höher exponiert. Dies steht im Gegensatz zu den Daten von Johansen et al., die für die Vorhöfe keinen Unterschied hinsichtlich der Lateralität festgestellt hatten [71]. Allerdings wurden in die Bestrahlungsvolumina bei Johansen sämtliche regionären Lymphabflussgebiete miteinbezogen, auch die der A. mammaria interna, sodass ein Vergleich der Dosisverteilungen schwierig ist. Auch bei Johansen war die mittlere Exposition des rechten Vorhofes größer bei rechtsseitiger Bestrahlung als bei linksseitiger, aber nicht signifikant. Für beide Ventrikel ergaben sich, analog der vorliegenden Arbeit, signifikant höhere Dosen bei linksseitiger Bestrahlung.

5.4 Reicht die Konturierung des Gesamtherzens in der klinischen Routine aus?

Um einen Bestrahlungsplan hinsichtlich seiner potenziellen behandlungsassoziierten Toxizitäten beurteilen zu können, muss die Dosisexposition der Risikoorgane berechnet werden. Hierzu müssen diese Risikostrukturen im Planungs-CT konturiert werden. Je nach Umfang dieser Konturierung bedeutet dies in der klinischen Routine einen nicht unerheblichen Arbeitsaufwand.

Das Herz lässt sich in der klinischen Routine schnell und einfach konturieren. Schwierigkeiten bereitet die Konturierung der Herzunterstrukturen, insbesondere der Koronararterien, aber auch der Herzkammern und Klappen, da in aller Regel unkontrastierte CT-Untersuchungen für die Bestrahlungsplanung vorliegen.

Bei rechtsseitiger tangentialer Bestrahlung ist in der klinischen Routine die Konturierung des Gesamtherzens zur Bestimmung der mittleren Herzdosis für die Begutachtung eines Bestrahlungsplanes ausreichend, da in der Regel Dosisexpositionen < 2 Gy bestehen. Für weitergehende Fragestellungen hinsichtlich radiogener Folgeerkrankungen, z.B. im Bereich der Herzklappen, kann etwa die Dosisexposition der häufig betroffenen Aortenklappe ermittelt werden.

Bei linksseitiger Bestrahlung hängt die Dosisexposition des Herzens, insbesondere der LAD und des linken anterioren Myokards bzw. des linken Ventrikels, stark von den jeweiligen anatomischen Gegebenheiten ab.

Dieser Abschnitt der vorgelegten Arbeit soll sich mit der Frage beschäftigen, ob die Konturierung weiterer Herzunterstrukturen zusätzlich zum Gesamtherzen notwendig ist, oder ob anhand der mittleren Herzdosis die Exposition der anderen Strukturen abgeschätzt werden kann.

5.4.1 Welche Herzstrukturen sollten bei linksseitiger Bestrahlung zusätzlich zum Gesamtherzen konturiert werden?

5.4.1.1 *Ist die Konturierung der LAD oder des linken Ventrikels notwendig?*

Bei den hier untersuchten Patientinnen fand sich in freier Atmung eine signifikante, aber moderate Korrelation zwischen der mittleren Dosis für das Herz und die LAD ($R^2 = 0,577$). Für jeden Anstieg der mittleren Herzdosis um 1 Gy stieg die mittlere LAD-Dosis um 5,89 Gy an.

Evans et al. [88] fanden in ihrer Untersuchung bei Strahlentherapie der linken Brust in tangentialer Technik in freier Atmung eine als exzellent bezeichnete Korrelation zwischen mittlerer Herz- und LAD-Dosis mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,80$ (entspricht $R^2 = 0,64$). Die mittlere Dosis der LAD stieg um 4,82 Gy pro Anstieg um 1 Gy mittlerer Herzdosis. Evans et al. schlussfolgerten, dass in der Routine die Konturierung der LAD oder die Durchführung kontrastierter Planungs-CT's nicht notwendig sei, da stringente Minimierung der Dosis- und Volumenexposition des Herzens auch zur Minimierung der LAD-Exposition für den allergrößten Teil der Patientinnen führe. Sie betonten jedoch auch die in ihrer Arbeit recht hohe mittlere LAD-Dosis von 19,07 Gy, sowie das Auftreten von mittleren Dosen bis zu 46 Gy bei einigen Patienten und vermuteten, dass trotz niedriger mittlerer Herzdosen relevante Dosisexpositionen dieser kritischen Arterie bestanden. Nach ihrer Meinung lag bei dieser kleinen Patientengruppe ein erhöhtes kardiales Risiko vor, analog den Daten von Taylor et al. [40]. Sie empfahlen, diese Hochrisikopatienten zu identifizieren, z.B. bei anatomischen Besonderheiten wie starker Ptosis der Brust. Die Konturierung der LAD zur besseren Dosisabschätzung sei hier zu erwägen [88].

Darby et al. fanden ebenfalls eine Korrelation zwischen den geschätzten mittleren Dosen für das Herz und die LAD. Die Herzdosis korrelierte besser mit dem Auftreten schwerer koronarer Ereignisse als die LAD-Dosis [27].

Für die Korrelation zwischen mittlerer Herz- und LAD-Dosis fanden Duma et al. signifikante Korrelationen ($R^2 = 0,534$ für eine Patientengruppe mit abgeschätzter hoher Herzdosis, $R^2 = 0,696$ für eine Patientengruppe mit abgeschätzter niedriger Herzdosis). Gerade bei niedriger Herzdosis werde die LAD-Dosis jedoch in etwa einem Drittel der Patientinnen unterschätzt [79]. Die Arbeit von Becker-Schiebe et al. zeigte für die Behandlung in freier Atmung keine signifikante Korrelation zwischen mittlerer Herz- und LAD-Dosis [75].

Jacob et al. (2019) untersuchten ebenfalls den Zusammenhang zwischen der mittleren Herzdosis und LAD-Dosis bei linksseitiger Bestrahlung. Sie fanden eine signifikante Korrelation zwischen beiden Dosen, werteten diese aber als gering ($R^2 = 0,45$). Auch bei einer mittleren Herzdosis < 3 Gy kämen noch maximale LAD-Dosen von > 50 Gy vor. Auch die Korrelation zwischen mittlerer Dosisexposition des Herzens und des linken Ventrikels ergab nur eine moderate Vorhersagbarkeit ($R^2 = 0,63$). Jacob et al. schlussfolgerten, dass die Konturierung des Herzens allein keine sichere Aussage über die Dosisexposition der LAD und des linken Ventrikels zuließ [89].

In der vorgelegten Arbeit fand sich, entgegen den Ergebnissen von Jacob et al. [89], eine starke Korrelation zwischen der mittleren Herzdosis und der Exposition des linken Ventrikels in freier Atmung ($R^2 = 0,884$). Beide Arbeiten unterscheiden sich teilweise in den bestrahlten Zielvolumina. Bei Jacob erhielten 30% der linksseitigen Patientinnen eine Bestrahlung von supraklavikulären- und A. mammaria interna-Lymphknoten, in der aktuellen Arbeit wurden keine Lymphabflussgebiete in das Zielvolumen einbezogen. Bei Jacob et al. lag die mittlere Herzdosis mit 2,9 Gy niedriger als in der vorgelegten Arbeit (4,11 Gy). Dies liegt sicherlich an der Verwendung atemgetriggelter Bestrahlungstechniken für Patienten mit ungünstigen anatomischen Voraussetzungen bei Jacob et al.. Dies erklärt auch die niedrigere mittlere LAD-Dosis von 15,68 Gy gegenüber 24,22 Gy. Durch die Bestrahlung der Lymphabflussgebiete resultierten größere Volumenexpositionen des Herzens, die sich auch in der Dosis für den linken Ventrikel widerspiegeln (Jacob et al.: 6,25 Gy, eigene Untersuchung: 5,09 Gy) [89].

Mit der Arbeit von Duma et al sind die Ergebnisse der vorgelegten Arbeit besser vergleichbar, da in beiden Untersuchungen keine Lymphabflussbestrahlung stattfand. Duma et al. fanden in ihrer Untersuchung an 200 linksseitig bestrahlten Patienten ebenfalls eine starke Korrelation zwischen der mittleren Dosis für das Herz und den linken Ventrikel ($R^2 = 0,813$). Trotz starker Korrelation sahen Duma et al. Ausnahmen. Für Patientinnen mit viel epikardialem Fettgewebe werde bei Konturierung des Herzens inklusive des Perikards die Dosis für den linken Ventrikel überschätzt. Zur Untersuchung spezifischer Spättoxizitäten empfahlen sie daher die Konturierung der LAD [79].

Die mittlere Herzdosis lässt damit keine sichere Vorhersage der LAD-Exposition erwarten. Aufgrund der individuellen anatomischen Gegebenheiten kann auch bei niedriger Herzdosis eine, zumindest in Abschnitten der LAD, hohe Dosisexposition resultieren.

In einer aktuellen Empfehlung des Expertenpanels für Brustkrebs der DEGRO wurden Grenzwerte für die Dosisexpositionen bei linksseitiger Bestrahlung benannt. Zusätzlich zur mittleren Herzdosis sollten auch die mittleren Dosen der LAD und des linken Ventrikels, aber auch Dosisvolumenparameter (V5 und V23 des linken Ventrikels, V30 und V40 der LAD) in die Optimierung eines Bestrahlungsplanes einfließen [90].

Die Exposition des linken Ventrikels lässt sich, bis auf wenige Ausnahmen, anhand der mittleren Herzdosis gut abschätzen. Lediglich bei Patientinnen mit viel epikardialem Fettgewebe kann diese Schätzung, laut Duma et al., zu hoch ausfallen. Zur Bestimmung der genannten Volumenexposition ist die Konturierung des linken Ventrikels als Risikoorgan notwendig.

In den hier vorgestellten Daten fand sich eine starke Korrelation zwischen der mittleren Herzdosis in freier Atmung und der Exposition des linken anterioren Myokards ($R^2 = 0,875$). Pro Anstieg um 1 Gy mittlere Herzdosis ergab sich ein Anstieg der Dosis für das anteriore Myokard links um 3,6 Gy. Dies entspricht den Ergebnissen von Wollschläger et al., die in ihrer Auswertung der individuellen Dosisexposition bei rechts- oder linksseitiger Bestrahlung ebenfalls eine starke Korrelation der mittleren Dosis von Herz und linkem anteriorem Myokard zeigen konnten ($R^2 = 0,79$) [91]. Es fand sich des Weiteren eine starke Korrelation zwischen den mittleren Dosen der LAD und des linken anterioren Myokards ($R^2 = 0,764$). Die Exposition des linken anterioren Myokards als Surrogat für die Versorgungsregion des LAD kann also anhand der mittleren Herzdosis oder der LAD-Dosis abgeschätzt werden.

5.4.1.2 Sollten weitere Substrukturen des Herzens konturiert werden?

Zwischen den Dosisexpositionen des Herzens und der Herzklappen bestand bei linksseitiger Bestrahlung nur für die Pulmonalklappe ein moderater Zusammenhang ($R^2 = 0,618$). Für die Vorhersage der mittleren Dosis der Aortenklappe war die mittlere Herzdosis nicht verwendbar. Eine starke Korrelation fand sich zwischen der mittleren Dosisexposition des Herzens und des Reizleitungssystems ($R^2 = 0,769$). Dies entspricht den Ergebnissen der Arbeit von Wollschläger et al., die an über 700 Patientinnen mit rechts- oder linksseitiger Brustkrebsbestrahlung die individuellen Dosisexpositionen des Herzens und seiner Substrukturen nach gleichen Konturierungsvorgaben untersuchten. Diese Arbeitsgruppe fand ebenfalls eine moderate Korrelation zwischen den mittleren Dosen von Herz und Pulmonalklappe ($R^2 = 0,67$), aber eine geringe zwischen Herz und Aortenklappe ($R^2 = 0,25$). Für das Reizleitungssystem bestand auch bei Wollschläger eine starke Korrelation ($R^2 = 0,87$) [91].

Da zur Korrelation zwischen mittlerer Herzdosis mit den Herzklappen und dem Reizleitungssystem bisher keine weiteren Dosisdaten vorliegen und die pathognomonische Bedeutung der in der Regel niedrigen Exposition (ca. 2-4 Gy) noch unklar ist, besteht derzeit keine Notwendigkeit, diese Substrukturen routinemäßig zu konturieren. Dies sollte Studien mit speziellen Fragestellungen vorbehalten bleiben.

5.4.1.3 Ist die MHD allein zur Abschätzung der kardialen Dosisexposition ausreichend?

Die großen individuellen Unterschiede der kardialen Strahlenexposition, insbesondere der Hochdosisexposition resultieren am ehesten aus der anatomischen Lage des Herzens zur Thoraxwand und damit der Nähe zu den tangentialen Einstrahlungsfeldern. Bestimmt werden kann dieser Parameter recht einfach durch die „maximum heart distance“ (MHD).

Bei Bestrahlung der linken Brust in freier Atmung bestehen in dieser Arbeit für die MHD große individuelle Unterschiede, von großem Abstand des Herzens zum Bestrahlungsfeld mit resultierender negativer MHD bis zur Überschneidung zwischen Herz und Tangente mit resultierenden, teilweise deutlich positiven Werten (-8 mm bis +25 mm, im Mittel 7,65 mm). Ähnliche Mittelwerte und Spannweiten finden sich in der Literatur, auch wenn hier häufig nicht in der axialen CT-Schicht gemessen wurde, sondern im sogenannten beams eye view. Taylor et al. berichten MHD-Werte zwischen 0 – 22,8 mm, im Mittel 5,9 mm bei alleiniger tangentialer linksseitiger Brustbestrahlung [81].

Um zu prüfen, ob die MHD, als einfach und schnell abschätzbarer Parameter, zur Vorhersage der kardialen Dosisexposition geeignet ist, erfolgten Korrelationsanalysen nach Pearson. Signifikante Korrelationen fanden sich mit allen kardialen Substrukturen, außer dem linken Vorhof.

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich eine moderate Korrelation zwischen der gemessenen MHD und der mittleren Herzdosis ($R^2 = 0,576$). Es konnte auch eine moderate Korrelation zwischen der MHD und mittlerer Dosisexposition der LAD gefunden werden ($R^2 = 0,574$). In der Arbeit von Taylor et al. fand sich eine starke Korrelation zwischen der MHD und der mittleren Herzdosis ($R^2 = 0,88$), sowie eine moderate Korrelation zwischen der MHD und der LAD-Dosis ($R^2 = 0,57$). Die Autoren folgerten, dass die MHD zur Abschätzung der zu erwartenden mittleren Herzdosis gut, und der LAD-Dosis auch geeignet ist. Unsicherheiten hinsichtlich der LAD, so Taylor et al., kämen wahrscheinlich durch das kleine Volumen, Unsicherheiten bei der Konturierung im nativen CT und die große anatomische Variabilität zustande [81]. Der Unterschied zwischen beiden Ergebnissen kann durch die Methode zur Messung der MHD herrühren. Taylor et al. hatten die MHD im beams eye view gemessen, alle Werte waren ≥ 0 mm. In der vorliegenden Arbeit wurde in der axialen CT-Schicht gemessen, es waren auch negative MHD-Werte vorhanden. Taylor et al. behandelten mittels hypofraktionierter Bestrahlung ohne Boost, in der vorliegenden Arbeit erhielten alle Patientinnen nach 50,4 Gy Dosis für die gesamte Brustdrüse einen Boost von 16 Gy.

Es zeigte sich in der vorliegenden Arbeit eine starke Korrelation zwischen der MHD und mittleren Exposition des linken anterioren Myokards ($R^2 = 0,708$). Mit der Dosis des linken Ventrikels bestand nur eine moderate Korrelation ($R^2 = 0,573$).

Die Korrelation zwischen der MHD und der Volumenexposition des Herzens untersuchten Hayden et al. Sie fanden eine sehr starke Korrelation der MHD mit dem Herzvolumen, das mit einer Dosis von ≥ 30 Gy exponiert war ($R^2 = 0,7612$) [59].

5.4.1.4 Schlussfolgerung

Schlussfolgernd sollte in der klinischen Routine und auch in Studien zur kardialen Toxizität weiterhin die mittlere Herzdosis bestimmt werden.

Außerdem scheint es sinnvoll, routinemäßig die LAD bei linksseitiger Bestrahlung zu konturieren, da mittlere Herzdosis und LAD-Dosis nur mäßig miteinander korrelieren und durch die große anatomische Variabilität viele unvorhersehbare Behandlungssituationen

entstehen können, bei denen trotz niedriger mittlerer Herzdosen hohe Expositionen in der LAD oder Anteilen der LAD resultieren.

Die Dosisexposition des linken Ventrikels kann anhand der mittleren Herzdosis gut abgeschätzt werden. Um die genannten Volumenexpositionen zur Optimierung eines Bestrahlungsplanes bestimmen zu können, müsste auch der linke Ventrikel in der klinischen Routine konturiert werden. Ein Anhaltspunkt für eine mögliche hohe Dosisexposition des Herzens war eine positive MHD. Insbesondere für die zielvolumennahen Herzstrukturen zeigte sich eine recht gute Vorhersage für deren Dosisexpositionen.

Die Konturierung spezieller Substrukturen wie der Herzklappen oder des Reizleitungssystems sollte in Studien durchgeführt werden, die nach spezifischen Folgeerkrankungen im Zusammenhang mit der Strahlenexposition suchen. Auch bei anderen Tumorentitäten, z.B. Ösophagus- oder Lungenkarzinomen, bei denen deutlich höhere Expositionen dieser Strukturen auftreten können, wäre die Frage nach spezifischen Folgenerkrankungen von kardialen Substrukturen interessant.

5.5 Vergleich der kardialen Dosisexposition bei linksseitiger Strahlentherapie in DIBH-Technik gegenüber freier Atmung

Die heutzutage am häufigsten verwendete Technik zur Minimierung der Strahlenexposition bei linksseitiger Strahlentherapie ist die DIBH. Die Verwendung der DIBH-Technik wird vom DEGRO-Expertenpanel zur Herzschonung empfohlen [92].

5.5.1 Verringerung der kardialen Dosisexposition durch Strahlentherapie in DIBH-Technik bei ungünstiger Anatomie

5.5.1.1 Mittlere Herzdosis

Im individuellen Vergleich anhand der Dosisdaten von 16 Patientinnen mit „ungünstiger Anatomie“ konnte gezeigt werden, dass alle diese Patientinnen von der Verwendung der DIBH-Technik gegenüber der Bestrahlung in freier Atmung profitierten. Durch die DIBH-Technik wurde die mittlere Herzdosis signifikant um 2,59 Gy vermindert (von 5,39 auf 2,80 Gy). Dies entspricht einer Reduktion um 48%. Auch die Streuung der mittleren Herzdosis nahm deutlich ab (freie Atmung: Spanne 2,47 – 12,84 Gy, DIBH: Spanne 1,82 Gy - 5,67 Gy).

Die prozentuale Dosisreduktion entspricht etwa der, die auch Bartlett et al. in ihrer Arbeit fanden. Sie untersuchten in ihrer Studie ebenfalls Patientinnen mit ungünstigen Voraussetzungen für eine Bestrahlung in freier Atmung [63]. In die Studie eingeschlossen wurden 93 Patientinnen mit linksseitigem Mammakarzinom, bei denen nach Planung in freier Atmung Herzvolumen innerhalb der 50%-Isodose lag. Es erfolgt eine zweite Planung in DIBH, die Unterschiede zwischen beiden Behandlungstechniken wurden verglichen. Bartlett fand bei 95% der Patientinnen eine Reduktion der mittleren Herzdosis, insgesamt eine signifikante

Reduktion um 0,75 Gy (1,79 Gy in freier Atmung, 1,04 in DIBH, entsprechend -41%). Beide Arbeiten sind recht gut vergleichbar, da beide eine Patientengruppe untersuchten, die in freier Atmung ungünstige anatomische Voraussetzungen hatte. Durch Verwendung der DIBH-Technik konnten deutliche kardiale Dosisreduktionen erreicht werden. Bartlett et al. untersuchten auch die Durchführbarkeit der DIBH. Sie folgerten in ihrer Arbeit, dass die DIBH eine gut durchführbare und reproduzierbare Behandlungsoption darstellt. Sie könne Standardtherapie werden für Patientinnen, bei denen Herzschonung notwendig sei. Es müsse jedoch mit einem Anstieg der Behandlungsdauer durch die Bestrahlung nur in tiefer Inspiration gerechnet werden [63]. Die deutlich niedrigeren mittleren Dosen bei Bartlett sind am ehesten mit der Verwendung einer hypofraktionierten Behandlung (40,05 Gy in 15 Fraktionen ohne Boost), sowie etwas weniger ungünstigen anatomischen Voraussetzungen als in der hier untersuchten Patientengruppe erklärbar (nur Patientinnen mit Herzvolumen innerhalb der 50%-Isodose in freier Atmung).

5.5.1.2 Mittlere LAD-Dosis

In der vorliegenden Arbeit fand sich, genau wie bei Bartlett et al. (11,9 Gy auf 5,3 Gy, entsprechend -6,6 Gy, -55%) [63], eine signifikante Reduktion der mittleren LAD-Dosis von 33,9 Gy in freier Atmung auf 13,2 Gy in DIBH-Technik (entsprechend -20,7 Gy, -61 %). Die Dosisspanne ging dabei von 4,70 - 51,22 Gy in freier Atmung auf Werte zwischen 4,18 bis 41,27 Gy in DIBH-Technik zurück.

5.5.1.3 Weitere kardiale Substrukturen

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich eine verringerte Dosis für alle untersuchten Unterstrukturen des Herzens. Bis auf den linken Vorhof waren alle Dosisverringierungen signifikant.

Die deutlichsten Verbesserungen konnte hierbei für das anteriore linke Myokard erreicht werden. Es ergab sich eine Reduktion der mittleren Dosis um 10,01 Gy (entsprechend - 53%), von 18,76 Gy auf 8,75 Gy.

Auch für das rechte anteriore Myokard, die Pulmonalklappe, das Reizleitungssystem, beide Ventrikel sowie den rechten Vorhof ergaben sich Reduktionen um jeweils mehr als 30 %.

Es wurde hier erstmals untersucht, wie sich die DIBH auf die Dosisexposition diverser Herzsubstrukturen auswirkt. Wie aus den Abbildungen 30 und 28 in Kapitel 4.3.2 hervorgeht, profitierten alle Patientinnen von der DIBH-Technik. Vergleichbare Daten liegen bisher in der Literatur nicht vor.

5.5.1.4 MHD

In der vorgelegten Arbeit konnte gezeigt werden, dass durch tiefe Inspiration der Abstand zwischen Herz und tangentialen Einstrahlungsfeldern, und somit auch dem Zielvolumen,

vergrößert werden konnte. Insgesamt fand sich eine signifikante Abnahme der MHD um 10,44 mm (-82,7%). Bei allen 16 untersuchten Patientinnen resultierte durch die DIBH eine MHD-Reduktion, für die einzelne Patientin in sehr unterschiedlichem Ausmaß, von -22 bis -1 mm.

Joo et al. (2015) untersuchten 32 Patienten mit tangentialer, linksseitiger Strahlentherapie. Alle Patienten hatten eine MHD $\geq 1,0$ cm in freier Atmung und erhielten eine zweite Planung in DIBH. Die Autoren konnten zeigen, dass durch die tiefe Inspiration die MHD signifikant von im Mittel 2,1 cm in freier Atmung auf 0,7 cm gesenkt werden konnte. Die mittlere Herzdosis sank ebenfalls signifikant von 7,24 Gy auf 2,79 Gy (-61%). Auch die mittlere LAD-Dosis wurde signifikant von 40,8 auf 23,7 Gy gesenkt. Die Risikoberechnung mittels relative seriality model (analog Darby [27]) zeigte eine prognostizierte Reduktion für das Risiko schwerer koronarer Ereignisse innerhalb 10 Jahren nach Bestrahlung von 4,03 auf 2,55% durch DIBH, am stärksten für mittleres und hohes kardiales Risikoprofil [93].

5.5.2 Verringerung der kardialen Dosisexposition durch Strahlentherapie in DIBH-Technik für die Gesamtheit der Patientinnen mit linksseitigem Mammakarzinom

5.5.2.1 Mittlere Herzdosis

Dass durch die DIBH-Technik die mittlere Herzdosis gegenüber der Bestrahlung in freier Atmung durchweg gesenkt werden kann folgerten Latty et al. in ihrem Review der Studienlage zur DIBH. Sie hatten die Daten von 38 Studien aus den Jahren 2000 – 2014 hinsichtlich kardialer Dosisexposition im Vergleich zwischen freier Atmung und DIBH analysiert. Alle Studien zeigten eine Senkung der mittleren Herzdosis zwischen 26,2 und 66,7%. Verschiedenste Selektionskriterien für die Patientenauswahl zur DIBH wurden verwendet. Hier sehen die Autoren noch Forschungsbedarf [94].

Einen individuellen Dosisvergleich zwischen Bestrahlung in freier Atmung und DIBH führten auch Bruzzaniti et al. durch. Es wurden Patientinnen untersucht, die auch in freier Atmung eine MHD ≤ 0 hatten. Die mittlere Herzdosis konnte in konventioneller Fraktionierung signifikant von 1,68 Gy in freier Atmung auf 1,24 Gy in DIBH reduziert werden [55].

In einer aktuellen Untersuchung verglichen Simonetto et al. bei linksseitiger Behandlung die individuellen Dosisexpositionen von 89 Patientinnen zwischen freier Atmung und DIBH. Sie fanden eine mittlere Herzdosis von 2,5 Gy in freier Atmung und 1,5 Gy in DIBH-Technik. Dies bedeutete eine signifikante Reduktion um 35%. Außerdem wurde das individuelle Risiko für KHK-Mortalität aus individuellen Risikofaktoren, angenommenem linearem Anstieg des relativen strahlenassoziierten Risikos von 7,4% pro Gy mittlere Herzdosis (analog Darby et al. [27]) und Tumorprognose errechnet. Für die DIBH ergaben sich signifikant geringere Werte für verlorene Lebensjahre durch KHK-Mortalität, vor allem für Patientinnen mit guter Tumorprognose, unabhängig vom Alter bei Behandlung. Auch Patientinnen mit hoher Herzdosis in freier Atmung (> 3 Gy) und Patientinnen mit hohem kardialen Risikoprofil profitierten besonders [73].

Auch in der Arbeit von Utehina et al. zeigte sich durch die Verwendung der inspiratorisch atemgetriggerten Bestrahlung eine signifikante Abnahme der errechneten Wahrscheinlichkeit (NTCP) für kardiale Mortalität gegenüber Bestrahlung in freier Atmung (0,2% vs. 1,3 %) [95].

5.5.2.2 Mittlere LAD-Dosis

Den Einfluss der DIBH-Technik auf die LAD-Dosis fassten Smyth et al. in ihrem Review von 2015 zusammen. 8 Studien zwischen 1966 und 2014 hatten mittlere LAD-Dosen bei linksseitiger Bestrahlung im individuellen Vergleich zwischen freier Atmung und DIBH publiziert. Durch die DIBH konnte in allen Arbeiten die mittlere LAD-Dosis gegenüber der freien Atmung signifikant um 31-71% gesenkt werden. Smyth et al. konstatierten aber auch, dass der Einfluss der DIBH auf die klinischen Behandlungsergebnisse hinsichtlich kardiovaskulärer Langzeitfolgen bisher jedoch unklar sei. Es lägen nur Dosimetriestudien vor, die durch die geringere Herzexposition auf eine eventuell verminderte Rate kardialer Folgeerkrankungen schließen ließen [96].

Dass durch die Verwendung der DIBH-Technik eine Verringerung der LAD-Dosis erreichbar war, zeigten auch Bruzzaniti et al.. Das Dosismaximum der LAD konnte signifikant reduziert werden, die mittlere LAD-Dosis sank nicht signifikant von 9,01 Gy auf 2,74 Gy. In freier Atmung hatten 3 von 8 Patientinnen ein Maximum von > 20 Gy in der LAD, in DIBH kam dies nicht vor. Der minimale Abstand zwischen Herz und Zielvolumen vergrößerte sich durch die DIBH signifikant (+83%). Die Autoren folgerten, dass durch DIBH die Dosisexposition des Normalgewebes, insbesondere des Herzens reduziert werden konnte, aufgrund der Zunahme des Abstandes zwischen Herz und Zielvolumen. Die berechnete NTCP für Langzeitmortalität durch Herzerkrankungen war bei DIBH-Behandlung signifikant niedriger [55].

5.5.2.3 MHD

Dass durch die DIBH im Vergleich zur Behandlung in freier Atmung eine Verringerung der MHD erreicht werden kann, zeigten bereits einige Studien [54, 59, 61, 72]. In allen genannten Arbeiten wurde eine Verringerung der MHD um 8-10 mm angegeben. Bei Hayden et al. fanden sich in DIBH signifikant geringere mittlere Dosen für das Herz und die LAD, sowie für das bestrahlte Herzvolumen. Sie fanden außerdem eine sehr starke Korrelation der MHD mit dem Herzvolumen, das mit einer Dosis von ≥ 30 Gy exponiert war ($R^2 = 0,7612$). Die Autoren vermuten, dass diese Parameter helfen könnten, die Patienten auszuwählen, die hinsichtlich der kardialen Dosisexposition am meisten von der DIBH profitieren könnten [59]. Die Nutzung der MHD als Surrogat für das bestrahlte Herzvolumen postulierten auch Hurkmans et al. [36].

Lu et al. untersuchten in ihrer Studie von 2000 anhand CT-Datensätzen von 15 Patienten den Einfluss der tiefen Inspiration gegen Bestrahlung in freier Atmung. Sie fanden eine Abnahme der MHD um im Mittel 9 mm durch DIBH. Sie berechneten das Herzvolumen im Feld (Überschneidung zwischen tangentialen Einstrahlungsfeldern und Herzkontur) für beide Szenarien. In freier Atmung befanden sich im Mittel $10,2 \text{ cm}^3$ im Feld, in DIBH nur $1,7 \text{ cm}^3$. Dies entspricht einer Reduktion um 86%. Durch die tiefe Inspiration kam es bei allen Patienten zu einer Reduktion der MHD. Bei 7/15 Patienten wurde durch DIBH eine MHD ≤ 0 cm erreicht. In diesen

Fällen lag kein Herzvolumen mehr im Feld. Bei den zwei Patientinnen mit der geringsten MHD-Reduktion (-1mm) zeigten sich auch die mit Abstand geringsten Reduktionen des Herzvolumens im Feld (23% und 46%) [54]. In der aktuellen Arbeit konnte ebenfalls gezeigt werden, dass in einem Patientenkollektiv mit ungünstigen anatomischen Voraussetzungen durch die DIBH bei einem Teil der Patientinnen (6/16) eine MHD von ≤ 0 erreicht werden konnte und somit das Herz durch die tiefe Inspiration vollständig aus dem direkten Strahlengang verlagert wurde.

Dass durch Verwendung der DIBH-Technik das bestrahlte kardiale Volumen signifikant reduziert werden konnte, zeigten Stranzl und Zurl in einem individuellen Vergleich der Expositionen zwischen freier Atmung und DIBH an 22 Patienten. Durch die DIBH reduzierte sich das Herzvolumen welches mit 20 Gy exponiert war (V20Gy) von 7,6 auf 1,4 cm³. Die V30Gy verringerte sich von 5,9 auf 1,0 cm³ [60].

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass durch Verwendung der DIBH-Technik bei linksseitiger Bestrahlung die mittlere Dosisexposition des Herzens signifikant reduziert werden kann. Dies gilt ebenso für die LAD-Dosis und die in dieser Arbeit untersuchten weiteren Unterstrukturen des Herzens. Außerdem wird die Hochdosisexposition, insbesondere der LAD und des linken Ventrikels vermindert.

Laut aktuell publizierten Daten besteht ein zusätzliches relatives Risiko für schwere kardiale Ereignisse nach Strahlentherapie von ca. 4-7 % pro Gy mittlere Herzdosis [27, 29]. Durch Verwendung der DIBH-Technik ist es möglich, die mittlere Dosisexposition des Herzens nahezu zu halbieren und somit wahrscheinlich das Risiko kardialer Spätfolgen zu senken.

5.6 Entscheidungsfindung – wann ist die Strahlentherapie in DIBH-Technik notwendig bzw. sinnvoll?

Aufgrund der erreichbaren kardialen Schonung durch die atemgetriggerten Techniken empfehlen einige Arbeitsgruppen die Bestrahlung in DIBH für alle Patientinnen mit linksseitigem Brustkrebs [76, 97].

Andere sehen die Notwendigkeit, die Patienten für die DIBH zu selektionieren, wenn nicht alle Patienten mit linksseitigem Mammakarzinom in DIBH-Technik bestrahlt werden können oder sollen. Im Folgenden soll auf diese Punkte näher eingegangen werden.

Dem Nutzen der technischen Möglichkeit stehen unter anderem Zeit- und Arbeitsaufwand für Planung und Durchführung der Behandlung gegenüber, der für die atemgetriggerten Techniken in der klinischen Routine höher ist als für Behandlung in freier Atmung. Da Mammakarzinompatienten einen relativ großen Anteil der Patienten in Strahlentherapieeinrichtungen ausmachen, sollten neue Behandlungsverfahren mit akzeptablem Zeitaufwand durchzuführen sein. So beschreiben Bruzzaniti et al. längere Behandlungszeiten für die DIBH-Bestrahlung [55]. Auch Bartlett und Kollegen berichten eine verlängerte Behandlungszeit auf ca. 20-30 Minuten pro Fraktion, da die Behandlung nur in tiefer Inspiration durchgeführt werden kann. Außerdem werden längere Untersuchungszeiten

am CT durch die Einweisung der Patientin in die DIBH benötigt [63]. Des Weiteren ist auch entsprechendes technisches Equipment notwendig, um die Atmung der Patientinnen zu überwachen und die Bestrahlung mit den Atemphasen zu koordinieren.

5.6.1 Ist es sinnvoll, alle Patientinnen mit linksseitigem Mammakarzinom in DIBH-Technik zu behandeln?

In anderen Arbeiten weisen die Autoren darauf hin, dass nicht alle Patientinnen von einer Bestrahlung in DIBH profitieren. So führten Register et al. eine Studie zum Vergleich zwischen Bestrahlung in freier Atmung und DIBH bei linksseitigem Brustkrebs durch. Sie untersuchten 64 Patientinnen, die Pläne in freier Atmung und DIBH wurden individuell verglichen. Es fand sich eine signifikante Reduktion der mittleren Herz- und LAD-Dosis, sowie eine Abnahme der MHD. Es zeigte sich aber auch, dass eine Patientinnengruppe nur minimal vom Einsatz der DIBH profitierte (19/64 Patienten, ca. 29%). Bei diesen Patientinnen war nur eine Reduktion der Herzdosis um ≤ 1 Gy oder eine absolute Reduktion der $V_{10\text{GyHerz}} \leq 2\%$ oder $V_{30\text{GyHerz}} \leq 0,75\%$ erreichbar. Bei 11 dieser 19 Patientinnen zeigten sich schon in freier Atmung aufgrund günstiger anatomischer Verhältnisse niedrige Herzexpositionen (Herzvolumen im Feld $\leq 1\text{cm}^3$). Diese Patientinnen hatten einen signifikant geringeren BMI, geringere „Thoraxtiefe“ in freier Atmung und geringere Kontaktlänge zwischen Herz und vorderer Thoraxwand. Weitere 3 Patientinnen hatten eine suboptimale Zunahme des Lungenvolumens, 5 Patientinnen keine deutlichen anatomischen Veränderungen durch das DIBH-Manöver. Als Prädiktor für kardiale Dosisersparung fand sich nur das Herzvolumen im Feld (HVIF = Herzvolumen in 50% Isodose). Die Autoren fanden keinen einfachen Parameter für die Vorhersage des Benefits durch DIBH. Sie schlugen vor, alle linksseitigen Patientinnen in DIBH zu planen und zu evaluieren, da die meisten davon profitieren [72]. Auch in der Untersuchung von Stranzl und Zurl fand sich lediglich 1 von 22 Patientinnen, die nicht von der DIBH profitierte [60].

In der vorliegenden Arbeit erfolgte ein Vergleich der kardialen Dosisexposition zwischen der anatomisch „günstigen“ Gruppe in freier Atmung (MHD ≤ 0 mm) mit der DIBH-Bestrahlung (bei Patientinnen mit ungünstigen Voraussetzungen in freier Atmung). Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Exposition der kardialen Strukturen. Für die „günstige“ Gruppe bestand bereits in freier Atmung eine niedrige mittlere Herzdosis von 2,5 Gy und im Vergleich zur DIBH-Gruppe nicht signifikant niedrigere mittlere Dosen für das anteriore Myokard links und die LAD. Hochdosisexposition in Höhe der Gesamtdosis kann durch die fehlende Überschneidung der Herzkontur mit den tangentialen Einstrahlungsfeldern nicht vorkommen. Für diese günstige MHD-Gruppe konnten Bruzzaniti et al. zeigen, dass eine weitere Verminderung der Dosisexpositionen durch Verwendung der DIBH-Technik möglich war [55]. Die Größenordnung war gering, es zeigte sich eine Reduktion um 0,4 Gy (1,68 Gy auf 1,24 Gy). In der bereits zitierten Untersuchung von Lu et al. resultiert bei einer Patientin mit negativer MHD bereits in freier Atmung eine MHD-Reduktion durch DIBH um 6 mm [54]. Ob bei dieser Patientin auch eine Reduktion der Herzexposition erreicht wurde, wird nicht berichtet. Ob eine weitere Dosisreduktion notwendig ist, bleibt bisher aber offen. In ihrer Empfehlung von 2019 schlug das Expertenpanel der DEGRO als Grenzwert eine mittlere Herzdosis von $< 2,5$ Gy vor [90]. Wie Darby et al. beschrieben, liegt bei einer Herzdosis

von ≤ 3 Gy nur ein sehr geringes kardiales Langzeitrisiko durch die Strahlentherapie vor. Es wurde aber ein linearer Anstieg der relativen Zunahme der Rate an schweren kardialen Ereignissen zusätzlich zum natürlichen Risiko von 7,4% pro Gy mittlere Herzdosis errechnet, ohne Schwellenwert [27]. Es bliebe also zu prüfen, ob bei günstigen anatomischen Voraussetzungen eine weitere Dosisreduktion für das Herz und wichtige Substrukturen durch DIBH-Technik erreichbar ist, ohne die Dosisexpositionen anderer Risikoorgane, wie beispielsweise der Lunge oder der kontralateralen Brustdrüse zu erhöhen.

5.6.1.1 Dosisexposition der ipsilateralen Lunge bei DIBH-Technik

Im Gegensatz zu anderen Arbeiten erhöhte sich in der hier vorgelegten Untersuchung die mittlere Dosisexposition der linken Lunge durch die Anwendung der DIBH-Technik (7,57 Gy in freier Atmung, 8,46 Gy in DIBH), jedoch ohne Signifikanz ($p = 0,058$). Insgesamt kam es bei 10/16 Patientinnen zu einer Zunahme der mittleren Lungendosis. Die Volumenbelastung der linken Lunge mit 20 Gy (V20) in DIBH-Technik war jedoch signifikant erhöht ($p = 0,017$).

In der Literatur wird entweder eine Abnahme oder ein Gleichbleiben der mittleren Lungendosis durch die Verwendung der DIBH-Technik beschrieben. In der größten veröffentlichten Studie mit 87 Patientinnen im individuellen Vergleich zwischen Bestrahlung in freier Atmung und DIBH fanden Swanson et al. sowohl eine signifikante Verringerung der mittleren Lungendosis links als auch der V20 [98]. Auch die Mehrheit der anderen Studien fand eine Reduktion der ipsilateralen Lungendosis und/oder V20 [61, 72, 78, 99]. Andere Studien errechneten keinen signifikanten Unterschied für die mittlere Lungendosis links durch DIBH [55, 59].

Eventuell liegt diese Differenz zu den vorhandenen Daten an der Patientenauswahl. Der Vergleich zwischen Behandlung in freier Atmung und DIBH-Technik wurde in der vorliegenden Arbeit nur für Patientinnen unternommen, die ungünstige Voraussetzungen für Behandlung in freier Atmung mitbrachten. Bei diesen Patientinnen kam evtl. zum Tragen, dass durch die tiefe Inspiration und Zunahme des Lungenvolumens das Herz aus dem Strahlengang gedrängt wird und durch Lungengewebe „ersetzt“ wurde. In die Untersuchungen von Bartlett und Joo wurden ebenfalls Patienten mit ungünstigen Voraussetzungen in freier Atmung einbezogen. Bartlett et al. untersuchten Patientinnen, bei denen in freier Atmung Herzvolumen innerhalb der 50% Isodose lag. Es erfolgte eine zweite Planung in DIBH und ein individueller Dosisvergleich. Für die untersuchten 93 Patientinnen ergab sich kein Unterschied für die mittlere Lungendosis links (3,9 Gy in freier Atmung gegenüber 4,0 Gy in DIBH) [63]. Auch die Gruppe um Joo verglich die Pläne in freier Atmung und DIBH von 32 Patientinnen mit linksseitiger Bestrahlung. Alle Patientinnen hatten in freier Atmung eine MHD von ≥ 10 mm. Joo et al. fanden hier sogar eine signifikante Reduktion der mittleren Lungendosis und V20 links [93].

Lu et al. simulierten an 15 Testpersonen die Bestrahlung eines Mammakarzinoms linksseitig in tangentialer Technik in freier Atmung im Vergleich zur DIBH. Sie fanden eine mittlere Zunahme des Lungenvolumens links durch tiefe Inspiration im Vergleich zur freien Atmung von 95% [54]. Das Lungenvolumen, welches innerhalb der tangentialen Einstrahlungsfelder lag,

erhöhte sich signifikant von mittleren 97cm^3 in freier Atmung auf 183 cm^3 in DIBH. Der prozentuale Anteil der linken Lunge im Feld blieb im Mittel konstant. Bei 7/15 Patienten zeigte sich jedoch eine Zunahme des prozentualen Lungenanteils im Feld, maximal von 3,8 auf 7,7%.

Auch in der Arbeit von Czeremszynska wurde auf eine Erhöhung der V20 der linken Lunge bei ca. einem Drittel der Patientinnen (10/31) ausdrücklich hingewiesen. Insgesamt zeigte sich über alle Patientinnen jedoch eine signifikante Verringerung der V20 [76].

In der Arbeit von Zurl et al. [100] ergab sich durch Bestrahlung in DIBH eine geringere mittlere Lungendosis und V20 links. Es wurde gezeigt, dass durch die Verwendung der DIBH das Volumen der ipsilateralen Lunge deutlich zunahm. Aus der Lungendichte konnte die Lungenmasse, jeweils für die normale Atmung und die DIBH-Situation, berechnet werden. Die Lungendichte nahm durch DIBH ab, hinsichtlich der Lungenmasse ergab sich keine Änderung. Berechnet wurde in dieser Arbeit die NTCP für die ipsilaterale Lunge, welche insgesamt durch DIBH-Technik abnahm. Allerdings zeigte sich, dass nicht alle Patientinnen profitierten. Bei 16/60 Patientinnen erhöhten sich die Lungenmasse, die eine Dosis von 20 Gy erhielt, sowie die berechnete NTCP durch das Inspirationsmanöver. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Auswahl der Bestrahlungstechnik individuell getroffen werden sollte, da zwar für eine Mehrheit der Patientinnen (73%) die bestrahlte Lungenmasse in DIBH-Technik geringer war, aber nicht alle Patientinnen profitierten. Auch Sixel et al. berichteten über eine Zunahme der Lungenmasse innerhalb der 25 Gy Isodose bei 2/5 untersuchten Patientinnen im Vergleich zwischen linksseitiger Bestrahlung in freier Atmung und DIBH [57].

Durch die Verwendung der DIBH-Technik zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung eine signifikante Dosisreduktion bei linksseitiger Bestrahlung für die kontralaterale rechte Lunge (1,04 Gy in freier Atmung gegenüber 0,907 Gy in DIBH-Technik). Pedersen et al. [101] berichteten über unveränderte Dosis in der kontralateralen Lunge bei Vergleich der Bestrahlung zwischen freier Atmung und DIBH für rechts- oder linksseitigen Brustkrebs unter Einbeziehung der Mammaria interna Lymphknoten mittels „weiter Tangenten“. In ihrer Arbeit von 2018 berichteten Piroth et al. ebenfalls eine signifikante Reduktion der kontralateralen Lungendosis durch Verwendung der DIBH-Technik bei linksseitiger Brustbestrahlung, allerdings bei Bestrahlung mittels VMAT (um 17%, 4,28 – 3,53 Gy). Für die IMRT-Bestrahlung bestand kein Unterschied [102]. Die Dosisreduktion in tangentialer Bestrahlungstechnik erscheint jedoch vernachlässigbar, da bei linksseitiger Bestrahlung die Lungendosis rechts sehr gering ist und die Veränderung durch DIBH minimal.

Für das Risiko eines Zweitkarzinoms der Lunge nach Strahlentherapie bei Brustkrebs berechneten verschiedene Arbeitsgruppen die Wahrscheinlichkeiten. In ihrer Arbeit von 2017 schätzten Taylor et al. die ERR für Lungenkrebs auf 0,11 pro Gy Gesamtlungendosis (>10 Jahre nach RT), wobei die Erhöhung des absoluten Sterberisikos an Lungenkrebs für Raucher bei 4%, für Nichtraucher bei 0,3% lag, Beendigung des Nikotinkonsums verringerte das Risiko auf 1,3% [29].

5.6.1.2 Dosisexposition der kontralateralen Brustdrüse bei DIBH-Technik

Einige Arbeiten untersuchten, wie sich die Dosisexposition im Bereich der kontralateralen Brust durch die Verwendung der DIBH-Technik verändert.

In ihrer Untersuchung mit individuellem Vergleich der Dosisexposition zwischen Bestrahlung in freier Atmung oder DIBH an 16 Patientinnen ermittelten Johansen et al. eine höhere Dosisexposition der kontralateralen Brust in DIBH gegenüber freier Atmung (0,33 Gy/0,28 Gy, nicht signifikant). Es wurde ein gering, aber nicht signifikant erhöhtes Zweitkarzinomrisiko der kontralateralen Brust durch DIBH-Bestrahlung unter Verwendung eines linearen Risikoberechnungsmodells errechnet [103].

Vikström et al. untersuchten 17 Patientinnen mit individuellem Vergleich zwischen Bestrahlung in freier Atmung und DIBH. Sie fanden eine leicht, aber nicht signifikant, erhöhte V2Gy für die kontralaterale Brust [61].

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass es wahrscheinlich ein Subkollektiv von Patientinnen gibt, bei dem durch Bestrahlung in DIBH-Technik die Dosisexposition der Lunge oder der kontralateralen Brustdrüse und damit wohl auch das assoziierte Zweitkarzinomrisiko zunimmt. Eine individuelle Abwägung von Tumorprognose und kardialen- sowie Zweittumorrisiken scheint notwendig, vor allem bei Patientinnen mit Risikofaktoren, wie z.B. Nikotinabusus.

5.6.2 Wie können die Patientinnen selektioniert werden, die von der DIBH-Technik am ehesten profitieren?

In der Literatur werden unterschiedliche Kriterien für die Auswahl der Patientinnen zur DIBH-Bestrahlung genannt. Nahezu alle Arbeiten wählen ausschließlich Patientinnen mit linksseitigem Brustkrebs aus [69]. Zu den weiteren Auswahlkriterien gehören der potentielle Vorteil durch Verringerung der Therapietoxizität je nach Tumorprognose und Alter bei Behandlung sowie die Patientencompliance mit Fähigkeit zum Atemanhalt für ca. 20-30 Sekunden. Laut Simonetto et al. ergab sich durch Verwendung der DIBH-Technik der größte Vorteil für Patientinnen mit guter Tumorprognose unabhängig vom Alter, sowie bei hohem kardialem Baseline-Risiko [73]. Auch wenn die Bestrahlung der Lymphknoten im Bereich der A. mammaria interna erforderlich ist, sollte nach Empfehlung von Bergom et al. die DIBH-Bestrahlung erwogen werden, sowohl für links- als auch rechtsseitige Behandlung [69].

Die genaueste Methode, Patientinnen für die Bestrahlung in DIBH auszuwählen, wäre die Durchführung zweier Bestrahlungsplanungen, jeweils in freier Atmung und in DIBH, und Auswahl des besseren Plans nach individueller Risiko-Nutzen-Abwägung. In der klinischen Routine erscheint dies aufgrund des Arbeitsaufwandes aber nicht realisierbar. Außerdem sollte es ein Ziel sein, „unnötige“ CT-Untersuchungen und die damit verbundene Strahlenexposition für die Patientinnen zu vermeiden. Es werden also Kriterien gesucht, die die Auswahl für oder gegen die Bestrahlung in DIBH erleichtern.

Eine zweite Möglichkeit ist die Durchführung der Bestrahlungsplanung für alle Patientinnen zunächst in freier Atmung. Resultiert eine zu hohe kardiale Dosis- und/oder Volumenexposition, erfolgt eine zweite Planung in DIBH. Dies erfordert jedoch 2 CT-Termine an 2 unterschiedlichen Tagen, sowie 2 vollständige Bestrahlungsplanungen für alle Patientinnen, die für die DIBH ausgewählt werden. Vorteil ist der individuelle Vergleich der Dosisexpositionen zwischen beide Plänen und Auswahl des geeigneteren.

Wang et al. schlugen einen Planungsprozess zur Erfassung der kardialen Volumenexposition vor. Hierzu sollte zunächst eine CT-Untersuchung in freier Atmung erfolgen. Anschließend wurde, unterstützt durch eine automatisierten Planungssoftware, ein Bestrahlungsplan erstellt und das Herzvolumen bestimmt, welches eine Dosis von $\geq 50\%$ der verschriebenen Zielvolumendosis erhielt. Alle Patientinnen mit Werten $> 10 \text{ cm}^3$ erhielten dann eine Planung und Bestrahlung in DIBH. Wang et al. berichteten über eine moderate Erhöhung der Arbeitslast, die automatisierte Planungssoftware erlaubte rasche Planerstellung und Auswertung. Auch der dosimetrische Vorteil durch die Nutzung der DIBH-Bestrahlung für die ausgewählten Patientinnen konnte gezeigt werden. Trotzdem waren auch mit diesem Vorgehen für die ausgewählten Patientinnen 2 Termine und 2 CT-Planungen notwendig. Wang und Kollegen schätzten, dass etwa 30-40% der linksseitig bestrahlten Patientinnen für die Bestrahlung in DIBH selektiert wurden [104]. Patientinnen mit günstigen Voraussetzungen in freier Atmung erhielten keine 2. CT-Untersuchung.

In der hier vorgelegten Arbeit konnte gezeigt werden, dass die maximum heart distance (MHD) eine recht gute Vorhersage der zu erwartenden Herzdosis erlaubte. Andere Studien zeigten den Zusammenhang zwischen der MHD und Volumenexposition des Herzens [59]. Bei Patientinnen mit „günstigen“ Voraussetzungen in freier Atmung ($\text{MHD} \leq 0$) resultierten niedrige Herz- und LAD-Dosen. In unserer Klinik hat sich daher folgendes Vorgehen zur Patientenselektion für die DIBH etabliert: Zunächst erfolgt für alle Patientinnen eine CT-Untersuchung in freier Atmung. Dann wird, direkt am CT, durch einen erfahrenen Strahlentherapeuten die tangentielle Bestrahlung der Brust „simuliert“, indem eine gedachte Tangente an das zu erwartende Zielvolumen angelegt wird. Wenn keine Überschneidung zwischen Herz und Tangente vorliegt, erfolgt die Bestrahlungsplanung in freier Atmung. Resultiert aber eine Überschneidung mit dem Herzen, wird direkt im Anschluss nach ausführlicher Aufklärung und Einweisung, sowie Einverständnis der Patientin, eine 2. CT-Untersuchung in DIBH-Technik durchgeführt. Es erfolgt anschließend eine Bestrahlungsplanung in DIBH. Die resultierenden anatomischen Verschiebungen können grob anhand beider CT's verglichen werden. Der Vorteil dieser Methode liegt in der Ersparnis an Zeit- und Arbeitsaufwand, auch für die Patientin. Es ist nur ein Termin am CT notwendig, es erfolgt nur eine Bestrahlungsplanung. Falls die Bestrahlung nicht in DIBH komplettiert werden kann, liegt ein Planungs-CT in freier Atmung vor.

In allen bisher beschriebenen Auswahlverfahren sind jedoch 2 CT-Untersuchungen notwendig. Nicht nur im Sinne des Strahlenschutzes wird nach Möglichkeiten gesucht, diese doppelten Untersuchungen zu vermeiden.

Es wurde mehrfach untersucht, ob anamnestische oder einfach messbare anatomische Parameter existieren, die es erlauben, eine hohe Herzdosis in freier Atmung und somit einen potentiellen Vorteil durch Verwendung der DIBH-Technik vorherzusagen.

Bouchardy et al. untersuchten den Einfluss der Primärtumorlokalisation und somit des Boostquadranten auf die kardiale Mortalität nach Strahlentherapie. Behandelt worden waren 1245 Patientinnen zwischen 1980-2004, welche nach Lage des Boostquadranten in innere und äußere Lokalisation unterteilt wurden. Es zeigten sich keine Unterschiede im Überleben und kardialen Überleben zwischen rechts- und linksseitiger Bestrahlung, aber eine signifikant erhöhte kardiale Mortalität nach Bestrahlung bei Tumoren der inneren Quadranten. Dies zeigte sich auch in den späteren Jahrgängen nach 1990, in denen nur selten die Lymphknoten im A. mammaria interna-Gebiet bestrahlt wurden. In diesem Zeitraum wurden jedoch höhere Boostdosen als vor 1990 verwendet [68].

Wollschläger et al. ermittelten bei medialer Tumorlokalisation eine signifikant höhere Herzdosis als bei lateraler [70]. Bergom et al. nennen eher die Lokalisation in den äußeren Brustquadranten als Risikofaktor für erhöhte Herzdosen, da die Einstrahlfelder für das Boostvolumen Einfluss auf die Herzdosis haben könnten [69]. In der vorliegenden Arbeit konnte hinsichtlich der Primärtumorlokalisation kein Einfluss auf die mittlere Herzdosis gefunden werden.

Evans et al. fanden in ihrer Untersuchung an 100 Patientinnen mit linksseitiger Bestrahlung keinen einfachen klinischen oder anatomischen Parameter zur Vorhersage einer suboptimalen Anatomie, die als $V25\text{ Gy} > 6\%$ Herzvolumen definiert wurde. Nur der BMI zeigte einen Trend zur Vorhersage einer suboptimalen Anatomie. Hinsichtlich der Herzexposition ergab sich kein Faktor, weder Alter, kardiale Vorerkrankungen, Diabetes mellitus oder Brustvolumen, der die Vorhersage einer erhöhten Herzdosis erlaubte [77]. Gleiches gilt für die Studie von Gyenes et al, in der weder der BMI noch das Vorliegen kardialer Erkrankungen zum Behandlungszeitraum zur Vorhersage einer erhöhten kardialen Volumenexposition beitrugen [37].

Wollschläger et al. fanden in ihrer Untersuchung an 769 Patientinnen einen Trend zur niedrigeren Herzdosis mit steigendem Alter, und eine steigende Herzdosis mit zunehmendem BMI für linksseitig bestrahlte Patientinnen [70]. In der vorgelegten Arbeit ergab sich kein Zusammenhang zwischen BMI und mittlerer Herzdosis.

Es scheint also nicht sicher möglich, anhand anamnestischer Daten schon vor der 1. CT-Untersuchung die Patientinnen für eine Behandlung in freier Atmung oder in DIBH zu selektionieren.

Tanna et al. schlagen in ihrer Arbeit eine Möglichkeit zur Selektion der Patientinnen für die Behandlung in DIBH-Technik vor, um entweder zu vermeiden, dass viele Patientinnen eine zweite CT-Planung benötigen (Strahlenbelastung), oder dass alle linksseitigen Patientinnen in DIBH behandelt werden (Zeitaufwand für Trainings- und Behandlungszeiten). Sie bezogen sich auf einen Grenzwert für die mittlere Herzdosis von 3 Gy ($\leq 3\text{ Gy Dmean Herz}$ als akzeptabel) welcher mit einer MHD von +10 mm korrelierte. Patientinnen mit einer mittleren Herzdosis bis 3 Gy sollen demnach in freier Atmung behandelt werden. Bei einer mittleren Herzdosis größer 3 Gy soll die Bestrahlung in DIBH durchgeführt werden. Als beste Möglichkeit der

Patientenselektion stellte sich in der genannten Untersuchung die Arbeit mit Selektionskriterien heraus. So sollten alle Patientinnen mit einer Thoraxwandbestrahlung, Primärtumorlokalisation in den unteren Brustquadranten oder quadrantenübergreifendem Tumorsitz primär in DIBH-Technik geplant werden. Die Notwendigkeit, zwei CT's durchzuführen war hier am geringsten (3,7% der Patientinnen) und die Fehlerrate, d.h. selektionierte Patientinnen für eine Behandlung in freier Atmung mit einer errechneten mittleren Herzdosis größer 3 Gy, niedrig (3% der Patienten). Wenn alle linksseitigen Patienten in DIBH behandelt worden wären, ergab sich eine Überselektion für die DIBH in 79% der Fälle, d.h. eine Exposition des Herzens unter 3 Gy hatte bereits bei 106 Patienten in freier Atmung vorgelegen, die Behandlung in DIBH war „unnötig“ [105].

Wie bereits diskutiert, scheint das Risiko der kardialen Schädigung nach Strahlentherapie nicht nur mit der mittleren Herzdosis, sondern auch mit der Volumenexposition mit hohen Dosen im Bereich des Herzens und der LAD zu korrelieren [83, 84]. Auch in der Arbeit von Seddon et al. zeigten sich mehr Perfusionsdefekte nach linksseitiger als nach rechtsseitiger Bestrahlung (70,8 vs. 16,7%), in fast allen Fällen im Apex des Herzens. Bei allen Patientinnen fand sich Herzvolumen im Feld ($MHD \geq 1\text{cm}$). Klinische Relevanz zeigten die Befunde nicht, teilweise waren sie reversibel [106]. In der Studie von Zagar et al. fanden sich keine neuen Perfusionsdefekte nach Brustbestrahlung. Hier lag das Herz nicht im tangentialen Einstrahlbereich ($V_{25\text{Gy}} = 0$) [107].

Hjelstuen et al. untersuchten in ihrer Arbeit die Möglichkeit, mittels pulmonaler Tests Patientinnen bereits vor der ersten CT-Planung für die DIBH zu selektionieren [108]. Zunächst wurde anhand der CT's zur Bestrahlungsplanung von 16 linksseitigen Brustkrebspatientinnen die totale Lungenvolumen und die mittlere Herzdosis sowie $V_{25\text{Gy}}$ Herz bei Bestrahlung der linken Brust bestimmt. Es fand sich eine starke negative Korrelation zwischen CT-Lungenvolumen und mittlerer Herzdosis oder V_{25} Herz (jeweils $r = -0,809$). Als zweiten Schritt erhielten 18 andere linksseitige Patientinnen sowohl eine CT-Planung in freier Atmung als auch in DIBH. Das totale Lungenvolumen wurde auch hier im CT bestimmt. Alle diese Patientinnen nahmen außerdem an Lungenfunktionstest (Spirometrie, Diffusionskapazität und Bodyplethysmographie) teil. Es erfolgte ebenfalls die Berechnung des Lungenvolumens. Es fand sich eine starke Korrelation zwischen dem Lungenvolumen aus der CT und den Lungenfunktionstests ($R^2 = 0,717$ für Spirometrie + DLCO bzw. $R^2 = 0,753$ für Bodyplethysmographie). Die Autoren schlussfolgerten, dass durch Lungenfunktionstests (Bodyplethysmographie oder Spirometrie + DLCO) vor Planung einer linksseitigen Bestrahlung die Patientinnen für die DIBH selektioniert werden können, die das angestrebte Ziel von $V_{25\text{Gy}}$ Herz $< 5\%$ oder mittlere Herzdosis in freier Atmung nicht erreichten. Dadurch ließen sich unnötige Strahlenbelastungen durch doppelte CT-Planungen für die Patienten und doppelter Arbeitsaufwand für die Bestrahlungsplanung vermeiden. Außerdem könnten die Lungenfunktionstests im Rahmen der Nachsorge genutzt werden, z.B. bei Risiko für pulmonale strahleninduzierte Erkrankungen [108]. Empfohlen wurde jedoch, eigene Dosimetrievergleiche zwischen Lungenvolumen und Herzdosis anzustellen und Grenzwerte festzulegen, je nach Erfordernis zur Selektion der Patienten zur DIBH oder internen Konturierungsvorgaben für das Herz.

5.7 Stärken und Schwächen der Arbeit

Zu den Stärken dieser Arbeit zählt das Vorliegen von individuellen Dosisdaten zur Strahlenexposition des Herzens und seiner wichtigen Unterstrukturen, und zwar sowohl in freier Atmung als auch in DIBH. Außerdem konnte ein individueller Dosisvergleich für insgesamt 16 Patientinnen zwischen beiden Techniken erfolgen. Dies ist, nach Kenntnisstand der Autorin, die bisher erste Arbeit mit derart umfangreicher Dosimetrie. Es wurden einheitliche Bestrahlungszielvolumina und -techniken verwendet (tangente Brustbestrahlung, keine Lymphabflussgebiete), sowie eine standardisierte Einzel- und Gesamtdosis. Dies führt zur besseren Vergleichbarkeit der errechneten Dosisexpositionen.

Schwächen dieser Arbeit sind die kleine Patientenzahl, insbesondere für den Vergleich zwischen Bestrahlung in freier Atmung und DIBH. Außerdem waren alle Patientinnen mit DIBH-Bestrahlung vorselektioniert, d.h. alle diese Frauen hatten eine ungünstige Anatomie mit hoher Dosis - oder Volumenexposition des Herzens in freier Atmung. Der dosimetrische Vorteil hinsichtlich der kardialen Exposition durch die DIBH-Technik kann also nicht ohne Weiteres verallgemeinert werden. Es liegen keine individuellen Daten zur kardialen Morbidität und Mortalität nach Bestrahlung vor. Anhand dieser Planungsuntersuchung sind nur dosimetrische Vergleiche möglich. Ob eine Verringerung der kardialen Dosisexposition, z.B. durch Verwendung der DIBH, tatsächlich zu geringerer Morbidität und Mortalität führen kann, sollte in Studien mit langen Nachbeobachtungszeiten geprüft werden.

Probleme bei der Konturierung insbesondere des Herzens ergaben sich durch die in der Routine durchgeführten, nativen CT-Scans sowie die Beweglichkeit des Herzens, aber auch der Lungen. Insbesondere die Unterstrukturen des Herzens, aber auch die Koronargefäße, sind in der Regel schwer oder in manchen CT-Schichten gar nicht sichtbar oder differenzierbar. Auch die äußere Begrenzung des Herzens, das Perikard, ist nicht in allen CT-Schichten abgrenzbar. In mehreren Arbeiten konnten große Interindividuelle Unterschiede bei der Konturierung dieser Strukturen gefunden werden. Auch durch die Nutzung eines Atlas ist vor allem für die Koronararterien kaum eine Verringerung der Variation erreichbar [109]. Um die Variabilität so gering wie möglich zu halten, erfolgte die Konturierung aller Risikostrukturen durch die Verfasserin.

6 Zusammenfassung

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung der Frau. Integraler Therapiebestandteil, vor allem nach brusterhaltender Operation, ist die adjuvante Strahlentherapie der betroffenen Brustdrüse. Vor allem bei frühen Tumorstadien besteht eine sehr gute Langzeitprognose mit hohen Heilungsraten. In den Fokus der Forschung gerät dadurch zunehmend die Reduktion möglicher Spätfolgen der eingesetzten Therapiemaßnahmen. In diversen retrospektiven Analysen wurde gezeigt, dass eine Strahlentherapie nach Brustkrebs-OP mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität verbunden ist. Dies traf insbesondere auf Patientinnen mit linksseitiger Bestrahlung zu.

Untersucht wurde in den historischen Kollektiven vor allem die Dosisexposition des Gesamtherzens, und es konnte ein Zusammenhang mit einer erhöhten Inzidenz an kardiovaskulären Ereignissen hergestellt werden. Berechnet wurde ein zusätzliches relatives Risiko für schwere kardiale Ereignisse in der Größenordnung von 4-7% pro Gy mittlere Herzdosis. Die Pathogenese der verschiedenen kardialen Erkrankungen nach Strahlentherapie ist teilweise unklar. Angenommen werden vor allem eine Schädigung der Koronargefäße mit resultierender KHK und Myokardinfarkt sowie eine Schädigung der Kapillarendothelien mit daraus resultierender Minderperfusion und Entstehung einer Herzinsuffizienz. Fraglich ist eine Schädigung des Reizleitungssystems mit nachfolgenden Rhythmus- und Leitungsstörungen. Unklar ist bisher, welche Herzstruktur(en) als „kritisch“ und besonders strahlensensibel angesehen werden müssen und somit als Referenz für eine „Toleranzdosis“ des Herzens gesehen werden können. Ziel der klinischen Routine ist aktuell, die Dosis- und Volumenexposition des Gesamtherzens und der Koronararterien, insbesondere der „left anterior descending artery“ (LAD) zu verringern.

Als Ziele weiterer Forschung wurden in der Literatur immer wieder individuelle Dosisdaten zur Exposition von Subvolumina des Herzens in Korrelation zu auftretenden Herzerkrankungen, z.B. Reizleitungsstörungen oder Klappenfehlern, genannt.

Untersucht wurde in der vorliegenden Arbeit für ein Niedrig-Risiko-Kollektiv im Rahmen des multizentrischen Drittmittelprojekts „Personalisierte Abschätzung von Spätfolgen nach Strahlenexposition und Orientierungshilfe für Strahlenanwendungen in der Medizin (PASSOS)“ die kardiale und pulmonale Dosisexposition durch eine adjuvante tangentielle Strahlentherapie der betroffenen Brustdrüse. Hierfür erfolgte prospektiv für 83 Patientinnen (52 links, 31 rechts) in der Planungs-CT-Untersuchung zusätzlich zur routinemäßigen Konturierung der Zielvolumina und Risikostrukturen eine standardisierte Konturierung des Herzens sowie insgesamt 10 kardialer Substrukturen und Berechnung der mittleren Dosisexpositionen, in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation, patientenspezifischen Faktoren und der zur Anwendung kommenden Bestrahlungstechnik.

Die vorliegende Arbeit liefert einen Beitrag zum Verständnis der Dosisverteilung im Herzen und den untersuchten Unterstrukturen. Es ergab sich eine mittlere Herzdosis von 4,11 Gy bei linksseitiger und 1,65 Gy bei rechtsseitiger Bestrahlung. Es konnte gezeigt werden, dass die Dosisverteilung im Herzen bei linksseitiger Bestrahlung sehr inhomogen ist, mit steilem

Dosisabfall bei zunehmender Distanz zu den tangentialen Einstrahlungsfeldern. Die am stärksten exponierten Herzstrukturen waren das linke anteriore Myokard (13,79 Gy) sowie die LAD (24,22 Gy) als mögliche Zielstrukturen für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz bzw. KHK. Für zukünftige Studien sollten größere bzw. große Patientenkollektive mit individueller Dosimetrie der Herzunterstrukturen und langen Nachbeobachtungszeiten untersucht werden, um die mit langer Latenz auftretenden Erkrankungen des Herzens in Relation zur individuellen Dosisexposition setzen zu können.

Es wurde außerdem untersucht, welche kardialen Strukturen während der Bestrahlungsplanung konturiert werden sollten, um eine möglichst zuverlässige Aussage über die individuelle Dosisexposition und die daraus resultierenden kardialen Spätfolgenrisiken zu erreichen. Die Untersuchungsergebnisse zeigen, dass weiterhin das Herz, aber auch die LAD und der linke Ventrikel routinemäßig konturiert werden sollten. Die Konturierung weiterer detaillierter Substrukturen des Herzens kann Studien zur Assoziation zwischen kardialer Strahlenexposition und dem Auftreten von Folgeerkrankungen überlassen bleiben.

Ein weiteres Anliegen der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der Möglichkeit, die Dosisexposition des Herzens und seiner Unterstrukturen bei linksseitiger Brustbestrahlung zu reduzieren. Es konnte gezeigt werden, dass bei den untersuchten Patientinnen durch die Verwendung der „deep inspiration breath-hold“ -Technik (DIBH) eine signifikante Reduktion der Dosis im Gesamtherzen (-2,59 Gy) sowie für nahezu alle untersuchten Unterstrukturen, insbesondere um ca. 50-60% für die bei Planung in freier Atmung hoch-dosisexponierten tangentialnahen Strukturen, erreichbar war. Die untersuchte Patientengruppe war jedoch vorselektiert, d.h. alle Patientinnen hatten eine für die Bestrahlung der linken Brust in freier Atmung ungünstige Anatomie mit Überschneidung des Herzens mit den tangentialen Bestrahlungsfeldern. Durch die Verwendung der DIBH-Technik konnte diese Überschneidung reduziert werden, wobei als Marker die „maximum heart distance“ (MHD) verwendet wurde. Es gab jedoch eine Patientengruppe, die bereits in freier Atmung anatomisch günstige Bedingungen für eine Strahlentherapie der linken Brust besaß. Auch in freier Atmung hatten diese Patientinnen eine negative MHD und es bestand keine Überschneidung des Herzens mit den tangentialen Einstrahlungsfeldern. Bei diesen Patientinnen resultierte auch in freier Atmung eine niedrige Herzdosis. Durch Verwendung der DIBH-Technik in dieser Patientengruppe ist sicher in den meisten Fällen eine weitere Dosisreduktion im Herzen erreichbar. Es bliebe zu prüfen, ob dies erreichbar ist, ohne die Dosisexpositionen anderer Risikoorgane, wie beispielsweise der Lunge oder der kontralateralen Brustdrüse zu erhöhen.

Im untersuchten kleinen Patientenkollektiv wurde eine nicht signifikant höhere Dosisexposition der ipsilateralen linken Lunge durch Verwendung der DIBH gefunden. Die V20 für die linke Lunge war in DIBH signifikant höher als in freier Atmung. Es stellte sich somit die Frage, ob die Verwendung der DIBH-Technik für alle Patientinnen mit linksseitiger Bestrahlung sinnvoll ist.

Aufgrund des deutlich erhöhten Zeitaufwandes der DIBH-Bestrahlung können nicht alle Patientinnen mit dieser Technik behandelt werden. In der vorliegenden Untersuchung konnten keine anamnestisch erhebenden Daten gefunden werden, die eine Vorhersage der besten Behandlungstechnik ermöglichten. Kriterien wie Alter, BMI oder Boostquadrant hatten

bei linksseitiger Bestrahlung keinen Einfluss auf die Dosis am Herzen und den untersuchten Unterstrukturen.

Die in der CT-Untersuchung messbare MHD erwies sich im untersuchten Patientenkollektiv als guter Marker für die Unterscheidung zweier Patientengruppen: eine Gruppe mit einer $MHD \leq 0$ und resultierender geringer Dosisexposition des Herzens bereits in freier Atmung. Für die zweite Gruppe mit $MHD \geq 0$ und entstehender hoher Dosis/Volumen-Exposition des Herzens in freier Atmung kann durch Einsatz der DIBH-Technik eine deutliche Dosisreduktion der kardialen Strukturen erreicht werden. Die MHD kann bereits bei der initialen CT-Planung durch einen erfahrenen Strahlentherapeuten genutzt werden, um abzuschätzen und zu entscheiden, welche Patientin voraussichtlich von einer Behandlung in DIBH-Technik profitieren wird. Bei positiver MHD kann die Entscheidung zur Durchführung einer zweiten Planungs-CT in DIBH-Technik sofort getroffen werden und die Planung der Strahlentherapie dann in der für die Patientin günstigeren Situation erfolgen. Bei negativer MHD ist, aus Sicht der Autorin, bei zu erwartender geringer Dosisexposition des Herzens, keine Behandlung in DIBH notwendig. Für den Ablauf der Bestrahlungsplanung wird folgender Algorithmus vorgeschlagen:

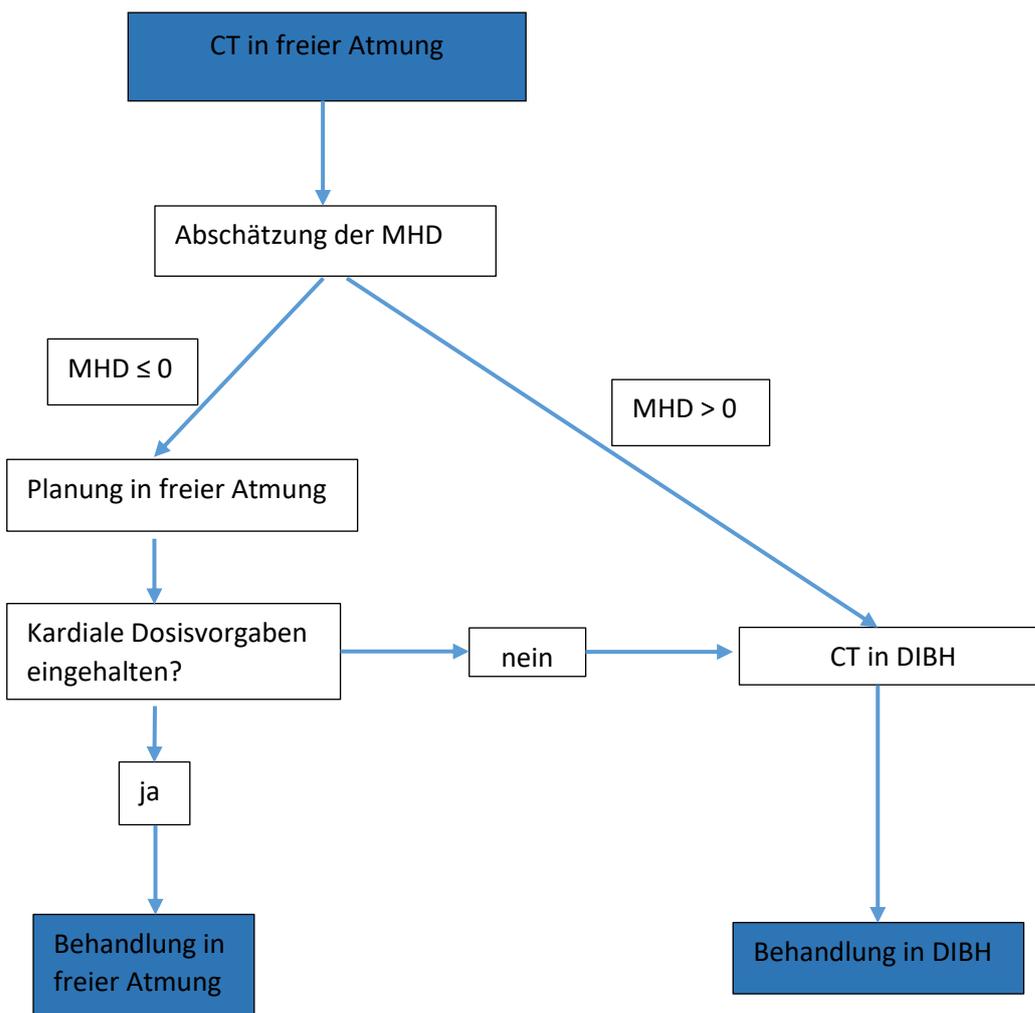


Abbildung 41: Vorschlag für den Ablauf einer Bestrahlungsplanung bei linksseitigem Mammakarzinom in der klinischen Routine

7 Thesen

1. Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung der Frau. Etwa jede 8. Frau wird in ihrem Leben von dieser Erkrankung betroffen sein. Die meisten Mammakarzinome werden in frühen Stadien entdeckt und haben durch moderne Therapien eine sehr gute Langzeitprognose.
2. Nach brusterhaltender Operation, die nahezu allen Patientinnen in frühen Tumorstadien angeboten werden kann, ist die adjuvante Strahlentherapie ein integraler Bestandteil der multimodalen Tumorthherapie. Ziel ist die Verringerung des Lokalrezidivrisikos und damit einhergehend die Verbesserung des Gesamtüberlebens.
3. Aufgrund der sehr guten Prognose der Brustkrebserkrankung in frühen Stadien rückt die Vermeidung von Langzeitfolgen der Tumorthherapie bereits in der Bestrahlungsplanung immer mehr in den Fokus. Nach Strahlentherapie der Brustdrüse können kardiale Spätfolgen, insbesondere KHK und Myokardinfarkt, auftreten. Dieses Risiko ist vor allem nach linksseitiger Bestrahlung erhöht. Das zusätzliche absolute Risiko ist klein, es besteht aber eine Dosis- und Volumenabhängigkeit.
4. Gegenstand der vorliegenden Arbeit war es, die bisher vorliegenden Kenntnisse der Dosisverteilung der ungewollten Strahlenexposition des Herzens und der wichtigsten Herzunterstrukturen zu erweitern. Untersucht wurde für ein Niedrig-Risiko-Kollektiv im Rahmen des multizentrischen Drittmittelprojekts „Personalisierte Abschätzung von Spätfolgen nach Strahlenexposition und Orientierungshilfe für Strahlenanwendungen in der Medizin (PASSOS)“ die kardiale Dosisexposition durch eine adjuvante tangentielle Strahlentherapie der betroffenen Brustdrüse, in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation, patientenspezifischen Faktoren und der zur Anwendung kommenden Bestrahlungstechnik.
5. Hierfür erfolgte prospektiv für 83 Patientinnen (52 links, 31 rechts) in der Planungs-CT-Untersuchung zusätzlich zur routinemäßigen Konturierung der Zielvolumina und Risikostrukturen eine standardisierte Konturierung des Herzens sowie insgesamt 10 kardialer Substrukturen und Berechnung der mittleren Dosisexpositionen.
6. Die mittlere Herzdosis ist der am häufigsten verwendete Parameter zur Beurteilung der kardialen Strahlenexposition. Sie betrug in der vorliegenden Arbeit 4,11 Gy bei linksseitiger und 1,65 Gy bei rechtsseitiger Bestrahlung.
7. Es konnte gezeigt werden, dass bei ähnlicher mittlerer Herzdosis die Dosisverteilung im Herzen, insbesondere bei linksseitiger Bestrahlung, sehr inhomogen ist, mit steilem Dosisabfall bei zunehmender Distanz zu den tangentialen Einstrahlungsfeldern. Die am stärksten exponierten Herzstrukturen sind die „left anterior descending artery“ (LAD) sowie das linke anteriore Myokard als mögliche Zielstrukturen für die Entwicklung einer KHK bzw. Herzinsuffizienz.

8. Für eine Patienten-Subgruppe mit linksseitiger Bestrahlung wurde ein individueller Vergleich der kardialen Dosisexposition zwischen Bestrahlung in freier Atmung und „deep inspiration breath-hold“-Technik (DIBH) durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass für die untersuchte Patientengruppe mit ungünstigen anatomischen Voraussetzungen durch die Bestrahlung in DIBH-Technik eine signifikante Reduktion der Dosisexposition des Herzens und nahezu aller kardialer Substrukturen zu erreichen war. Die mittlere Herzdosis konnte um 48% verringert werden, für die bei Planung in freier Atmung hoch-dosisexponierten tangentialen Strukturen wurde eine Dosisreduktion um ca. 50-60% erreicht.
9. Um eine möglichst zuverlässige Aussage über die individuelle Dosisexposition und die daraus resultierenden kardialen Spätfolgenrisiken zu erreichen, sollten zusätzlich zum Herzen die LAD und der linke Ventrikel konturiert werden. Die Exposition des linken anterioren Myokards als Surrogat für die Versorgungsregion der LAD kann anhand der mittleren Herzdosis oder der LAD-Dosis abgeschätzt werden. Die Konturierung weiterer Substrukturen (wie der Herzklappen oder des Reizleitungssystems) sollte in Studien durchgeführt werden, die nach spezifischen Folgeerkrankungen im Zusammenhang mit Strahlenexposition suchen.
10. Aufgrund des deutlich erhöhten Zeitaufwandes der DIBH-Bestrahlung können nicht alle Patientinnen mit dieser Technik behandelt werden. Außerdem gibt es wahrscheinlich ein Subkollektiv von Patientinnen, bei dem durch Bestrahlung in DIBH-Technik die Dosisexposition der Lunge oder der kontralateralen Brustdrüse und damit wohl auch das assoziierte Zweitkarzinomrisiko zunimmt. Es besteht die Notwendigkeit, die geeigneten Patientinnen für die Bestrahlung in DIBH-Technik zu selektionieren.
11. Von den untersuchten patientenspezifischen Faktoren ließen sich keine identifizieren, die es erlauben, einen potentiellen Nutzen der DIBH-Bestrahlung bereits vor der Durchführung der initialen CT-Untersuchung für die Bestrahlungsplanung vorherzusagen.
12. Die „maximum heart distance“ (MDH) als Maß für den Abstand zwischen dem Herzen und den tangentialen Einstrahlungsfeldern scheint als Maß für eine einfache Vorhersage der voraussichtlichen Dosis- und Volumenexposition des Herzens geeignet. Sie kann am CT in freier Atmung schnell gemessen werden. Ist die MHD positiv, resultiert voraussichtlich eine hohe kardiale Dosis- und/oder Volumenexposition. Eine zweite CT-Untersuchung in DIBH kann sofort erfolgen. Ein entsprechender Vorschlag für den Ablauf einer Bestrahlungsplanung bei linksseitigem Mammakarzinom in der klinischen Routine wurde erarbeitet.

8 Anhang

	Behandlungstechnik	D _{mean} [Gy]	SD	p
Herz	nur freie Atmung	3,54	1,2	
	später DIBH	5,39	2,35	< 0,001*
anteriores Myokard links	nur freie Atmung	11,58	5,79	
	später DIBH	18,76	7,42	0,001*
anteriores Myokard rechts	nur freie Atmung	2,2	0,532	
	später DIBH	2,64	0,664	0,012*
LAD	nur freie Atmung	19,92	12,83	
	später DIBH	33,97	12,52	0,002*
Aortenklappe	nur freie Atmung	1,93	0,442	
	später DIBH	2,41	0,588	0,002*
Pulmonalklappe	nur freie Atmung	4,19	1,31	
	später DIBH	6,25	4,81	0,01*
Reizleitungssystem	nur freie Atmung	2,12	0,701	
	später DIBH	2,92	1,15	0,002*
Vorhof links	nur freie Atmung	1,78	0,421	
	später DIBH	1,79	0,458	0,827
Vorhof rechts	nur freie Atmung	1,47	0,414	
	später DIBH	1,86	0,397	0,002*
Ventrikel links	nur freie Atmung	4,3	1,8	
	später DIBH	6,86	2,39	< 0,001*
Ventrikel rechts	nur freie Atmung	3,65	1,83	
	später DIBH	6,28	5,39	0,016*
Lunge links	nur freie Atmung	7,31	1,63	
	später DIBH	7,57	1,68	0,597
Lunge rechts	nur freie Atmung	0,997	0,154	
	später DIBH	1,04	0,168	0,414
V20 Lunge links	nur freie Atmung	10,6	3,37	
	später DIBH	10,12	3,2	0,627
MHD (mm)	nur freie Atmung	5,44	7,11	
	später DIBH	12,63	5,03	0,001*
BMI (kg/m ²)	nur freie Atmung	27,81	5,57	
	später DIBH	30,08	5,31	0,175
Alter (Jahre)	nur freie Atmung	54,44	9,88	
	später DIBH	50,38	7,35	0,174
Boostquadrant	nur freie Atmung			
	später DIBH			0,789

Tabelle 16: Vergleich der mittleren Dosisexposition des Herzens, seiner Unterstrukturen, beider Lungen und der V20 der ipsilateralen Lunge, der mittleren MHD, BMI sowie Alter und Boostquadrant zwischen Patientinnen mit linksseitiger Bestrahlung nur in freier Atmung (n=36) mit Patientinnen in freier Atmung die eine zweite Planung in DIBH erhalten hatten (n=16); angegeben sind jeweils die Mittelwerte der mittleren Dosis (D_{mean}) und die Standardabweichung (SD) sowie das Signifikanzniveau (p)

9 Abbildungsverzeichnis

9.1 Abbildungen

Abbildung 1: Lagerung der Patientinnen bei CT-gestützter Bestrahlungsplanung (Patientin in Rückenlagerung, beide Arme über den Kopf, gelagert auf Basisplatte und Lagerungshilfe "Thorax-Abdomen-Wedge 0" sowie einer Armablage "Thorax-Abdomen-Rest High" mit schwarzem Haltestab und blauer Kopfschale, Kniekeil [alle Lagerungshilfen Firma Orfit®])	22
Abbildung 2: medizinische Bestrahlungsplanung, axiale CT-Schicht des Thorax, Festlegung PTV1 (gesamte Brustdrüse) und PTV2 (ehemaliges Tumorbett mit Sicherheitssaum), ehemaliges Tumorbett (clipmarkiert), routinemäßige Konturierung der Risikoorgane (Lunge rechts, Lunge links, Rückenmark)	23
Abbildung 3: Kontur für das Herz in der axialen CT-Schicht des Thorax, Außengrenze Perikard; Mitabbildung der äußeren Patientenkotur, beider Lungen sowie des Rückenmarks	25
Abbildung 4: dreidimensionale Darstellung des konturierten Herzens, Mitabbildung der äußeren Patientenkotur, beider Lungen sowie des Rückenmarks	25
Abbildung 5: Konturierung von Aorten- und Pulmonalklappe auf Höhe der Aortenwurzel in der axialen CT-Schicht des Thorax; Mitabbildung der Herzkotur, der äußeren Patientenkotur sowie beider Lungen und des Rückenmarks	26
Abbildung 6: dreidimensionale Darstellung der entstandenen Volumina der Aorten- und Pulmonalklappe und deren Lage im Herzen; Mitabbildung des Herzens, der äußeren Patientenkotur sowie beider Lungen und des Rückenmarks	27
Abbildung 7: axiale Darstellung der entstandenen ringförmigen Kontur als Korrelat für das Myokard in der axialen CT-Schicht des Thorax; Mitabbildung von Aorten- und Pulmonalklappe kaudal der Aortenwurzel, beider Lungen sowie des Rückenmarks	27
Abbildung 8: dreidimensionale Darstellung des Myokards und des Herzens; Mitabbildung der äußeren Patientenkotur, von Aorten- und Pulmonalklappe sowie beider Lungen und des Rückenmarks	28
Abbildung 9: Darstellung der Konturen des linken sowie rechten anterioren Myokards auf Höhe der Aortenwurzel in der axialen CT-Schicht des Thorax; Mitabbildung von Aorten- und Pulmonalklappe, des Myokards, beider Lungen sowie des Rückenmarks	29
Abbildung 10: Darstellung der Konturen des linken sowie rechten anterioren Myokards in etwa mittlerer Herzhöhe in der axialen CT-Schicht des Thorax; Mitabbildung des Myokards, beider Lungen sowie des Rückenmarks	29
Abbildung 11: dreidimensionale Darstellung der Konturen des linken und rechten anterioren Myokards; Mitabbildung der äußeren Patientenkotur, der Aorten- und Pulmonalklappe, des Herzens, des Myokards, beider Lungen sowie des Rückenmarks	30
Abbildung 12: entstandene Kontur für das Reizleitungssystem in der axialen CT-Schicht des Thorax; Mitabbildung des anterioren Myokards links und rechts, des Myokards, beider Lungen sowie des Rückenmarks	31
Abbildung 13: dreidimensionale Darstellung des Reizleitungssystems; Mitabbildung der äußeren Patientenkotur, der Aorten- und Pulmonalklappe, des Herzens, des Myokards, des anterioren Myokards links und rechts, beider Lungen sowie des Rückenmarks	31

Abbildung 14: dreidimensionale Darstellung der LAD; Mitabbildung der äußeren Patientenkontur, des Herzens, des Myokards, des anterioren Myokards links und rechts, des Reizleitungssystems, beider Lungen sowie des Rückenmarks _____	32
Abbildung 15: konturierte Herzhöhlen (rechter Vorhof, rechter Ventrikel, linker Vorhof, linker Ventrikel) und LAD in der axialen CT-Schicht des Thorax; Mitabbildung des Herzens, beider Lungen sowie des Rückenmarks _____	33
Abbildung 16: Messung der MHD in der axialen CT-Schicht des Thorax, Anlegen der Tangente an PTV1, Messung der Überschneidung dieser Tangente mit der Kontur Herz; Mitabbildung des PTV2 (Boost), beider Lungen sowie des Rückenmarks _____	34
Abbildung 17: Messung der MHD in der axialen CT-Schicht des Thorax, Anlegen der Tangente an PTV1, Messung des Abstandes dieser Tangente zur Kontur Herz; Mitabbildung des PTV2 (Boost), beider Lungen sowie des Rückenmarks _____	34
Abbildung 18: physikalische Planung für PTV1 in der axialen CT-Schicht des Thorax; Dosisverteilung für PTV1, Isodosen (Gy), 47,9 Gy entspricht 95% der verordneten Dosis von 50,4 Gy, Einstrahlrichtungen der Tangenten und Aufsättigungsfelder; Mitabbildung der äußeren Patientenkontur, des Myokards, des anterioren Myokards links und rechts, des Reizleitungssystems, der LAD, PTV1, PTV2, Tumorbett, sowie beider Lungen und des Rückenmarks _____	35
Abbildung 19: physikalische Planung für PTV2 in der axialen CT-Schicht des Thorax; Dosisverteilung PTV2, Isodosen (Gy), 15,2 Gy entspricht 95% der verordneten Dosis von 16,0 Gy, Einstrahlrichtungen der Mehrfeldertechnik; Mitabbildung der äußeren Patientenkontur, des Myokards, des anterioren Myokards links und rechts, des Reizleitungssystems, der LAD, PTV1, PTV2, Tumorbett, sowie beider Lungen und des Rückenmarks _____	36
Abbildung 20: physikalische Bestrahlungsplanung; Dosisverteilung (Gy, in Isodosen) der Summe aus Dosis PTV1 plus PTV2, 65 Gy entsprechen 95% der verordneten Gesamtdosis von 66,4 Gy; Mitabbildung der äußeren Patientenkontur, des Myokards, des anterioren Myokards links und rechts, des Reizleitungssystems, der LAD, PTV1, PTV2, Tumorbett, sowie beider Lungen und des Rückenmarks _____	37
Abbildung 21: Individuelle maximum heart distance (MHD) für Patientinnen mit rechtsseitiger Bestrahlung (n=31) _____	42
Abbildung 22: Individuelle maximum heart distance (MHD) für Patientinnen mit linksseitiger Bestrahlung in freier Atmung (n=52) _____	44
Abbildung 23: Abbildungen zur Korrelationsanalyse zwischen der MHD und der mittleren Dosisexposition a) des Herzens, b) der LAD und c) für das anteriore Myokard links für Patientinnen mit linksseitiger Strahlentherapie in freier Atmung; angegeben sind der Korrelationskoeffizient (r), das Bestimmtheitsmaß (R ²), sowie das Signifikanzniveau (p) _____	46
Abbildung 24: Korrelationsanalyse zwischen mittlerer Dosisexposition des Herzens und der mittleren Dosisexposition a) der LAD und b) für das anteriore Myokard links für Patientinnen mit linksseitiger Strahlentherapie in freier Atmung; angegeben sind der Korrelationskoeffizient (r), das Bestimmtheitsmaß (R ²), sowie das Signifikanzniveau (p) _____	47
Abbildung 25: Korrelationsanalyse zwischen der mittleren Dosisexposition der LAD und der mittleren Dosisexposition des anterioren Myokards links für Patientinnen mit linksseitiger Strahlentherapie in freier Atmung; angegeben sind der Korrelationskoeffizient (r), das Bestimmtheitsmaß (R ²), sowie das Signifikanzniveau (p) _____	47

Abbildung 26: Individuelle maximum heart distance (MHD) für Patientinnen mit linksseitiger Bestrahlung in DIBH-Technik (n=16)	49
Abbildung 27: Vergleichende Darstellung der individuellen mittleren Herzdosis ($D_{\text{mean Herz}}$) für 16 Patientinnen mit linksseitiger Bestrahlung in freier Atmung (rot) und in DIBH-Technik (grün)	54
Abbildung 28: Vergleichende Darstellung der individuellen mittleren Dosis für das anteriore Myokard links für 16 Patientinnen mit linksseitiger Bestrahlung in freier Atmung (rot) und in DIBH-Technik (grün)	55
Abbildung 29: Vergleichende Darstellung der individuellen mittleren Dosis für das anteriore Myokard rechts für 16 Patientinnen mit linksseitiger Bestrahlung in freier Atmung (rot) und in DIBH-Technik (grün)	56
Abbildung 30: Vergleichende Darstellung der individuellen mittleren Dosis für die LAD für 16 Patientinnen mit linksseitiger Bestrahlung in freier Atmung (rot) und in DIBH-Technik (grün)	57
Abbildung 31: Vergleichende Darstellung der individuellen mittleren Dosis der linken Lunge für 16 Patientinnen mit linksseitiger Bestrahlung in freier Atmung (rot) und in DIBH-Technik (grün); rote Balken bedeuten höhere Dosis in DIBH	59
Abbildung 32: Vergleichende Darstellung der individuellen mittleren V20 der linken Lunge für 16 Patientinnen mit linksseitiger Bestrahlung in freier Atmung (rot) und in DIBH-Technik (grün); rote Balken bedeuten höhere V20 in DIBH	60
Abbildung 33: Vergleich der Messung der MHD auf Höhe des clipmarkierten Boostvolumens bei einer Patientin in freier Atmung (links) und in DIBH (rechts).	61
Abbildung 34: Vergleichende Darstellung der individuellen MHD für 16 Patientinnen mit linksseitiger Bestrahlung in freier Atmung (rot) und in DIBH-Technik (grün)	61
Abbildung 35: Korrelationsanalyse zwischen der MHD und der mittleren Dosisexposition des Herzens für 16 Patientinnen, jeweils in a) freier Atmung und b) DIBH-Technik; angegeben sind der Korrelationskoeffizient (r), das Bestimmtheitsmaß (R^2), sowie das Signifikanzniveau (p)	62
Abbildung 36: Korrelationsanalyse zwischen der mittleren Dosisexposition des Herzens und des anterioren Myokards links für 16 Patientinnen, jeweils in a) freier Atmung und b) DIBH; angegeben sind der Korrelationskoeffizient (r), das Bestimmtheitsmaß (R^2), sowie das Signifikanzniveau (p)	63
Abbildung 37: Korrelationsanalyse zwischen der mittleren Dosisexposition der LAD und des anterioren Myokards links für 16 Patientinnen, jeweils für a) freie Atmung und b) DIBH; angegeben sind der Korrelationskoeffizient (r), das Bestimmtheitsmaß (R^2), sowie das Signifikanzniveau (p)	63
Abbildung 38: Korrelationsanalyse zwischen der MHD und der mittleren Dosisexposition der LAD für 16 Patientinnen, jeweils in a) freier Atmung und b) DIBH; angegeben sind der Korrelationskoeffizient (r), das Bestimmtheitsmaß (R^2), sowie das Signifikanzniveau (p)	64
Abbildung 39: Korrelationsanalyse zwischen der MHD und der mittleren Dosisexposition des anterioren Myokards links für 16 Patientinnen, jeweils in a) freier Atmung und b) DIBH; angegeben sind der Korrelationskoeffizient (r), das Bestimmtheitsmaß (R^2), sowie das Signifikanzniveau (p)	64
Abbildung 40: Korrelationsanalyse zwischen der mittleren Dosisexposition des Herzens und der LAD für 16 Patientinnen, jeweils für a) freie Atmung und b) DIBH; angegeben sind der Korrelationskoeffizient (r), das Bestimmtheitsmaß (R^2), sowie das Signifikanzniveau (p)	65
Abbildung 41: Vorschlag für den Ablauf einer Bestrahlungsplanung bei linksseitigem Mammakarzinom in der klinischen Routine	98

9.2 Tabellen

Tabelle 1: Basisdaten aller in die Untersuchung einbezogener Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnose; Patientenzahlen, Verteilung rechtsseitiger und linksseitiger Erkrankungen, Quadrant der Primärtumorlokalisation, Histologie, Hormonrezeptorstatus, andere Therapien, kardiovaskuläre Vorerkrankungen, Raucherstatus und BMI	39
Tabelle 2: Primärtumorlokalisation nach Einteilung in 3 Gruppen (äußerer, zentraler oder innerer Tumorsitz) für das Gesamtkollektiv, für rechtsseitige und linksseitige Erkrankung, sowie für Behandlung bei linksseitiger Erkrankung in DIBH-Technik (die DIBH-Gruppe ist ein Teilkollektiv der linksseitig erkrankten Patientinnen)	40
Tabelle 3: Dosisexposition bei adjuvanter Strahlentherapie der rechten Brust (n=31) für das Herz, seine Unterstrukturen sowie beide Lungen und die V20 Lunge rechts; angegeben sind jeweils der Mittelwert der mittleren Dosis (D_{mean}), die Standardabweichung (SD), die minimale mittlere (Min D_{mean}) und die maximale mittlere Dosis (Max D_{mean})	41
Tabelle 4: Dosisexposition bei adjuvanter Strahlentherapie der linken Brust in freier Atmung (n=52) für das Herz, seine Unterstrukturen, die LAD, sowie beide Lungen und die V20 Lunge links; angegeben sind jeweils der Mittelwert der mittleren Dosis (D_{mean}), die Standardabweichung (SD), die minimale mittlere (Min D_{mean}) und die maximale mittlere Dosis (Max D_{mean})	43
Tabelle 5: Korrelationsanalyse von mittlerer Herzdosis (D_{mean} Herz), MHD und mittlerer LAD-Dosis (D_{mean} LAD) für linksseitige Bestrahlung in freier Atmung, Darstellung des Bestimmtheitsmaßes (R^2) und des Signifikanzniveaus (p) für Analysen mittels Pearson-Korrelation für die mittleren Dosen von Herz und seinen Unterstrukturen, beider Lungen und der V20 der linken Lunge; starke positive Korrelationen ($R^2 > 0,7$) sind hervorgehoben	45
Tabelle 6: Dosisexposition bei adjuvanter Strahlentherapie der linken Brust in DIBH-Technik (n=16) für das Herz, seine Unterstrukturen, die LAD, sowie beide Lungen und die V20 Lunge links; angegeben sind jeweils der Mittelwert der mittleren Dosis (D_{mean}), die Standardabweichung (SD), die minimale mittlere (Min D_{mean}) und die maximale mittlere Dosis (Max D_{mean})	48
Tabelle 7: Vergleich der mittleren Dosisexposition für das Herz, seine Unterstrukturen und beide Lungen sowie der V20 der bestrahlten Seite und der MHD bei linksseitiger gegenüber rechtsseitiger Bestrahlung in freier Atmung; angegeben sind jeweils der Mittelwert der mittleren Dosis (D_{mean}), die Differenz sowie das Signifikanzniveau (p), signifikante Unterschiede sind hervorgehoben	50
Tabelle 8: Vergleich der Dosisexposition für das Herz, seine Unterstrukturen, beide Lungen und die V20 Lunge links zwischen Patienten mit MHD > 0 (n=42) gegenüber MHD ≤ 0 (n=10) für linksseitige Bestrahlung in freier Atmung; angegeben sind jeweils der Mittelwert der mittleren Dosis (D_{mean}), die Standardabweichung (SD), die Differenz, sowie das Signifikanzniveau (p), signifikante Unterschiede sind hervorgehoben	52
Tabelle 9: Vergleich der Dosisexposition für das Herz, seine Unterstrukturen, beide Lungen und die V20 der linken Lunge, sowie die MHD im Vergleich zwischen freier Atmung und DIBH-Technik (n=16); angegeben sind jeweils die Mittelwerte der mittleren Dosis (D_{mean}), die Differenz sowie das Signifikanzniveau (p), signifikante Unterschiede sind hervorgehoben	53
Tabelle 10: Korrelationsanalyse von mittlerer Herzdosis (D_{mean} Herz), MHD und mittlerer LAD-Dosis (D_{mean} LAD) für linksseitige Bestrahlung in freier Atmung (n=16), Darstellung des Bestimmtheitsmaßes (R^2) und des Signifikanzniveaus (p) für Analysen mittels Pearson-Korrelation für die mittleren Dosen	

von Herz und seinen Unterstrukturen, beider Lungen und der V20 der linken Lunge; starke positive Korrelationen ($R^2 > 0,7$) sind hervorgehoben _____	65
Tabelle 11: Korrelationsanalyse von mittlerer Herzdosis (D_{mean} Herz), MHD und mittlerer LAD-Dosis (D_{mean} LAD) für linksseitige Bestrahlung in DIBH-Technik (n=16), Darstellung des Bestimmtheitsmaßes (R^2) und des Signifikanzniveaus (p) für Analysen mittels Pearson-Korrelation für die mittleren Dosen von Herz und seinen Unterstrukturen, beider Lungen und der V20 der linken Lunge; starke positive Korrelationen ($R^2 > 0,7$) sind hervorgehoben _____	66
Tabelle 12: Vergleich der Dosisexposition bei linksseitiger Bestrahlung für das Herz, seine Unterstrukturen, beide Lungen und die V20 Lunge links zwischen DIBH-Technik und Bestrahlung in freier Atmung in Abhängigkeit vom MHD-Wert; angegeben sind jeweils die Mittelwerte der mittleren Dosis (D_{mean}), die Standardabweichung (SD) sowie das Signifikanzniveau (p), signifikante Unterschiede sind hervorgehoben _____	67
Tabelle 13: Vergleich der mittleren Dosisexposition des Herzens, seiner Unterstrukturen, beider Lungen und der V20 der ipsilateralen Lunge, sowie der MHD nach Gruppierung der Patienten anhand Lokalisation des Boostvolumens in den inneren, zentralen oder äußeren Quadranten der Brust bei linksseitiger Bestrahlung in freier Atmung; angegeben sind jeweils die Mittelwerte der mittleren Dosis (D_{mean}) und die Standardabweichung (SD), der signifikante Unterschied der MHD zwischen innerem und zentralem Tumorsitz ist hervorgehoben (* p = 0,045) _____	69
Tabelle 14: Vergleich der mittleren Dosisexposition des Herzens, seiner Unterstrukturen, beider Lungen und der V20 der ipsilateralen Lunge, sowie der MHD nach Gruppierung der Patienten anhand BMI bei linksseitiger Bestrahlung in freier Atmung; angegeben sind jeweils die Mittelwerte der mittlere Dosis (D_{mean}) und die Standardabweichung (SD) _____	70
Tabelle 15: Übersicht über publizierte Daten für die mittleren Dosisexpositionen des Herzens und seiner Unterstrukturen, Angaben in Gy, k.A. = keine Angaben _____	72
Tabelle 16: Vergleich der mittleren Dosisexposition des Herzens, seiner Unterstrukturen, beider Lungen und der V20 der ipsilateralen Lunge, der mittleren MHD, BMI sowie Alter und Boostquadrant zwischen Patientinnen mit linksseitiger Bestrahlung nur in freier Atmung (n=36) mit Patientinnen in freier Atmung die eine zweite Planung in DIBH erhalten hatten (n=16); angegeben sind jeweils die Mittelwerte der mittleren Dosis (D_{mean}) und die Standardabweichung (SD) sowie das Signifikanzniveau (p) _____	101

10 Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut, Krebs in Deutschland für 2013/2014. RKI-Bib1 (Robert Koch-Institut). https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Krebsregisterdaten/krebs_node.html. Zugegriffen: 28. April 2019
2. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Benbrahim-Tallaa L, Bouvard V, Bianchini F, Straif K (2015) Breast-cancer screening—viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 372(24):2353–2358.
3. Broeders M, Moss S, Nyström L, Njor S, Jonsson H, Paap E, Massat N, Duffy S, Lynge E, Paci E (2012) The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe. A review of observational studies. *J Med Screen* 19 Suppl 1:14–25.
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.1, 2018 AWMF Registernummer: 032-045OL. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>. Zugegriffen: 28. April 2019
5. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. Leitlinienprogramm Onkologie | S3-Leitlinie Brustkrebs | Juli 2012. <https://www.senologie.org/fileadmin/downloads/S3-Brustkrebs-v2012-OL-Langversion.pdf>. Zugegriffen: 28. April 2019
6. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, Cutter D, Davies C, Ewertz M, Godwin J, Gray R, Pierce L, Whelan T, Wang Y, Peto R (2011) Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death. Meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 378(9804):1707–1716.
7. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, Godwin J, Gray R, Hicks C, James S, MacKinnon E, McGale P, McHugh T, Peto R, Taylor C, Wang Y (2005) Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival. An overview of the randomised trials. *Lancet* 366(9503):2087–2106.
8. Correa C, McGale P, Taylor C, Wang Y, Clarke M, Davies C, Peto R, Bijker N, Solin L, Darby S (2010) Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monographs* 2010(41):162–177.
9. Stewart FA, Seemann I, Hoving S, Russell NS (2013) Understanding radiation-induced cardiovascular damage and strategies for intervention. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 25(10):617–624.
10. Schultz-Hector S, Trott K-R (2007) Radiation-induced cardiovascular diseases. Is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67(1):10–18.
11. Stewart FA, Hoving S, Russell NS (2010) Vascular damage as an underlying mechanism of cardiac and cerebral toxicity in irradiated cancer patients. *Radiat Res* 174(6):865–869.
12. Sardaro A, Petruzzelli MF, D’Errico MP, Grimaldi L, Pili G, Portaluri M (2012) Radiation-induced cardiac damage in early left breast cancer patients: risk factors, biological mechanisms, radiobiology, and dosimetric constraints. *Radiother Oncol* 103(2):133–142.
13. Schellong G, Riepenhausen M, Bruch C, Kotthoff S, Vogt J, Bölling T, Dieckmann K, Pötter R, Heinecke A, Brämswig J, Dörffel W (2010) Late valvular and other cardiac diseases after different doses of mediastinal radiotherapy for Hodgkin disease in children and adolescents: report from the longitudinal GPOH follow-up project of the German-Austrian DAL-HD studies. *Pediatr Blood Cancer* 55(6):1145–1152.

14. Duma MN, Molls M, Trott KR (2014) From heart to heart for breast cancer patients - cardiovascular toxicities in breast cancer radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 190(1):5–7.
15. Fajardo LF, Stewart JR, Cohn KE (1968) Morphology of radiation-induced heart disease. *Arch Pathol* 86(5):512–519
16. Cohn KE, Stewart JR, Fajardo LF, Hancock EW (1967) Heart disease following radiation. *Medicine (Baltimore)* 46(3):281–298
17. Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, Houghton J, Edwards R, Redmond C, Peto R, Baum M, Fisher B, Host H (1994) Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 12(3):447–453.
18. Carr ZA, Land CE, Kleinerman RA, Weinstock RW, Stovall M, Griem ML, Mabuchi K (2005) Coronary heart disease after radiotherapy for peptic ulcer disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61(3):842–850.
19. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (1995) Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. *N Engl J Med* 333(22):1444–1455.
20. Rutqvist LE, Lax I, Fornander T, Johansson H (1992) Cardiovascular mortality in a randomized trial of adjuvant radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 22(5):887–896
21. Paszat LF, Mackillop WJ, Groome PA, Schulze K, Holowaty E (1999) Mortality from myocardial infarction following postlumpectomy radiotherapy for breast cancer. A population-based study in Ontario, Canada. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43(4):755–762
22. Gagliardi G, Lax I, Söderström S, Gyenes G, Rutqvist LE (1998) Prediction of excess risk of long-term cardiac mortality after radiotherapy of stage I breast cancer. *Radiother Oncol* 46(1):63–71
23. Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R (2005) Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer. Prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 6(8):557–565.
24. Hoening MJ, Botma A, Aleman BMP, Baaijens MHA, Bartelink H, Klijn JGM, Taylor CW, van Leeuwen FE (2007) Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 99(5):365–375.
25. Haque R, Yood MU, Geiger AM, Kaminen A, Avila CC, Shi J, Silliman RA, Quinn VP (2011) Long-term safety of radiotherapy and breast cancer laterality in older survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 20(10):2120–2126.
26. McGale P, Darby SC, Hall P, Adolfsson J, Bengtsson N-O, Bennet AM, Fornander T, Gigante B, Jensen M-B, Peto R, Rahimi K, Taylor CW, Ewertz M (2011) Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiother Oncol* 100(2):167–175.
27. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Bronnum D, Correa C, Cutter D, Gagliardi G, Gigante B, Jensen M-B, Nisbet A, Peto R, Rahimi K, Taylor C, Hall P (2013) Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 368(11):987–998.
28. Sardar P, Kundu A, Chatterjee S, Nohria A, Nairooz R, Bangalore S, Mukherjee D, Aronow WS, Lavie CJ (2017) Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer. A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol* 40(2):73–81.

29. Taylor C, Correa C, Duane FK, Aznar MC, Anderson SJ, Bergh J, Dodwell D, Ewertz M, Gray R, Jagsi R, Pierce L, Pritchard KI, Swain S, Wang Z, Wang Y, Whelan T, Peto R, McGale P (2017) Estimating the Risks of Breast Cancer Radiotherapy. Evidence From Modern Radiation Doses to the Lungs and Heart and From Previous Randomized Trials. *J Clin Oncol*:1-11.
30. van den Bogaard VAB, Ta BDP, van der Schaaf A, Bouma AB, Middag AMH, Bantema-Joppe EJ, van Dijk LV, van Dijk-Peters FBJ, Marteijs LAW, Bock GH de, Burgerhof JGM, Gietema JA, Langendijk JA, Maduro JH, Crijns APG (2017) Validation and Modification of a Prediction Model for Acute Cardiac Events in Patients With Breast Cancer Treated With Radiotherapy Based on Three-Dimensional Dose Distributions to Cardiac Substructures. *J Clin Oncol* 35(11):1171–1178.
31. Harris EER, Correa C, Hwang W-T, Liao J, Litt HI, Ferrari VA, Solin LJ (2006) Late cardiac mortality and morbidity in early-stage breast cancer patients after breast-conservation treatment. *J Clin Oncol* 24(25):4100–4106.
32. Merzenich H, Bartkowiak D, Schmidberger H, Schmidt M, Schwentner L, Wiegel T, Woeckel A, Wollschläger D, Blettner M (2017) 3D conformal radiotherapy is not associated with the long-term cardiac mortality in breast cancer patients. A retrospective cohort study in Germany (PASSOS-Heart Study). *Breast Cancer Res Treat* 161(1):143–152.
33. Vallis KA, Pintilie M, Chong N, Holowaty E, Douglas PS, Kirkbride P, Wielgosz A (2002) Assessment of coronary heart disease morbidity and mortality after radiation therapy for early breast cancer. *J Clin Oncol* 20(4):1036–1042.
34. Marhin W, Wai E, Tyldesley S (2007) Impact of fraction size on cardiac mortality in women treated with tangential radiotherapy for localized breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69(2):483–489.
35. Borger JH, Hooning MJ, Boersma LJ, Snijders-Keilholz A, Aleman BMP, Lintzen E, van Brussel S, van der Toorn P-P, Alwhouhayb M, van Leeuwen FE (2007) Cardiotoxic effects of tangential breast irradiation in early breast cancer patients. The role of irradiated heart volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69(4):1131–1138.
36. Hurkmans CW, Borger JH, Bos LJ, van der Horst A, Pieters BR, Lebesque JV, Mijnheer BJ (2000) Cardiac and lung complication probabilities after breast cancer irradiation. *Radiother Oncol* 55(2):145–151
37. Gyenes G, Gagliardi G, Lax I, Fornander T, Rutqvist LE (1997) Evaluation of irradiated heart volumes in stage I breast cancer patients treated with postoperative adjuvant radiotherapy. *J Clin Oncol* 15(4):1348–1353.
38. Kaidar-Person O, Zagar TM, Oldan JD, Matney J, Jones EL, Das S, Jensen BC, Zellars RC, Wong TZ, Marks LB (2017) Early cardiac perfusion defects after left-sided radiation therapy for breast cancer. Is there a volume response? *Breast Cancer Res Treat*:253–262.
39. Correa CR, Litt HI, Hwang W-T, Ferrari VA, Solin LJ, Harris EE (2007) Coronary artery findings after left-sided compared with right-sided radiation treatment for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 25(21):3031–3037.
40. Taylor CW, Nisbet A, McGale P, Goldman U, Darby SC, Hall P, Gagliardi G (2009) Cardiac doses from Swedish breast cancer radiotherapy since the 1950s. *Radiother Oncol* 90(1):127–135.
41. Taylor CW, Wang Z, Macaulay E, Jagsi R, Duane F, Darby SC (2015) Exposure of the Heart in Breast Cancer Radiation Therapy: A Systematic Review of Heart Doses Published During 2003 to 2013. *International Journal of Radiation Oncology* 93(4):845–853.

42. Drost L, Yee C, Lam H, Zhang L, Wronski M, McCann C, Lee J, Vesprini D, Leung E, Chow E (2018) A Systematic Review of Heart Dose in Breast Radiotherapy. *Clin Breast Cancer* 18(5):e819-e824.
43. Beckham WA, Popescu CC, Patenaude VV, Wai ES, Olivotto IA (2007) Is multibeam IMRT better than standard treatment for patients with left-sided breast cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69(3):918–924.
44. Chan TY, Tang JJ, Tan PW, Roberts N (2018) Dosimetric evaluation and systematic review of radiation therapy techniques for early stage node-negative breast cancer treatment. *Cancer Manag Res* 10:4853–4870.
45. Pierce LJ, Feng M, Griffith KA, Jagsi R, Boike T, Dryden D, Gustafson GS, Benedetti L, Matuszak MM, Nurushev TS, Haywood J, Radawski JD, Speers C, Walker EM, Hayman JA, Moran JM (2017) Recent Time Trends and Predictors of Heart Dose From Breast Radiation Therapy in a Large Quality Consortium of Radiation Oncology Practices. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 99(5):1154–1161.
46. Hong JC, Rahimy E, Gross CP, Shafman T, Hu X, Yu JB, Ross R, Finkelstein SE, Dosoretz A, Park HS, Soulos PR, Evans SB (2018) Radiation dose and cardiac risk in breast cancer treatment: An analysis of modern radiation therapy including community settings. *Pract Radiat Oncol* 8(3):e79-e86.
47. Strnad V, Hildebrandt G, Pötter R, Hammer J, Hindemith M, Resch A, Spiegl K, Lotter M, Uter W, Bani M, Kortmann R-D, Beckmann MW, Fietkau R, Ott OJ (2011) Accelerated partial breast irradiation: 5-year results of the German-Austrian multicenter phase II trial using interstitial multicatheter brachytherapy alone after breast-conserving surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 80(1):17–24.
48. Lettmaier S, Kreppner S, Lotter M, Walser M, Ott OJ, Fietkau R, Strnad V (2011) Radiation exposure of the heart, lung and skin by radiation therapy for breast cancer: a dosimetric comparison between partial breast irradiation using multicatheter brachytherapy and whole breast teletherapy. *Radiother Oncol* 100(2):189–194.
49. Bartlett FR, Yarnold JR, Donovan EM, Evans PM, Locke I, Kirby AM (2013) Multileaf collimation cardiac shielding in breast radiotherapy: Cardiac doses are reduced, but at what cost? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 25(12):690–696.
50. Formenti SC, DeWyngaert JK, Jozsef G, Goldberg JD (2012) Prone vs supine positioning for breast cancer radiotherapy. *JAMA* 308(9):861–863.
51. Würschmidt F, Stoltenberg S, Kretschmer M, Petersen C (2014) Incidental dose to coronary arteries is higher in prone than in supine whole breast irradiation. A dosimetric comparison in adjuvant radiotherapy of early stage breast cancer. *Strahlenther Onkol* 190(6):563–568.
52. Kirova YM, Hijal T, Campana F, Fournier-Bidoz N, Stilhart A, Dendale R, Fourquet A (2014) Whole breast radiotherapy in the lateral decubitus position: a dosimetric and clinical solution to decrease the doses to the organs at risk (OAR). *Radiother Oncol* 110(3):477–481.
53. Duma M-N, Münch S, Oechsner M, Combs SE (2017) Heart-sparing radiotherapy in patients with breast cancer: What are the techniques used in the clinical routine?: A pattern of practice survey in the German-speaking countries. *Med Dosim* 42(3):197–202.
54. Lu HM, Cash E, Chen MH, Chin L, Manning WJ, Harris J, Bornstein B (2000) Reduction of cardiac volume in left-breast treatment fields by respiratory maneuvers: a CT study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47(4):895–904

55. Bruzzaniti V, Abate A, Pinnarò P, D'Andrea M, Infusino E, Landoni V, Soriani A, Giordano C, Ferraro A, Strigari L (2013) Dosimetric and clinical advantages of deep inspiration breath-hold (DIBH) during radiotherapy of breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 32:88.
56. Lee HY, Chang JS, Lee IJ, Park K, Kim YB, Suh CO, Kim JW, Keum KC (2013) The deep inspiration breath hold technique using Abches reduces cardiac dose in patients undergoing left-sided breast irradiation. *Radiat Oncol J* 31(4):239–246.
57. Sixel KE, Aznar MC, Ung YC (2001) Deep inspiration breath hold to reduce irradiated heart volume in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49(1):199–204
58. Nissen HD, Appelt AL (2013) Improved heart, lung and target dose with deep inspiration breath hold in a large clinical series of breast cancer patients. *Radiother Oncol* 106(1):28–32.
59. Hayden AJ, Rains M, Tiver K (2012) Deep inspiration breath hold technique reduces heart dose from radiotherapy for left-sided breast cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol* 56(4):464–472.
60. Stranzl H, Zurl B (2008) Postoperative irradiation of left-sided breast cancer patients and cardiac toxicity. Does deep inspiration breath-hold (DIBH) technique protect the heart? *Strahlenther Onkol* 184(7):354–358.
61. Vikström J, Hjelstuen MHB, Mjaaland I, Dybvik KI (2011) Cardiac and pulmonary dose reduction for tangentially irradiated breast cancer, utilizing deep inspiration breath-hold with audio-visual guidance, without compromising target coverage. *Acta Oncol* 50(1):42–50.
62. Sung K, Lee KC, Lee SH, Ahn SH, Lee SH, Choi J (2014) Cardiac dose reduction with breathing adapted radiotherapy using self respiration monitoring system for left-sided breast cancer. *Radiat Oncol J* 32(2):84–94.
63. Bartlett FR, Donovan EM, McNair HA, Corsini LA, Colgan RM, Evans PM, Maynard L, Griffin C, Haviland JS, Yarnold JR, Kirby AM (2017) The UK HeartSpare Study (Stage II): Multicentre Evaluation of a Voluntary Breath-hold Technique in Patients Receiving Breast Radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 29(3):e51-e56.
64. Zellars R, Bravo PE, Tryggestad E, Hopfer K, Myers L, Tahari A, Asrari F, Ziessman H, Garrett-Mayer E (2014) SPECT analysis of cardiac perfusion changes after whole-breast/chest wall radiation therapy with or without active breathing coordinator: results of a randomized phase 3 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 88(4):778–785.
65. RTOG A Breast Cancer Atlas for Radiation Therapy Planning: Consensus Definitions. <https://www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases/BreastCancerAtlas.aspx>. Zugegriffen: 13. September 2018
66. Nielsen MH, Berg M, Pedersen AN, Andersen K, Glavicic V, Jakobsen EH, Jensen I, Josipovic M, Lorenzen EL, Nielsen HM, Stenbygaard L, Thomsen MS, Vallentin S, Zimmermann S, Offersen BV (2013) Delineation of target volumes and organs at risk in adjuvant radiotherapy of early breast cancer: national guidelines and contouring atlas by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncol* 52(4):703–710.
67. Feng M, Moran JM, Koelling T, Chughtai A, Chan JL, Freedman L, Hayman JA, Jagsi R, Jolly S, Larouere J, Soriano J, Marsh R, Pierce LJ (2011) Development and validation of a heart atlas to study cardiac exposure to radiation following treatment for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79(1):10–18.

68. Bouchardy C, Rapiti E, Usel M, Majno SB, Vlastos G, Benhamou S, Miralbell R, Neyroud-Caspar I, Verkooijen HM, Vinh-Hung V (2010) Excess of cardiovascular mortality among node-negative breast cancer patients irradiated for inner-quadrant tumors. *Ann Oncol* 21(3):459–465.
69. Bergom C, Currey A, Desai N, Tai A, Strauss JB (2018) Deep Inspiration Breath Hold: Techniques and Advantages for Cardiac Sparing During Breast Cancer Irradiation. *Front Oncol* 8:87.
70. Wollschläger D, Karle H, Stockinger M, Bartkowiak D, Bührdel S, Merzenich H, Wiegel T, Blettner M, Schmidberger H (2016) Radiation dose distribution in functional heart regions from tangential breast cancer radiotherapy. *Radiother Oncol* 119(1):65–70.
71. Johansen S, Tjessem KH, Fosså K, Bosse G, Danielsen T, Malinen E, Fosså SD (2013) Dose Distribution in the Heart and Cardiac Chambers Following 4-field Radiation Therapy of Breast Cancer. A Retrospective Study. *Breast Cancer (Auckl)* 7:41–49.
72. Register S, Takita C, Reis I, Zhao W, Amestoy W, Wright J (2015) Deep inspiration breath-hold technique for left-sided breast cancer: An analysis of predictors for organ-at-risk sparing. *Med Dosim* 40(1):89–95.
73. Simonetto C, Eidemüller M, Gaasch A, Pazos M, Schönecker S, Reitz D, Käab S, Braun M, Harbeck N, Niyazi M, Belka C, Corradini S (2019) Does deep inspiration breath-hold prolong life? Individual risk estimates of ischaemic heart disease after breast cancer radiotherapy. *Radiother Oncol* 131:202–207.
74. Taylor CW, Povall JM, McGale P, Nisbet A, Dodwell D, Smith JT, Darby SC (2008) Cardiac dose from tangential breast cancer radiotherapy in the year 2006. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72(2):501–507.
75. Becker-Schiebe M, Stockhammer M, Hoffmann W, Wetzel F, Franz H (2016) Spiegelt die mittlere Herzdosis im Rahmen der Radiotherapie beim linksseitigen Mammakarzinom die Dosisbelastung der Koronararterien ausreichend wider? Einfluss der Atemtriggerung. *Strahlenther Onkol* 192(9):624–631.
76. Czeremszyńska B, Drozda S, Górzyński M, Kępką L (2017) Selection of patients with left breast cancer for deep-inspiration breath-hold radiotherapy technique: Results of a prospective study. *Rep Pract Oncol Radiother* 22(5):341–348.
77. Evans SB, Sioshansi S, Moran MS, Hiatt J, Price LL, Wazer DE (2012) Prevalence of poor cardiac anatomy in carcinoma of the breast treated with whole-breast radiotherapy: reconciling modern cardiac dosimetry with cardiac mortality data. *Am J Clin Oncol* 35(6):587–592.
78. Hepp R, Ammerpohl M, Morgenstern C, Nielinger L, Erichsen P, Abdallah A, Galalae R (2015) Deep inspiration breath-hold (DIBH) radiotherapy in left-sided breast cancer: Dosimetrical comparison and clinical feasibility in 20 patients. *Strahlenther Onkol* 191(9):710–716.
79. Duma MN, Herr A-C, Borm KJ, Trott KR, Molls M, Oechsner M, Combs SE (2017) Tangential Field Radiotherapy for Breast Cancer-The Dose to the Heart and Heart Subvolumes. What Structures Must Be Contoured in Future Clinical Trials? *Front Oncol* 7:130.
80. Nilsson G, Witt Nyström P, Isacson U, Garmo H, Duvernoy O, Sjögren I, Lagerqvist B, Holmberg L, Blomqvist C (2016) Radiation dose distribution in coronary arteries in breast cancer radiotherapy. *Acta Oncol* 55(8):959–963.
81. Taylor CW, McGale P, Povall JM, Thomas E, Kumar S, Dodwell D, Darby SC (2009) Estimating cardiac exposure from breast cancer radiotherapy in clinical practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73(4):1061–1068.

82. Lind PA, Pagnanelli R, Marks LB, Borges-Neto S, Hu C, Zhou SM, Light K, Hardenbergh PH (2003) Myocardial perfusion changes in patients irradiated for left-sided breast cancer and correlation with coronary artery distribution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55(4):914–920
83. Marks LB, Yu X, Prosnitz RG, Zhou S-M, Hardenbergh PH, Blazing M, Hollis D, Lind P, Tisch A, Wong TZ, Borges-Neto S (2005) The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63(1):214–223.
84. Evans ES, Prosnitz RG, Yu X, Zhou S-M, Hollis DR, Wong TZ, Light KL, Hardenbergh PH, Blazing MA, Marks LB (2006) Impact of patient-specific factors, irradiated left ventricular volume, and treatment set-up errors on the development of myocardial perfusion defects after radiation therapy for left-sided breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66(4):1125–1134.
85. Nilsson G, Holmberg L, Garmo H, Duvernoy O, Sjögren I, Lagerqvist B, Blomqvist C (2012) Distribution of coronary artery stenosis after radiation for breast cancer. *J Clin Oncol* 30(4):380–386.
86. Correa CR, Das IJ, Litt HI, Ferrari V, Hwang W-T, Solin LJ, Harris EE (2008) Association between tangential beam treatment parameters and cardiac abnormalities after definitive radiation treatment for left-sided breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72(2):508–516.
87. Chung E, Corbett JR, Moran JM, Griffith KA, Marsh RB, Feng M, Jagsi R, Kessler ML, Ficaro EC, Pierce LJ (2013) Is there a dose-response relationship for heart disease with low-dose radiation therapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 85(4):959–964.
88. Evans SB, Panigrahi B, Northrup V, Patterson J, Baldwin DE, Higgins SA, Moran MS (2013) Analysis of coronary artery dosimetry in the 3-dimensional era: Implications for organ-at-risk segmentation and dose tolerances in left-sided tangential breast radiation. *Pract Radiat Oncol* 3(2):e55-60.
89. Jacob S, Camilleri J, Derreumaux S, Walker V, Lairez O, Lapeyre M, Bruguière E, Pathak A, Bernier M-O, Laurier D, Ferrieres J, Gallocher O, Latorzeff I, Pinel B, Franck D, Chevelle C, Jimenez G, Broggio D (2019) Is mean heart dose a relevant surrogate parameter of left ventricle and coronary arteries exposure during breast cancer radiotherapy: a dosimetric evaluation based on individually-determined radiation dose (BACCARAT study). *Radiat Oncol* 14(1):29.
90. Piroth MD, Baumann R, Budach W, Dunst J, Feyer P, Fietkau R, Haase W, Harms W, Hehr T, Krug D, Röser A, Sedlmayer F, Souchon R, Wenz F, Sauer R (2019) Kardiale Toxizität durch Strahlentherapie bei Brustkrebs : Aktuelle Ergebnisse, Bewertung und Prävention. *Strahlenther Onkol* 195(1):1–12.
91. Wollschläger D, Karle H, Stockinger M, Bartkowiak D, Bührdel S, Merzenich H, Wiegel T, Schmidberger H, Blettner M (2017) Predicting Heart Dose in Breast Cancer Patients Who Received 3D Conformal Radiation Therapy. *Health Phys* 112(1):1–10.
92. Duma M-N, Baumann R, Budach W, Dunst J, Feyer P, Fietkau R, Haase W, Harms W, Hehr T, Krug D, Piroth MD, Sedlmayer F, Souchon R, Sauer R (2019) Herzschonende Strahlentherapietechniken bei Brustkrebspatientinnen: Eine Stellungnahme des Brustkrebs-Expertenpanels der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO). *Strahlenther Onkol* 195(10):861–871.
93. Joo JH, Kim SS, Ahn SD, Kwak J, Jeong C, Ahn S-H, Son B-H, Lee JW (2015) Cardiac dose reduction during tangential breast irradiation using deep inspiration breath hold: a dose comparison study based on deformable image registration. *Radiat Oncol* 10:264.
94. Latty D, Stuart KE, Wang W, Ahern V (2015) Review of deep inspiration breath-hold techniques for the treatment of breast cancer. *J Med Radiat Sci* 62(1):74–81.

95. Utehina O, Popovs S, Purina D, Slosberga I, Vevere I, Emzins D, Berzins J, Valuckas KP, Janulionis E, Miller A (2009) Analysis of cardiac and pulmonary complication probabilities after radiation therapy for patients with early-stage breast cancer. *Medicina (Kaunas)* 45(4):276–285
96. Smyth LM, Knight KA, Aarons YK, Wasiak J (2015) The cardiac dose-sparing benefits of deep inspiration breath-hold in left breast irradiation. A systematic review. *J Med Radiat Sci* 62(1):66–73.
97. Sakka M, Kunzelmann L, Metzger M, Grabenbauer GG (2017) Dosisreduktion am Herzen durch tiefe Inspiration bei Bestrahlung der linken Mamma: Ist die IMRT gegenüber der VMAT von Vorteil? *Strahlenther Onkol* 193(10):800–811.
98. Swanson T, Grills IS, Ye H, Entwistle A, Teahan M, Letts N, Di Yan, Duquette J, Vicini FA (2013) Six-year experience routinely using moderate deep inspiration breath-hold for the reduction of cardiac dose in left-sided breast irradiation for patients with early-stage or locally advanced breast cancer. *Am J Clin Oncol* 36(1):24–30.
99. Schönecker S, Heinz C, Söhn M, Haimerl W, Corradini S, Pazos M, Belka C, Scheithauer H (2016) Reduktion von kardialer und koronararterieller Dosisbelastung bei der Bestrahlung von linksseitigem Brustkrebs in Inspiration : Eine Planungsstudie. *Strahlenther Onkol* 192(11):750–758.
100. Zurl B, Stranzl H, Winkler P, Kapp KS (2010) Quantitative assessment of irradiated lung volume and lung mass in breast cancer patients treated with tangential fields in combination with deep inspiration breath hold (DIBH). *Strahlenther Onkol* 186(3):157–162.
101. Pedersen AN, Korreman S, Nyström H, Specht L (2004) Breathing adapted radiotherapy of breast cancer: reduction of cardiac and pulmonary doses using voluntary inspiration breath-hold. *Radiother Oncol* 72(1):53–60.
102. Piroth MD (2018) Abschätzung von Langzeitrisiken der modernen Strahlentherapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom: Evidenz zu Strahlendosen an Lunge und Herz. *Strahlenther Onkol* 194:693–694.
103. Johansen S, Vikström J, Hjelstuen MHB, Mjaaland I, Dybvik KI, Olsen DR (2011) Dose evaluation and risk estimation for secondary cancer in contralateral breast and a study of correlation between thorax shape and dose to organs at risk following tangentially breast irradiation during deep inspiration breath-hold and free breathing. *Acta Oncol* 50(4):563–568.
104. Wang W, Purdie TG, Rahman M, Marshall A, Liu F-F, Fyles A (2012) Rapid automated treatment planning process to select breast cancer patients for active breathing control to achieve cardiac dose reduction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82(1):386–393.
105. Tanna N, McLauchlan R, Karis S, Welgemoed C, Gujral DM, Cleator SJ (2017) Assessment of Upfront Selection Criteria to Prioritise Patients for Breath-hold Left-sided Breast Radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 29(6):356–361.
106. Seddon B, Cook A, Gothard L, Salmon E, Latus K, Underwood SR, Yarnold J (2002) Detection of defects in myocardial perfusion imaging in patients with early breast cancer treated with radiotherapy. *Radiother Oncol* 64(1):53–63
107. Zagar TM, Kaidar-Person O, Tang X, Jones EE, Matney J, Das SK, Green RL, Sheikh A, Khandani AH, McCartney WH, Oldan JD, Wong TZ, Marks LB (2017) Utility of Deep Inspiration Breath Hold for Left-Sided Breast Radiation Therapy in Preventing Early Cardiac Perfusion Defects: A Prospective Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 97(5):903–909.

108. Hjelstuen MHB, Mjaaland I, Vikström J, Madebo T, Dybvik KI (2015) Pulmonary function tests - an easy selection method for respiratory-gated radiotherapy in patients with left-sided breast cancer. *Acta Oncol* 54(7):1025–1031.
109. Lorenzen EL, Taylor CW, Maraldo M, Nielsen MH, Offersen BV, Andersen MR, O'Dwyer D, Larsen L, Duxbury S, Jhitta B, Darby SC, Ewertz M, Brink C (2013) Inter-observer variation in delineation of the heart and left anterior descending coronary artery in radiotherapy for breast cancer. A multi-centre study from Denmark and the UK. *Radiother Oncol* 108(2):254–258.

11 Abkürzungsverzeichnis

BET	brusterhaltende Therapie
BMI	body mass index
CT	Computertomographie
D _{max}	maximale Dosis
D _{mean}	mittlere Dosis
D _{min}	minimale Dosis
DCIS	Duktales Carcinoma in Situ
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
DIBH	deep inspiration breathhold-Technik
DLCO	Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität
DVH	Dosisvolumenhistogramm
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group
ER	Östrogenrezeptor
ERR	excess relative risk
G	Grading
Gy	Gray
HER2	human epidermal growth factor receptor 2
HU	Hounsfield Units
IMRT	intensitätsmodulierte Radiotherapie
KHK	Koronare Herzerkrankung
L	Lymphbahninvasion
LAD	left anterior descending artery, entspricht Ramus interventricularis anterior
LDL	Low Density Lipoprotein
M	Mittelwert
MDH	maximum heart distance
MV	Megavolt
NTCP	normal tissue complication probability

OP	Operation
PASSOS	„Personalisierte Abschätzung von Spätfolgen nach Strahlenexposition und Orientierungshilfe für Strahlenanwendungen in der Medizin“
p	Signifikanzniveau
PR	Progesteronrezeptor
PTV1	planning target volume 1 (= gesamte Brustdrüse)
PTV2	planning target volume 2 (= ehemaliges Tumorbett + Sicherheitssaum)
r	Korrelationskoeffizient
R	Resektionsstatus
R ²	Bestimmtheitsmaß
RKI	Robert-Koch-Institut
RP	Referenzpunkt
RR	relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SLNB	selective lymph node biopsy
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
VMAT	Volumetric Modulated Arc Therapy

12 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Sabine Sebb
Wohnhaft in Deutschland
Geboren 19.05.1978 in Frankfurt/Oder

Schulbildung / Hochschulstudium

1997 Abitur
1998 – 2004 Medizinstudium an der Georg-August-Universität Göttingen
25.10.2004 Ärztliche Prüfung
20.12.2004 Approbation als Ärztin

Berufserfahrung

2006 – 2007 Assistenzärztin in der Universitätsmedizin Rostock, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
2007 - 2016 Assistenzärztin in der Universitätsmedizin Rostock, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
Seit 10/2016 Fachärztin für Strahlentherapie, weiterhin tätig in der Universitätsmedizin Rostock, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie