

**Aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der  
Universitätsmedizin Rostock  
Direktor: Prof. Dr. Guido Hildebrandt**

---

**Dosisexposition der Lymphabflussgebiete  
bei Bestrahlung des Mammakarzinoms  
unter brusterhaltender Therapie**

---

**Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin  
der Universitätsmedizin Rostock**



**Tammo Gsänger**

**Oktober 2019**

Dekan: Prof. Dr. med. univ. Emil Christian Reisinger  
Dekan und Wissenschaftlicher Vorstand der Universitätsmedizin Rostock

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Guido Hildebrandt  
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie an der Universität Rostock

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Toralf Reimer  
Universitäts-Frauenklinik am Klinikum Südstadt Rostock

Drittgutachter: Prof. Dr. med. Thomas Kuhnt  
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie an der Universität Leipzig

Einreichung: 10/2019  
Verteidigung: 05/2020

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Grundlagen des Mammakarzinoms</b>	<b>3</b>
2.1	Epidemiologie . . . . .	3
2.2	Risikofaktoren . . . . .	3
2.3	Anatomie der Lymphabflussgebiete . . . . .	4
2.3.1	Sentinel-Lymphknoten . . . . .	4
2.3.2	Lymphdrainagewege . . . . .	5
2.4	Klassifikation des Mammakarzinoms . . . . .	5
2.4.1	ICD-10-Klassifikation . . . . .	5
2.4.2	TNM-Klassifikation . . . . .	5
2.4.3	UICC-Klassifikation . . . . .	6
2.5	Therapie des Mammakarzinoms . . . . .	10
2.5.1	Operative Therapie als Basistherapie . . . . .	10
2.5.2	Präinvasive Läsionen . . . . .	11
2.5.3	Invasive Karzinome . . . . .	11
2.5.4	Adjuvante Strahlentherapie . . . . .	12
2.5.5	Radiotherapie des regionalen Lymphabflusses . . . . .	13
2.5.6	Weitere Indikationen zur Bestrahlung . . . . .	14
2.5.7	Systemische Therapie . . . . .	15
2.6	Prognose des Mammakarzinoms . . . . .	15
<b>3</b>	<b>Patienten</b>	<b>17</b>
3.1	Einschlusskriterien . . . . .	17
3.2	Fraktionierung . . . . .	18
3.3	Charakterisierung des Patientenkollektivs . . . . .	18
3.3.1	Brachytherapie . . . . .	18
3.3.2	Supra-Bestrahlung . . . . .	18
3.3.3	Geschlecht . . . . .	19
3.3.4	Alter . . . . .	19
3.3.5	Lokalisation der Neubildung . . . . .	20
3.3.6	Stadienverteilung . . . . .	20

<b>4 Methoden</b>	<b>23</b>
4.1 Statistische Methoden . . . . .	23
4.1.1 Normalitätstest . . . . .	23
4.1.2 Unterschied zweier Stichproben . . . . .	23
4.1.3 Darstellung der Daten . . . . .	24
4.2 Bestrahlungsplanung . . . . .	27
4.2.1 ICRU50 . . . . .	27
4.3 Konturierung . . . . .	28
4.3.1 Vordefinierte Strukturen . . . . .	28
4.3.2 Lymphabflussgebiete . . . . .	30
4.3.3 Kontralaterale Mamma . . . . .	33
4.3.4 Rückenmark . . . . .	34
4.3.5 Schilddrüse . . . . .	34
4.3.6 Intrapersonelle Schwankung . . . . .	35
4.4 Planungsalgorithmus . . . . .	38
4.4.1 Abschätzung des Algorithmus-Fehler . . . . .	39
4.5 Rechengrid . . . . .	42
4.6 Datenextraktion mit OnCentra <sup>®</sup> und python <sup>™</sup> . . . . .	45
4.7 Zusammenfassung der statistischen und systematischen Fehler . . . . .	48
<b>5 Ergebnis</b>	<b>51</b>
5.1 Charakterisierung der Bestrahlungspläne . . . . .	51
5.1.1 Zielvolumina . . . . .	52
5.1.2 Risikoorgane . . . . .	59
5.2 Untersuchung der Lymphabflussgebiete . . . . .	69
5.2.1 Axilla-Level . . . . .	69
5.2.2 Aa. mammae internae . . . . .	84
<b>6 Zusammenfassung und Diskussion</b>	<b>93</b>
6.1 Systematik . . . . .	93
6.2 Ergebnisse . . . . .	94
6.2.1 Vordefinierte Strukturen . . . . .	94
6.2.2 Risikoorgane . . . . .	94
6.2.3 Lymphabflussgebiete . . . . .	95
6.3 Ausblick . . . . .	97
<b>A Tabellarische Dosiskennwerte</b>	<b>I</b>
<b>B Korrelationsplots</b>	<b>XIII</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>XIX</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>XXI</b>

<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>XXIII</b>
<b>Thesen</b>	<b>XXXIII</b>
<b>Lebenslauf</b>	<b>XXXVII</b>
<b>Eidesstattliche Erklärung</b>	<b>XLI</b>



# Kapitel 1

## Einleitung

In Deutschland erkranken jedes Jahr ca. 70.000 Frauen an Brustkrebs, dies ist die häufigste Tumorerkrankung bei Frauen. Nach Diagnose und Staging, welches das Ausmaß der Krebserkrankung bestimmt, muss eine adäquate Therapie für die betroffene Frau gefunden werden. Die empfohlenen Therapien werden regelmäßig in Form einer Leitlinie aktualisiert und den wissenschaftlichen Erkenntnissen angepasst. Die neueste S3-Leitlinie für das Mammakarzinom in der Version 4.1 stammt aus dem Jahr 2018.<sup>[AWM18]</sup>

Das therapeutische Vorgehen bei einer Manifestation von Tumorzellen in den regionären Lymphknoten wurde immer wieder an neue Erkenntnisse und Langzeitdaten zur Tumorkontrolle angepasst. Im Jahre 2014 wies [Nit14] schon darauf hin, dass die Dosisexposition der Lymphabflusswege, auch wenn sie nicht primäres Ziel der Irradiation sind, bei einer Bestrahlung der Brustdrüse einen wichtigen Beitrag zur Senkung der Rezidivrate leisten.<sup>1</sup> Dies gewinnt insbesondere durch die Einführung neuer Techniken in der Strahlentherapie an Bedeutung, da z. B. die intensitätsmodulierte Strahlentherapie *IMRT* bei gleicher Zielvolumen-Abdeckung eine signifikant geringere Dosis in den axillären Lymphabflussgebieten deponiert.<sup>[Kat13, Lee16]</sup>

Das Ziel dieser Arbeit soll sein, die Dosisexposition in den parasternalen und axillären Lymphabflusswegen bei 3D-konformaler Bestrahlung zu bestimmen. Des Weiteren soll nach Prädiktoren gesucht werden, die eine Abschätzung der Dosis in den Lymphabflussgebieten erlaubt, ausgehend von Kennwerten der routinemäßig konturierten Strukturen. Um die Aussagekraft der Prädiktoren besser abschätzen zu können, soll ein weiterer großer Teil der Arbeit der Fehlerabschätzung gewidmet werden, die in die Bestimmung der einzelnen Dosiswerte einfließt. Grundlage dieser Arbeit sind insgesamt 144 Patienten der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universitätsmedizin Rostock aus dem Jahre 2012, die sich einer adjuvanten Bestrahlung nach brusterhaltender Therapie bei Mammakarzinom unterzogen haben.

---

<sup>1</sup>Conclusion: In SRT for breast cancer, there is a substantial and clinically relevant dose that is unintentionally delivered to the ipsilateral axillary lymph node region. Our findings underline the assumption of a high impact of adjuvant SRT on low axillary recurrence rates.<sup>[Nit14]</sup>



# Kapitel 2

## Grundlagen des Mammakarzinoms

### 2.1 Epidemiologie

Brustkrebs ist die mit Abstand häufigste Krebserkrankung der Frau. 2012 lag die Inzidenz in Deutschland bei 70.170 Fällen (69.550 Frauen und 620 Männer). Alleine 2012 starben 17.784 Frauen an Brustkrebs in Deutschland. Bei den Männern waren es 150 Todesfälle. Das Lebenszeitrisko für Männer an Brustkrebs zu erkranken beträgt ungefähr 0,1% (1:790) und daran zu versterben weniger als 0,1% (1:3.100). Bei Frauen hingegen beträgt das Lebenszeitrisko am Mammakarzinom zu erkranken 12,8% (1:8) und 3,5% (1:29) daran zu versterben. Alle Angaben dieses Absatzes wurden dem Beitrag zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes des Robert-Koch-Institutes und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. entnommen <sup>[KiD12]</sup>.

### 2.2 Risikofaktoren

„Eine frühe erste und eine späte letzte Regelblutung, Kinderlosigkeit oder ein höheres Alter bei der ersten Geburt sind mit einem erhöhten Risiko für Brustkrebs assoziiert. Mehrere bzw. frühe Geburten und Stillzeiten verringern umgekehrt das Brustkrebsrisiko. Eine Hormonersatztherapie in und nach den Wechseljahren, insbesondere mit einer Kombination aus Östrogenen und Gestagenen, steigert das Brustkrebsrisiko. Hormonhaltige Ovulationshemmer (*Pille*) beeinflussen die Erkrankungshäufigkeit dagegen nur geringfügig. In Studien wurde ein erhöhtes Risiko bei Übergewicht und Bewegungsmangel nach den Wechseljahren beobachtet, auch Alkohol ist als Risikofaktor belegt. Es gibt Hinweise auf eine geringfügig risikosteigernde Wirkung von Aktiv- und Passivrauchen vor den Wechseljahren. Daneben haben Frauen mit sehr dichtem Brustdrüsengewebe oder bestimmten gutartigen Brustveränderungen ein erhöhtes Risiko. Eine familiäre Häufung von Brust- oder Eierstockkrebs ist ebenfalls ein Risikofaktor. In etwa der Hälfte der familiär gehäuft auftretenden Fälle (5–10% aller Brustkrebserkrankungen) liegt der genetischen Belastung eine Veränderung der *klassischen* Brustkrebsgene BRCA1 und -2 zugrunde.“<sup>[KiD12]</sup>

## 2.3 Anatomie der Lymphabflussgebiete

In der klassischen Anatomie werden die Lymphabflussgebiete der Brustdrüse in fünf Gruppen eingeteilt:

- Nodi lymphatici laterales
- Nodi lymphatici centrales
- Nodi lymphatici apicales
- Nodi lymphatici infraclaviculares
- Nodi lymphatici supraclaviculares

1955 führte JW Berg die Klassifikation der axillären Lymphknoten in drei Level bezüglich ihrer Position zum M. pectoralis minor ein. [Ber55, Gre03] Die Anzahl der Lymphknoten in den jeweiligen Gebieten wurde ausführlich untersucht und ergibt sich durchschnittlich zu 13,5 Lymphknoten im Axilla-Level I, 4,5 Lymphknoten im Axilla-Level II und 2,3 Lymphknoten im Axilla-Level III. [Ver90, Gre03]

Der mediale Lymphabfluss des Brustdrüsengewebes läuft parallel zu den Aa. und Vv. mammae internae (*Aa. und Vv. thoracicae internae*). Die einzelnen Lymphknoten sind in der Computertomographie nicht sichtbar. Somit dienen die Aa. mammae internae als Surrogatmarker für das parasternale Lymphabflussgebiet. [Gre03] Ein Tumorsitz in jedem Bereich der Brust kann einen Befall der parasternalen Lymphabflussgebiete bedingen. [Gre03] Die Wahrscheinlichkeit eines Tumorzellabflusses über die parasternalen Lymphwege variiert jedoch mit der Lage des Tumorsitzes. So finden [Bor98, Bor99] eine Ausbreitungswahrscheinlichkeit von 8–19% für die äußeren Quadranten sowie von 21–31% für die inneren Quadranten und die Zentralregion der Brust in die parasternalen Lymphknoten zu metastasieren.

### 2.3.1 Sentinel-Lymphknoten

„Die Anwesenheit oder die Abwesenheit von Metastasen im Sentinel-Lymphknoten ist ein sehr genauer Prädiktor für den gesamten Lymphknotenstatus“<sup>1</sup>[Gre03] Der Sentinel-Lymphknoten (auch *Wächterlymphknoten* und *SN* genannt) wird am häufigsten im Axilla-Level I gefunden. So berichten [Lin99, Gre03] den Sentinel-Lymphknoten in 99% der Fälle von den 800 untersuchten Patienten im Axilla-Level I gefunden zu haben. [Kra98, Gre03] fanden bei 383 Patienten den SN in 95,3% in Axilla-Level I, in 3,3% in Axilla-Level II bei keinem Patienten in Axilla-Level III. Vergleichbare Ergebnisse haben auch [DC98, Gre03] publiziert. In ihrer Studie war die Fundstelle zu 90,7% in Axilla-Level I, zu 8% in Axilla-Level II und zu 0,9% in Axilla-Level III. Ein noch deutlicheres Ergebnis fanden [Bor98, Gre03], in der alle 122 Patienten den SN im Axilla-Level I hatten. Des Weiteren wird in dieser Studie noch

---

<sup>1</sup>The presence or absence of metastases in this node [„the sentinel node“ Anmerkung des Verfassers] is a very accurate predictor of overall nodal status. [Gre03]

festgestellt, dass der Axilla-Level, in dem der Sentinel-Lymphknoten gefunden wird, nicht von dem Quadranten abhängig ist, in dem der Primärtumor lokalisiert ist.

Die Anzahl der gefundenen Sentinel-Lymphknoten wurde in [Ver99, Gre03] an 160 Patienten untersucht. In 65% der Fälle wurde nur ein SN gefunden, in 25,6% wurden zwei und in 9,4% drei SN gefunden.

### 2.3.2 Lymphdrainagewege

Die Häufigkeit, mit der die Lymphe der Tumorregion in die axillären, die parasternalen und die infraklavikulären Lymphknoten geleitet wird, wurde von [Hai00, Gre03] untersucht. In 99% der untersuchten Patienten konnte ein Lymphabfluss in die axillären Lymphknoten nachgewiesen werden, in 20% in die parasternalen und in 5% in die infraklavikulären Lymphknoten.

## 2.4 Klassifikation des Mammakarzinoms

### 2.4.1 ICD-10-Klassifikation

Es gibt verschiedene Klassifikationen nach denen das Mammakarzinom kategorisiert werden kann. Die Klassifikation, die bei der Verschlüsselung der Diagnose Anwendung findet, folgt der ICD-10 German Modification. Das Mammakarzinom wird mit dem Kürzel C50 verschlüsselt. Die nachgestellte Nummer beschreibt die Lokalisation des Tumorsitzes. Die genaue Definition ist in Tabelle 2.1 aufgeführt.

### 2.4.2 TNM-Klassifikation

Eine Beschreibung des Krankheitsstadiums kann durch die TNM-Klassifikation erfolgen. Dabei beschreibt T die Tumorgröße, N den Lymphknotenstatus und M ein eventuelles Vorhandensein von Fernmetastasen. „Die traditionelle TNM-Klassifikation ist weiterhin ein relevantes Werkzeug für die Prognose des Mammakarzinoms.“<sup>2</sup>[Oru15] „Auch die siebte Version der TNM-Klassifikation ist angemessen für die Prognose.“<sup>3</sup>[Ueh14]

Die genaue Definition der einzelnen Stadien der TNM-Klassifikation wird in den Tabellen 2.2, 2.3 und 2.4 dargestellt.

---

<sup>2</sup>In summary, our data support the traditional TNM staging as a continued relevant predictive tool for breast cancer outcomes.<sup>[Oru15]</sup>

<sup>3</sup>The latest revision [„seventh revision“ Anmerkung des Verfassers] of the TNM classification is appropriate for breast cancer from the perspective of prognosis.<sup>[Ueh14]</sup>

### ICD-10-Klassifikation

---

C50	Bösartige Neubildung der Brustdrüse (Mamma) Inklusive: Bindegewebe der Brustdrüse Exklusive: Haut der Brustdrüse
-----	--

---

C50.0	Brustwarze und Warzenhof
C50.1	Zentraler Drüsenkörper der Brustdrüse
C50.2	Oberer innerer Quadrant der Brustdrüse
C50.3	Unterer innerer Quadrant der Brustdrüse
C50.4	Oberer äußerer Quadrant der Brustdrüse
C50.5	Unterer äußerer Quadrant der Brustdrüse
C50.6	Recessus axillaris der Brustdrüse
C50.8	Brustdrüse, mehrere Teilbereiche überlappend
C50.9	Brustdrüse, nicht näher bezeichnet

---

**Tabelle 2.1:** ICD-10-Klassifikation der bösartigen Neubildungen der Brustdrüse entnommen aus [Gra13]

Laut Robert-Koch-Institut hatten im Jahr 2012 53% der weiblichen Patienten bei Erstdiagnose ein T1-Stadium, 35% ein T2-, 6% ein T3- und weitere 6% ein T4-Stadium.<sup>[KiD12]</sup>

### 2.4.3 UICC-Klassifikation

Eine weitere Möglichkeit den Fortschritt der Tumorerkrankung einzuteilen, ist die internationale Klassifikation der *Union internationale contre le cancer* (UICC). Diese Stadien fassen die Informationen der TNM-Klassifikation mit einer Wichtung zusammen und weisen dem Krankheitsfortschritt eines von fünf Stadien von 0 – IV zu. Die Zuordnung zwischen den zwei Klassifikationssystemen ist für das Mammakarzinom in Tabelle 2.5 zusammengefasst.

<b>T-Klassifikation</b>	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ Tis (DCIS)    Duktales Carcinoma in situ Tis (LCIS)    Lobuläres Carcinoma in situ Tis (Paget)    M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor
T1	Tumor maximal 2 cm im größten Durchmesser T1mic        Mikroinvasion 0,1 cm oder weniger im größten Durchmesser T1a           größer 0,1 cm bis maximal 0,5 cm im größten Durchmesser T1b           größer 0,5 cm bis maximal 1 cm im größten Durchmesser T1c           größer 1 cm bis maximal 2 cm im größten Durchmesser
T2	Tumor größer als 2 cm bis maximal 5 cm im größten Durchmesser
T3	Tumor größer als 5 cm im größten Durchmesser
T4	Tumor jeder Größe mit Befall der Thoraxwand oder der Haut, wie beschrieben T4a–T4d T4a           Befall der Thoraxwand (Rippen, Interkostalmuskulatur, vorderer Serratusmuskel, jedoch nicht die Pektoralismuskulatur) T4b           Ödem (einschließlich „peau d’orange“), Ulzeration der Haut oder Satellitenknoten der Haut der gleichen Brust T4c           Vorliegen von T4a und T4b T4d           Inflammatorisches Karzinom

**Tabelle 2.2:** T-Klassifikation des Mammakarzinoms entnommen aus [AWM12]

**N-Klassifikation**

Nx	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (z. B. vor klinischer Klassifikation bioptisch entfernt)
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II
N2	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert oder in klinisch erkennbaren <sup>a</sup> ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen
N2a	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert
N2b	Metastase(n) in klinisch erkennbaren <sup>a</sup> ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen
N3	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten (Level III) mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten des Level I und II oder in klinisch erkennbaren <sup>a</sup> ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen des Level I und II oder Metastase(n) in ipsilateralen supraclaviculären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder der Lymphknoten entlang der A. mammaria interna
N3a	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten
N3b	Metastase(n) in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen
N3c	Metastase(n) in ipsilateralen supraclaviculären Lymphknoten

<sup>a</sup> Als „klinisch erkennbar“ werden Metastasen bezeichnet, die durch klinische Untersuchung oder durch bildgebende Verfahren (ausgeschlossen Lymphszintigraphie) diagnostiziert werden und die hoch verdächtig auf Malignität sind oder eine vermutete pathologische Metastase nachgewiesen durch eine Feinnadelaspiration und zytologische Untersuchung. Eine Bestätigung einer „klinisch erkennbaren“ Metastase durch eine Feinnadelbiopsie mit zytologischer Untersuchung, allerdings ohne bioptische Sicherung, wird mit dem Suffix „f“ zur klinischen Klassifikation gekennzeichnet, z. B. cN3a(f).

**Table 2.3:** N-Klassifikation des Mammakarzinoms entnommen aus [AWM12]

**M-Klassifikation**

M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

*Table 2.4: M-Klassifikation des Mammakarzinoms entnommen aus [AWM12]***UICC-Stadienverteilung**

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1 <sub>mic</sub> , T1	N0	M0
Stadium IB	T0, T1 <sub>mic</sub> , T1	N1 <sub>mi</sub>	M0
Stadium IIA	T0, T1 <sub>mic</sub> , T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T0, T1 <sub>mic</sub> , T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stadium IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Stadium IIIC	Alle T	N3	M0
Stadium IV	Alle T	Alle N	M1

*Table 2.5: UICC-Stadienverteilung 0–IV des Mammakarzinoms entnommen aus [WC10]*

## 2.5 Therapie des Mammakarzinoms

Die Darstellung der Empfehlungen für die Therapie des Mammakarzinoms orientiert sich an der S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie mit der Aktualisierung aus dem Jahr 2012, welches für das in dieser Arbeit zu untersuchende Patientenkollektiv Anwendung fand. „Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms - Langversion 3.0, Aktualisierung 2012“<sup>[AWM12]</sup>.

Sollte diese relevante Unterschiede zu der mittlerweile erschienenen aktuellen Version der Interdisziplinären S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms vom Dezember 2017<sup>[AWM17]</sup> enthalten, wird im entsprechenden Abschnitt darauf hingewiesen.

Wie bei allen Tumorerkrankungen stützt sich die Therapie auf die drei großen Säulen der Chirurgie, der Strahlentherapie und der Chemotherapie. In diesem Abschnitt wird auf die Leitlinien zur Behandlung der lokoregionalen Primärerkrankung eingegangen. Anderweitige Manifestationen mit ihren Therapieoptionen und Besonderheiten werden hier nicht weiter beschrieben, da auch das später zu untersuchende Patientenkollektiv ausschließlich in die Kategorie der Primärerkrankung fällt.

### 2.5.1 Operative Therapie als Basistherapie

„Basis der Therapie für alle nicht fortgeschrittenen Mammakarzinome ist die Tumorresektion in sano (R0-Status).“<sup>[AWM12, Seite 78]</sup> Die Resektion sollte mit einem Sicherheitsabstand zwischen Tumor und Schnittrand von mindestens 1 mm erfolgen.<sup>[AWM12, Seite 78]</sup>

Die beiden grundsätzlichen Möglichkeiten einer modifiziert radikalen Mastektomie und einer brusterhaltenden Therapie (BET) mit nachfolgender Bestrahlung sind bezüglich des Überlebens gleichwertig.<sup>[AWM12, Seite 80]</sup>

Indikationen zur brusterhaltenden Therapie des Mammakarzinoms sind nach [AWM12, Seite 80]:

- lokal begrenzte nichtinvasive Karzinome der Brust
- invasive Karzinome mit günstiger Relation von Tumorgröße zu Brustvolumen
- invasive Karzinome mit intraduktaler Begleitkomponente, solange die Resektionsränder im Gesunden verlaufen

Für eine primäre Mastektomie sollte sich jedoch nach [AWM12, Seite 80] entschieden werden bei:

- Vorliegen eines multizentrischen Karzinoms
- inflammatorischem Mammakarzinom
- ungünstigem Tumor-Brust-Größenverhältnis
- keine Resektion in sano erreichbar trotz Nachresektion
- Nachbestrahlung technisch nicht möglich (z. B. bei eingeschränkter Armabduktion)
- Ablehnung der Bestrahlung durch den Patienten

## 2.5.2 Präinvasive Läsionen

Die generelle Empfehlung baut hier auf der Basistherapie der kompletten Tumorresektion mit R0-Status auf. „Der Resektionsrand ist ein wichtiger prognostischer Faktor beim DCIS. Der tumorfreie Abstand zum Schnitttrand soll mindestens 2 mm betragen, wenn eine postoperative Bestrahlungsbehandlung erfolgt.“<sup>[AWM12, Seite 71]</sup> „Eine postoperative Bestrahlungsbehandlung nach brusterhaltender Operation wegen eines DCIS senkt die Rate an invasiven und nichtinvasiven Lokalrezidiven, ohne dass ein Einfluss auf das Gesamtüberleben nachgewiesen werden kann.“<sup>[AWM12, Seite 71]</sup> „Eine Axilladisektion soll beim DCIS nicht durchgeführt werden.“<sup>[AWM12, Seite 71]</sup> Eine ergänzende medikamentöse Therapie mit dem selektiven Östrogenrezeptormodulator *Tamoxifen* kann das ipsi- und kontralaterale Rezidivrisiko senken, zeigt jedoch keinen Effekt auf die Mortalität.<sup>[AWM12, Seite 72]</sup>

Mit der Aktualisierung der Leitlinie 2017 erfolgt die Empfehlung einer postoperativen Bestrahlungsbehandlung für Patienten mit niedrigem Risiko eines Lokalrezidivs nur noch nach individueller Abwägung des persönlichen Risikoprofils. Bei normaler und hoher Risikosituation wird die Empfehlung weiterhin ausgesprochen.<sup>[AWM17, Seite 83]</sup>

## 2.5.3 Invasive Karzinome

Auch hier baut die generelle Therapieempfehlung auf der Basistherapie der kompletten Tumorresektion *in sano* mit einem Sicherheitsabstand von mindestens 1 mm auf.<sup>[AWM12, Seite 78]</sup>

„Die Bestimmung des histologischen Nodalstatus (pN-Status) ist Bestandteil der operativen Therapie des invasiven Mammakarzinoms. Diese soll mithilfe der Sentinel-Lymphknotenentfernung (SLNB) erfolgen.“<sup>[AWM12, Seite 86]</sup> Sollte die Untersuchung des Sentinel-Lymphknotens negativ verlaufen, ist die Entfernung der SLN hinsichtlich der lokalen Kontrolle gleichwertig mit der Axilladisektion, dieser jedoch hinsichtlich der Morbidität überlegen.<sup>[AWM12, Seite 78]</sup> Auf eine Axilladisektion kann des Weiteren verzichtet werden, sollte ein Tumorstadium pT1 oder pT2 mit negativem Nodalstatus vorliegen und die Patienten postoperativ eine perkutane Bestrahlung mit tangentialen Gegenfeldern erhalten.<sup>[AWM12, Seite 86]</sup> Auch bei einer reinen Mikrometastasierung kann auf eine Axilladisektion verzichtet werden.<sup>[AWM12, Seite 87]</sup>

Empfohlen wird hingegen eine Axilladisektion für Patienten, bei denen kein Sentinel-Lymphknoten detektiert werden kann oder die einen positiven SLN mit Makrometastase aufweisen.<sup>[AWM12, Seite 86]</sup>

Mit der Aktualisierung der Leitlinie 2017 erfolgt die Klarstellung, klinisch auffällige Lymphknoten trotz bioptisch bisher negativer Proben zu entfernen.<sup>[AWM17, Seite 95]</sup> Bei oben beschriebenen Patienten mit Tumorstadium pT1 oder pT2 und negativem Nodalstatus sowie perkutaner Bestrahlung mit tangentialen Gegenfeldern soll auf eine Axilladisektion

verzichtet werden, selbst wenn diese einen oder zwei positive Sentinel-Lymphknoten aufweisen.<sup>[AWM17, Seite 95]</sup> Weiterhin wird auch bei einer ausschließlichen Mikrometastasierung auf eine Empfehlung für die Axilladissektion verzichtet.<sup>[AWM12, Seite 96]</sup>

## 2.5.4 Adjuvante Strahlentherapie

Bei einer lokoregional begrenzten Primärerkrankung nach brusterhaltender Therapie soll bei jedem Patienten eine Bestrahlung durchgeführt werden. Die Entscheidungsfindung kann zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht auf prädiktive Marker zurückgreifen und es ist noch keine Untergruppe des Patientenkollektivs identifiziert worden, die nicht von einer Nachbestrahlung profitieren würde. Die postoperative Bestrahlung verbessert sowohl die lokale Tumorkontrolle als auch das Gesamtüberleben.<sup>[AWM12, Seite 127 f.]</sup> So berichtet [Pot07] von einer Reduktion der lokalen Rückfallraten von 28,3% auf 10,4% bei Patienten mit negativem Nodalstatus sowie von 39,9% auf 10,9% bei Patienten mit pN+ jeweils nach 15 Jahren. „In der aktuellen Metaanalyse EBCTCG:2011 [Dar11] bewirkt die perkutane Radiotherapie eine Reduktion der erkrankungsspezifischen Mortalität bei pN0-Patienten um absolut 3,3% und bei pN+-Patienten um absolut 8,5% nach 15 Jahren.“<sup>[AWM12, Seite 127]</sup>

Mit der Aktualisierung der Leitlinie 2017 erfolgt die Einschränkung, dass bei Patienten mit begrenzter Lebenserwartung von weniger als 10 Jahren und einem pT1pN0-Tumor bei R0-Resektion und mit hormonrezeptorpositiven HER2-negativen Status auf eine adjuvante Strahlentherapie verzichtet werden kann, auch wenn dies das Lokalrezidivrisiko erhöht.<sup>[AWM17, Seite 139]</sup> HER2 steht hierbei für den „human epidermal growth factor receptor 2“ - den humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2.

„Die perkutane Homogenbestrahlung der betroffenen Brust unter Einschluss der angrenzenden Brustwandabschnitte mit Photonen des Linearbeschleunigers (Primärenergie 4–6 MV) wird international als Therapiestandard angesehen.“<sup>[AWM12, Seite 130]</sup> Für die Durchführung der perkutanen Strahlentherapie gibt [AWM12] folgende Empfehlungen:

Das zu bestrahlende Zielvolumen soll die gesamte verbliebene Brust und die angrenzende Thoraxwand einschließen. Dieses Zielvolumen soll mit einer Dosis von circa 50 Gy bei konventioneller Fraktionierung von 1,8–2,0 Gy pro Tag an fünf Tagen in der Woche bestrahlt werden. Eine weitere Senkung des lokalen Rezidivrisikos, ohne jedoch einen Vorteil in der Überlebensrate zu bewirken, stellt die Dosisaufsättigung des Tumorbettes mit 10–16 Gy in konventioneller Fraktionierung da. Dies wird als Boostbestrahlung bezeichnet. „Bei R0-resezierten Patientinnen wird die Rezidivrate von 10,2% auf 6,2% gesenkt, bezogen auf einen Zeitraum von 10 Jahren.“<sup>[Ant07, Bar07, Jon09, Poo08, Poo09]</sup> Den größten Nutzen einer Boost-Radiotherapie, gemessen an der absoluten Minderung des lokalen Rückfallrisikos, haben jüngere Patientinnen und Frauen mit erhöhtem Lokalrezidivrisiko.“<sup>[AWM12, Seite 131]</sup>

Mit der Aktualisierung der Leitlinie 2017 wird neben der konventionellen Fraktionierung auch die Hypofraktionierung mit einer Gesamtdosis von circa 40 Gy in ca. 15–16 Fraktionen in die Leitlinie aufgenommen.<sup>[AWM17, Seite 141]</sup> Die Empfehlung der Boostbestrahlung des Tumorbettes

wird konkretisiert, indem sie für alle Patienten, die jünger als 50 Jahre alt sind, sowie für ältere Patienten mit erhöhtem Lokalrezidivrisiko empfohlen wird.<sup>[AWM17, Seite 143]</sup>

„Sämtliche Bestrahlungstechniken, die zur homogenen Durchstrahlung der gesamten Brust eingesetzt werden, führen zur Mitbestrahlung von Teilen des ipsilateralen axillären Lymphabflussgebietes.

[Ari01, Bar11, Bar12, CP09, Don11, Gar09, Pig11, Rab08, San09, Str10a, Str10b, Val10, Wel11, Ver09, Wea11]

Die Höhe dieses Anteils und die dort jeweils erreichte Dosis differieren je nach Volumen der zu bestrahlenden Brust in den Leveln I und II, auch ist die Dosisverteilung abhängig von der individuellen Lagerung des Patienten während der Bestrahlungsbehandlung. Die in den Axillaanteilen resultierenden Gesamtdosen liegen bei einer Standardbestrahlung der gesamten Brust mit circa 50 Gy zwischen 20–40 Gy und beeinflussen somit die Rate axillärer Rezidive.<sup>[Wel11]</sup>“<sup>[AWM12, Seite 130]</sup>

Ziel dieser Arbeit ist es unter anderem die Dosisverteilung in den Axillaanteilen sowie den parasternalen Lymphabflussgebieten zu untersuchen, als auch den Einfluss der Ganzbrustbestrahlung von der Boostbestrahlung zu differenzieren und eventuelle Prädiktoren zu finden.

### 2.5.5 Radiotherapie des regionalen Lymphabflusses

Bei einem negativen Nodalstatus wird eine Nachbestrahlung der regionalen Lymphabflussgebiete nicht empfohlen.<sup>[NCC11, NIC09]</sup><sup>[AWM12, Seite 145]</sup> Selbst bei Nachweis isolierter Tumorzellen in regionären Lymphknoten konnte kein Nutzen einer Bestrahlung belegt werden.<sup>[Boe09, Boe10, Lup11, TH09, Tru08]</sup><sup>[AWM12, Seite 145]</sup> Eine Nachbestrahlung der Axilla wird nur bei einem Vorhandensein eines Resttumors in der Axilla oder einem eindeutigen klinischen Befall bei nicht erfolgter Axilladisektion empfohlen.<sup>[AWM12, Seite 145]</sup>

Die Bestrahlung des infra- und supraklavikulären Lymphabflusses soll bei einzelnen Tumorzellen und Mikrometastasen in regionären Lymphknoten nicht erfolgen.<sup>[AWM12, Seite 145]</sup>

„Eine Strahlentherapie der supra-/infraklavikulären Lymphabflusswege wird empfohlen, wenn axilläre Lymphknotenmetastasen nachgewiesen wurden oder ein hohes Risiko für einen okkulten Befall besteht.“<sup>[AWM12, Seite 147]</sup> Die Bestrahlung erfolgt, falls der Nodalstatus mit mehr als drei befallene Lymphknoten zu pN2a oder höher bestimmt wurde, ein Befall im Axilla-Level III nachgewiesen wurde oder eine Indikation zur Bestrahlung der Axilla besteht, z. B. ein Resttumor in der Axilla.<sup>[AWM12, Seite 146]</sup> Die Therapie wird mit einer Gesamtdosis von circa 50 Gy und einer Fraktionierung von 1,8 Gy durchgeführt.<sup>[AWM12, Seite 146]</sup>

„Eine Strahlentherapie der Mammaria-interna-Lymphabflussregion soll nicht durchgeführt werden.“<sup>[NIC09, NZG09]</sup><sup>[AWM12, Seite 145]</sup>

Mit der Aktualisierung der Leitlinie 2017 werden die Empfehlungen differenziert, in welchen Fällen eine Bestrahlung der Lymphabflussgebiete erfolgen soll. Es wird

eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens von Patientenuntergruppen festgestellt.<sup>[AWM17, Seite 150]</sup> Eine Empfehlung für die Bestrahlung der infra- und supraclavikulären Lymphabflussgebiete wird generell bei mehr als drei befallenen Lymphknoten ausgesprochen.<sup>[AWM17, Seite 151]</sup> Bei einem bis drei befallenen Lymphknoten erfolgt die Empfehlung nur, wenn das Grading des Tumors G2 (mäßig differenziert) oder G3 (schlecht differenziert) beträgt, die Hormonrezeptoren für Östrogen und Progesteron negativ sind sowie der Tumor zentral oder medial liegt.<sup>[AWM17, Seite 150 f.]</sup> Liegt dieser lateral und erfüllt die eben genannten Bedingungen, soll die Bestrahlung nur bei prämenopausalen Patientinnen erfolgen.<sup>[AWM17, Seite 150 f.]</sup> Sollte der Lymphknotenstatus zu pN0 oder pNmi bestimmt worden sein, wird eine Bestrahlung der infra- und supraclavikulären Lymphabflussgebiete nur empfohlen, sollte es sich um eine prämenopausale Patientin mit einem zentralen oder medialen sitzenden Tumor handeln, der sowohl negative Hormonrezeptoren für Östrogen und Progesteron sowie ein Grading von G2 (mäßig differenziert) oder G3 (schlecht differenziert) aufweist.<sup>[AWM17, Seite 150]</sup>

Auch die Empfehlungen bezüglich der parasternalen Lymphabflusswege wurden geändert. Die Bestrahlung der A. mammaria interna kann erfolgen, sollte es eine Indikation zur Bestrahlung der infra- und supraclavikulären Lymphabflussgebiete geben.<sup>[AWM17, Seite 151]</sup> Außerdem sollte die Bestrahlung bei einem nachgewiesenen Befall der A. mammaria interna-Lymphknoten erfolgen.<sup>[AWM17, Seite 152]</sup> Bei gleichzeitiger Behandlung mit *Trastuzumab*, ein monoklonaler Antikörper, der an den „Humanen Epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor“ bindet, ebenso bei erhöhtem kardialen Risiko, soll eine individuelle Risikoabschätzung erfolgen.<sup>[AWM17, Seite 150]</sup>

In der neuen Leitlinie in der Version 4.0 von 2017 erfolgt in Abhängigkeit des Tumorsitzes, des Gradings und des Hormonrezeptorstatus zusammenfassend in mehr Fällen eine differenzierte Empfehlung, auch die Lymphabflussgebiete in die Bestrahlung miteinzubeziehen.

### 2.5.6 Weitere Indikationen zur Bestrahlung

„Eine Bestrahlung nach Rezidivoperation sollte interdisziplinär diskutiert und entschieden werden. Eine postoperative Radiotherapie kann durchgeführt werden, wenn keine vorangegangene Radiotherapie erfolgt war oder das Lokalrezidiv nicht radikal operiert wurde (R1–R2).<sup>[Abe86]←[AWM12, Seite 199]</sup> „Bei inoperablem Lokalrezidiv kann eine palliative Radiotherapie zur Symptomkontrolle sinnvoll sein.<sup>[Jon05, Kar03, Sem06, She97]←[AWM12, Seite 199]</sup>

Auf die weiteren möglichen Indikationen für eine Bestrahlung z. B. nach Mastektomie, fortgeschrittenem bzw. inoperablem Tumor, bei Vorhandensein von Fernmetastasen oder in palliativen Situationen wird hier wie oben erläutert nicht weiter eingegangen.

### 2.5.7 Systemische Therapie

Auf die Möglichkeiten der systemischen Therapie - sei es mit klassischen Chemotherapeutika oder Antikörpern, wird in dieser Arbeit nicht weiter eingegangen. Hier wird auf die Leitlinien verwiesen - in der Version 3.0 von 2012 [AWM12, Seite 161] oder in der Version 4.0 von 2017 [AWM17, Seite 165].

## 2.6 Prognose des Mammakarzinoms

Neben der verbesserten Früherkennung und der umfassenden Operationsplanung hat besonders die Sentinel-Node-Biopsie zu Fortschritten in der Behandlung des primären Mammakarzinoms geführt.<sup>[AWM12, Seite 52]</sup> „Eine postoperative Strahlentherapie führt zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle. Metaanalysen haben gezeigt, dass darüber hinaus auch die Mortalität relevant gesenkt wird. Die Effekte sind weitgehend unabhängig vom Alter der Patientin. Dies gilt sowohl für die perkutane Radiotherapie nach brusterhaltender Operation als auch nach Mastektomie. Nicht abschließend geklärt sind die Effekte der Radiotherapie des regionalen Lymphabflusses.“<sup>[AWM12, Seite 52]</sup>

Trotz gestiegener Zahl der Neuerkrankungen versterben heute weniger Frauen an Brustkrebs als noch vor 10 Jahren. Die Überlebenschancen haben sich durch Fortschritte in der Therapie deutlich verbessert.<sup>[KiD12]</sup> Die relativen Überlebensraten für Patienten aller Stadien lagen im Jahr 2012 nach 10 Jahren für Männer bei 65% und für Frauen bei 82%.<sup>[KiD12]</sup>



# Kapitel 3

## Patienten

Das Patientenkollektiv, das in dieser Studie untersucht wird, besteht aus allen Patienten, die im Jahre 2012 eine adjuvante Bestrahlung an der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universitätsmedizin Rostock nach einer brusterhaltenden Operation bei Mammakarzinom begannen.

### 3.1 Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Behandlung an der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universitätsmedizin Rostock
- brusterhaltende Therapie bei Mammakarzinom
- Beginn der Bestrahlung im Jahre 2012
- konventionelle 3D-konformale Bestrahlungsfelder gemäß ICRU50

150 Patienten entsprachen diesen Kriterien. Folgende Fälle mussten jedoch von dieser Untersuchung ausgeschlossen werden:

- 1 Patient mit adjuvanter palliativer Bestrahlung und einer abweichenden Feldkonfiguration
- 2 Patienten, die synchron an beiden Mammae bestrahlt wurden. Auch dadurch ergab sich eine andere Geometrie der Bestrahlungsfelder
- 3 Patienten deren Datensätze sich aufgrund technischer Probleme nicht zeitgerecht rekonstruieren ließen

Des Weiteren gab es bei vier Patienten eine abweichende Fraktionierung der Bestrahlung. Zwei Patienten erhielten insgesamt 50 Gy, mit  $25 \cdot 2$  Gysowie zwei weitere 40,05 Gy, mit  $15 \cdot 2,67$  Gy. Die Feldgeometrie wurde jedoch entsprechend einer konventionellen Dosierung mit 50,4 Gy gemäß Tabelle 3.1 geplant. So konnten diese vier Patienten eingeschlossen werden, nachdem die Dosis auf 50,4 Gy umgerechnet wurde, um einen Vergleich mit den Dosen der Standarddosierung zu ermöglichen.

Im Endeffekt standen dieser Studie 144 Patienten zur Verfügung.

## 3.2 Fraktionierung

In der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie wurde mit einer konventionellen Fraktionierung entsprechend der damals aktuellen Leitlinie von 2012<sup>[AWM12]</sup> behandelt. Das Schema ist in Tabelle 3.1 dargestellt.

<b>Fraktionierungs- und Dosisschema</b>		
	<b>Einzel-dosis</b>	<b>Gesamtdosis</b>
Ganzbrustbestrahlung	1,8 Gy	50,4 Gy
Boostbestrahlung	2,0 Gy	16,0 Gy
Summe		66,4 Gy

***Tabelle 3.1:** Fraktionierungs- und Dosisschema an der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie. Es wurde mit konventioneller Fraktionierung bestrahlt. 1,8 Gy, bzw. 2,0 Gy am Tag mit fünf Bestrahlungen pro Woche.*

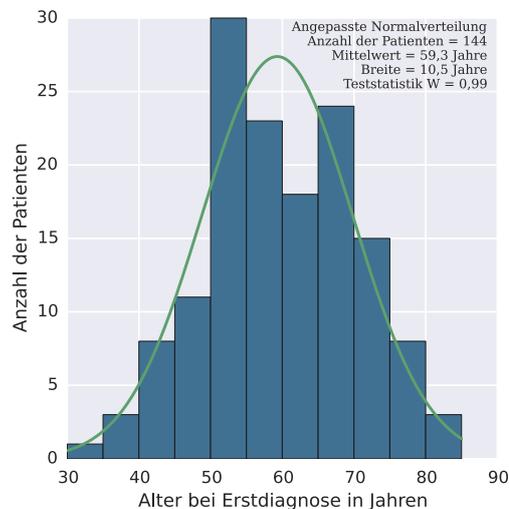
## 3.3 Charakterisierung des Patientenkollektivs

### 3.3.1 Brachytherapie

In dem zu untersuchenden Patientenkollektiv erhielten 14 Patienten (9,7%) als Dosisaufsättigung im Rahmen eines Boosts eine Brachytherapie. In dieser Studie wird nur die Dosisexposition durch die Teletherapie untersucht. Jedoch erhielt zu Beginn der Planungsphase bereits im Jahre 2012 jeder Patient individuell einen teletherapeutisch-geplanten Boost-Bestrahlungsplan. Dieser erstellte Plan wurde herangezogen und in die Betrachtungen dieser Studie integriert. Die Daten der Dosisverteilung tragen zu einer größeren Stichprobe und damit einer stabileren Statistik bei der Auswertung bei, auch wenn die Boostpläne der 14 Patienten im Jahre 2012 nicht genutzt wurden.

### 3.3.2 Supra-Bestrahlung

33 der 144 untersuchten Patienten (22,9%) erhielten zusätzlich zu der Bestrahlung der Ganzbrust und der Dosisaufsättigung der Boostregion eine integrierte Bestrahlung des infra- und supra-klavikulären Lymphabflusses. Da dies bei der Auswertung der Dosisverteilungen bestimmter Untersuchungsvolumina eine relevante Rolle spielt, werden diese Patienten dort speziell ausgewiesen und separat betrachtet.



**Abbildung 3.1:** Altersverteilung des zu untersuchenden Patientenkollektivs. Die Verteilung entspricht nach dem Shapiro-Wilk-Test einer Normalverteilung mit der Teststatistik  $W = 0,99$ . Der Mittelwert ergibt sich zu 59,3 Jahren, die Standardabweichung zu  $\pm 10,5$  Jahren. [35 Jahre – 82 Jahre] Die statistischen Methoden werden in 4.1.1 besprochen.

#### 3.3.3 Geschlecht

Alle 144 behandelten Patienten waren weiblichen Geschlechts. Bundesweit gab es im Jahr 2012 für die Diagnose C50 69.550 Neuerkrankungen bei Frauen und 620 Neuerkrankungen bei Männern.<sup>[KiD12]</sup> Auf Männer entfallen somit nur 0,88% der Inzidenz. Der Erwartungswert bei einem Stichprobenumfang von 144 Patienten läge bei 1,27 Männern (0,88%). Jedoch ist ein rein weibliches Kollektiv mit einer Wahrscheinlichkeit von 27,9% mit der publizierten bundesweiten Inzidenz zu vereinbaren. So kann bezüglich des Geschlechts von einer repräsentativen Stichprobe ausgegangen werden.

#### 3.3.4 Alter

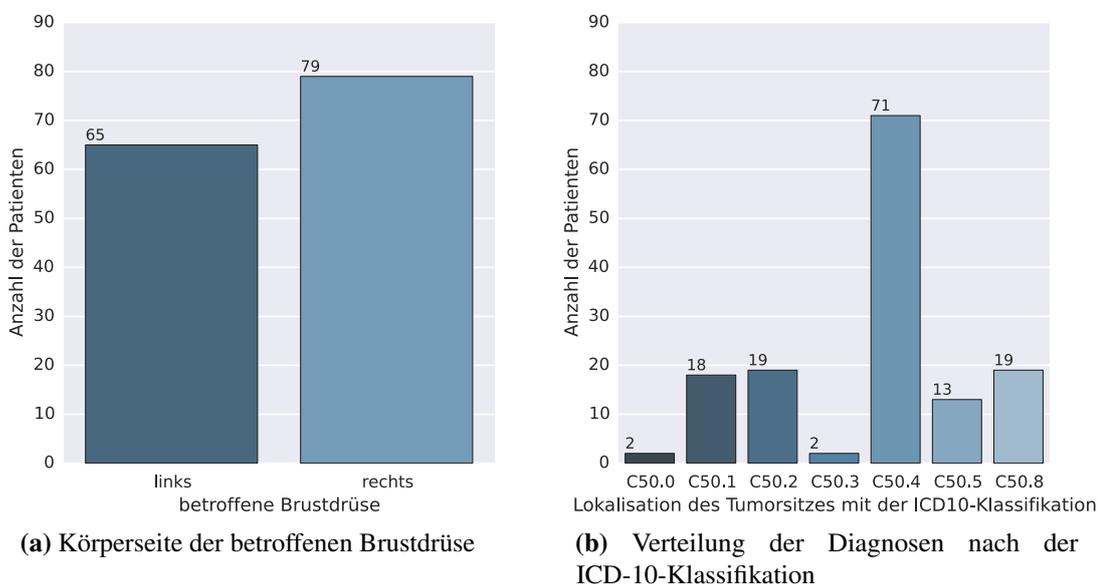
Die Altersverteilung ist in Abbildung 3.1 gezeigt. Sie entspricht einer Normalverteilung mit den Lagemaßen von 59,3 Jahren als Mittelwert und 10,5 Jahren als Streubreite. Die jüngste Patientin war 35 Jahre, die älteste 82 Jahre alt. Das bundesweit mittlere Erkrankungsalter im Jahre 2012 von 64 Jahren<sup>[KiD12]</sup> ist somit auch mit dem hier zugrundegelegten Patientenkollektiv kongruent.

### 3.3.5 Lokalisation der Neubildung

65 der 144 Patienten (45,1%) wurden an der linken Brust behandelt. Bei den übrigen 79 Patienten (54,9%) befand sich die zu therapeutierende Neubildung in der rechten Brust. Die Verteilung ist in Abbildung 3.2a dargestellt.

Eine weitere Beschreibung der Lokalisation bietet die ICD-10-Verschlüsselung wie sie in Tabelle 2.1 besprochen wurde. Die Verteilung der intramammären Lokalisation ist in Abbildung 3.2b zu sehen.

Die deutlich am häufigsten vorkommende Lokalisation befindet sich im äußeren oberen Quadranten (C50.4). Die genauen Fallzahlen mit der Beschreibung der Lokalisation ist zusätzlich in Tabelle 3.2 zusammengefasst.



**Abbildung 3.2:** Charakterisierung der Lokalisation des Tumorsitzes

### 3.3.6 Stadienverteilung

Wie in Kapitel 2.4 beschrieben, werden die Tumorstadien des Mammakarzinoms sowohl nach der TNM- als auch nach der UICC-Klassifikation eingeteilt. Von den 144 Patienten befanden sich 102 Patienten (70,8%) im Tumorstadium T1, 41 Patienten (28,5%) im Tumorstadium T2 und ein Patient (0,7%) im T3-Stadium. Bei der Mehrzahl der Patienten waren die Lymphknoten nicht befallen – 107 Patienten (74,3%) hatten einen N0-Status. 21 Patienten (14,6%) hatten einen N1-Status und 11 Patienten (7,6%) einen N2-Status. Nur ein Patient (0,7%) hatte eine Fernmetastase und somit M1. Alle anderen 143 Patienten (99,3%) hatten keine Fernmetastasen

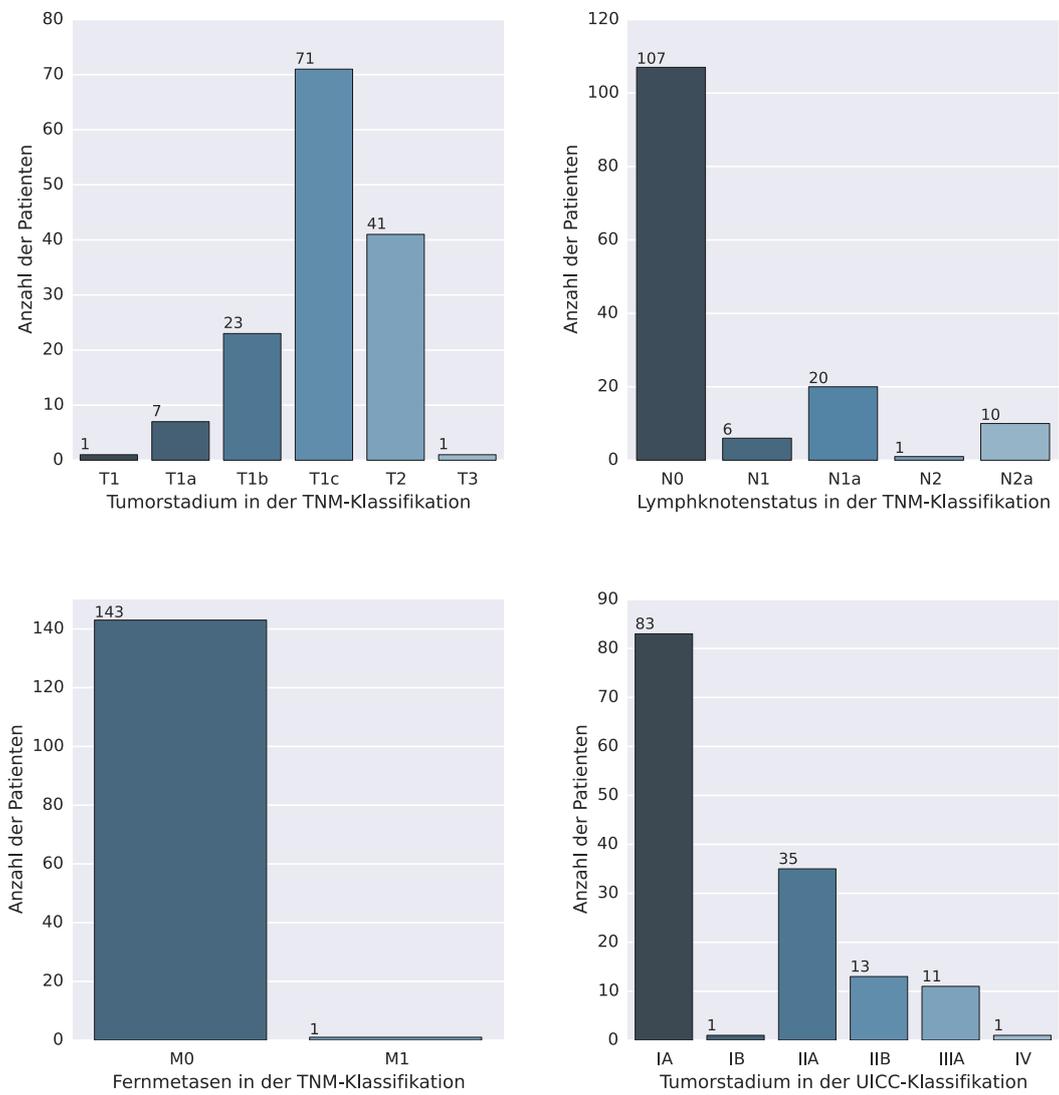
**Fallzahlen nach ICD-10**

2	1,4%	Brustwarze und Warzenhof (C50.0)
18	12,5%	Zentraler Drüsenkörper der Brustdrüse (C50.1)
19	13,2%	Oberer innerer Quadrant der Brustdrüse (C50.2)
2	1,4%	Unterer innerer Quadrant der Brustdrüse (C50.3)
71	49,3%	Oberer äußerer Quadrant der Brustdrüse (C50.4)
13	9,0%	Unterer äußerer Quadrant der Brustdrüse (C50.5)
0	0,0%	Recessus axillaris der Brustdrüse (C50.6)
19	13,2%	Brustdrüse, mehrere Teilbereiche überlappend (C50.8)
0	0,0%	Brustdrüse, nicht näher bezeichnet (C50.9)
<b>144</b>		<b>Summe</b>

*Tabelle 3.2: Fallzahlen der Diagnosen nach ICD-10-Klassifikation*

und einen M0-Status. Die genaue Verteilung der Tumorstadien in der TNM-Klassifikation kann der Abbildung 3.3 entnommen werden.

Nach der UICC-Klassifikation war die Mehrheit der Patienten in Stadium I. 83 Patienten (57,6%) im Stadium Ia und ein Patient (0,7%) im Stadium Ib. 48 Patienten (33,3%) waren als Stadium II klassifiziert – 35 Patienten (24,3%) als Stadium IIa sowie 13 Patienten (9,0%) als Stadium IIb. In Stadium III waren 11 Patienten (7,6%) eingruppiert. Ein Patient (0,7%) fiel aufgrund der Fernmetastase ins Stadium IV. Die Verteilungen sind auch der Abbildung 3.3d zu entnehmen.



**Abbildung 3.3:** Verteilung der Tumorstadien in der TNM- und in der UICC-Klassifikation

# Kapitel 4

## Methoden

### 4.1 Statistische Methoden

#### 4.1.1 Normalitätstest

Die Hypothese, dass eine Stichprobe einer Normalverteilung entstammt, kann mit vielen verschiedenen statistischen Tests untersucht werden. In dieser Studie sind die Stichprobengrößen gering, da der Gesamtstichprobenumfang bei 144 Patienten liegt. Um hier auf Normalität zu testen, wird der Shapiro-Wilk-Test genutzt. Der Shapiro-Wilk-Test ist der stärkste Normalitätstest<sup>1</sup>, gerade bei kleineren Stichproben.<sup>[NMR11]</sup> Der Shapiro-Wilk-Test ist der Test mit der größten Sensitivität, denn er verwirft die Nullhypothese der Normalität schon bei den kleinen Stichprobengrößen im Vergleich zu anderen Tests, bei allen Größenordnungen der Schiefe und Wölbung (Kurtosis).<sup>2[NAA11]</sup> Es wird die Teststatistik  $W$  berechnet, die im Wertebereich  $0 \leq W \leq 1$  liegt.  $W$  entspricht einem Bestimmtheitsmaß, das einen umso größeren Wert annimmt, je eher die untersuchte Stichprobe einer Normalverteilung entspricht.

#### 4.1.2 Unterschied zweier Stichproben

Um die Signifikanz des Unterschieds der Lage zweier Stichproben zu bestimmen, stehen verschiedene statistische Tests zur Verfügung. Dabei muss unterschieden werden, ob die Werte der Stichproben verbunden oder unverbunden sind und ob die Stichproben einer Normalverteilung entstammen. Letzteres kann mit dem Shapiro-Wilk-Test überprüft werden. Alle Tests liefern als Ergebnis der Berechnung sowohl die jeweilige Teststatistik als auch den  $p$ -Wert. Ist dieser kleiner als das gewählte Signifikanz-Niveau  $\alpha$  so ist ein Unterschied der

---

<sup>1</sup>Results show that Shapiro-Wilk test is the most powerful normality test, followed by Anderson-Darling test, Lilliefors test and Kolmogorov-Smirnov test.<sup>[NMR11]</sup>

<sup>2</sup>The results showed that the Shapiro-Wilk test is the most sensitive normality test because this test rejects the null hypothesis of normality at the smallest sample sizes compared to the other tests, at all levels of skewness and kurtosis.<sup>[NAA11]</sup>

beiden Stichproben mit der gewählten Sicherheit nachgewiesen. Als Signifikanzniveau wird in dieser Studie  $\alpha = 0,05$  gewählt. Gilt sogar  $p < 0,001$  wird der Unterschied als hochsignifikant bezeichnet. Die folgende Tabelle zeigt welcher Test für welche Konstellation der Parameter angewandt wird.

Statistische Tests		
verbunden	normalverteilt nicht normalverteilt	<b>gepaarter t-Test</b> <b>Wilcoxon-Test</b>
unverbunden	normalverteilt nicht normalverteilt	<b>t-Test</b> <sup>a</sup> <b>Welch-Test</b> <sup>b</sup> <b>U-Test</b>

<sup>a</sup> Der T-Test setzt gleiche Varianzen voraus. Dies kann zuvor mit dem Levene-Test überprüft werden.

<sup>b</sup> Der Welch-Test kann bei ungleichen Varianzen angewandt werden.

**Tabelle 4.1:** Statistische Tests um die Signifikanz des Unterschieds der Lage zweier Stichproben zu bestimmen

### 4.1.3 Darstellung der Daten

Für die Generierung aller Graphiken wurde Seaborn<sup>[Was14]</sup> verwandt. Dieses Programmpaket beruht auf Matplotlib<sup>[Hun07]</sup>, das auch für alle statistischen Tests in der Version 1.3.1 verwandt wurde.

Für die Darstellung univariater Daten werden sowohl Balkendiagramme sowie zum übersichtlichen Vergleich mehrerer Stichproben die Darstellung als Boxplot (*Kastengraphik*) genutzt. Der Boxplot soll einen schnellen Überblick über robuste Lagemaße der zugrundeliegenden Stichprobe vermitteln. Die Box enthält dabei alle Daten zwischen der 25%- und der 75%-Quartile. Innerhalb der Box wird der Median durch einen Strich gekennzeichnet. Die Antennen reichen bis zum äußersten Wert, der noch innerhalb des anderthalbfachen des Interquartilabstandes liegt. Der Interquartilabstand beschreibt die Höhe der Box und umfasst damit 50% der Daten. Werte außerhalb der Antennen werden als Ausreißer bezeichnet und durch einzelne Punkte gekennzeichnet.

Für die Darstellung bivariater Daten werden Streudiagramme genutzt. An den Rändern befinden sich die einzelnen eindimensionalen Daten als Histogramme. Eine mögliche Korrelation wird mit dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson  $R^2$  ermittelt. Bedingung dafür ist, dass beide zugrundeliegenden eindimensionalen Stichproben annähernd normalverteilt sind. Ob des Weiteren eine Korrelation signifikant ist, kann aus dem zugehörigen  $p$ -Wert nach Pearson abgeschätzt werden. Dieser gibt die Wahrscheinlichkeit an, die gleiche Verteilung unter der Annahme zu erhalten, dass die Datensätze keinerlei

Korrelation aufweisen. Somit wird bei einem Signifikanz-Niveau  $\alpha$  eine Korrelation als signifikant anerkannt, wenn  $p < \alpha$ . Dabei gilt für zwei Stichproben  $x$  und  $y$ :

$$R^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x}) \cdot (y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \cdot \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}}$$

Dabei bezeichnen  $\bar{x}$  und  $\bar{y}$  die Mittelwerte der beiden Stichproben.

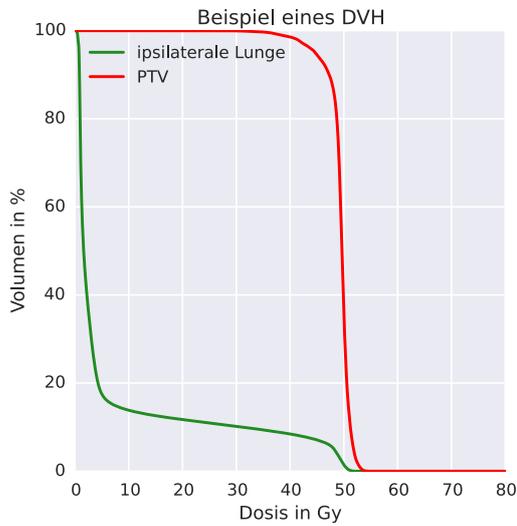
### Dosis-Volumen-Histogramm

Eine übersichtliche und zusammenfassende Darstellung der Dosisverteilung innerhalb einer Struktur bietet im Alltag der Strahlentherapie das Dosis-Volumen-Histogramm (DVH). Es ist eine Darstellung des Zusammenhangs zwischen dem bestrahlten Teilvolumen und der Dosisexposition. In Abbildung 4.1a wird beispielhaft ein DVH einer einzelnen Patientin gezeigt. Auf der Ordinate ist die Dosis in Gy aufgetragen, während die Abszisse das prozentuale Volumen der jeweiligen Struktur darstellt. Der Funktionswert zu einer gegebenen Dosis  $d$  gibt an, welcher prozentuale Anteil des Volumens mindestens dieser Energiedosis  $d$  ausgesetzt ist. Struktur wird hier gleichbedeutend mit dem Begriff ROI verwendet (*Region of Interest*). Dabei handelt es sich um ein definiertes Volumen, das auf der CT konturiert wird, die zur Grundlage der Berechnung der Dosisverteilung dient.

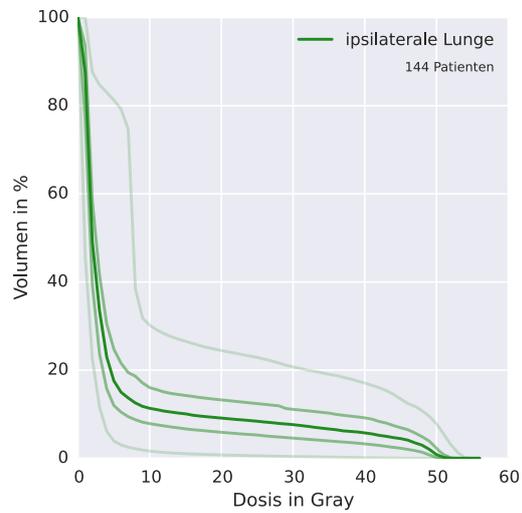
Aus dem DVH können direkt die üblichen Kennwerte  $D_x$  und  $V_y$  abgelesen werden. Dabei definiert  $D_x$  die Dosis, mit der  $x\%$  der jeweiligen Struktur bestrahlt werden.  $V_y$  hingegen gibt das Volumen an, welches mindestens der Energiedosis  $y$  Gy ausgesetzt ist. Ein Dosis-Volumen-Histogramm für zwei Strukturen einer einzelnen Patientin ist beispielhaft in Abbildung 4.1a dargestellt.

In Abbildung 4.1b wird für eine Struktur eine zusammenfassende Darstellung der DVH für alle 144 Patienten gezeigt. Hierfür wurden für die 144 Patienten die 81 Volumenkenwerte  $V_0$  bis  $V_{80}$  berechnet. Für jeden dieser 81 Kennwerte entsteht so eine Stichprobe mit 144 Werten, und die folgenden statistischen Werte der Verteilungen können in das DVH eingetragen werden. Als unterste Linie sind die Minima der 144 Werte-umfassenden Stichprobe gezeichnet, als oberste Linie die Maxima. Dazwischen sind die 25%-, die 50%- und die 75%-Quartile dargestellt, wie sie auch beim Boxplot verwandt werden.

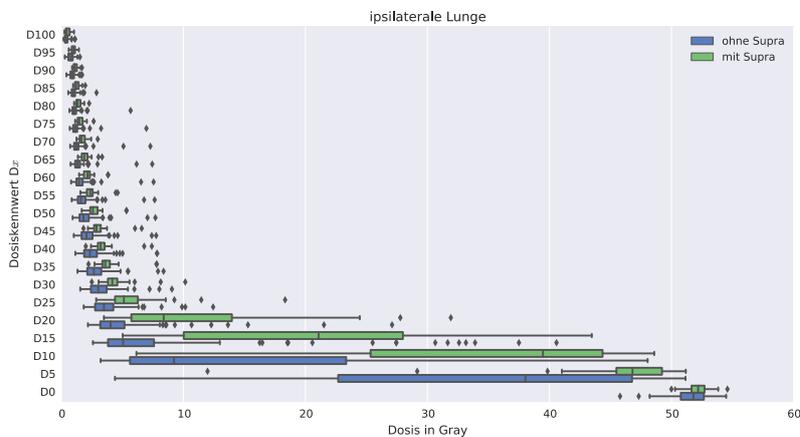
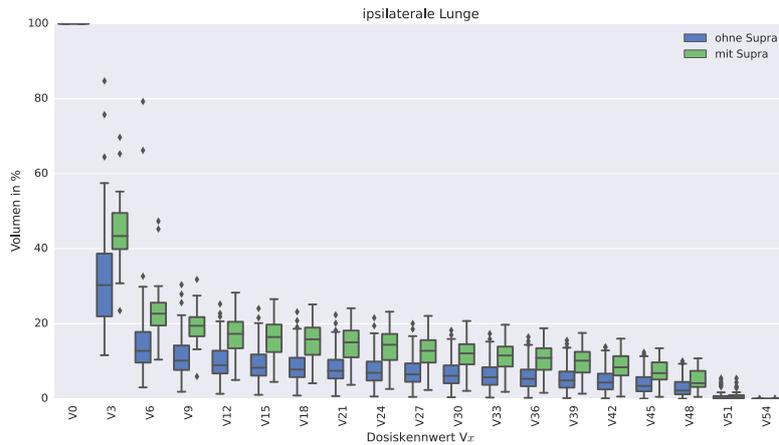
Entsprechend werden die charakteristischen Daten in Boxplot-Form gezeigt, sollte die Grundgesamtheit der 144 Patienten in zwei zu vergleichende Subgruppen unterteilt werden. Dies ist in Abbildung 4.1c exemplarisch gezeigt, wobei die Subgruppen aus Patienten mit und ohne Bestrahlung der supraklavikulären Lymphabflussgebiete zusammengesetzt sind. Zwei zugehörige Kennwertverteilungen mit ihren nebeneinanderliegenden Boxplots können auf ihren statistischen Unterschied mit den in Abschnitt 4.1 beschriebenen Tests untersucht werden. Dabei kann ein Unterschied signifikant  $p < 0,05$  oder hochsignifikant  $p < 0,001$



(a) Beispiel-DVH eines einzelnen Patienten für zwei Strukturen



(b) Beispiel-DVH der 144 Patienten für die ipsilaterale Lunge. Gezeigt sind die Verläufe der Minima, der 25%-, 50%- und 75%-Quartile sowie der Maxima.



(c) Beispiel-DVH der 144 Patienten für die ipsilaterale Lunge in Abhängigkeit der Supra-Bestrahlung. Die Verteilungen der einzelnen Volumenwerte sind als Boxplots dargestellt.

sein.

Eine Relevanz wird diesem statistischen Unterschied zugesprochen, sollte zusätzlich die Differenz der Mittelwerte der beiden Verteilungen einen Schwellenwert überschreiten. Im folgenden wird von einem *relevanten* Unterschied gesprochen sollte  $p < 0,05$  und für Dosiskennwerte  $\Delta\bar{x} > 0,5$  Gy bzw. für Volumenkenwerte  $\Delta\bar{x} > 5\%$ -Punkte gelten. Sollte sogar  $p < 0,001$  und für Dosiskennwerte  $\Delta\bar{x} > 0,5$  Gy bzw. für Volumenkenwerte  $\Delta\bar{x} > 5\%$ -Punkte gelten, wird dies als *hochrelevanter* Unterschied bezeichnet.

## 4.2 Bestrahlungsplanung

Alle Patienten erhielten bereits 2012 sowohl einen Bestrahlungsplan für die konventionelle konformale 3D-Bestrahlung der Ganzbrust mit Tangentefeldern als auch einen Boostplan. Diese Bestrahlungspläne wurden mit den zugrundeliegenden Computertomographie-Daten aus dem Archiv zurückgelesen. Die Pläne erhielten bereits konturierte Strukturen für das „Planning Target Volume“ (PTV), den Boost, die beiden Lungen und das Rückenmark. Als Boost wurde das Tumorbett mit Sicherheitssaum konturiert, dessen Größe in Abhängigkeit des tumorfreien Resektionsrandes festgelegt wurde. Für jeden Patienten wurden alle fehlenden Strukturen, die in dieser Studie untersucht werden, auf allen Schichten der Computertomographie eingezeichnet. Die Strukturen und Definitionen werden in Kapitel 4.3 beschrieben. Im Anschluss erfolgte die Berechnung der Dosis mit dem Bestrahlungsplanungssystem OnCentra<sup>®</sup> Version 4.3<sup>3</sup>. Die Feldkonfiguration wurde unverändert übernommen.

Die Lagerung des Patienten war in allen Fällen die Rückenlage mit den Armen über dem Kopf in einem Brustbord. Nur bei einer Patientin lag der Arm der kontralateralen Seite neben dem Körper, da es ihr nicht möglich war, den kontralateralen Arm zu heben. Da dies den kontralateralen Arm betraf und so kein relevanter Einfluss auf die Dosisverteilung zu erwarten ist, fließen die Dosiswerte gleichberechtigt in die Auswertung ein. Generell hat die Lagerung der Patienten einen gut untersuchten Einfluss auf die Dosisverteilung. So ist die Erfassung des Zielvolumens nach [AB09] und [Gie11] gleichwertig sowohl in Bauch- als auch in Rückenlage. Die Lungen können in der Bauchlage besser geschont werden.<sup>[AB09, Gie11]</sup> Die Dosis in den axillären Lymphabflussgebieten, die nach [AB09] und [Cse14] weder in Bauch- noch in Rückenlage therapeutisch ausreichend ist, sinkt in der Bauchlage noch weiter ab.

### 4.2.1 ICRU50

Die Pläne wurden gemäß den Richtlinien der „International Commission on Radiation Units and Measurements“ erstellt, die in den Veröffentlichungen des Reports „ICRU50“ aus dem Jahre 1993 und der Ergänzung „ICRU62“ aus dem Jahre 1999 Verwendung

<sup>3</sup>OnCentra<sup>®</sup>, Copyright 2012 Nucletron B.V., Waardgelder 1, 3905 TH Venendal, The Netherlands

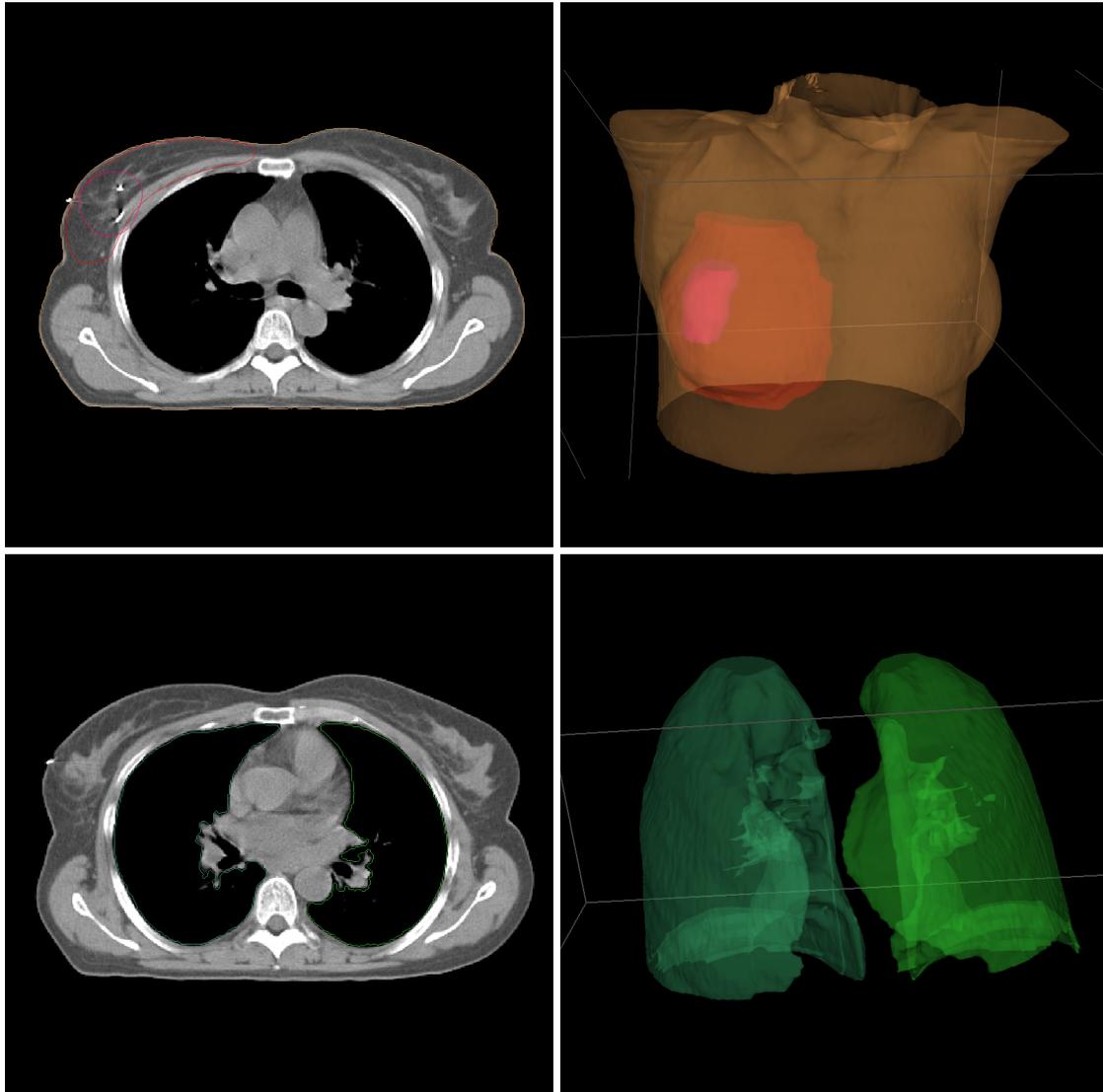
finden.<sup>[ICRU93, ICRU99]</sup> Die für diese Arbeit wichtigen Forderungen der Richtlinien sind ein Umschließen des Zielvolumens mit der 95%-Isodose der verordneten Dosis sowie ein Dosismaximum innerhalb des Zielvolumens von maximal 107%. Dabei soll der Referenzpunkt für die Dosierung innerhalb des Zielvolumens in einem Gebiet mit einem möglichst flachen Dosisgradienten liegen. Bereits in den Richtlinien wird jedoch darauf hingewiesen, dass diese Forderungen aufgrund der individuellen Anatomie und Lage des Zielvolumens nicht in jedem Fall zu erreichen sind. Eine Analyse der ICRU50-Konformität der Bestrahlungspläne findet sich in Kapitel 5.1.1.

### 4.3 Konturierung

Die Patienten erhielten im Jahre 2012 eine Computertomographie zur Planung der Bestrahlung mit einer Schichtung von 5 mm. Auf dieser CT wurden damals die relevanten Strukturen wie das „Planning Target Volume“ (*PTV*) sowie das zu bestrahlende Boostgebiet (*Boost*) konturiert. Des Weiteren waren die linke und die rechte Lunge als auch das Rückenmark als Risikoorgane vordefiniert. Teil dieser Doktorarbeit war es, bei den 144 Patienten folgende zusätzliche Strukturen mit dem Bestrahlungsplanungssystem OnCentra<sup>®</sup> auf den einzelnen Schichten der CT zu konturieren. Als weitere Strukturen wurden die axillären Lymphabflussgebiete Axilla-Level I, Axilla-Level II und Axilla-Level III sowie die Aa. mammae internae links und rechts als Marker für das parasternale Lymphabflussgebiet konturiert. Als weitere Risikostrukturen wurden das kontralaterale Brustdrüsengewebe und die Schilddrüse eingezeichnet.

#### 4.3.1 Vordefinierte Strukturen

Wie in Abschnitt 4.2 dargestellt, wurden die Zielvolumina der Bestrahlung (*PTV* und *Boost*) bereits 2012 konturiert. Diese Strukturen wurden unverändert übernommen. Lediglich für die Patienten, die eine Bestrahlung der supraklavikulären Lymphabflussgebiete erhielten, wurde zusätzlich für die Dosisbetrachtungen dieser Arbeit ein weiteres Zielvolumen ohne die supraklavikulären Lymphabflussgebiete definiert. Dazu wurde die Kontur *PTV* kopiert und alle Schichten der ROI entfernt, die die supraklavikulären Lymphabflussgebiete kennzeichneten. Die neue Struktur *PoS* (*PTV* ohne *Supra*) entspricht somit einem Zielvolumen einer normalen Ganzbrustbestrahlung. Mit dieser neu erstellten Struktur ist auch ein Vergleich der Volumina und volumenabhängigen Dosis- und Volumenkenneiwerte zwischen den Patientengruppen mit und ohne *Supra*-Bestrahlung möglich. Im Ergebnisteil wird dies näher besprochen und nochmals darauf hingewiesen. Die Konturierung erfolgte nur auf Basis der Planungs-CT. Die Darstellung der Struktur *PTV* und *Boost* im Planungssystem OnCentra<sup>®</sup> ist beispielhaft in Abbildung 4.2 gezeigt. Die Lungenkonturen wurden ebenfalls unverändert übernommen, beispielhaft dargestellt sind sie in Abbildung 4.2.



**Abbildung 4.2:** Die bereits im Jahre 2012 definierte Konturen. Das Zielvolumens PTV und des Boosts im axialen Schnitt links oben und in 3D-Darstellung rechts oben. Unten links sind die Konturen der ipsi- und kontralateralen Lunge im axialen Schnitt zu sehen, unten rechts in der 3D-Darstellung.

Die endgültige Konturierung der Lungen und des Rückenmarks wurde bereits im Rahmen der Bestrahlungsplanung des jeweiligen Patienten im Jahre 2012 in der medizinischen Bestrahlungsplanung durchgeführt. Die Lungen waren stets vollständig von der CT erfasst. Das ebenfalls bereits konturierte Rückenmark der Patienten wurde teilweise genauer eingezeichnet und auf alle Schichten der CT ausgedehnt. Da hier jedoch nicht das gesamte Rückenmark gescannt wurde, sind Kennzahlen auf Boden der relativen Volumenanteile nicht aussagekräftig.

### 4.3.2 Lymphabflussgebiete

Das axilläre Lymphabflussgebiet wurde in den drei Leveln, wie sie auch in Kapitel 2.3 beschrieben wurden, konturiert. JW Berg führte die Differenzierung relativ zum M. pectoralis minor ein. <sup>[Ber55, Gre03]</sup> Die genauen Grenzen der unterschiedlichen Level des axillären Lymphabflussgebietes sind in Tabelle 4.2 dargestellt. In Abbildung 4.3 sind beispielhaft Bilder des Planungssystems gezeigt.

Als Surrogatmarker für das parasternale Lymphabflussgebiet der Brust dienen die Aa. mammae internae, siehe dazu auch Kapitel 2.3. <sup>[Gre03]</sup> Diese wurden vom Ansatz der ersten Rippe bis zum Ansatz der vierten Rippe am Sternum konturiert. Beispielhaft ist dies auch in Abbildung 4.3 zu sehen.

---

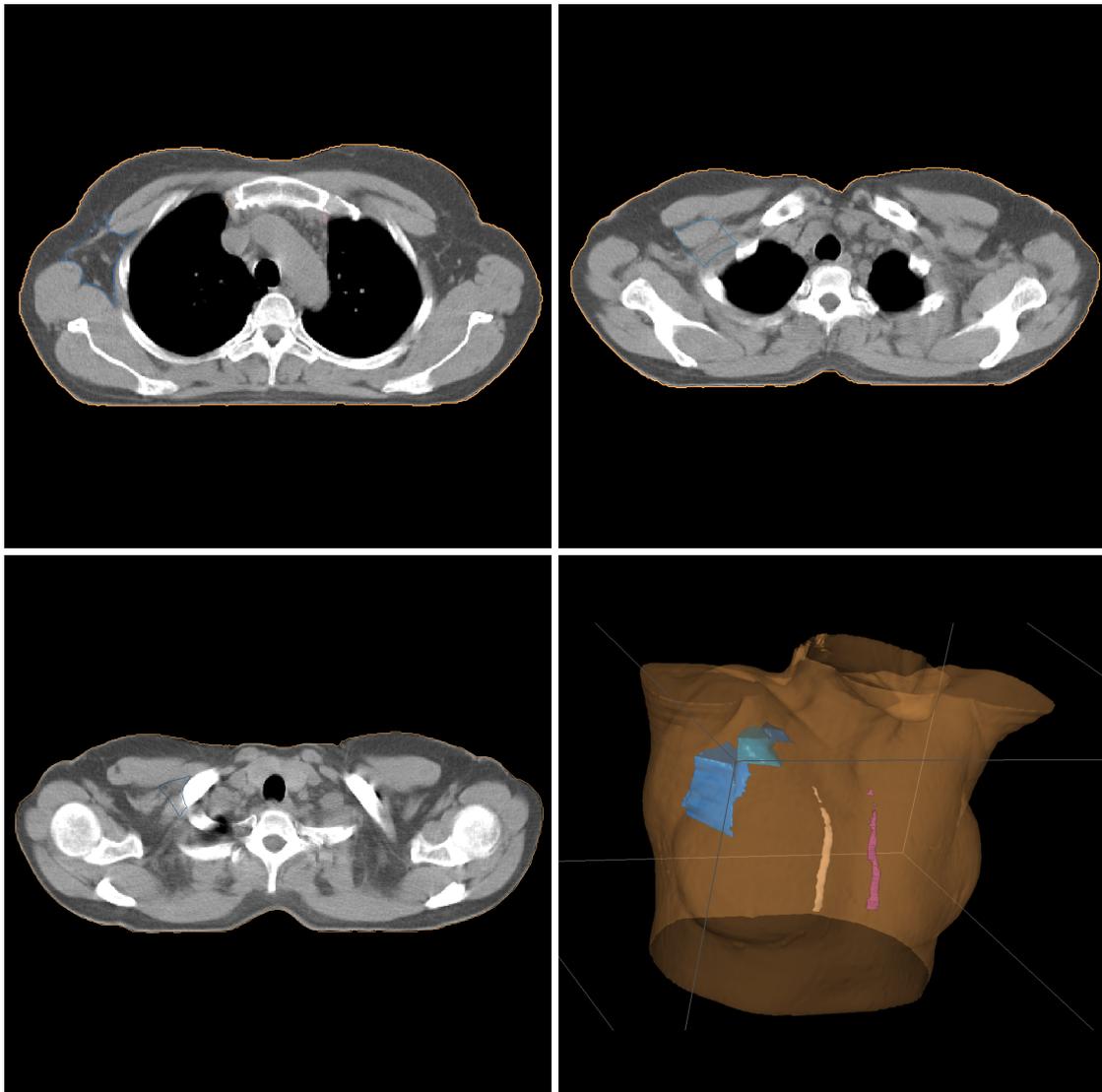
**Konturierungsanleitung**


---

	<b>Axilla-Level I</b>	<b>Axilla-Level II</b>	<b>Axilla-Level III</b>
<b>kranial</b>	A. axillaris berührt den medialen Rand des M. pectoralis minor	A. axillaris berührt den lateralen Rand des M. pectoralis minor	Ansatz des M. pectoralis minor am Processus coracoideus
<b>kaudal</b>	Ansatz des M. pectoralis major an den Rippen <sup>a</sup>	A. axillaris berührt den lateralen Rand des M. pectoralis minor	A. axillaris berührt den medialen Rand des M. pectoralis minor
<b>ventral</b>	Verbindungslineie zwischen M. pectoralis major und M. latissimus dorsi	M. pectoralis minor	M. pectoralis major
<b>dorsal</b>	M. subscapularis	Rippen und Mm. intercostales	Rippen und Mm. intercostales
<b>lateral</b>	M. latissimus dorsi	lateraler Rand des M. pectoralis minor	medialer Rand des M. pectoralis minor
<b>medial</b>	laterale Grenze des M. pectoralis minor	mediale Grenze des M. pectoralis minor	Apertura thoracis superior
<b>Parasternales Lymphabflussgebiet</b>			
Wie in Kapitel 2.3 dargestellt, werden die Aa. mammae internae als Surrogatmarker für die parasternalen Lymphwege konturiert. Diese werden kranial vom Ansatz der ersten Rippe bis kaudal zum Ansatz der vierten Rippe am Sternum konturiert.			

<sup>a</sup> Sollte sich der Ansatz des M. pectoralis major nicht eindeutig darstellen, wurde als untere Grenze die CT-Schicht gewählt, in der sich die fünfte Rippe am weitesten lateral darstellte.

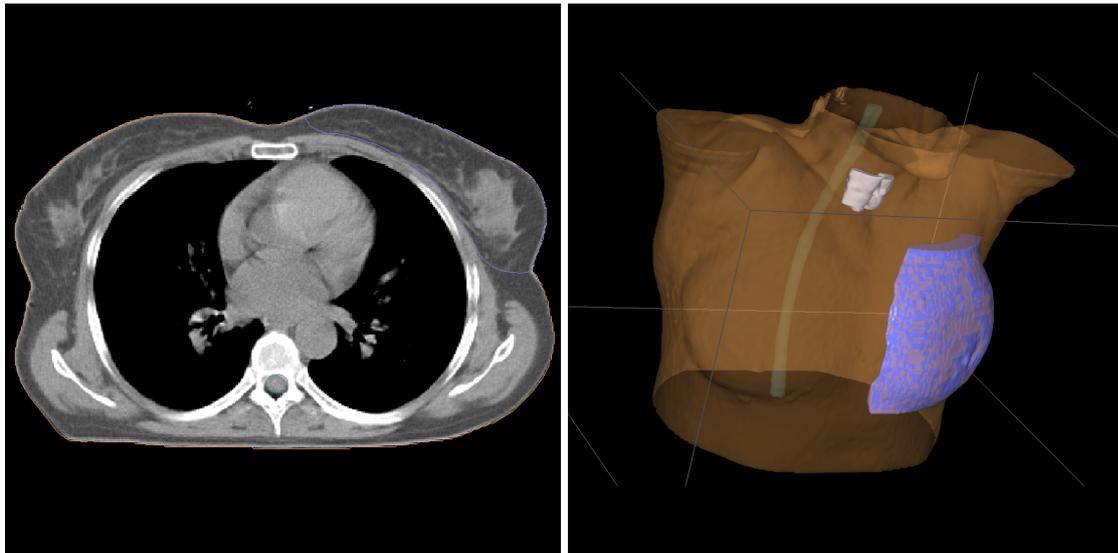
**Tabelle 4.2:** Konturierungsanleitung für die axillären und parasternalen Lymphabflussgebiete nach JW Berg<sup>[Ber55, Gre03]</sup>



**Abbildung 4.3:** Konturierung der Lymphabflussgebiete der Brustdrüse. Es wurden die Axilla-Level I-III als auch die ipsi- und kontralaterale Aa. mammae internae konturiert. Oben links sieht man die Struktur des Axilla-Level I sowie der Aa. mammae internae in axialer Darstellung. Ebenfalls in axialer Darstellung ist oben rechts das Axilla-Level II und unten links das Axilla-Level III gezeichnet. Unten rechts sind alle Strukturen des Lymphabflusses in der 3D-Darstellung gezeigt.

### 4.3.3 Kontralaterale Mamma

Im Gegensatz zu der Konturierung des Zielvolumens, in dem durch die Sicherheitssäume auch Anteile des die Brust umgebenden Gewebes liegen, ist in der Struktur *kontralaterale Mamma* nur das Brustdrüsengewebe enthalten. In Abbildung 4.4 ist eine axiale Schicht und eine dreidimensionale Darstellung der Struktur gezeigt.



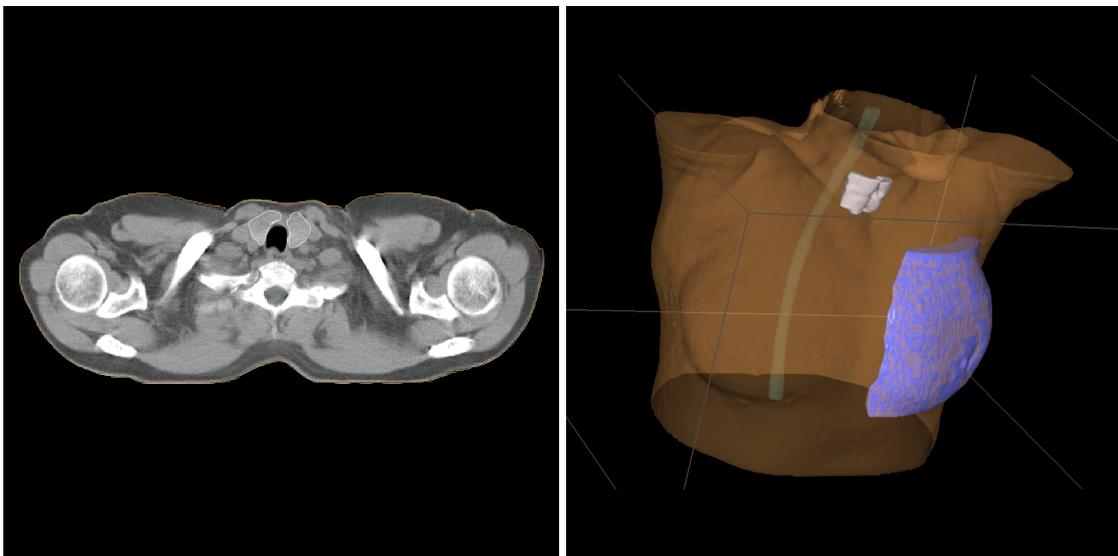
**Abbildung 4.4:** Konturierung des kontralateralen Brustdrüsengewebes im axialen Schnitt links und 3D-Darstellung rechts zusammen mit der Schilddrüse und dem Rückenmark.

### 4.3.4 Rückenmark

Das Rückenmark wird auf allen zur Verfügung stehenden CT-Schichten konturiert. In Abbildung 4.5 ist eine axiale Schicht und eine dreidimensionale Darstellung der Struktur gezeigt.

### 4.3.5 Schilddrüse

Die Schilddrüse wird komplett mit allen abzugrenzenden Anteilen konturiert. In Abbildung 4.5 ist eine axiale Schicht und eine dreidimensionale Darstellung der Struktur gezeigt.



*Abbildung 4.5: Konturierung des Rückenmarks und der Schilddrüse im axialen Schnitt links und 3D-Darstellung rechts zusammen mit der kontralateralen Mamma.*

### 4.3.6 Intrapersonelle Schwankung

Auch bei der besten theoretischen Definition der Grenzen für die Konturierung einer Struktur ergeben sich Schwankungen im genauen Verlauf des Randes während der subjektiven Delineation auf der CT. Die intrapersonelle Schwankung, bei der ein und dieselbe Person zu unterschiedlichen Zeiten die gleiche Struktur konturiert, fällt kleiner aus als die interpersonelle Schwankung, bei der unterschiedliche Personen konturieren.<sup>[Hur01]</sup> Es konnte gezeigt werden, dass sich diese Schwankungen durch Aufbringen von äußeren Markierungen durch Bleidrähte vor dem Erstellen der Computertomographie reduzieren, jedoch nicht verhindern lassen.<sup>[Hur01]</sup>

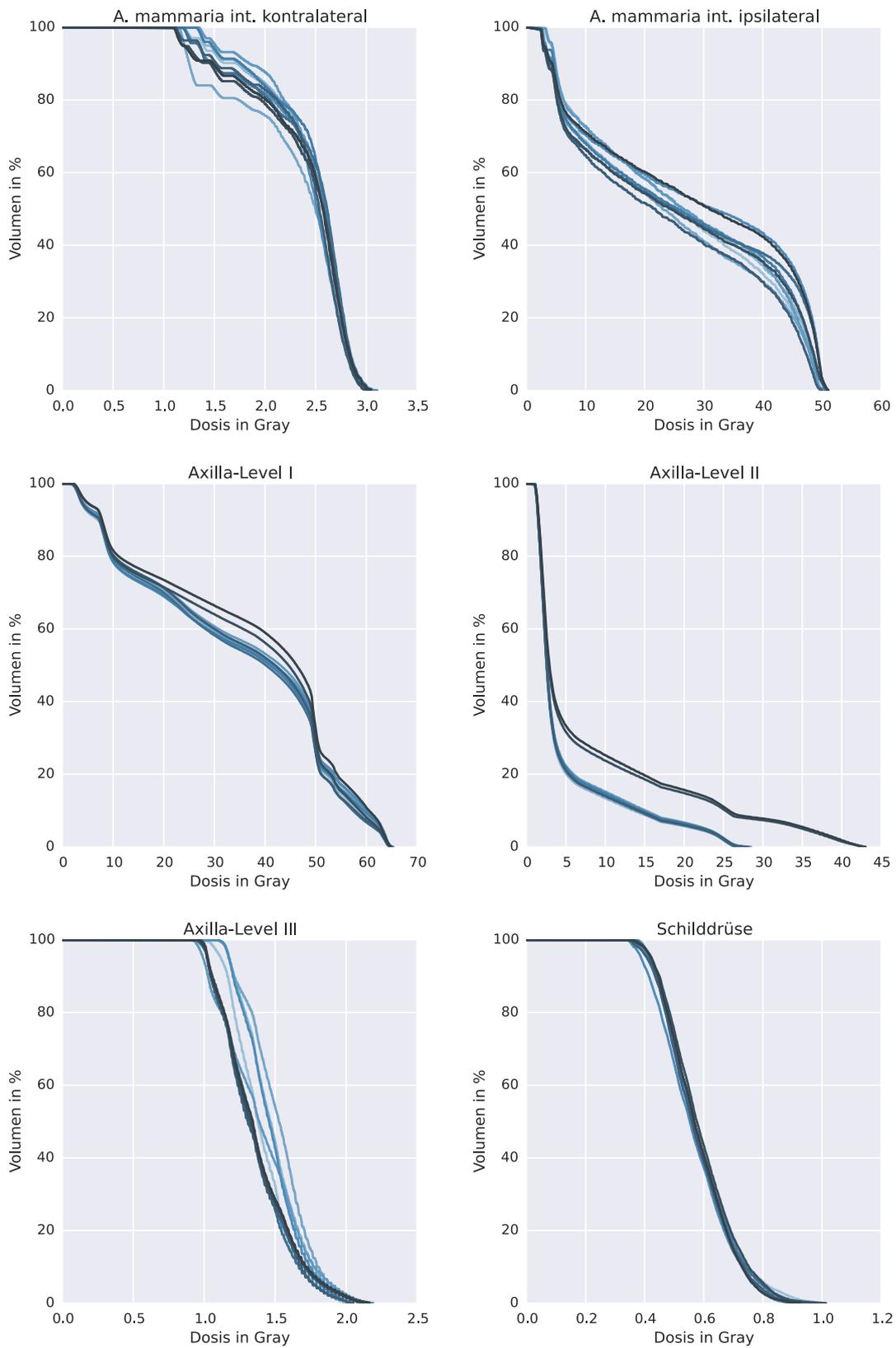
Um die intrapersonelle Schwankungsbreite der Konturierung in dieser Studie zu quantifizieren, wurden alle relevanten Strukturen bei einer zufällig ausgewählten Patientin im Laufe eines Jahres zehnmal eingezeichnet, wobei zwischen den jeweiligen Konturierungen mindestens zwei Wochen vergingen. Dies kann zur Abschätzung der Varianz der Volumina und Dosiswerte der einzelnen Strukturen dienen.

Ausgewählte Daten sind in Tabelle 4.3 aufgeführt sowie die DVH der relevanten Strukturen aller zehn Konturierungen in Abbildung 4.6 gezeigt. Die Schwankungen zeigen besonders bei Strukturen mit geringem Volumen, wie sie die Aa. mammae internae oder die Axilla-Level II und III besitzen, deutliche Ausmaße. Größere Dosischwankungen, die einen absoluten Wert von 1 Gy überschreiten, ergeben sich vor allem bei der Analyse der Dosisverteilungen im Axilla-Level II.

Für das Axilla-Level II werden die zehn Konturierungen zusammenfassend in einem DVH in Abbildung 4.6 gezeigt. Dort ist zu erkennen, dass die Graphen in zwei Gruppen separieren. Bei acht der Konturierungen wurde das Axilla-Level II in fünf CT-Schichten eingezeichnet. Bei zwei weiteren Konturierungen wurde jedoch noch in einer sechsten CT-Schicht ein Anteil als dem Axilla-Level II zugehörig konturiert. Alleine dieser Unterschied macht die enormen Dosisunterschiede aus. Dies liegt an dem kleinen Absolutvolumen und dem steilen Dosisgradienten, der am Rande des Zielvolumens durch die hier untersuchte Struktur führt.

<b>Intrapersonelle Schwankungen</b>				
	<b>D50</b>		<b>Volumen</b>	
ipsilaterale A. mammaria interna	26,0 Gy	$\pm 2,99$ Gy $\pm 11,5\%$	3,92 cm <sup>3</sup>	$\pm 0,34$ cm <sup>3</sup> $\pm 8,57\%$
kontralaterale A. mammaria interna	2,56 Gy	$\pm 0,03$ Gy $\pm 1,33\%$	3,91 cm <sup>3</sup>	$\pm 0,50$ cm <sup>3</sup> $\pm 12,8\%$
Axilla-Level I	42,4 Gy	$\pm 1,70$ Gy $\pm 4,00\%$	76,0 cm <sup>3</sup>	$\pm 4,95$ cm <sup>3</sup> $\pm 6,51\%$
Axilla-Level II	2,63 Gy	$\pm 0,12$ Gy $\pm 4,70\%$	19,6 cm <sup>3</sup>	$\pm 1,94$ cm <sup>3</sup> $\pm 9,93\%$
Axilla-Level III	1,39 Gy	$\pm 0,07$ Gy $\pm 5,05\%$	3,83 cm <sup>3</sup>	$\pm 0,64$ cm <sup>3</sup> $\pm 16,7\%$
kontralaterale Mamma	1,06 Gy	$\pm 0,01$ Gy $\pm 0,69\%$	640 cm <sup>3</sup>	$\pm 20,5$ cm <sup>3</sup> $\pm 3,21\%$
Schilddrüse	0,56 Gy	$\pm 0,01$ Gy $\pm 1,03\%$	21,4 cm <sup>3</sup>	$\pm 1,74$ cm <sup>3</sup> $\pm 8,15\%$
	<b>D5</b>		<b>D95</b>	
ipsilaterale A. mammaria interna	49,2 Gy	$\pm 0,47$ Gy $\pm 0,95\%$	3,20 Gy	$\pm 0,56$ Gy $\pm 17,5\%$
kontralaterale A. mammaria interna	2,89 Gy	$\pm 0,01$ Gy $\pm 0,52\%$	1,34 Gy	$\pm 0,11$ Gy $\pm 8,06\%$
Axilla-Level I	62,6 Gy	$\pm 0,51$ Gy $\pm 0,81\%$	3,96 Gy	$\pm 0,39$ Gy $\pm 9,88\%$
Axilla-Level II	24,9 Gy	$\pm 5,30$ Gy $\pm 21,3\%$	1,34 Gy	$\pm 0,02$ Gy $\pm 1,40\%$
Axilla-Level III	1,84 Gy	$\pm 0,04$ Gy $\pm 2,38\%$	1,07 Gy	$\pm 0,07$ Gy $\pm 6,79\%$
kontralaterale Mamma	2,59 Gy	$\pm 0,09$ Gy $\pm 3,38\%$	0,60 Gy	$\pm 0,02$ Gy $\pm 3,01\%$
Schilddrüse	0,79 Gy	$\pm 0,01$ Gy $\pm 1,86\%$	0,41 Gy	$\pm 0,01$ Gy $\pm 2,34\%$

**Tabelle 4.3:** Angegeben sind für die jeweiligen Kennwerte die Mittelwerte der Stichprobe der zehn Konturierungen samt Standardabweichung in absoluter Größe. Die Standardabweichung ist in der jeweils zweiten Zeile in relativem Maß erneut angegeben.



**Abbildung 4.6:** Die Verläufe des DVH für die zehn Konturierungen sind für die verschiedenen Strukturen dargestellt.

## 4.4 Planungsalgorithmus

Um von der Strahlgeometrie ausgehend die Dosisverteilung im Bestrahlungsgebiet zu berechnen, gibt es verschiedene Algorithmen und mathematische Ansätze. Die zur Zeit relevanten Berechnungsalgorithmen sind der *Pencil Beam*-Algorithmus, der *Collapsed Cone*-Algorithmus und die Simulation der Energiedeposition durch Monte-Carlo-Verfahren. Das Bestrahlungsplanungssystem OnCentra<sup>®</sup> bietet sowohl die Möglichkeit mit dem *Pencil Beam*-Algorithmus (PB) als auch mit dem *Collapsed Cone*-Algorithmus (CC) die theoretische Dosisverteilung zu berechnen. In der klinischen Routine wird an der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie auf den PB zurückgegriffen, so dass dieser Algorithmus auch in dieser Studie zur Berechnung der Dosisverteilung verwandt wurde.

Die Wahl des Algorithmus spielt eine wichtige Rolle in der Strahlentherapie.<sup>4[Che14]</sup> Es wurden Unterschiede bis zu 10% z. B. für die PTV-D90 – die Dosis, die 90% des Zielvolumens erfasst – berichtet.<sup>[Che14]</sup> Wird auf Grundlage eines feineren Rechengrids gerechnet, nähern sich die Dosiswerte von PB und CC bis zu einem gewissen Grade an.<sup>[Che14]</sup> Von Unterschieden bis zu 11% in den Dosiswerten des PTV wird in [Nie11] berichtet. Der PB-Algorithmus überschätzt die Zielvolumenerfassung bei allen Dosiskennwerten.<sup>5[Cil14]</sup>

Der PB-Algorithmus vernachlässigt den Betrag von lateral gestreuten Photonen und zeigt somit deutliche Schwächen an Gewebeübergängen mit großem Dichteunterschied.<sup>[Gan06, Mue06]</sup> Der Nachteil des CC-Algorithmus ist seine höhere Berechnungszeit, so dass dieser meist nur bei höheren Anforderungen an die Genauigkeit oder bei Zielvolumina in Geweben mit geringer Dichte, z. B. der Lunge, verwendet wird. Hier besitzt die laterale Streuung der Energie einen größeren Einfluss auf die Dosisverteilung.<sup>[Mue06]</sup> Damit übereinstimmend stellt auch [Cil14] fest, dass die vorhergesagten Dosisunterschiede bei Lungenkennwerten größer sind als Kennwerte aus Geweben mit wasserähnlicher Dichte.

Um die Dosisunterschiede zu verdeutlichen ist in Abbildung 4.7 die Dosisdifferenz der beiden Algorithmen an einem Beispiel gezeigt.

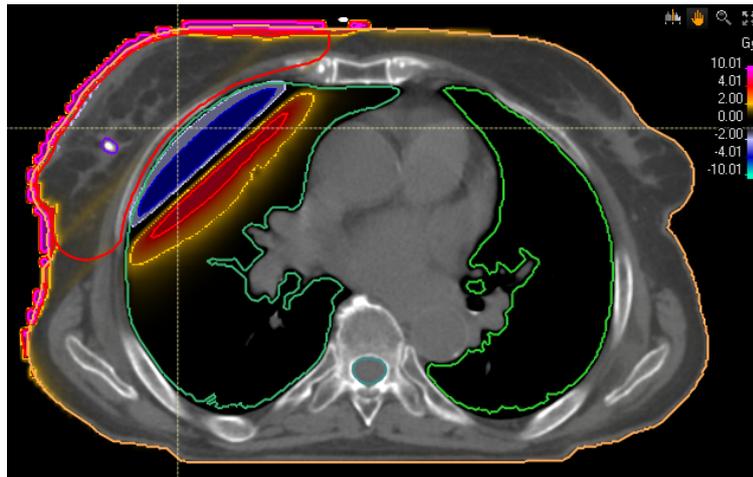
Auf eine nähere Beschreibung der theoretischen Grundlagen wird an dieser Stelle verzichtet und auf die einschlägigen Publikationen verwiesen. Der *Pencil Beam*-Algorithmus wird ausführlich in [Ahn92] beschrieben; der *Collapsed Cone*-Algorithmus in [Ahn89]. Beide basieren auf Dosisdistributionen, die mit dem EGS4-Monte-Carlo-Model berechnet wurden.<sup>[Mac88]</sup> Die hier zitierten Literaturhinweise wurden aus [Cil14] entnommen.

---

<sup>4</sup>In conclusion, dose calculation algorithms play a vital role in radiation therapy.<sup>[Che14]</sup>

<sup>5</sup>The PBC algorithm overestimated PTV coverage in terms of all important dosimetric metrics.<sup>[Cil14]</sup>

<sup>6</sup>Dr. rer. nat. Hannes Rennau, hannes.rennau@uni-rostock.de, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universitätsmedizin Rostock



**Abbildung 4.7:** Gezeigt ist die Dosisdifferenz der beiden Planungsalgorithmen Collapsed Cone minus Pencil Beam. Deutlich werden die Unterschiede wie im Text beschrieben am Gewebeübergang mit großen Dichteunterschieden, hier der Übergang des Brust- auf das Lungengewebe. Als Strukturen sind die externe Ganzkörperstruktur, das PTV und die beiden Lungen konturiert. Die Darstellung wurde mir von einem Kollegen<sup>6</sup> der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie zur Verfügung gestellt.

#### 4.4.1 Abschätzung des Algorithmus-Fehler

Zur Abschätzung des systematischen Fehlers durch die Wahl des *Pencil Beam*-Algorithmus wurden durch einen Kollegen<sup>6</sup> an der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie für 13 Patienten Bestrahlungspläne für die konventionelle konformale Bestrahlung der Brust nach brusterhaltender Operation sowohl mit dem PB-Algorithmus als auch mit dem CC-Algorithmus berechnet.

Für diese 13 Patienten wurden 22 Dosiskennwerte für jede Struktur und jeweils den Ganzbrust-, den Boost- und den Summenplan mit beiden Algorithmen berechnet. Für jede Struktur ergeben sich somit 858 Datenpunkte. Als Vergleich wird die absolute Differenz  $D_{\text{abs}}$

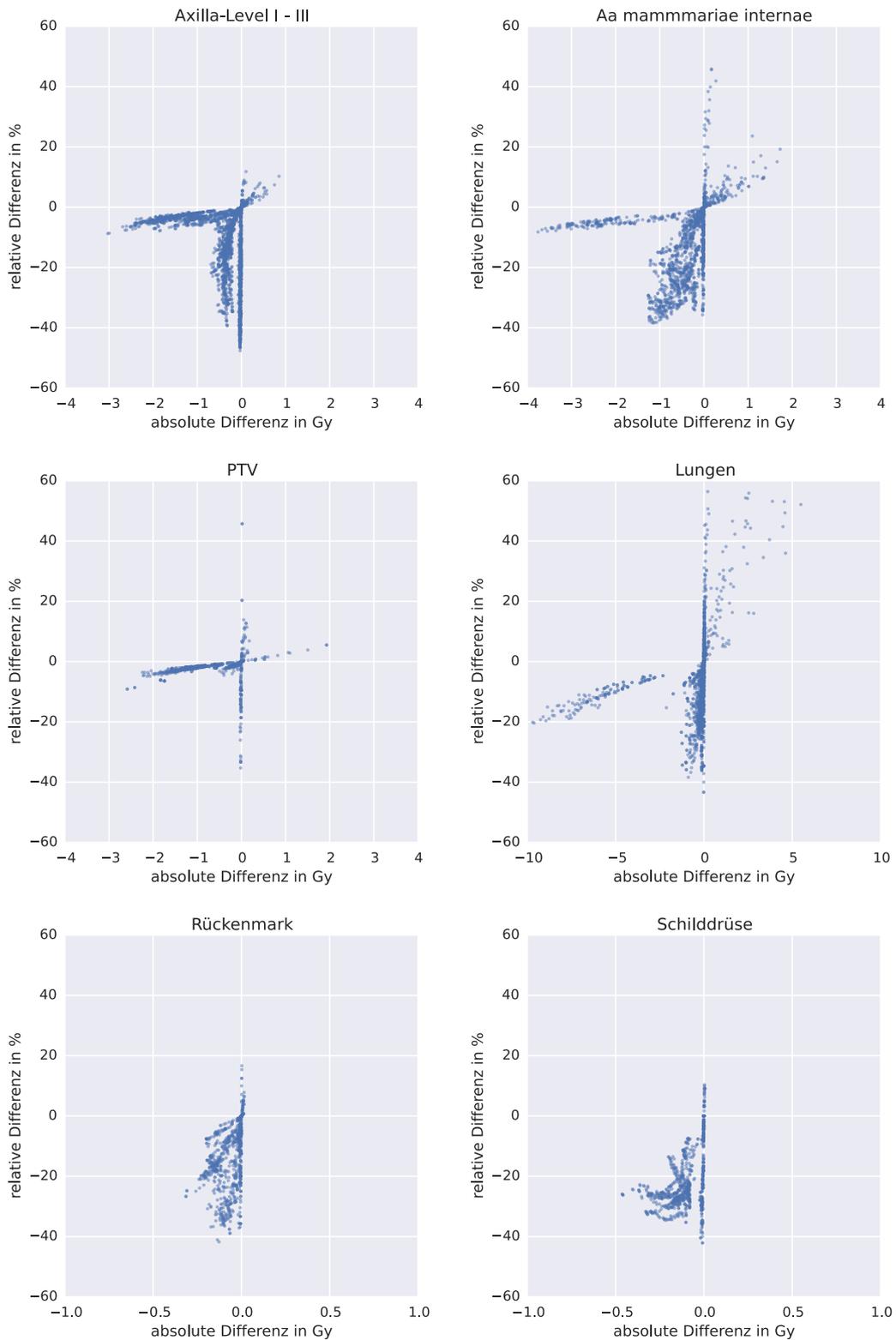
$$D_{\text{abs}} = D_{\text{CC}} - D_{\text{PB}}$$

in Gy gegen die relative Differenz  $D_{\text{rel}}$

$$D_{\text{rel}} = \frac{D_{\text{CC}} - D_{\text{PB}}}{D_{\text{PB}}}$$

in % aufgetragen und in Abbildung 4.8 gezeigt.

Wie in Abschnitt 4.4 dargelegt, sind die Abweichungen bei Organen mit wasserähnlicher Dichte ohne Kontakt zu den Lungen am geringsten. Das Rückenmark und die Schilddrüse weisen absolute Differenzen von stets weniger als 0,5 Gy auf. Die Strukturen mit direkter



**Abbildung 4.8:** Die je Struktur 858 Kennwerte berechneten absoluten und relativen Dosisdifferenzen zwischen den beiden Algorithmen PB und CC wurden gegeneinander aufgetragen. Die Darstellungen werden für die genannten Strukturen hier gezeigt.

Lagebeziehung zu den Lungen zeigen höhere Differenzen, die Lungen selbst die stärksten Unterschiede zwischen den beiden Algorithmen. Wie beschrieben zeigt sich auch in dieser Stichprobe, dass der PB-Algorithmus höhere Dosen berechnet, erkennbar an der Asymmetrie der Abbildungen mit einem Schwerpunkt bei negativen Differenzen. Die Beschreibung der absoluten und relativen Differenzen für die Organsystemen mit Mittelwert und Standardabweichung ist der Tabelle 4.4 zu entnehmen.

Der generelle Versatz der Mittelwerte beträgt bis zu -0,69 Gy. Das negative Vorzeichen bestätigt die Erwartung, dass der benutzte *Pencil Beam*-Algorithmus stets höhere Dosis-Werte berechnet als der *Collapsed Cone*-Algorithmus. Diese Verschiebung kann als systematischer Fehler betrachtet werden. Die Schwankungsbreite dieses Versatzes stellt hingegen den statistischen Fehler dar.

Vergleichbare Ergebnisse erzielte auch [Kri05]. Diese fanden relative Fehler in der Größenordnung von 10% zwischen Messwerten und den Berechnungen mit dem *Pencil Beam*-Algorithmus, wenn die Dosis an den Grenzflächen stark unterschiedlicher Gewebedichte ausgewertet wurde. In der klinischen Routine der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie wird der PB genutzt, so dass dieser auch in dieser Arbeit zur Auswertung verwandt wurde.

**Abweichungen zwischen dem PB- und CC-Algorithmus**

	<b>absolute Differenz</b>	<b>relative Differenz</b>
Aa. mammariae internae	-0,46 Gy $\pm$ 0,72 Gy	-12,1% $\pm$ 1,6%-Punkte
Axilla-Level I - III	-0,51 Gy $\pm$ 0,63 Gy	-12,6% $\pm$ 1,5%-Punkte
Lungen	-0,50 Gy $\pm$ 1,69 Gy	-7,2% $\pm$ 1,1%-Punkte
PTV	-0,69 Gy $\pm$ 0,62 Gy	-2,4% $\pm$ 0,1%-Punkte
Rückenmark	-0,06 Gy $\pm$ 0,07 Gy	-13,4% $\pm$ 1,5%-Punkte
Schilddrüse	-0,10 Gy $\pm$ 0,10 Gy	-20,5% $\pm$ 2,2%-Punkte

**Tabelle 4.4:** Für die je Struktur 858 Kennwerte berechneten absoluten und relativen Dosisdifferenzen zwischen den beiden Algorithmen PB und CC wurden die Mittelwerte und die Standardabweichung bestimmt.

## 4.5 Rechengrid

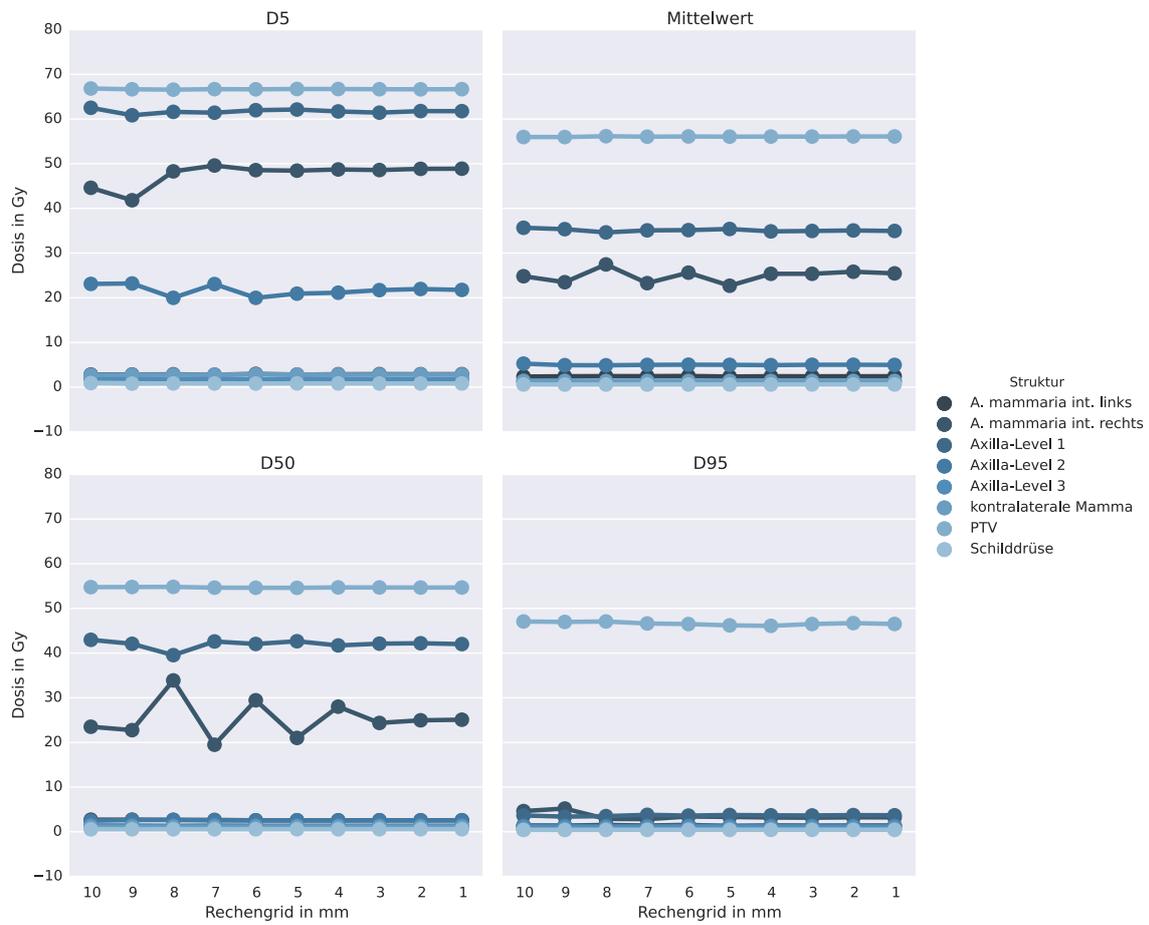
Wie in Kapitel 4.4 bereits angedeutet, nähern sich die Dosiskennwerte der Dosis-Algorithmen an, wenn das Rechengrid bis zu einem gewissen Grad verfeinert wird, auf dem die Berechnung der Dosismatrix erfolgt.<sup>[Che14]</sup> Das Rechengrid beschreibt die Dichte der Punkte im dreidimensionalen Raum, an dem die Dosismatrix ausgewertet wird. Im Falle des Planungssystems OnCentra<sup>®</sup> handelt es sich dabei um ein kartesisches äquidistantes Gitter.

Der Einfluss in Körperbereichen mit geringen Dichteunterschieden und damit geringen Dosisgradienten ist kleiner als in Bereichen mit großen Dosisgradienten. Fällt der Gitterabstand signifikant unter den Punktabstand der Dosismatrix stellt sich ein für den jeweiligen Planungsalgorithmus stabiler Grenzwert ein.

Den Einfluss, den die Wahl des Abstandes der Gitterpunkte auf die Dosiskennwerte hat, soll hier analysiert werden. Dazu wurde bei einem ausgewählten Patienten der gleiche Bestrahlungsplan für verschiedene Gitterkonstanten ausgewertet. In der klinischen Routine wird mit einer Gitterkonstante von 3 mm gerechnet. Eine kleinere Gitterkonstante erzeugt genauere theoretische Dosiswerte, benötigt jedoch eine längere Berechnungszeit. Für diese Studie wurden DVH und die Dosiskennwerte auf einer Dosismatrix mit einer Gitterkonstante von 1 mm berechnet. Lediglich bei 21 Patienten erfolgte die Auswertung auf einem Gitter mit 2-mm-Gitterkonstante, da deren Computertomographie technisch keine Auflösung der Pixel innerhalb der Schichten von einem Millimeter erlaubten.

In Abbildung 4.9 sind für ausgewählte Dosiskennwerte die Verläufe der Dosiskennwerte bei unterschiedlichem Rechengrid gezeigt. Die Dosismatrix wurde für Gitterkonstanten von 10 mm bis 1 mm berechnet. Deutliche Schwankungen treten nur bei großen Gitterkonstanten auf. Eine Quantifizierung erfolgt in Tabelle 4.5. Dort werden die absoluten und relativen Differenzen zwischen den errechneten Dosiskennwerten gezeigt. Berechnet wurde die Differenz zwischen Kennwerten einer Dosismatrix mit 3-mm-Gitterkonstante, die in der Routine angewandt wird, und mit 1-mm-Gitterkonstante, die in dieser Arbeit Anwendung findet.

Die Abweichungen stellen sich als sehr gering dar. Wiederum gibt es größere Schwankungen je kleiner die Strukturen und je größer die Dosisgradienten innerhalb dieser Strukturen sind. Bei der sehr filigranen Struktur der A. mammaria interna findet man die größten Abweichungen sowohl absolut als auch relativ bei dem Kennwert der D50, mit einer Differenz von 0,73 Gy, entsprechend 2,98%.



**Abbildung 4.9:** Für die jeweiligen Kennwerte wurden die Dosen auf verschiedenen Größen des Rechengrids (von 10 mm bis 1 mm) berechnet und hier für die angegebenen Strukturen aufgezeichnet.

**Vergleich der Dosiskennwerte in Abhängigkeit des Rechengrids**

	D5	D50	D95
ipsilaterale A. mammaria interna	0,30 Gy 0,62%	0,73 Gy 2,98%	0,07 Gy 2,12%
kontralaterale A. mammaria interna	-0,00 Gy -0,10%	0,00 Gy 0,09%	0,04 Gy 2,66%
Axilla-Level I	0,34 Gy 0,55%	-0,10 Gy -0,24%	0,04 Gy 1,08%
Axilla-Level II	0,04 Gy 0,20%	-0,00 Gy -0,10%	-0,01 Gy -0,50%
Axilla-Level III	0,03 Gy 1,67%	0,00 Gy 0,28%	0,00 Gy 0,11%
ipsilaterale Lunge	0,02 Gy 0,05%	-0,00 Gy -0,16%	-0,00 Gy -0,22%
kontralaterale Lunge	0,00 Gy 0,10%	0,00 Gy 0,00%	-0,00 Gy -0,06%
kontralaterale Mamma	0,02 Gy 0,58%	-0,00 Gy -0,24%	-0,01 Gy -0,95%
PTV	0,01 Gy 0,01%	-0,01 Gy -0,03%	0,02 Gy 0,03%
Rückenmark	0,01 Gy 0,50%	-0,02 Gy -2,62%	0,00 Gy 0,05%
Schilddrüse	0,00 Gy 0,54%	-0,00 Gy -0,00%	0,00 Gy 0,31%

**Table 4.5:** Für die angegebenen Kennwerte wurde die Differenz der Dosen, die bei einem Rechengrid von 3 mm bzw. 1 mm ermittelt wurden, in absoluter und relativer Größe dargestellt.

## 4.6 Datenextraktion mit OnCentra<sup>®</sup> und python<sup>™</sup>

Nachdem die Dosismatrix erstellt und die Energiedeposition an jedem Punkt des Rechengrids berechnet wurde, werden die Daten aus der dreidimensionalen Dosismatrix in die Dosis-Volumen-Histogramme überführt. Dabei gibt es Kennwerte, die sehr sensibel auf kleine Änderungen im Volumen oder in der Dosis reagieren. Um die Stabilität der berechneten Kennwerte abzuschätzen, werden die DVH und die entsprechenden Kennwerte auf zwei unabhängigen Wegen aus der Dosismatrix berechnet und miteinander verglichen. Der erste Weg ist der direkte Export der Dosis-Volumen-Histogramme aus dem Planungssystem OnCentra<sup>®</sup>. Unabhängig davon werden die Daten zusätzlich direkt aus den exportierten Dosismatrizen über ein in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie programmiertes python<sup>™</sup>-Skript<sup>7</sup> berechnet. Das Auslesen der binären Daten erfolgt über eine python<sup>™</sup>-Bibliothek *pydicom*, die weitere Verarbeitung erfolgte durch die eigens programmierte Software<sup>7</sup>. Die Anpassung der Programmierung an die Bedürfnisse dieser Auswertung ist Teil der vorliegenden Arbeit.

Unterschiede in den Dosisberechnungen finden sich zwischen allen Bestrahlungsplanungssystemen. Insbesondere die Berechnung an den Rändern der definierten Strukturen können zu Differenzen führen. OnCentra<sup>®</sup> berücksichtigt z. B. nur Zellen der Dosismatrix, die zu mehr als 50% innerhalb der jeweiligen Kontur liegen, alle anderen Zellen der Matrix werden nicht zur Berechnung verwendet.

Es werden 101 Dosiskennwerte je Struktur für 144 Patienten sowie den Ganzbrust-, Boost- und Summenplan auf beiden Wegen berechnet und verglichen. Damit ergeben sich pro Struktur 43.632 Datenpunkte. Als Vergleich wird die absolute Differenz  $D_{\text{abs}}$

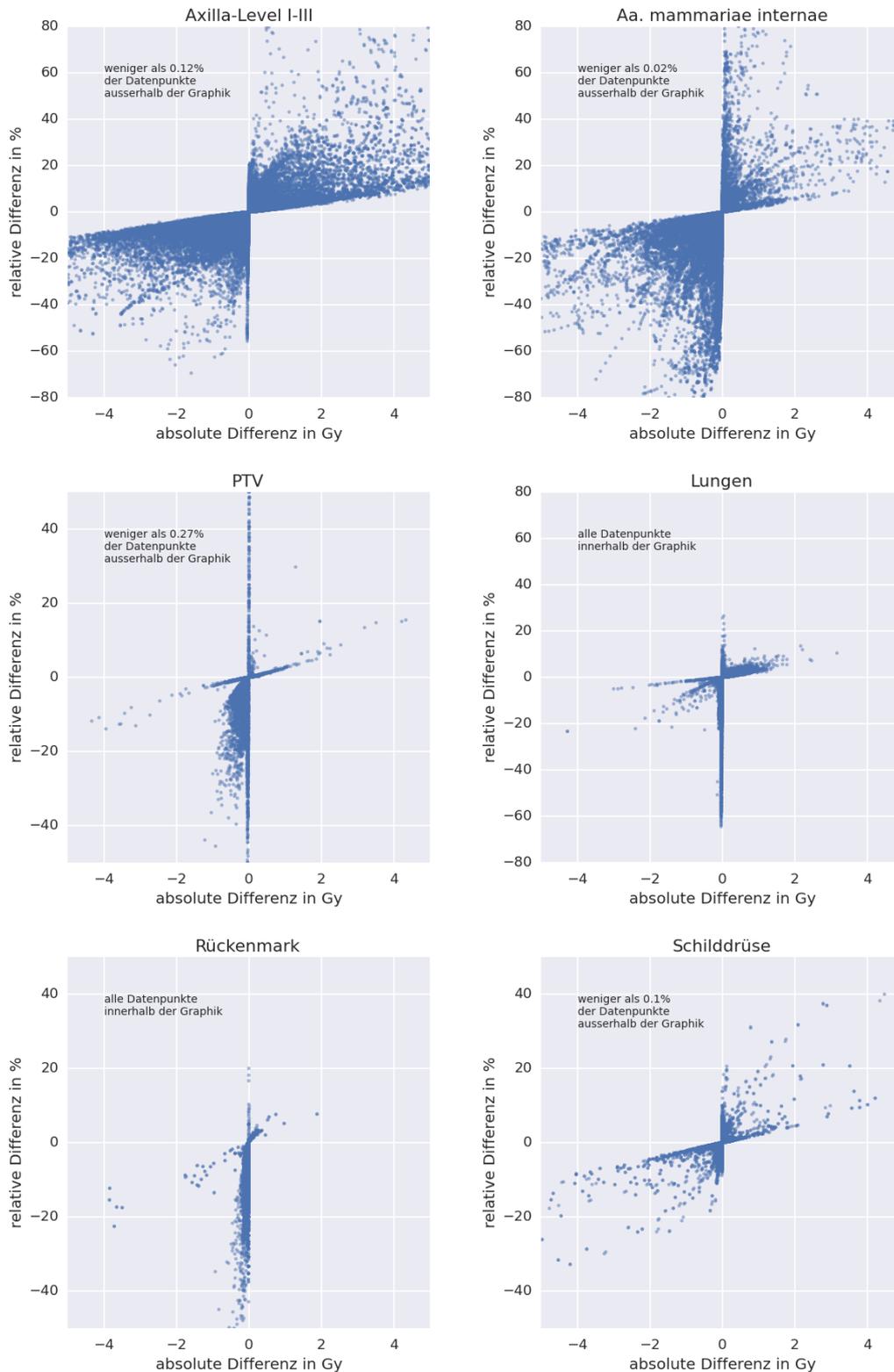
$$D_{\text{abs}} = D_{\text{python}^{\text{™}}} - D_{\text{OnCentra}^{\text{®}}}$$

in Gy gegen die relative Differenz  $D_{\text{rel}}$

$$D_{\text{rel}} = \frac{D_{\text{python}^{\text{™}}} - D_{\text{OnCentra}^{\text{®}}}}{D_{\text{OnCentra}^{\text{®}}}}$$

in % in den Abbildungen 4.10 dargestellt. Die mittleren Abweichungen und Streubreiten für die Strukturen sind im Anschluss in der Tabelle 4.6 dargestellt. Des Weiteren ist der Tabelle zu entnehmen, wie groß der Anteil an stabilen Datenpunkten ist. Stabil bezeichnet hier, dass die Abweichung der ermittelten Kennwerte absolut kleiner 0,5 Gy oder relativ kleiner 5% ist. Die Streuung der Abweichungen steigen mit abnehmenden Volumen und der Nähe zu den Lungengrenzen.

<sup>7</sup>Dr. rer. nat. Hannes Rennau, hannes.rennau@uni-rostock.de, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universitätsmedizin Rostock



**Abbildung 4.10:** Die je Struktur 43.632 Kennwerte berechneten absoluten und relativen Dosisdifferenzen zwischen den beiden Extraktionswegen mit OnCentra<sup>®</sup> sowie python<sup>™</sup> wurden für die angegebenen Strukturen gegeneinander aufgetragen.

Abweichungen zwischen OnCentra <sup>®</sup> und python <sup>™</sup>			
	stabile Kennwerte	absolute Differenz	relative Differenz
Axilla-Level I – III	90,33%	-0,01 Gy ± 1,28 Gy	-0,9% ± 0,1%-Punkte
Aa. mammariae internae	92,79%	-0,13 Gy ± 0,68 Gy	-4,2% ± 0,7%-Punkte
PTV	99,27%	0,068 Gy ± 1,41 Gy	0,1% ± 0,1%-Punkte
Lungen	99,86%	-0,00 Gy ± 0,12 Gy	-2,3% ± 0,1%-Punkte
Rückenmark	99,86%	-0,02 Gy ± 0,10 Gy	-5,4% ± 0,7%-Punkte
Schilddrüse	98,99%	-0,02 Gy ± 0,71 Gy	-0,3% ± 0,0%-Punkte

**Tabelle 4.6:** Für die je Struktur 43632 Kennwerte berechneten absoluten und relativen Dosisdifferenzen zwischen den beiden Extraktionswegen mit OnCentra<sup>®</sup> sowie python<sup>™</sup> wurden die Mittelwerte und die Standardabweichung bestimmt. Zusätzlich ist in der zweiten Spalte der relative Anteil der stabilen Kennwerte aufgeführt. Stabil bedeutet hier, dass die Differenz des Kennwertes zwischen den beiden Extraktionswegen absolut geringer als 0,5 Gy bzw. relativ geringer als 5%-Punkte ist.

## 4.7 Zusammenfassung der statistischen und systematischen Fehler

Die in den vorherigen Abschnitten beschriebenen Schritte, um von der Konturierung der Strukturen und Planung der Bestrahlungsfelder zu den Dosiskennwerten zu gelangen, weisen statistische und systematische Fehler auf. Zur besseren Übersicht sind diese Fehler hier nochmals für die einzelnen Strukturen zusammengetragen. Da die Fehler für unterschiedliche Dosiskennwerte variieren, wurde hier die Standardabweichung für die mittlere Dosis als Referenz genutzt und in den Tabellen ausgewiesen.

Zur Abschätzung eines relativen Gesamtfehlers wird die Annahme zugrunde gelegt, dass es sich um unabhängige Fehler handelt und die Ergebnisgröße  $E$  multiplikativ aus den Einzelschritten  $a, b, c, d$  gewonnen werden kann.

Der Gesamtfehler  $\Delta_{\text{rel,stat}}E$  kann unter diesen Vorbedingungen über das Gauß'sche Fehlerfortpflanzungsgesetz berechnet werden:

$$\begin{aligned}\Delta_{\text{abs,stat}}E &= \sqrt{\left(\frac{\partial E}{\partial a} \cdot \delta a\right)^2 + \left(\frac{\partial E}{\partial b} \cdot \delta b\right)^2 + \left(\frac{\partial E}{\partial c} \cdot \delta c\right)^2 + \left(\frac{\partial E}{\partial d} \cdot \delta d\right)^2} \\ \Delta_{\text{rel,stat}}E &= \sqrt{\Delta_{\text{rel,stat}}^2 a + \Delta_{\text{rel,stat}}^2 b + \Delta_{\text{rel,stat}}^2 c + \Delta_{\text{rel,stat}}^2 d}\end{aligned}$$

Der absolute systematische Gesamtfehler  $\Delta_{\text{abs,syst}}E$  ist unter den oben gemachten Annahmen additiv und berechnet sich wie folgt:

$$\Delta_{\text{abs,syst}}E = \Delta_{\text{abs,syst}}a + \Delta_{\text{abs,syst}}b + \Delta_{\text{abs,syst}}c + \Delta_{\text{abs,syst}}d \quad (4.1)$$

Die Zusammenfassung und die Ergebnisse der Gesamtfehlerberechnung sind in Tabelle 4.7 für die relativen statistischen Fehler und in Tabelle 4.8 für die absoluten systematischen Fehler dargestellt. Die hier ermittelten Gesamtfehler dienen nur als Abschätzung der Größenordnung, da die oben gemachten Vorbedingungen nur Annahmen sind.

4.7 Zusammenfassung der statistischen und systematischen Fehler

<b>Zusammenfassung der relativen statistischen Fehler</b>					
	Intra-Pers.	PB-CC	Grid	Extraktion	<b>Gesamt</b>
Axilla-Level I	2,65%	0,68%	0,00%	0,31%	<b>2,75%</b>
Axilla-Level II	22,54%	1,44%	-0,54%	0,06%	<b>22,59%</b>
Axilla-Level III	4,32%	2,20%	0,41%	0,07%	<b>4,87%</b>
ipsilaterale A. mammaria interna	2,11%	1,85%	0,37%	0,70%	<b>2,92%</b>
kontralaterale A. mammaria interna	5,18%	1,22%	0,42%	0,61%	<b>5,37%</b>
kontralaterale Mamma	1,43%	1,31%	0,50%	11,28%	<b>11,46%</b>
ipsilaterale Lunge	∅	1,13%	0,09%	0,26%	<b>1,16%</b>
kontralaterale Lunge	∅	1,01%	0,03%	0,01%	<b>1,01%</b>
PTV	∅	0,13%	0,05%	0,10%	<b>0,17%</b>
Rückenmark	∅	1,46%	-0,53%	0,68%	<b>1,69%</b>
Schilddrüse	1,15%	2,19%	0,12%	0,03%	<b>2,48%</b>

**Tabelle 4.7:** Zusammenfassung der relativen statistischen Fehler aus den vorangegangenen Abschnitten. Der letzten Spalte ist die Abschätzung eines Gesamtfehlers zu entnehmen.

<b>Zusammenfassung der absoluten systematischen Fehler</b>			
	<b>PB-CC</b>	<b>Extraktion</b>	<b>Gesamt</b>
Axilla-Level I	-0,69 Gy	-0,31 Gy	<b>-1,00 Gy</b>
Axilla-Level II	-0,58 Gy	0,14 Gy	<b>-0,44 Gy</b>
Axilla-Level III	-0,26 Gy	0,14 Gy	<b>-0,12 Gy</b>
ipsilaterale A. mammaria interna	-0,46 Gy	-0,23 Gy	<b>-0,69 Gy</b>
kontralaterale A. mammaria interna	-0,46 Gy	-0,03 Gy	<b>-0,49 Gy</b>
kontralaterale Mamma	-0,31 Gy	0,00 Gy	<b>-0,31 Gy</b>
ipsilaterale Lunge	-0,42 Gy	-0,01 Gy	<b>-0,43 Gy</b>
kontralaterale Lunge	-0,58 Gy	0,00 Gy	<b>-0,58 Gy</b>
PTV	-0,69 Gy	0,07 Gy	<b>-0,62 Gy</b>
Rückenmark	-0,06 Gy	-0,02 Gy	<b>-0,08 Gy</b>
Schilddrüse	-0,10 Gy	-0,02 Gy	<b>-0,12 Gy</b>

**Table 4.8:** Zusammenfassung der absoluten systematischen Fehler aus den vorangegangenen Abschnitten. Der letzten Spalte ist die Abschätzung eines Gesamtfehlers zu entnehmen.

# Kapitel 5

## Ergebnis

### 5.1 Charakterisierung der Bestrahlungspläne

Die Bestrahlungspläne, die im Jahre 2012 berechnet und appliziert wurden, werden im Folgenden anhand der Dosiskennwerte bezüglich der Zielvolumina und Risikoorgane deskriptiv beschrieben. Im Anschluss daran erfolgt die Auswertung der Dosisverteilungen in den Lymphabflussgebieten der Brustdrüse. Die drei definierten Konturen der Axilla-Level spiegeln die lateralen und kranialen Abflusswege wider, während die A. mammaria interna als Leitstruktur und Surrogatmarker für die medialen Lymphabflusswege definiert und konturiert wurde.

Wie in Kapitel 3 beschrieben, wurden 144 Patienten in diese Untersuchung eingeschlossen. 33 Patienten erhielten zusätzlich zur konformalen Ganzbrustbestrahlung und der Dosisaufsättigung des ehemaligen Tumorbettes eine integrierte Bestrahlung der infra- und supraklavikulären Lymphknoten. Diese Art der Behandlung wird im Folgenden als Bestrahlung der *Supra* bezeichnet. Um eine bessere Vergleichbarkeit bei speziellen Fragestellungen zu gewährleisten, wurde auch bei Patienten mit Bestrahlung der infra- und supraklavikulären Lymphknoten, die dadurch ein ausgedehnteres Zielvolumen aufweisen, eine Struktur definiert, die dem konventionellen PTV der Ganzbrustbestrahlung entspricht. Dieses wurde gewonnen, indem die Strukturdefinition in den CT-Schichten kranial der Klavikula gelöscht wurde. Somit blieb nur die Delineation der Ganzbrust als Zielvolumen. Die so gewonnene Struktur entspricht dem Zielvolumen, das einer Bestrahlung ohne *Supra* zugrunde gelegt worden wäre.

Um eine Differenzierung der verschiedenen Volumina zu ermöglichen, bezeichnet im Folgenden:

PTV - das originäre Zielvolumen mit oder ohne supraklavikuläre Anteile

PoS = PTV ohne *Supra* - nur das bei einer Ganzbrustbestrahlung zu behandelnde Gewebe (in den Plänen ohne *Supra* entspricht dies dem originären PTV, in Plänen mit *Supra* wurde wie oben beschrieben das originäre PTV um die supraklavikulären CT-Schichten gekürzt)

Dies wurde bereits in Abschnitt 4.3 beschrieben und hier nur zur besseren Lesbarkeit in Erinnerung gerufen.

Beim Vergleich zweier statistischer Stichproben wird als Signifikanz-Niveau für diese Arbeit  $p < 0,05$  gewählt. Als relevant wird dieser Unterschied weiterhin bezeichnet, wenn die Mittelwerte der Stichproben um mindestens 0,5 Gy bei Kennwerten die Dosis-betreffend, bzw. um mindestens 5%-Punkte bei Kennwerten das Volumen-betreffend differieren. Niedrigere Abweichungen werden aufgrund der im Kapitel Methoden beschriebenen Schwankungen der Dosiskennwerte als nicht relevant erachtet und nicht weiter beleuchtet.

### 5.1.1 Zielvolumina

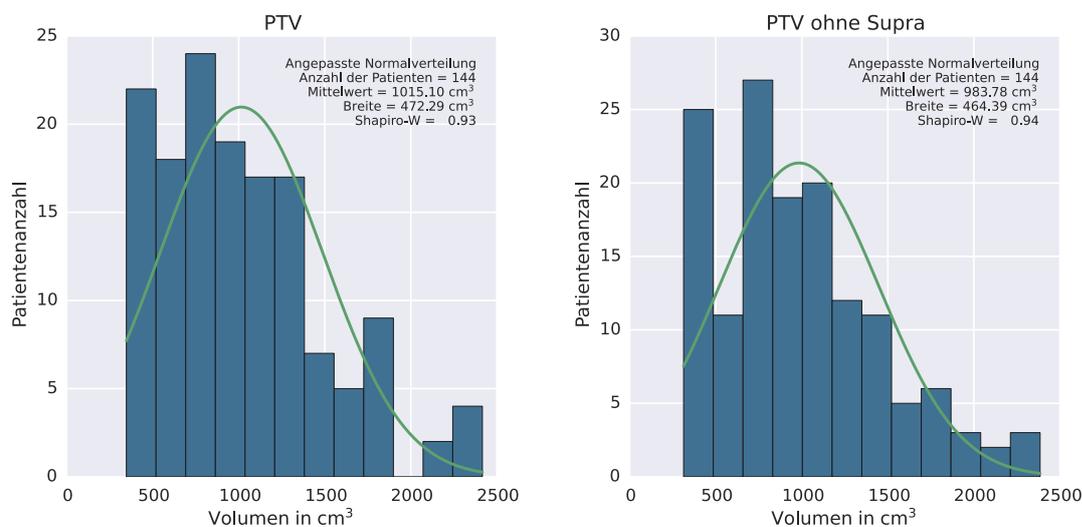
#### PTV und PoS

In Abbildung 5.1 sind die Volumenhistogramme für die beiden Strukturen als Histogramm gezeigt. Das mittlere Volumen des PTV ergibt sich zu  $1015 \text{ cm}^3 \pm 472 \text{ cm}^3$ . Für die Struktur PoS ohne die supraklavikulären Anteile ergibt sich  $984 \text{ cm}^3 \pm 464 \text{ cm}^3$ .

Die Dosis-Volumen-Histogramme für die Summenpläne des Zielvolumens PTV sind in Abbildung 5.2 dargestellt. Aus den Abbildungen sind jeweils die minimalen und maximalen Dosen sowie die 25%- und 75%-Quartile und der Median zu entnehmen. In Abbildung 5.3 wurden die Dosiskennwerte nochmals in Abhängigkeit der Supra-Bestrahlung einander gegenübergestellt. Die Verteilungen werden anhand der oben genannten Kriterien verglichen. Die relevanten Unterschiede in den Verteilungen - mit einem Signifikanz-Niveau von  $p < 0,05$  und einer Differenz der Mittelwerte von mindestens 0,5 Gy - zeigen sich für die Kennwerte D36–D53 und D84–D99. Die maximale Differenz weist die D99 mit 2,6 Gy auf. Ein relevanter Unterschied in den Volumen Kennwerten findet sich nur in der V50.

Die signifikant verschiedene Abdeckung des Zielvolumens PTV ist jedoch ausschließlich eine Auswirkung der supraklavikulären Volumenanteile. Alle Kennwerte und Abbildungen wurden für das Volumen PTV ohne Supra - *PoS* - abermals berechnet und sind in Abbildung 5.4 und in der Tabelle A.2 im Anhang zu sehen. Hier finden sich keine relevanten Unterschiede mehr zwischen den Patientengruppen.

In Tabelle A.1 im Anhang sind für charakteristische Dosiskennwerte die Mittelwerte sowie die statistischen Fehler in relativer und absoluter Größe aus der Gesamtheit der 144 Patienten dargestellt. Zusätzlich wurden die minimalen und maximalen Dosen ausgewiesen. Als Dosiskennwerte wurden die D90, D95 und D99 - die Dosis in Gray, die 90%, 95% bzw. 99% des entsprechenden Volumens erhalten, als auch die V47,88 und V50,4 - das Volumen in %, das 47,88 Gy und 50,4 Gy erhält, ausgewählt. Dabei entspricht 50,4 Gy der verschriebenen Dosis für das PTV. Der Summenplan schließt zusätzlich die Boostbestrahlung mit 16 Gy ein.



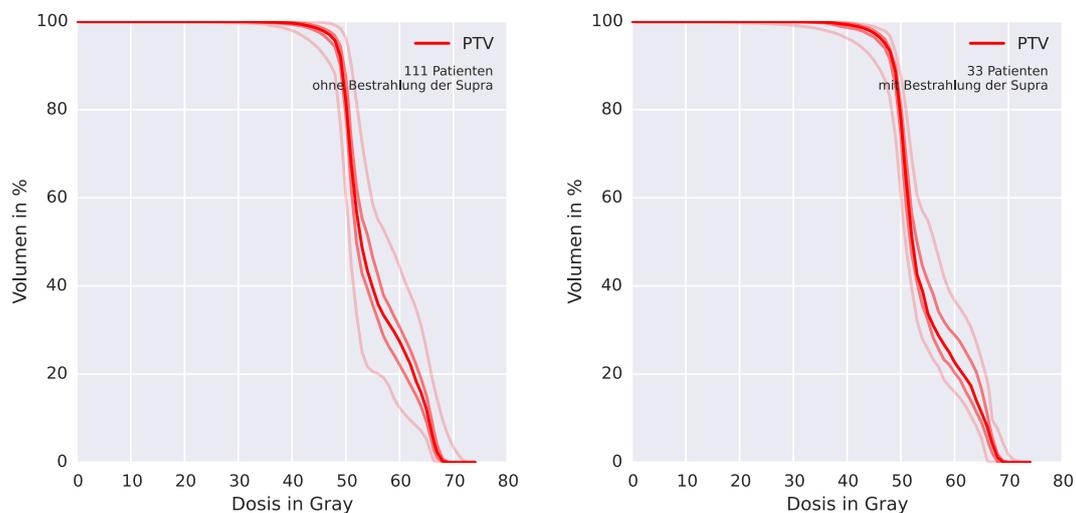
**Abbildung 5.1:** Verteilung der Volumina der Struktur PTV (links) und PoS (rechts) als Histogramm. Die Anzahl der Patienten, der Mittelwert und die Breite der Verteilung sind in der Abbildung angemerkt. Mit diesen statistischen Werten wurde eine Normalverteilung eingezeichnet und die Test-Statistik des Shapiro-Wilk-Tests angegeben.

### Erfüllung der ICRU-Anforderungen

Die Bestrahlungspläne erfüllen nicht die Anforderungen der ICRU wie sie in Kapitel 4.2.1 beschrieben wurden.

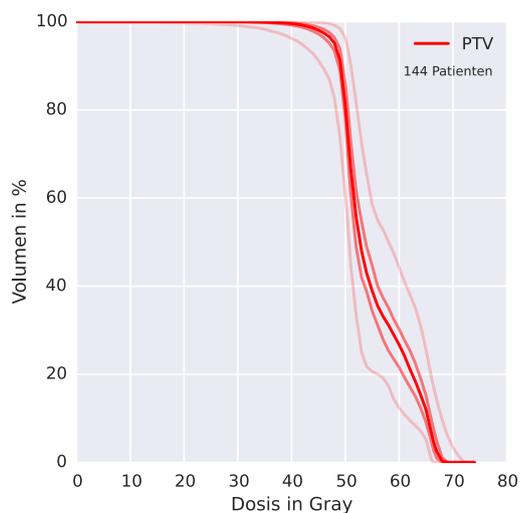
Bei keinem Patienten in der Ganzbrustbestrahlung wird im kompletten Zielvolumen eine Dosis von 95% der verschriebenen Dosis erreicht. Das Volumen, das 95% der Dosis erhielt - die V47,88 im Ganzbrust-Plan, liegt in einer Spanne von 78,3% bis 98,1% mit einem Mittelwert von 91,5%. Auch wenn der Summenplan zugrunde gelegt wird, erreicht die Dosisabdeckung nicht das geforderte Niveau. Die entsprechenden Werte der V47,88 liegen in einer Spanne von 83,1% bis 99,3% mit einem Mittelwert von 94,8%.

Der Aufbaueffekt der Strahlung spielt hierbei eine Rolle. Bei Eindringen der Photonen dauert es einige Millimeter bis sich ein Sekundärelektronengleichgewicht aufgebaut hat. Die deponierte Dosis erreicht daher erst unter der Haut das Maximum. In einigen Kliniken wird daher das PTV ohne Haut definiert und damit eine höhere Abdeckung des Zielvolumens mit der 95%-Isodose erreicht. In der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie und auch in dieser Arbeit wird darauf verzichtet. Die von der ICRU geforderte maximale Dosis von 107% im Zielvolumen - entsprechend 53,9 Gy, überschreiten 115 Patienten in den Plänen für die Ganzbrustbestrahlung. Im Summenplan entsprechen 107% der verschriebenen Dosis 71,0 Gy. Diese werden von fünf Patienten im Summenplan überschritten. Viele Kliniken verwenden intern die Grenze von 110% der verschriebenen Dosis. Diese Grenze wird von 29 Patienten in den Plänen der Ganzbrustbestrahlung überschritten. Im Summenplan wird der Grenzwert von 110% der Gesamtdosis von keinem Patienten erreicht.



(a) DVH des PTV für 111 Patienten ohne Suprabestrahlung

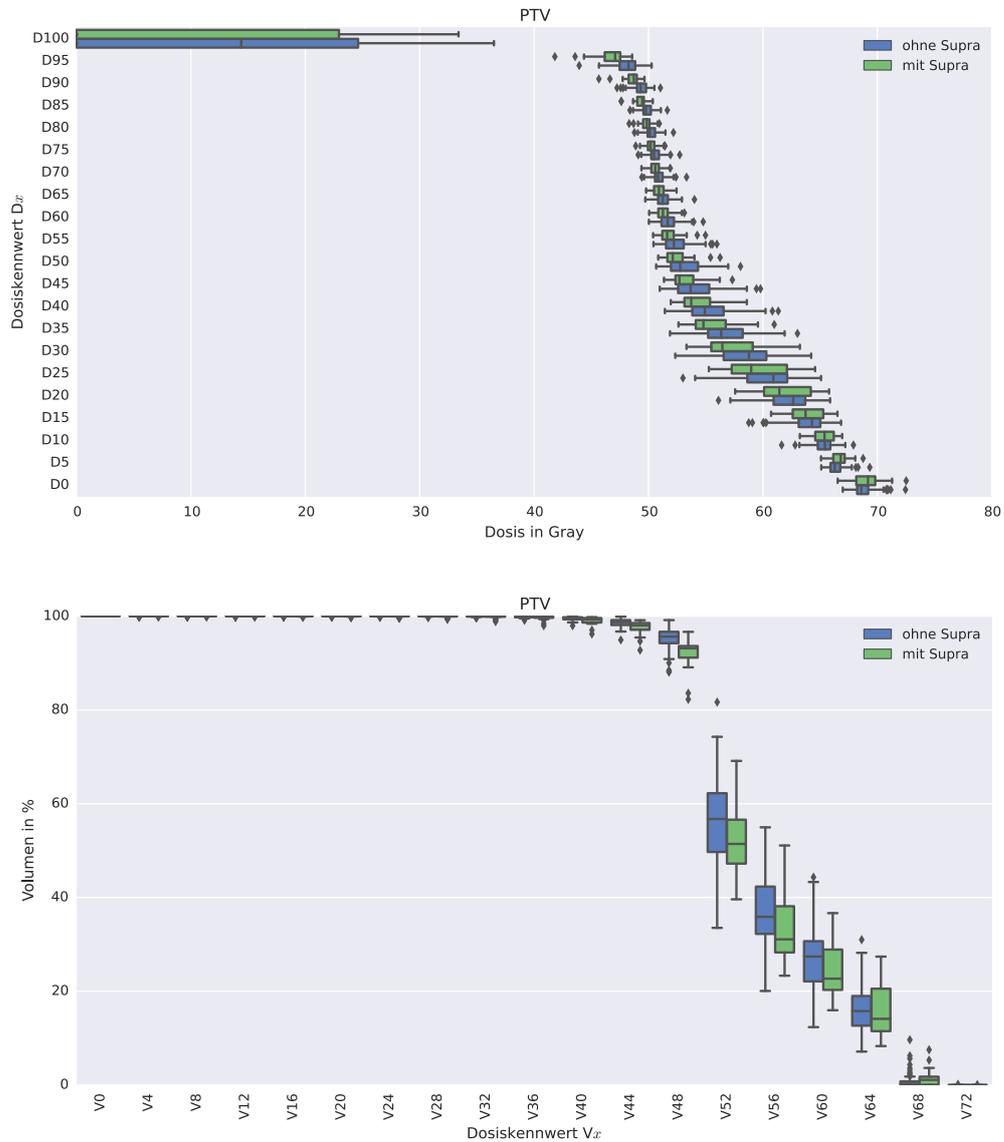
(b) DVH des PTV für 33 Patienten mit Suprabestrahlung



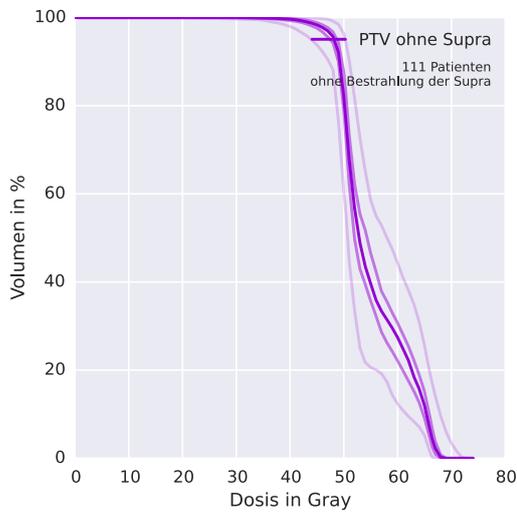
(c) DVH des PTV für alle 144 Patienten

**Abbildung 5.2:** Dosis-Volumen-Histogramme des Summenplanes für das PTV. In Abbildung 5.2a wird die Verteilung für die Subgruppe von 111 Patienten ohne Bestrahlung der Supra, in Abbildung 5.2b für die Subgruppe von 33 Patienten mit Bestrahlung der Supra gezeigt. Darunter ist die Gesamtheit aller 144 Patienten im DVH des Summenplanes zusammengefasst. Zusehen sind jeweils die Verläufe der Minima, der 25%-, 50%- und 75%-Quartile sowie der Maxima.

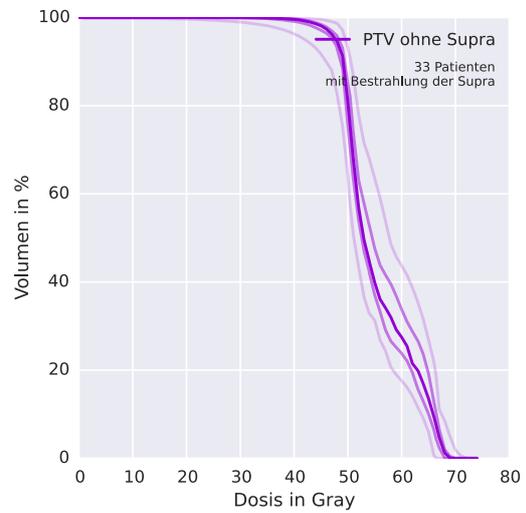
## 5.1 Charakterisierung der Bestrahlungspläne



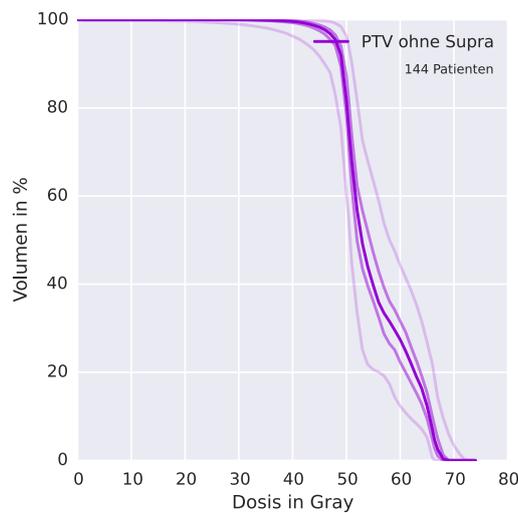
**Abbildung 5.3:** Das Dosis-Volumen-Histogramm des PTV für den Summenplan in der Boxplotdarstellung. Es wurde die Gruppe der Patienten ohne Bestrahlung der Supra der Gruppe mit Supra-Bestrahlung gegenübergestellt.



(a) DVH des PoS für 111 Patienten ohne Suprabestrahlung



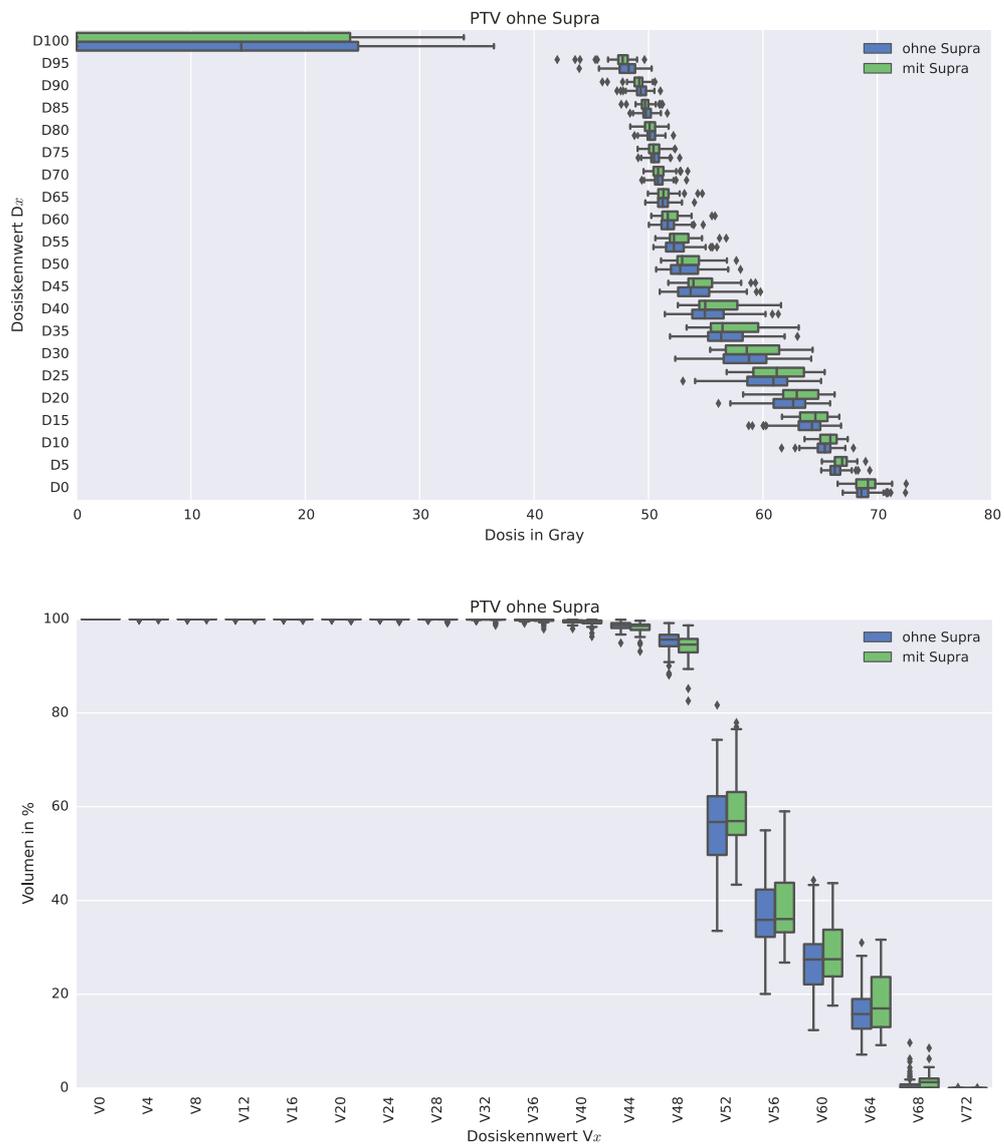
(b) DVH des PoS für 33 Patienten mit Suprabestrahlung



(c) DVH des PoS für alle 144 Patienten

**Abbildung 5.4:** Dosis-Volumen-Histogramme des Summenplanes für das PoS – PTV ohne Supra. In Abbildung 5.4a wird die Verteilung für die Subgruppe von 111 Patienten ohne Bestrahlung der Supra, in Abbildung 5.4b für die Subgruppe von 33 Patienten mit Bestrahlung der Supra gezeigt. Darunter ist die Gesamtheit aller 144 Patienten im DVH des Summenplanes zusammengefasst. Zusehen sind jeweils die Verläufe der Minima, der 25%-, 50%- und 75%-Quartile sowie der Maxima.

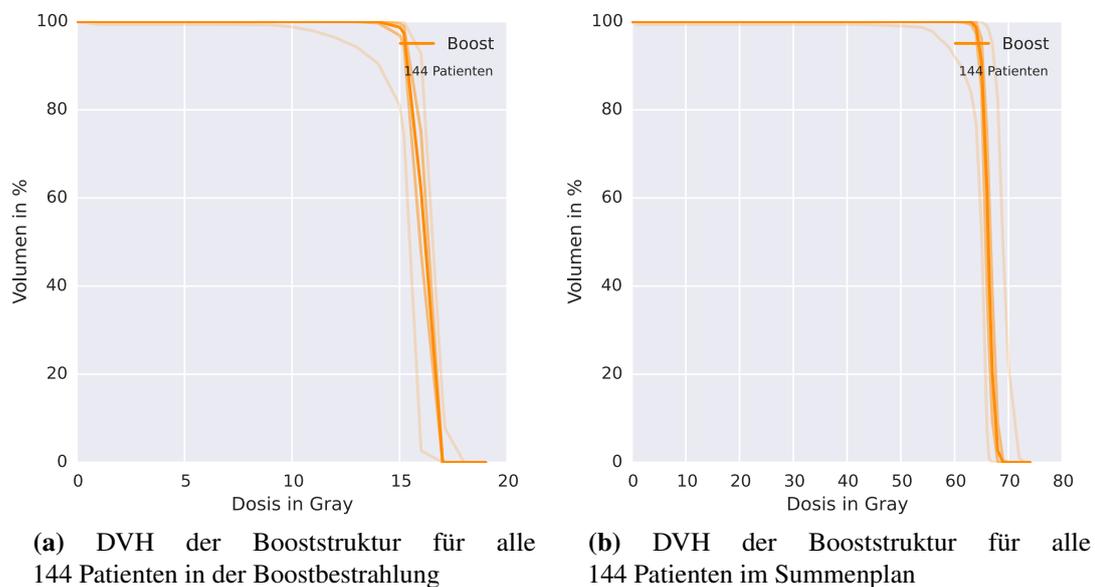
## 5.1 Charakterisierung der Bestrahlungspläne



**Abbildung 5.5:** Das Dosis-Volumen-Histogramm des PoS – PTV ohne Supra – für den Summenplan in der Boxplotdarstellung. Es wurde die Gruppe der Patienten ohne Bestrahlung der Supra der Gruppe mit Supra-Bestrahlung gegenübergestellt.

## Boost

Das Tumorbett, ein bereits vordefiniertes Zielvolumen aus dem Jahre 2012, wird mit acht Bestrahlungen á 2 Gy integriert aufgesättigt. Das Dosis-Volumen-Histogramm für die Struktur Boost ist in Abbildung 5.6 gezeigt. Die Darstellung der Dosiskennwerte in Abhängigkeit von der Bestrahlung der Supra ergibt wie erwartet keinerlei signifikante Unterschiede und wird hier nicht gezeigt. Im Anhang in Tabelle A.3 sind die charakteristischen Dosiskennwerte zusammengefasst dargestellt.



**Abbildung 5.6:** Dosis-Volumen-Histogramme für die Booststruktur. Gezeigt ist die Gesamtheit aller 144 Patienten im DVH für die Boostbestrahlung (links) und für den Summenplan (rechts). Zusehen sind jeweils die Verläufe der Minima, der 25%-, 50%- und 75%-Quartile sowie der Maxima.

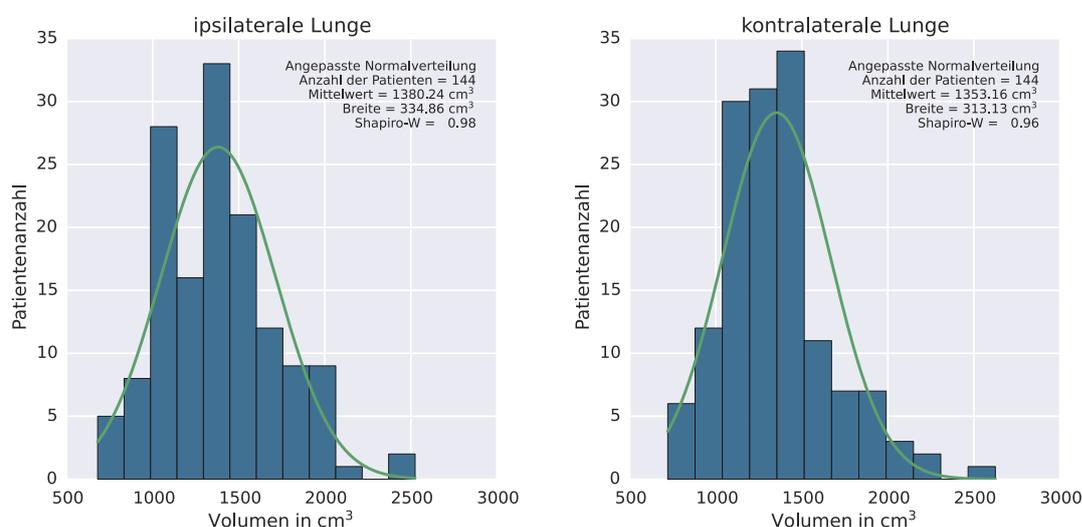
## 5.1.2 Risikoorgane

### Ipsi- und kontralaterale Lunge

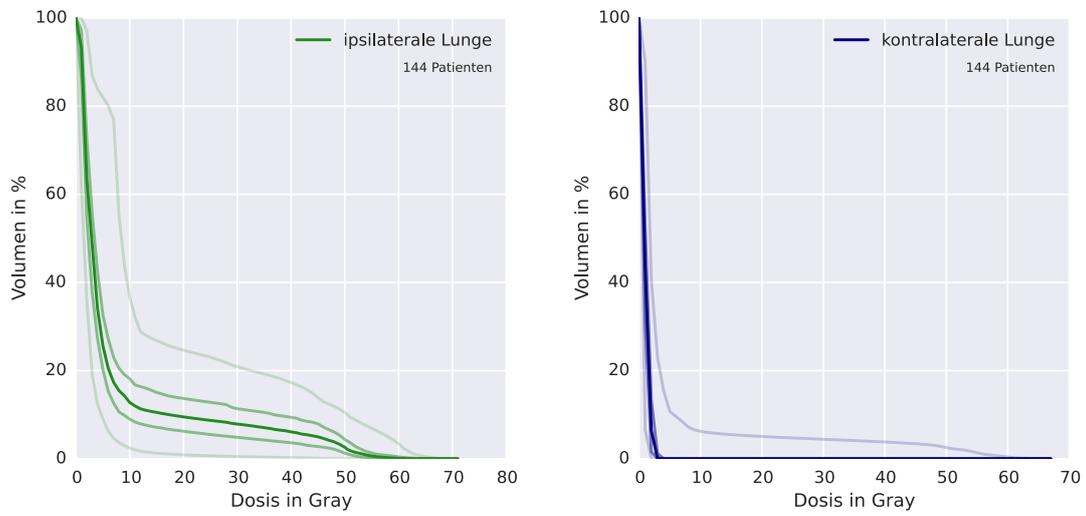
In Abbildung 5.7 sind die Histogramme der Volumina der ipsi- und kontralateralen Lunge dargestellt. Die Mittelwerte und Schwankungsbreite liegen für die ipsilaterale Lunge bei  $1380 \text{ cm}^3 \pm 335 \text{ cm}^3$  und für die kontralaterale Lunge bei  $1353 \text{ cm}^3 \pm 313 \text{ cm}^3$ .

Die Dosisverteilungen in der ipsi- und kontralateralen Lunge werden in Abbildung 5.8 gezeigt. Im Anhang in Tabelle A.4 sind die relevanten Kennwerte charakterisiert. Hier werden insbesondere die V10 und die V20 als charakteristisch für die Lunge aufgeführt. Die V1 spiegelt die Lungenbelastung mit geringen Dosen wider.

Der Vergleich der Kennwerte bei Patienten mit und ohne Supra-Bestrahlung im Summenplan zeigt eine relevante Dosiserhöhung in der ipsilateralen Lunge bei den Kennwerten von D2 mit einer Differenz der Mittelwerte von 3,5 Gy über das Differenzmaximum bei D10 von 17,2 Gy bis zur D77 mit einer Differenz der Mittelwerte von 0,5 Gy. In den Volumen Kennwerten zeigen sich von V1 bis V34 relevante Unterschiede. Hier liegt das Maximum mit einer Differenz der Mittelwerte von 15%-Punkten bei der V2. Die Verteilungen sind in Abbildung 5.9 gezeigt. Die Kennwerte der kontralateralen Lunge zeigen nur bei einem Kennwert eine relevante Abhängigkeit von der Bestrahlung der supraklavikulären Lymphabflussgebiete. Dies ist bei der V1 mit einer Differenz von 13%-Punkten.

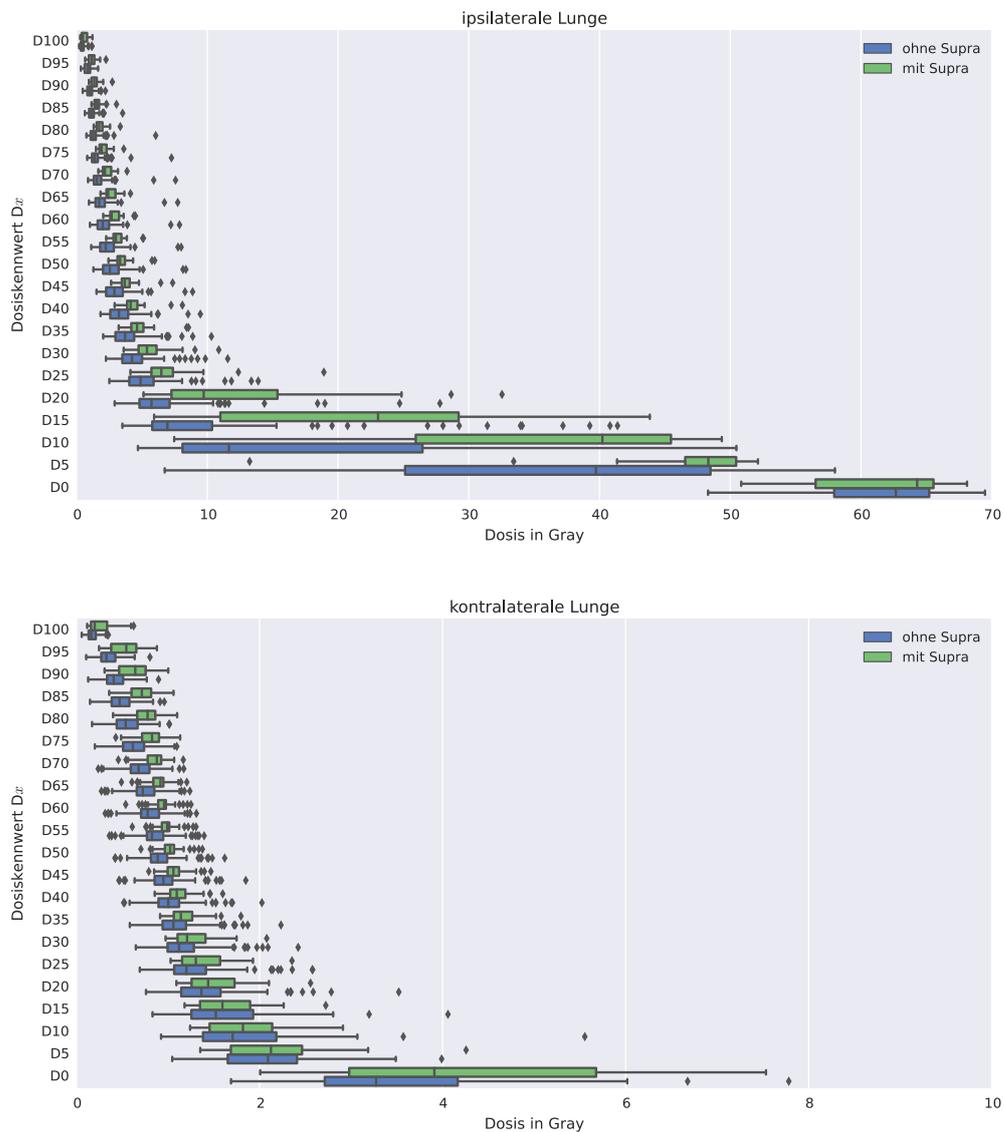


**Abbildung 5.7:** Verteilung der Volumina der Struktur der ipsilateralen (links) und kontralateralen (rechts) Lunge als Histogramm. Die Anzahl der Patienten, der Mittelwert und die Breite der Verteilung sind in der Abbildung angemerkt. Mit diesen statistischen Werten wurde eine Normalverteilung eingezeichnet und die Test-Statistik des Shapiro-Wilk-Tests angegeben.



**Abbildung 5.8:** Dosis-Volumen-Histogramme des Summenplanes aller 144 Patienten für die ipsilaterale (links) und kontralaterale (rechts) Lunge. Zusehen sind jeweils die Verläufe der Minima, der 25%-, 50%- und 75%-Quartile sowie der Maxima.

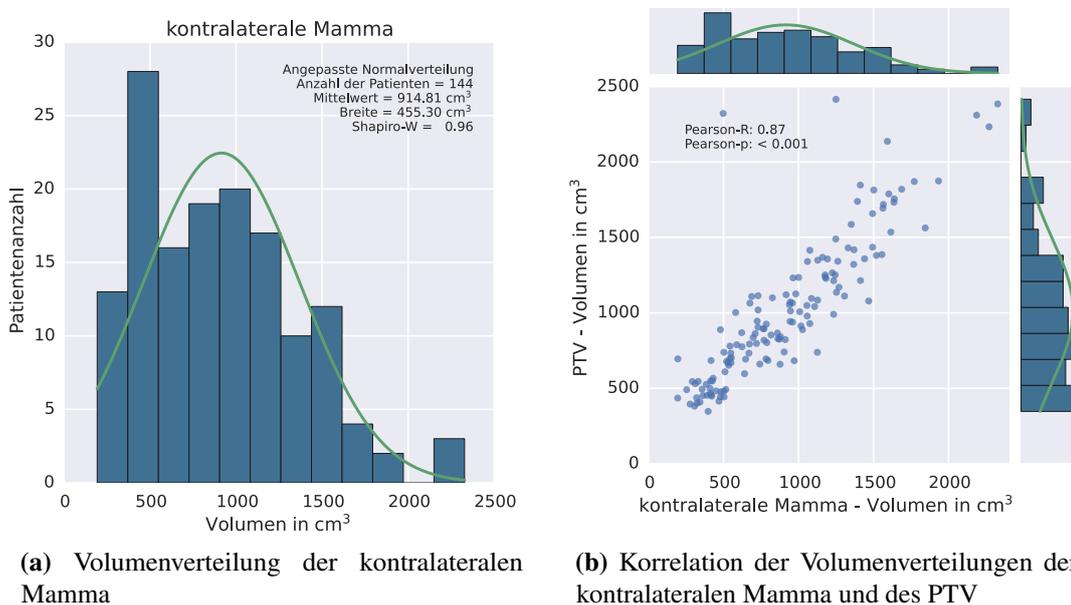
## 5.1 Charakterisierung der Bestrahlungspläne



**Abbildung 5.9:** Das Dosis-Volumen-Histogramm für den Summenplan in der Boxplotdarstellung. Es wurde die Gruppe der Patienten ohne Bestrahlung der Supra der Gruppe mit Supra-Bestrahlung gegenübergestellt. Oben für die ipsilaterale, unten für die kontralaterale Lunge. Zur besseren Darstellbarkeit wurde für die kontralaterale Lunge der dargestellte Dosisbereich auf 10 Gy beschränkt. Dadurch konnte ein Ausreißer bei der D5 und sechs Ausreißer bei der D0 nicht dargestellt werden.

## kontralaterale Mamma

Die Struktur der kontralateralen Mamma ist ein zusätzlich konturiertes Risikoorgan. Hierbei wurde die komplette kontralaterale Brustdrüse konturiert. Das mittlere Volumen ergibt sich zu  $915 \text{ cm}^3 \pm 455 \text{ cm}^3$ . In Abbildung 5.10 ist auch das Histogramm der Volumenverteilung in Korrelation zur Volumenverteilung des PTV gezeigt. Wie zu erwarten, zeigt sich eine stark positive Korrelation, die sich noch stärker ausgeprägt im Vergleich mit dem PTV ohne supraclaviculäre Lymphabflussgebiete zeigt, da hier nur die entsprechenden Brustdrüsengewebe im Volumen verglichen werden.

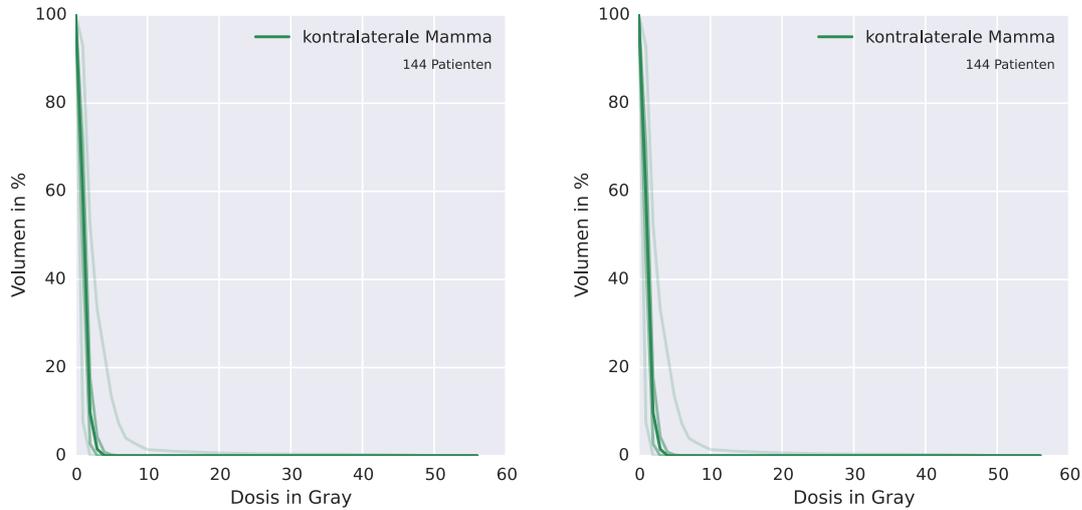


**Abbildung 5.10:** Verteilung des Volumens der kontralateralen Mamma als Histogramm in Abbildung 5.10a. Die Anzahl der Patienten, der Mittelwert und die Breite der Verteilung sind in der Abbildung angemerkt. Mit diesen statistischen Werten wurde eine Normalverteilung eingezeichnet und die Test-Statistik des Shapiro-Wilk-Tests angegeben.

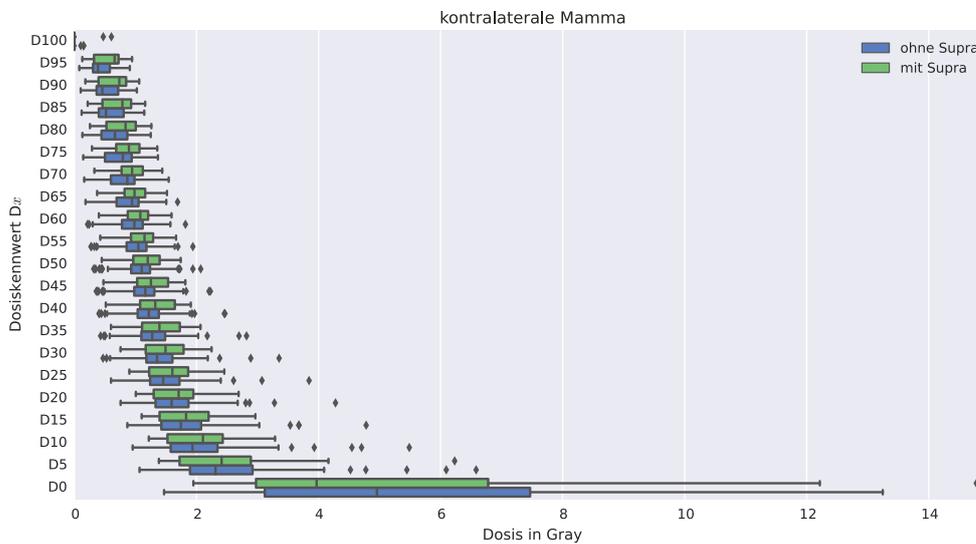
Rechts ist die Korrelation der Volumenverteilungen gezeigt. Hier wurde die Volumenverteilung der kontralateralen Mamma der des PTV gegenübergestellt, die Ergebnisse des Korrelationstests nach Pearson wurden angegeben. Die zugrundeliegenden Volumenverteilungen mit angepasster Normalverteilung sind an den Seiten zusätzlich gezeichnet.

Das Dosis-Volumen-Histogramm für die 144 untersuchten Patienten ist in Abbildung 5.11 zu sehen. Weiterhin ist dort die Abhängigkeit von der Bestrahlung der Supra gezeigt. Diese zeigt in keinem der untersuchten Dosiskennwerte einen relevanten Einfluss. Das prozentuale Volumen, das eine Dosis von 10 Gy erhielt, beträgt lediglich  $0,06\% \pm 0,20\%$ . Weitere Dosiskennwerte sind im Anhang in Tabelle A.5 aufgeführt.

## 5.1 Charakterisierung der Bestrahlungspläne



**Abbildung 5.11:** Dosis-Volumen-Histogramme des Summenplanes aller 144 Patienten für die kontralaterale Mamma. Zusehen sind jeweils die Verläufe der Minima, der 25%-, 50%- und 75%-Quartile sowie der Maxima. In deinen Abbildungen sind die gleichen Daten dargestellt. Rechts wurde der dargestellte Bereich jedoch auf 10 Gy beschränkt.



**Abbildung 5.12:** Das Dosis-Volumen-Histogramm der kontralateralen Mamma für den Summenplan in der Boxplotdarstellung. Es wurde die Gruppe der Patienten ohne Bestrahlung der Supra der Gruppe mit Supra-Bestrahlung gegenübergestellt. Zur besseren Darstellbarkeit wurde der dargestellte Dosisbereich auf 15 Gy beschränkt. Dadurch konnte von den 21 Ausreißern nur einer bei der D0 dargestellt werden.

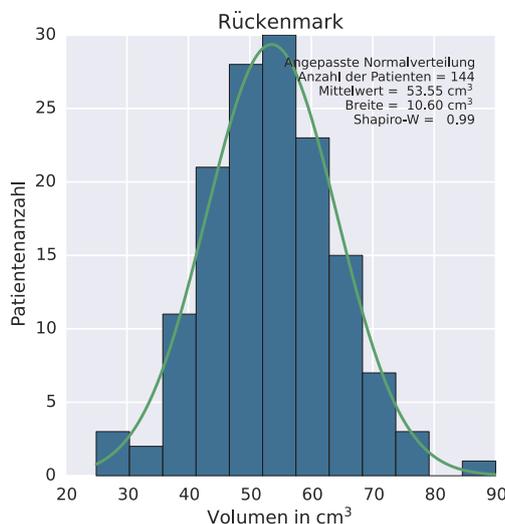
## Rückenmark

Die Struktur des Rückenmarks war in den Plänen von 2012 uneinheitlich konturiert. Teilweise wurde das Rückenmark nur auf den CT-Schichten mit Zielvolumen markiert, teilweise auch auf angrenzenden oder allen CT-Schichten. Für diese Untersuchung wurden die Volumina vereinheitlicht auf allen Schichten der CT konturiert. Die CT umfasste jedoch in keinem Fall das gesamte Rückenmark.

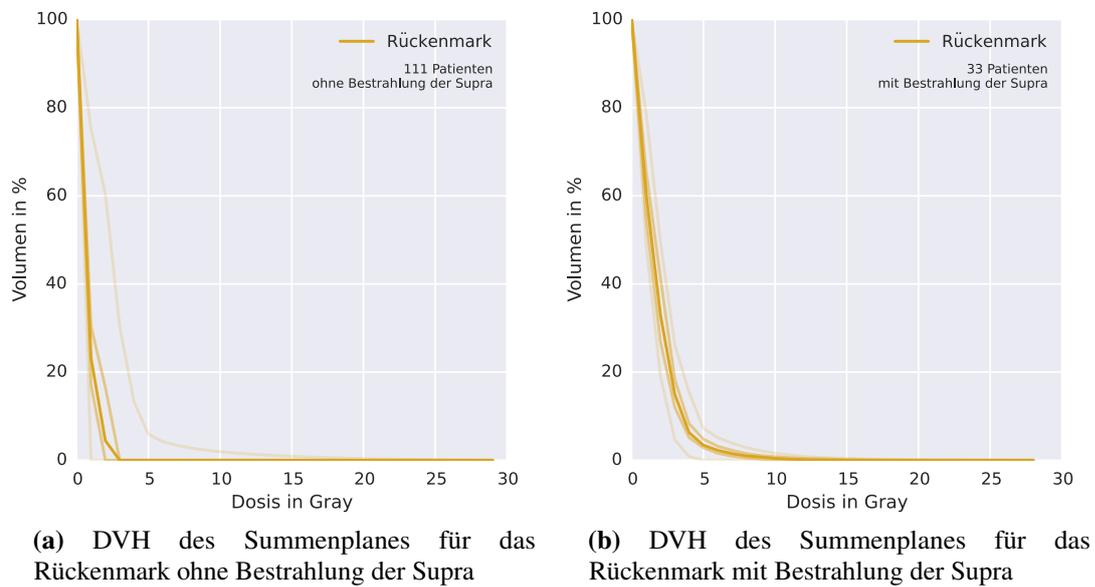
Das Volumenhistogramm ist in Abbildung 5.13 gezeigt. Das mittlere Volumen, das vom Planungs-CT erfasst wurde, beträgt  $53,5 \text{ cm}^3 \pm 10,6 \text{ cm}^3$ .

Abbildung 5.14 zeigt das Dosis-Volumen-Histogramm für das Rückenmark. Relevante Unterschiede im Sinne der Definition in der Einleitung dieses Kapitels finden sich in den Volumen Kennwerten der V1 mit einer Differenz der Mittelwerte von 35%-Punkten sowie der V2 mit 25%-Punkten, der V3 mit 14%-Punkten und der V4 mit 6%-Punkten.

Als serielles Organ findet die Maximaldosis im Rückenmark besondere Beachtung, diese sollte stets unter 45 Gy liegen, um die Gefahr eines Querschnittes zu minimieren. Bei keinem Bestrahlungsplan wird dieses Maximum erreicht. Die maximale Dosis im Rückenmark liegt durchschnittlich bei  $3,02 \text{ Gy} \pm 3,94 \text{ Gy}$  bei den Patienten ohne Supra-Bestrahlung. Wurde die Supra mit bestrahlt so liegt die maximale Dosis bei  $16,0 \text{ Gy} \pm 4,91 \text{ Gy}$ . Die höchste Maximaldosis wurde bei einem Patienten mit 27,4 Gy erreicht. Diese und weitere Kenndaten sind auch der Tabelle A.6 im Anhang zu entnehmen.



**Abbildung 5.13:** Verteilung des Volumens des Rückenmarks als Histogramm. Die Anzahl der Patienten, der Mittelwert und die Breite der Verteilung sind in der Abbildung angemerkt. Mit diesen statistischen Werten wurde eine Normalverteilung eingezeichnet und die Test-Statistik des Shapiro-Wilk-Tests angegeben.



**Abbildung 5.14:** Dosis-Volumen-Histogramme des Summenplanes für das Rückenmark. Links sind die 111 Patienten ohne Bestrahlung der Supra gezeigt, rechts die 33 Patienten mit Bestrahlung der Supra. Zusehen sind jeweils die Verläufe der Minima, der 25%-, 50%- und 75%-Quartile sowie der Maxima.

## Schilddrüse

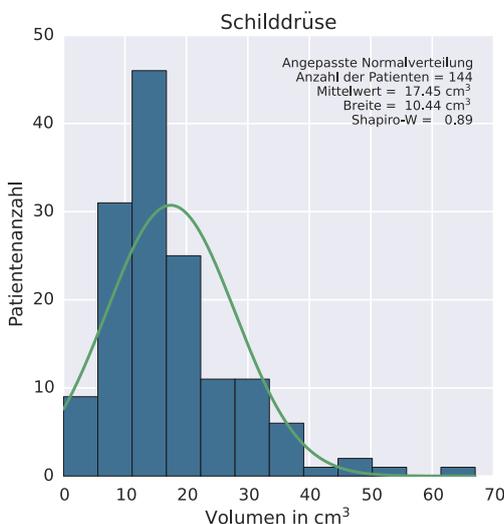
Die Schilddrüse wurde als neues Risikoorgan in allen Plänen eingezeichnet. In Abbildung 5.15 ist das Histogramm der Volumenverteilung für die Schilddrüse gezeigt. Das mittlere Volumen beträgt  $17,5 \text{ cm}^3 \pm 10,4 \text{ cm}^3$ .

Die Dosisverteilungen sind in Abbildung 5.16 gezeigt. Wie erwartet, zeigt sich eine starke Abhängigkeit der Dosisexposition von der Bestrahlung der Supra. Die normalerweise vor dem Schildknorpel gelegene Schilddrüse, insbesondere supraklavikulär gelegen, erhielt eine erhöhte Dosis bei zusätzlicher Bestrahlung der supraklavikulären Lymphabflussgebiete.

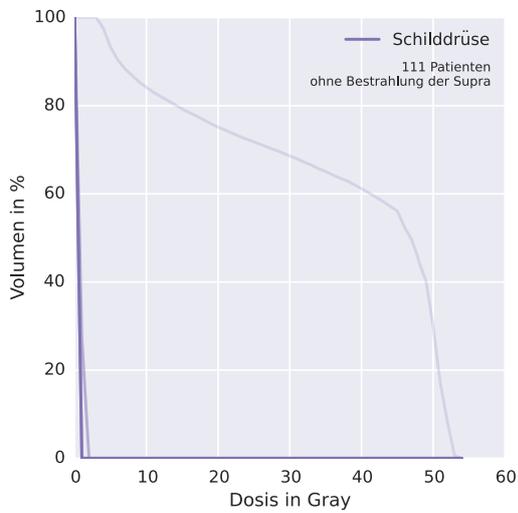
Relevante Unterschiede finden sich in allen Dosiskennwerten, besonders große Differenzen der Mittelwerte mit mehr als 40 Gy finden sich von D0 bis D26, mit mehr als 10 Gy bis D53. In den Volumen Kennwerten finden sich relevante Unterschiede von V1 bis V51. Differenzen der Mittelwerte von mehr als 40%-Punkten zeigen die Kennwerte von V1 bis V30, von mehr als 20%-Punkten die V31 bis V48.

Wie in Abbildung 5.17 gezeigt, finden sich jedoch auch in der Subgruppe ohne Bestrahlung der Supra statistische Ausreißer. Diese acht Patienten erhielten aufgrund einer caudal liegenden Schilddrüse auch ohne Bestrahlung der Supra eine erhöhte Schilddrüsendosis.

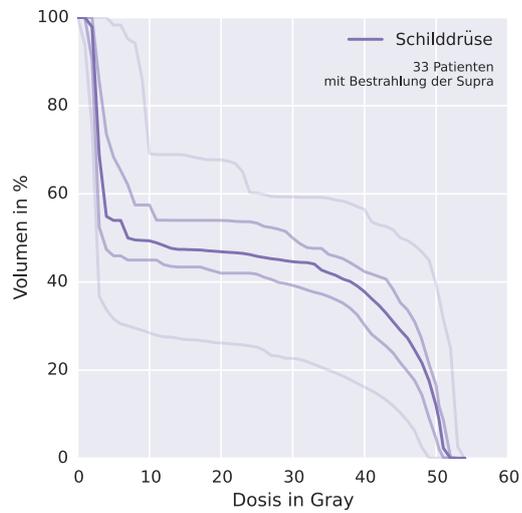
Im Anhang in Tabelle A.7 sind die statistischen Größen der Dosisexposition der Schilddrüse für die interessanten Kennwerte dargestellt.



**Abbildung 5.15:** Verteilung des Volumens der Schilddrüse als Histogramm. Die Anzahl der Patienten, der Mittelwert und die Breite der Verteilung sind in der Abbildung angemerkt. Mit diesen statistischen Werten wurde eine Normalverteilung eingezeichnet und die Test-Statistik des Shapiro-Wilk-Tests angegeben.

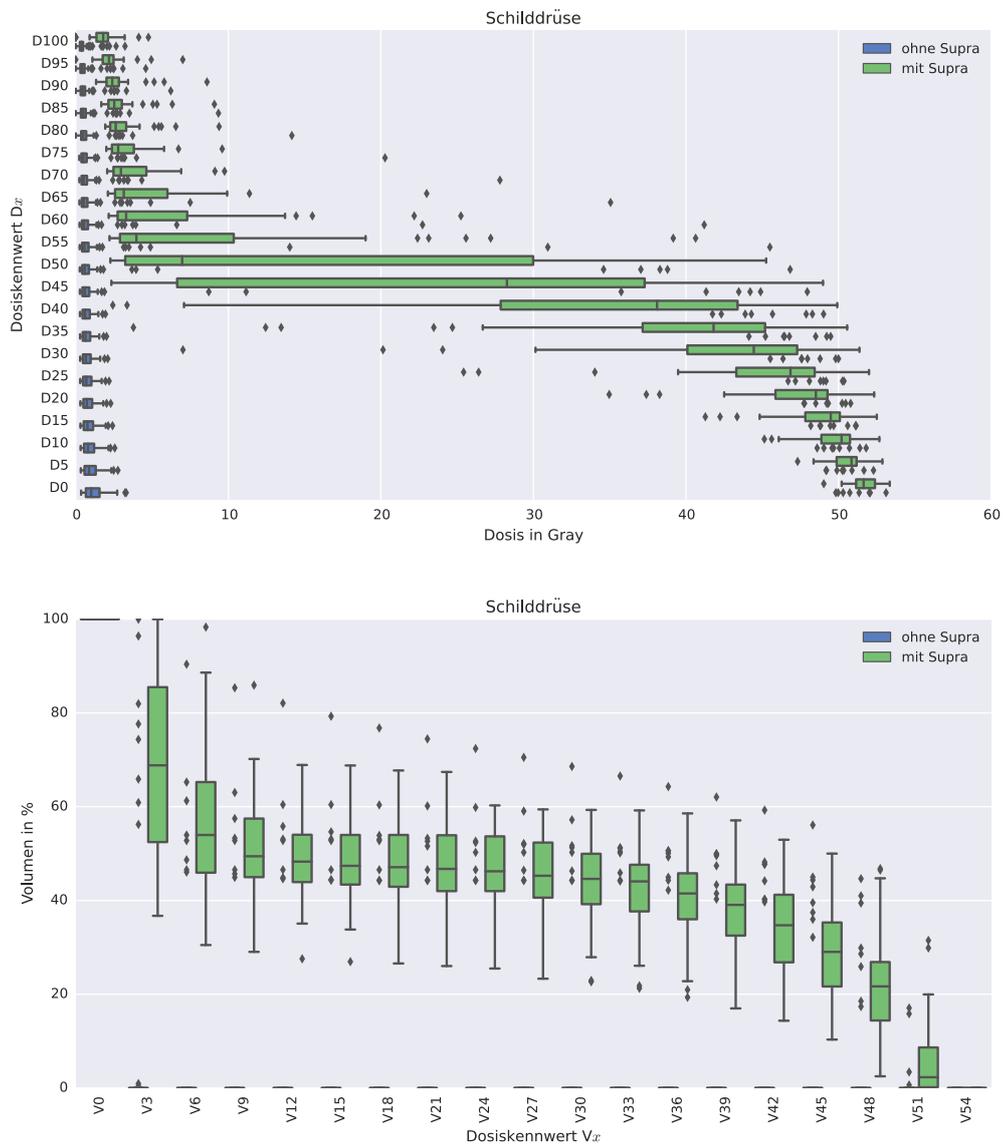


(a) DVH des Summenplanes für die Schilddrüse ohne Bestrahlung der Supra



(b) DVH des Summenplanes für die Schilddrüse mit Bestrahlung der Supra

**Abbildung 5.16:** Dosis-Volumen-Histogramme des Summenplanes für die Schilddrüse. Links sind die 111 Patienten ohne Bestrahlung der Supra gezeigt, rechts die 33 Patienten mit Bestrahlung der Supra. Zusehen sind jeweils die Verläufe der Minima, der 25%-, 50%- und 75%-Quartile sowie der Maxima.



**Abbildung 5.17:** Das Dosis-Volumen-Histogramm der Schilddrüse für den Summenplan in der Boxplotdarstellung. Es wurde die Gruppe der Patienten ohne Bestrahlung der Supra der Gruppe mit Supra-Bestrahlung gegenübergestellt.

## 5.2 Untersuchung der Lymphabflussgebiete

In diesem Abschnitt soll nun untersucht werden, welche Dosis die Lymphabflussgebiete der Brustdrüse in der Standardbestrahlung der Ganzbrust erhielten. Wie in Abschnitt 4.3.2 erläutert, spiegeln die drei Axilla-Level die Stationen des lateralen und cranialen Lymphabflusses dar, während die Aa. mammae internae ein Surrogatmarker für den parasternalen Lymphabfluss darstellen.

Zunächst werden die einzelnen Strukturen in ihrer Größe charakterisiert, daraufhin erfolgt die Analyse der Dosisverteilung. Dabei werden die Dosiskennwerte der D95 und V30 herangezogen, um abzuschätzen, ob eine therapeutische Dosis in den Lymphabflussgebieten appliziert wurde.

Zusätzlich werden Korrelationen gesucht, die ausgehend von Kenngrößen der Standardkonturen (PTV und ipsilaterale Lunge), eine Prognose der Dosiskennwerte in den Lymphstrukturen ermöglichen. Bei den Korrelationen wird ein Signifikanz-Niveau von  $p < 0,05$  verlangt. Des Weiteren wird ein Bestimmtheitsmaß von  $R^2 \geq 0,7^2$  gefordert, so dass die Abhängigkeit einen möglichen prognostischen Nutzen bietet.

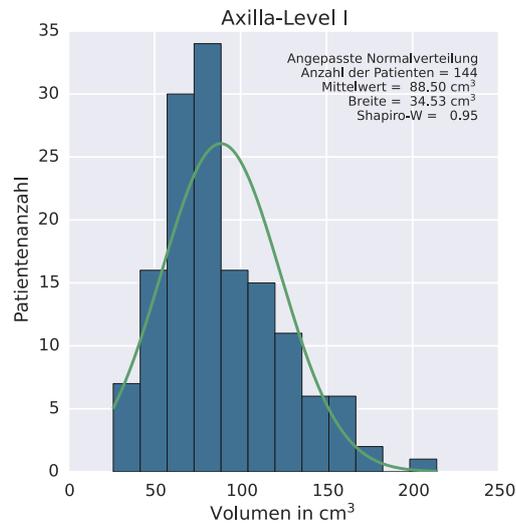
### 5.2.1 Axilla-Level

#### Axilla-Level I

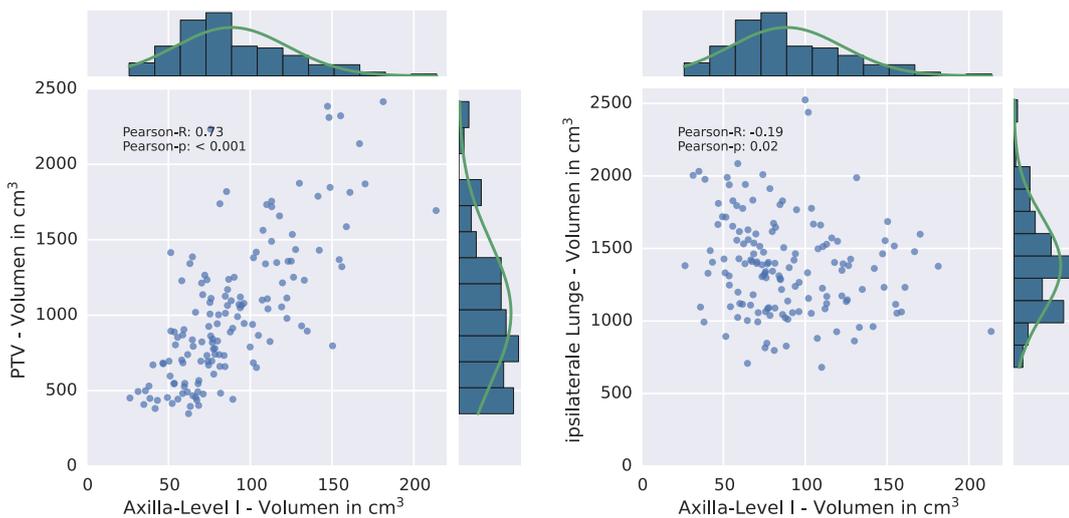
Das Volumenhistogramm des Axilla-Level I ist in Abbildung 5.18a dargestellt. Das mittlere Volumen über die Gesamtheit der 144 Patienten liegt bei  $88,5 \text{ cm}^3 \pm 34,5 \text{ cm}^3$ . Bei der Auftragung der Volumina des PTV sowie der ipsilateralen Lunge gegen das Volumen des Axilla-Level I, zu sehen in Abbildung 5.18, zeigt sich eine relevante Korrelation mit dem Volumen des PTV. Die Korrelation weist ein Bestimmtheitsmaß mit  $R^2 = 0,73^2$  auf, bei einer Signifikanz von  $p < 0,001$ . Die Korrelation mit dem Volumen der ipsilateralen Lunge ist nicht relevant.

Die Dosis-Volumen-Histogramme sowohl für die Ganzbrust-, die Boost-Bestrahlung als auch den Summenplan sind in Abbildung 5.19 dargestellt. Des Weiteren ist für den Summenplan die Abhängigkeit von der Supra-Bestrahlung in Abbildung 5.20 gezeigt. Die Dosisexposition ist signifikant von der Bestrahlung der Supra abhängig. Die Dosiskennwerte von der D33 bis zur D82 weisen relevante Differenzen zwischen den Mittelwerten auf. Die Differenz beträgt zwischen 3,3 Gy und maximal 9,3 Gy bei der D68. Relevante Unterschiede zeigen sich bei den Volumen Kennwerten zwischen V3 und V45 mit einem Maximum von 14%-Punkten bei der V37.

Im Anhang in Tabelle A.8 werden die statistischen Ergebnisse, getrennt nach Bestrahlungsplan und eventueller Supra-Bestrahlung, für die wichtigsten Dosiskennwerte dargestellt.



(a) Volumenverteilung Axilla-Level I

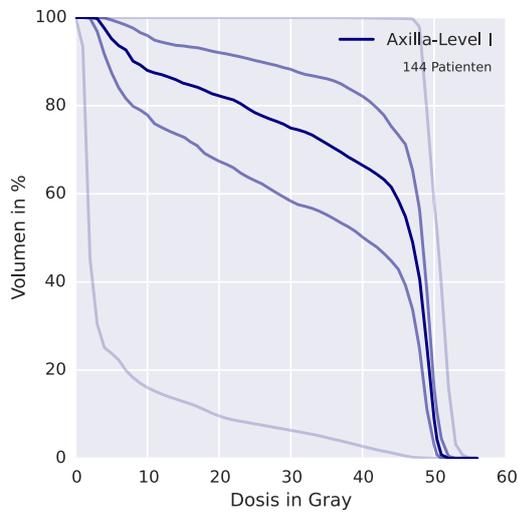


(b) Korrelation der Volumenverteilungen von Axilla-Level I und PTV

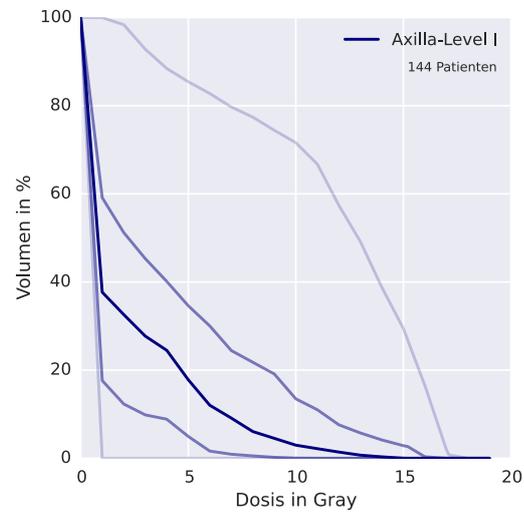
(c) Korrelation der Volumenverteilungen von Axilla-Level I und der ipsilateralen Lunge

**Abbildung 5.18:** Verteilung des Volumens des Axilla-Level I als Histogramm in Abbildung 5.18a. Die Anzahl der Patienten, der Mittelwert und die Breite der Verteilung sind in der Abbildung angemerkt. Mit diesen statistischen Werten wurde eine Normalverteilung eingezeichnet und die Test-Statistik des Shapiro-Wilk-Tests angegeben.

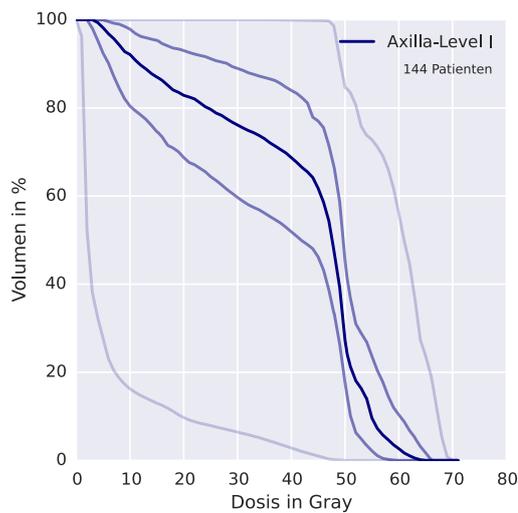
Darunter sind Korrelationen von Volumenverteilungen gezeigt. Links in der Abbildung 5.18b wurde die Volumenverteilung des Axilla-Level I der des PTV gegenübergestellt, die Ergebnisse des Korrelationstests nach Pearson wurden angegeben. Die zugrundeliegenden Volumenverteilungen mit angepasster Normalverteilung sind an den Seiten zusätzlich gezeichnet. Rechts in Abbildung 5.18c wurde der Volumenverteilung des Axilla-Level I die der ipsilateralen Lunge gegenübergestellt.



(a) DVH des Axilla-Level I für alle 144 Patienten - Ganzbrustbestrahlung

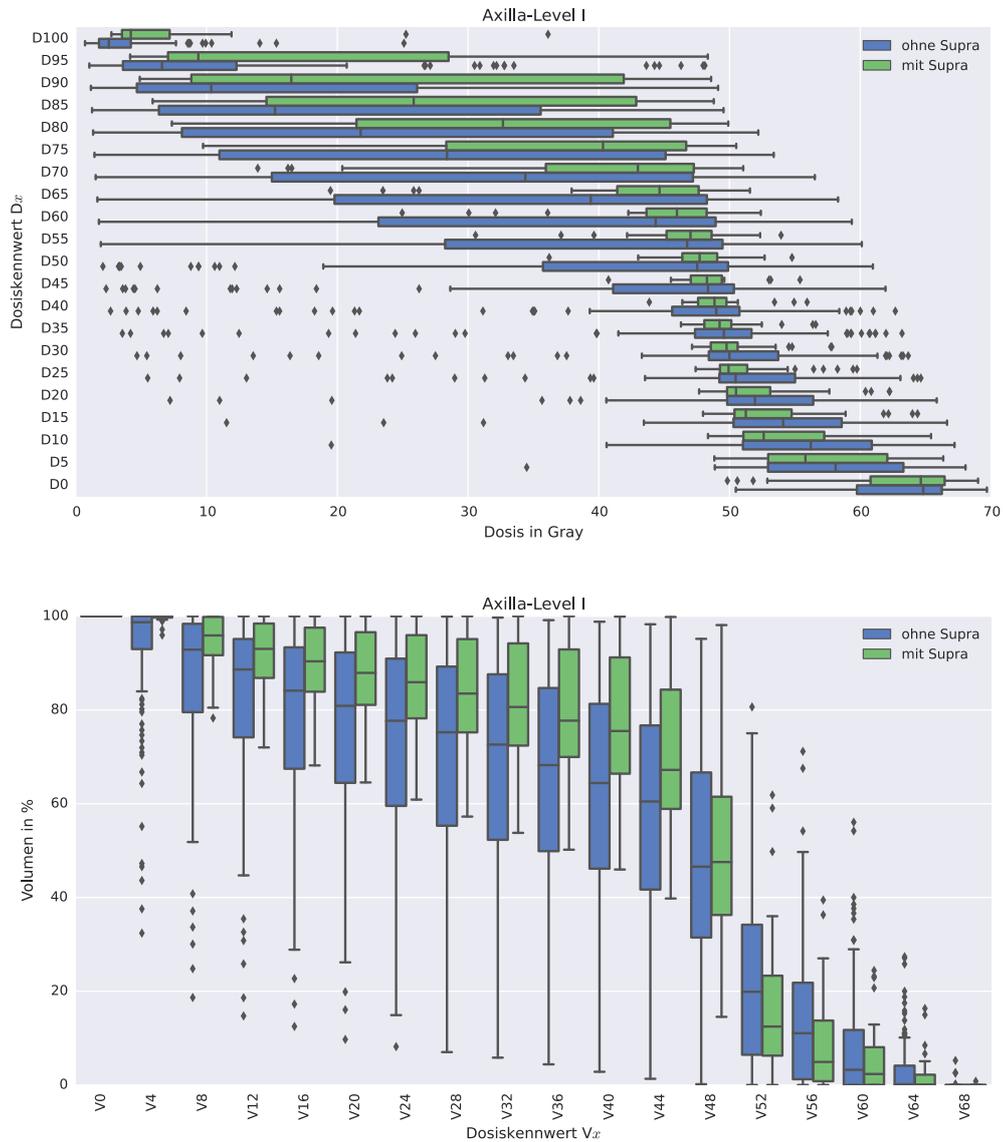


(b) DVH des Axilla-Level I für alle 144 Patienten - Boostbestrahlung



(c) DVH des Axilla-Level I für alle 144 Patienten - Summenplan

**Abbildung 5.19:** Dosis-Volumen-Histogramme des Axilla-Level I aller 144 Patienten für die Ganzbrust- und Boostbestrahlung sowie den Summenplan. Zusehen sind jeweils die Verläufe der Minima, der 25%-, 50%- und 75%-Quartile sowie der Maxima.



**Abbildung 5.20:** Das Dosis-Volumen-Histogramm des Axilla-Level I für den Summenplan in der Boxplotdarstellung. Es wurde die Gruppe der Patienten ohne Bestrahlung der Supra der Gruppe mit Supra-Bestrahlung gegenübergestellt.

Nach der deskriptiven Charakterisierung der Dosisverteilungen soll nun nach Korrelationen zwischen Kennwerten gesucht werden. Dabei wird die Suche auf Zusammenhänge zwischen dem hier beschriebenen Gebiet des Axilla-Level I und Strukturen beschränkt, die standardmäßig in allen Plänen konturiert sind und eine enge Lagebeziehung zu den Axilla-Leveln aufweisen. Dafür eignen sich das PTV und die ipsilaterale Lunge. Diese Korrelationen könnten als Prädiktoren für die individuelle Dosis im Axilla-Level I dienen. So könnte das Maß der Dosisexposition abgeschätzt werden, auch ohne das Axilla-Level I separat einzeichnen zu müssen.

Hierzu wird für Kombinationen von Kennwerten der bekannten Strukturen und des Axilla-Level I die Korrelationsstatistik nach Pearson mit dem Bestimmtheitsmaß  $R^2$  und dem  $p$ -Wert berechnet. Das Maß der Korrelation wird in Abbildung B.1 im Anhang am jeweiligen Rasterpunkt farbkodiert dargestellt.  $R$  liegt wie bereits in Abschnitt 4.1.3 beschrieben in folgendem Wertebereich:  $-1 \leq R \leq 1$ . Negative Werte von  $R$  werden blaukodiert und positive Werte von  $R$  rotkodiert dargestellt. Sollte es eine Korrelation mit  $|R| \geq 0,7$  geben, die zugleich mit  $p < 0,05$  signifikant ist, wird diese Kombination von Kennwerten im Raster mit einem X gekennzeichnet. Wie der Abbildung B.1 jedoch zu entnehmen ist, findet sich ausschließlich die bereits oben genannte positive Korrelation zwischen den Volumina des Axilla-Level I und des PTV.

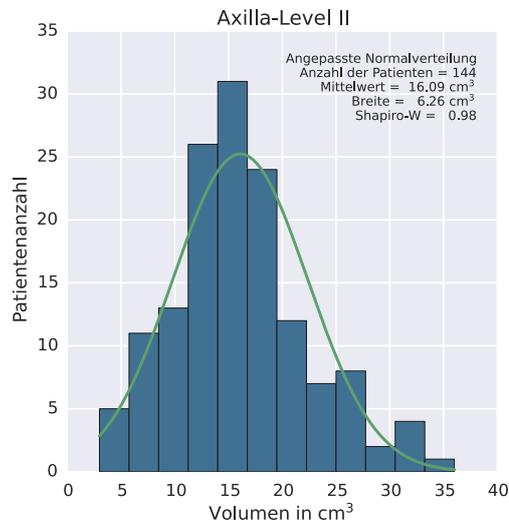
## Axilla-Level II

Das Volumenhistogramm des Axilla-Level II ist in Abbildung 5.21a dargestellt. Das mittlere Volumen der Gesamtheit der 144 Patienten liegt bei  $16,1 \text{ cm}^3 \pm 6,3 \text{ cm}^3$ . Im Gegensatz zum Axilla-Level I zeigt sich hier kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Volumina des PTV und der ipsilateralen Lunge sowie dem Volumen des Axilla-Level II. In Abbildung 5.21 werden die Volumenverteilungen des PTV und der ipsilateralen Lunge gegen das Volumen des Axilla-Level II aufgetragen, auch wenn diese keine signifikante Korrelation aufweisen.

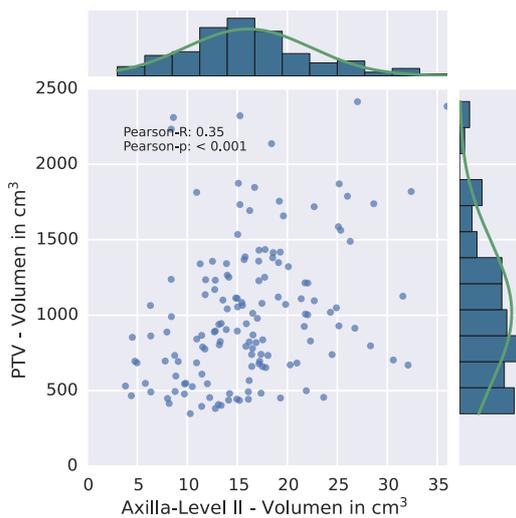
Die Dosis-Volumen-Histogramme sowohl für die Ganzbrust-, die Boost-Bestrahlung als auch den Summenplan sind in Abbildung 5.22 dargestellt. Des Weiteren ist für den Summenplan die Abhängigkeit von der Supra-Bestrahlung in Abbildung 5.23 gezeigt. Die Dosisexposition bietet in Abhängigkeit von der Supra-Bestrahlung zwei verschiedene Verläufe. Alle Dosiskennwerte von der D0 bis zur D100 weisen relevante Differenzen zwischen den Mittelwerten auf. Die Differenzen betragen zwischen 20,0 Gy in der D0 und 15,1 Gy in der D100. Das Differenzmaximum wird mit 28,1 Gy in der D42 erreicht. Relevante Unterschiede zeigen sich bei den Volumen Kennwerten zwischen V1 und V50 mit einem Maximum von 57%-Punkten bei der V21.

Im Anhang in Tabelle A.9 werden die statistischen Ergebnisse, getrennt nach Bestrahlungsplan und eventueller Supra-Bestrahlung, für die wichtigsten Dosiskennwerte dargestellt.

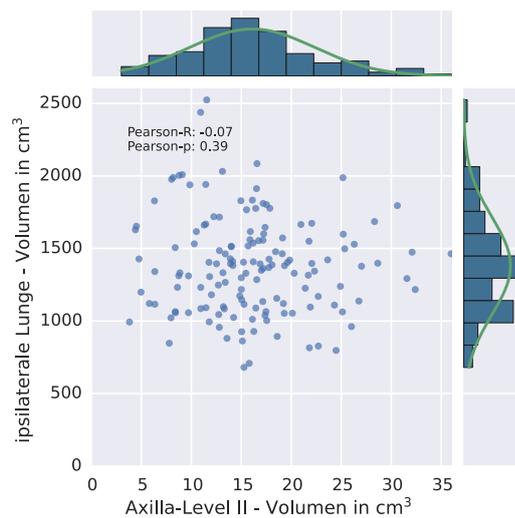
Für die Suche nach möglichen Prädiktoren, wie in Abschnitt 5.2.1 beschrieben, über Korrelationen zwischen dem PTV bzw. der ipsilateralen Lunge sowie dem hier betrachteten Axilla-Level II über die Korrelationsstatistik nach Pearson liefert folgende vier Kandidaten. Sowohl die D0, D5, D10 und V5 des Axilla-Level II weisen eine positive Korrelation mit  $R > 0,7$  und  $p < 0,05$  mit dem Kennwert D95 der ipsilateralen Lunge auf. Die Korrelationen sind in Abbildung 5.24 dargestellt, der Vollständigkeit ist die selbe Abbildung nochmals im Anhang als Abbildung B.2 im Kontext der anderen Strukturen erneut aufgeführt. Die Verteilungen der vier *relevanten* Kennwerte zeigt Abbildung 5.25 mit den Ergebnissen der jeweiligen Teststatistik.



(a) Volumenverteilung Axilla-Level II



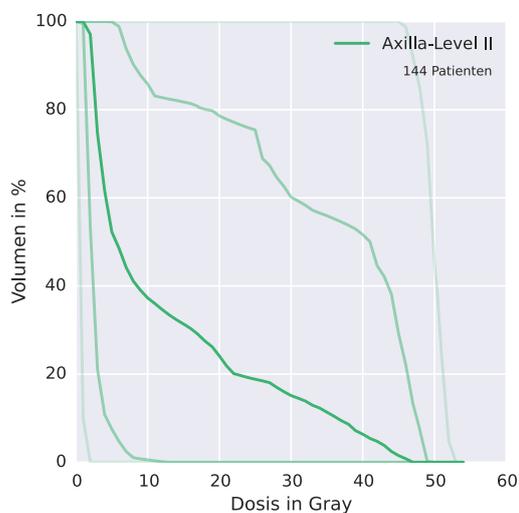
(b) Korrelation der Volumenverteilungen von Axilla-Level II und dem PTV



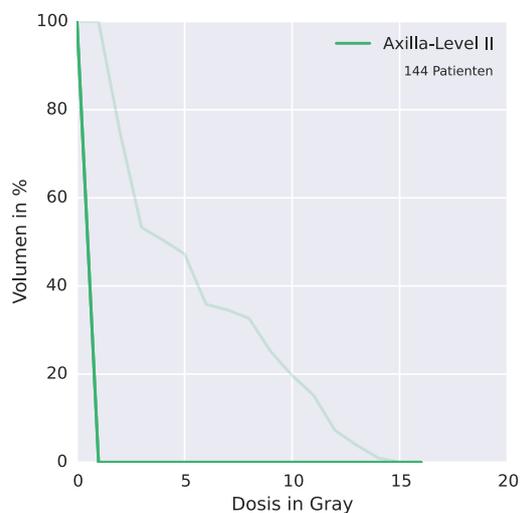
(c) Korrelation der Volumenverteilungen von Axilla-Level II und der ipsilateralen Lunge

**Abbildung 5.21:** Verteilung des Volumens des Axilla-Level II als Histogramm in Abbildung 5.21a. Die Anzahl der Patienten, der Mittelwert und die Breite der Verteilung sind in der Abbildung angemerkt. Mit diesen statistischen Werten wurde eine Normalverteilung eingezeichnet und die Test-Statistik des Shapiro-Wilk-Tests angegeben.

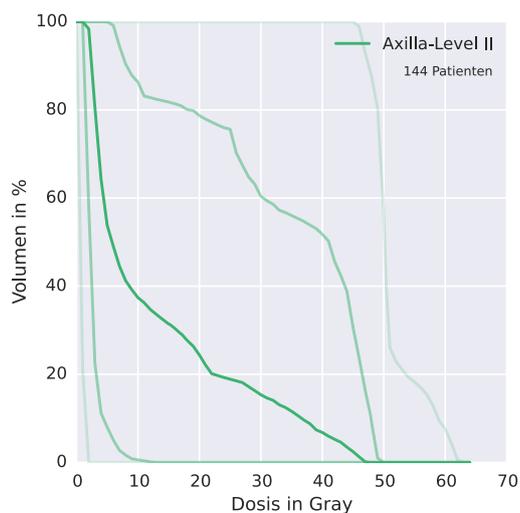
Darunter sind Korrelationen von Volumenverteilungen gezeigt. Links in der Abbildung 5.21b wurde die Volumenverteilung des Axilla-Level II der des PTV gegenübergestellt, die Ergebnisse des Korrelationstests nach Pearson wurden angegeben. Die zugrundeliegenden Volumenverteilungen mit angepasster Normalverteilung sind an den Seiten zusätzlich gezeichnet. Rechts in Abbildung 5.21c wurde der Volumenverteilung des Axilla-Level II die der ipsilateralen Lunge gegenübergestellt.



(a) DVH des Axilla-Level II für alle 144 Patienten - Ganzbrustbestrahlung

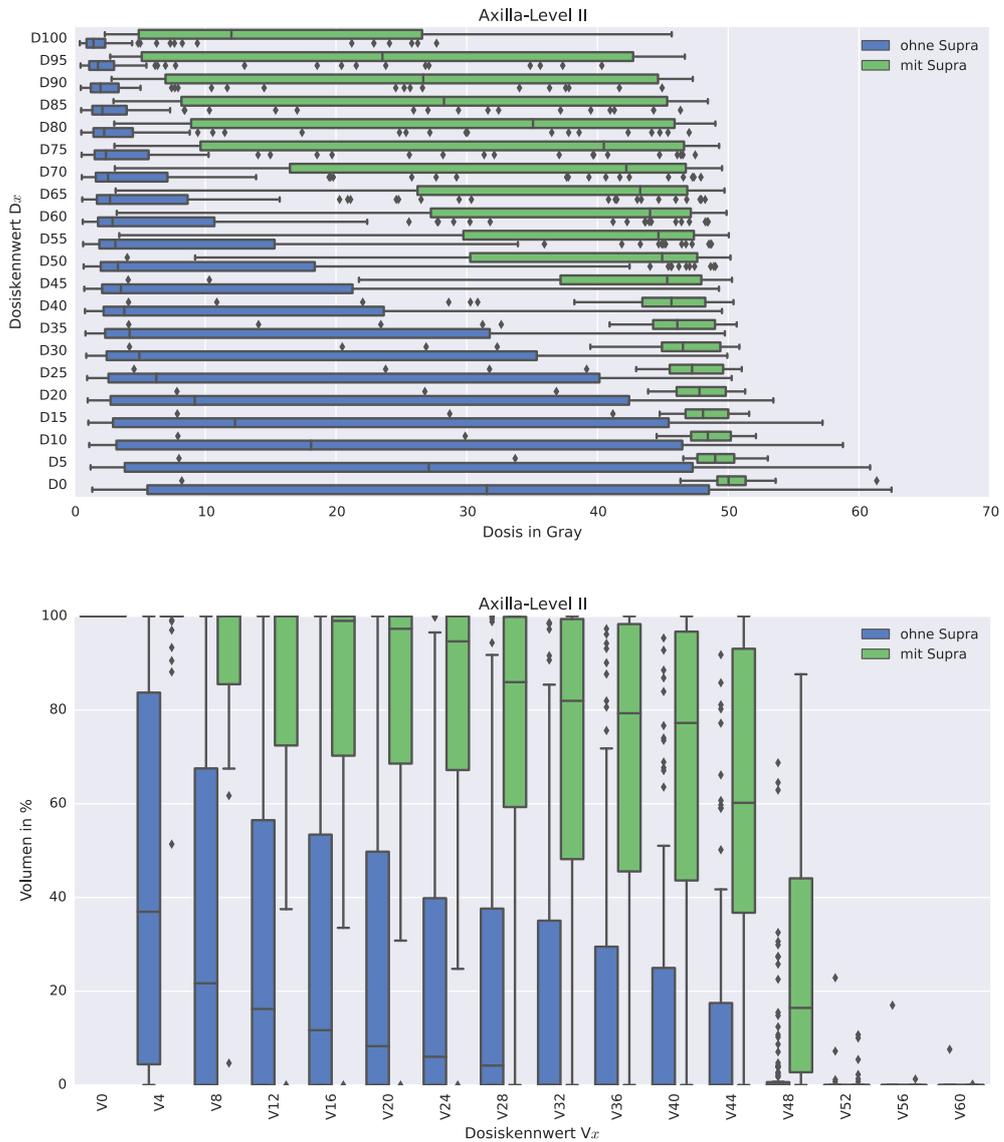


(b) DVH des Axilla-Level II für alle 144 Patienten - Boostbestrahlung

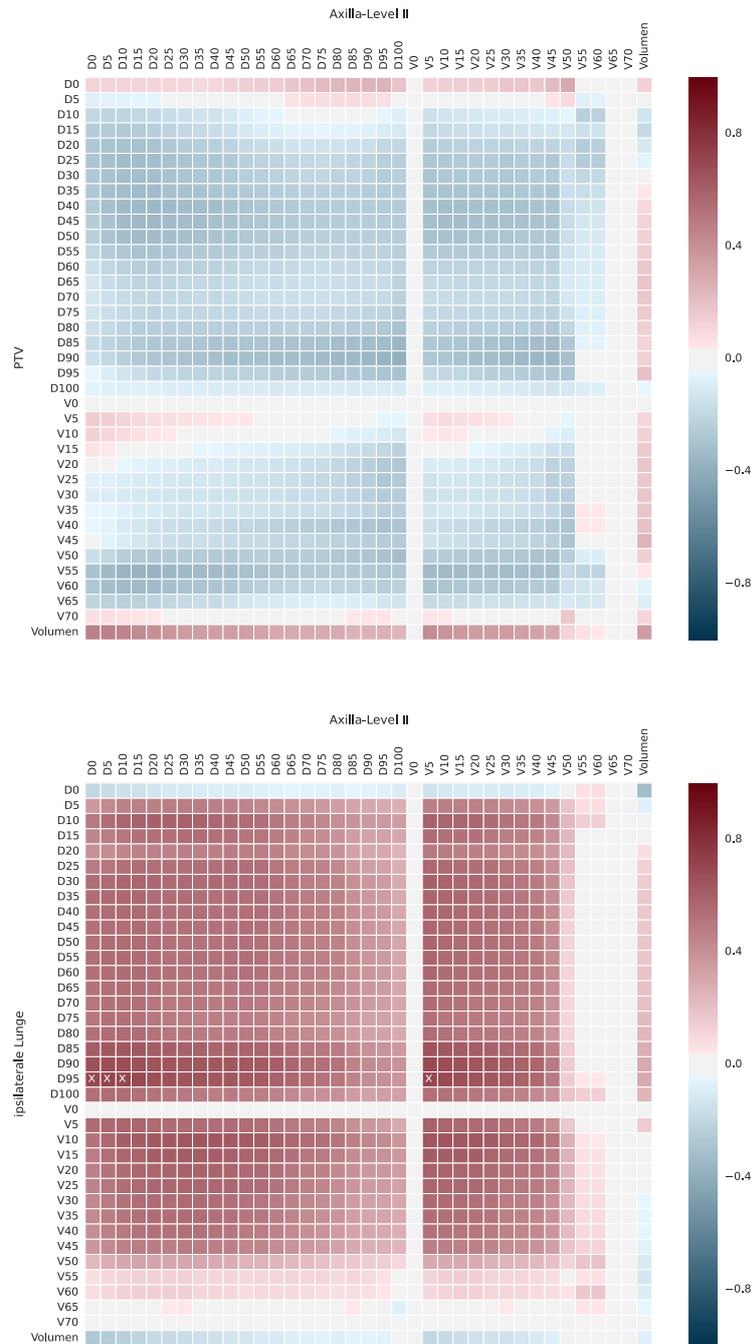


(c) DVH des Axilla-Level II für alle 144 Patienten - Summenplan

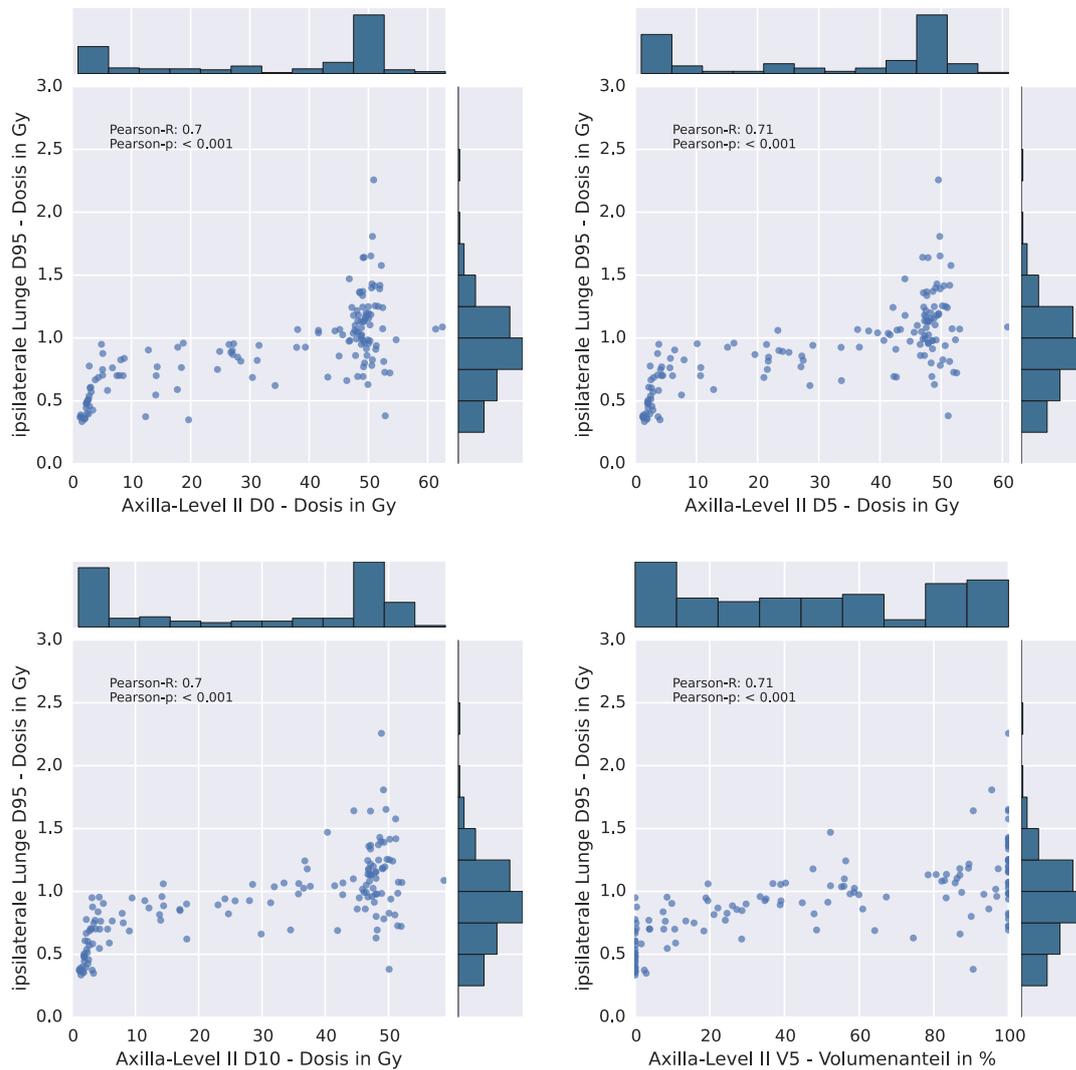
**Abbildung 5.22:** Dosis-Volumen-Histogramme des Axilla-Level II aller 144 Patienten für die Ganzbrust- und Boostbestrahlung sowie den Summenplan. Zusehen sind jeweils die Verläufe der Minima, der 25-, 50%- und 75%-Quartile sowie der Maxima.



**Abbildung 5.23:** Das Dosis-Volumen-Histogramm des Axilla-Level II für den Summenplan in der Boxplotdarstellung. Es wurde die Gruppe der Patienten ohne Bestrahlung der Supra der Gruppe mit Supra-Bestrahlung gegenübergestellt.



**Abbildung 5.24:** Für jede im Raster angegebene Kombination der Kennwerte wurde die Korrelationsstatistik nach Pearson berechnet - mit dem Bestimmtheitsmaß  $R^2$  und dem  $p$ -Wert. Der farbkodierten Darstellung ist der Wert von  $R$  zu entnehmen. Sollte für eine Kombination der Kennwerte  $|R| \geq 0,7$  und  $p < 0,05$  gelten, wird diese im Raster mit einem X gekennzeichnet. In der oberen Darstellung wurden Kennwerte des Axilla-Level II mit denen des PTV verglichen. In der unteren Darstellung wurden den Kennwerten des Axilla-Level II die Kennwerte der ipsilateralen Lunge gegenübergestellt.



**Abbildung 5.25:** Die gefundenen relevanten Korrelationen. Die angegebenen Kennwerte des Axilla-Level II und der ipsilateralen Lunge wurden gegeneinander aufgetragen. Die Werte der Korrelationsstatistik nach Pearson wurden in den Abbildungen eingetragen.

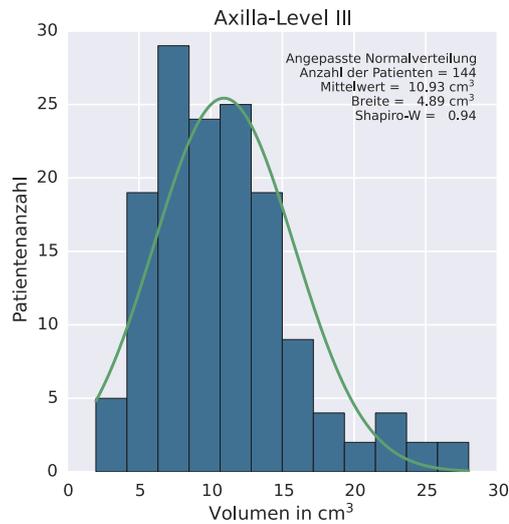
### **Axilla-Level III**

Das Volumenhistogramm des Axilla-Level III ist in Abbildung 5.26a dargestellt. Das mittlere Volumen der Gesamtheit der 144 Patienten liegt bei  $10,9 \text{ cm}^3 \pm 4,9 \text{ cm}^3$ . Im Gegensatz zum Axilla-Level I zeigt sich hier kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Volumina des PTV und der ipsilateralen Lunge sowie dem Volumen des Axilla-Level III. In Abbildung 5.26 werden die Volumenverteilungen des PTV und der ipsilateralen Lunge gegen das Volumen des Axilla-Level III aufgetragen, auch wenn diese keine signifikante Korrelation aufweisen.

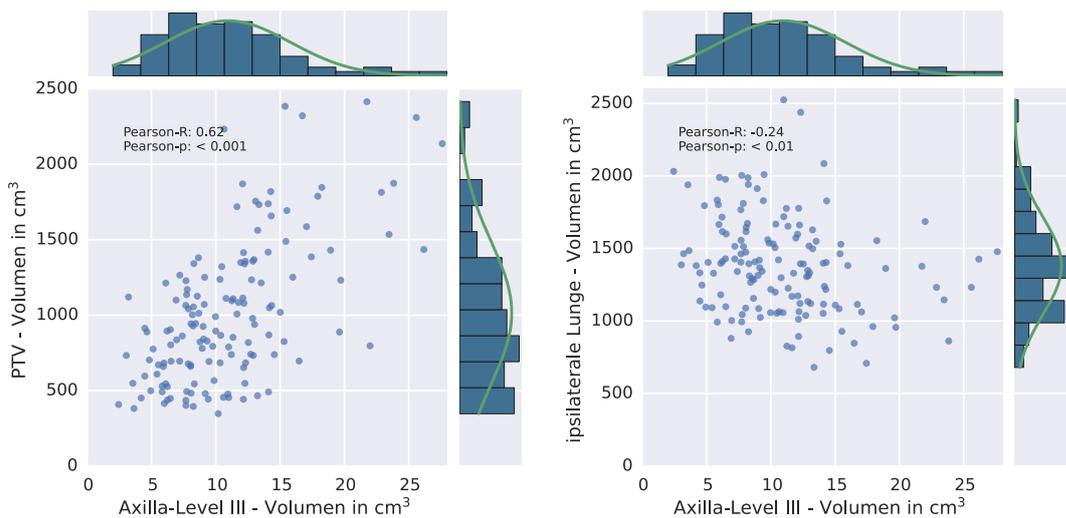
Die Dosis-Volumen-Histogramme sowohl für die Ganzbrust-, die Boost-Bestrahlung als auch den Summenplan sind in Abbildung 5.27 dargestellt. Des Weiteren ist für den Summenplan die Abhängigkeit von der Supra-Bestrahlung in Abbildung 5.28 gezeigt. Die Dosisexposition bietet in Abhängigkeit von der Supra-Bestrahlung auch hier wie im Axilla-Level II zwei verschiedene Verläufe. Alle Dosiskennwerte von der D0 bis zur D100 weisen relevante Differenzen zwischen den Mittelwerten auf. Die Differenzen betragen zwischen 37,1 Gy in der D0 und 2,1 Gy in der D100. Das Differenzmaximum wird direkt in der D0 erreicht. Relevante Unterschiede zeigen sich bei den Volumenkennwerten zwischen V1 und V49 mit einem Maximum von 69%-Punkten bei der V3.

Im Anhang in Tabelle A.10 werden die statistischen Ergebnisse, getrennt nach Bestrahlungsplan und eventueller Supra-Bestrahlung, für die wichtigsten Dosiskennwerte dargestellt.

Die Suche nach möglichen Prädiktoren, wie in Abschnitt 5.2.1 beschrieben, über Korrelationen zwischen dem PTV und der ipsilateralen Lunge sowie dem hier betrachteten Axilla-Level III liefert keine Kandidaten. Bei keiner Kombination der untersuchten Kennwerte, die in Abbildung B.3 im Anhang dargestellt sind, findet sich eine relevante Korrelation mit  $|R| \geq 0,7$  und  $p < 0,05$ .



(a) Volumenverteilung Axilla-Level III

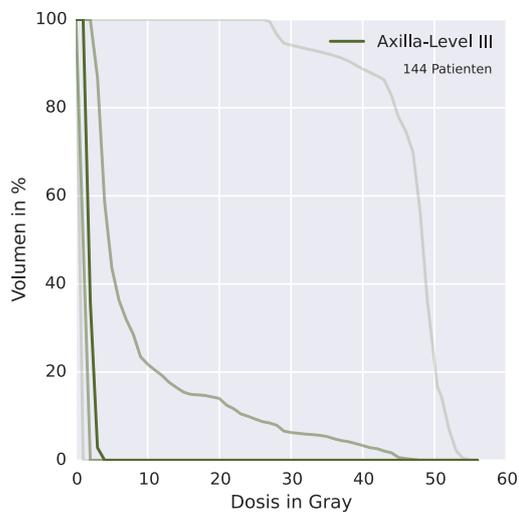


(b) Korrelation der Volumenverteilungen von Axilla-Level III und dem PTV

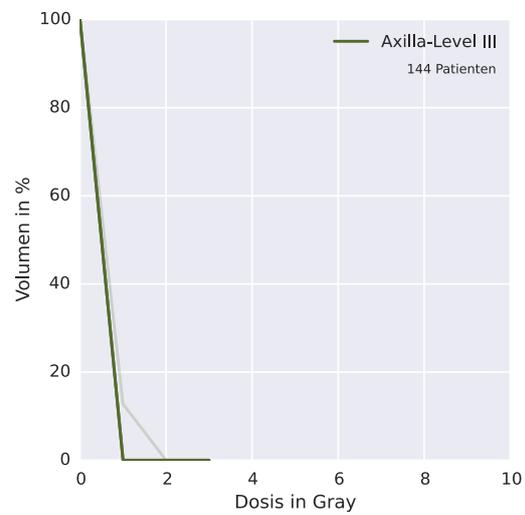
(c) Korrelation der Volumenverteilungen von Axilla-Level III und der ipsilateralen Lunge

**Abbildung 5.26:** Verteilung des Volumens des Axilla-Level III als Histogramm in Abbildung 5.26a. Die Anzahl der Patienten, der Mittelwert und die Breite der Verteilung sind in der Abbildung angemerkt. Mit diesen statistischen Werten wurde eine Normalverteilung eingezeichnet und die Test-Statistik des Shapiro-Wilk-Tests angegeben.

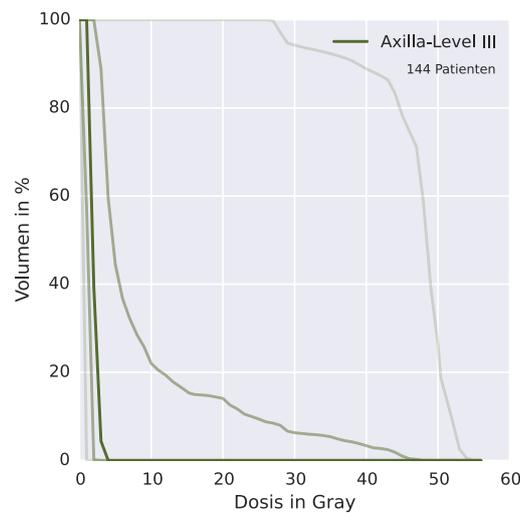
Darunter sind Korrelationen von Volumenverteilungen gezeigt. Links in der Abbildung 5.26b wurde die Volumenverteilung des Axilla-Level III der des PTV gegenübergestellt, die Ergebnisse des Korrelationstests nach Pearson wurden angegeben. Die zugrundeliegenden Volumenverteilungen mit angepasster Normalverteilung sind an den Seiten zusätzlich gezeichnet. Rechts in Abbildung 5.26c wurde der Volumenverteilung des Axilla-Level III die der ipsilateralen Lunge gegenübergestellt.



(a) DVH des Axilla-Level III für alle 144 Patienten - Ganzbrustbestrahlung

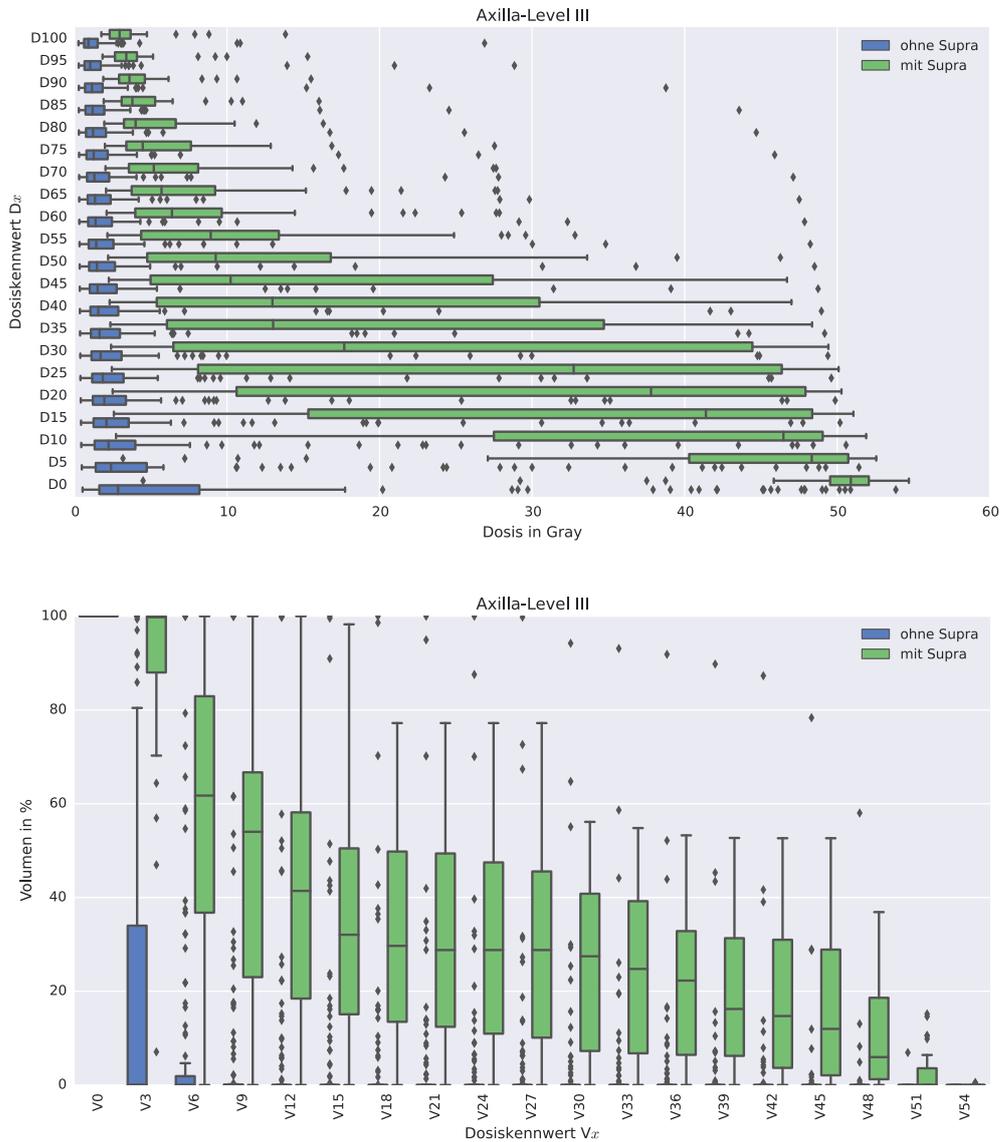


(b) DVH des Axilla-Level III für alle 144 Patienten - Boostbestrahlung



(c) DVH des Axilla-Level III für alle 144 Patienten - Summenplan

**Abbildung 5.27:** Dosis-Volumen-Histogramme des Axilla-Level III aller 144 Patienten für die Ganzbrust- und Boostbestrahlung sowie den Summenplan. Zusehen sind jeweils die Verläufe der Minima, der 25%-, 50%- und 75%-Quartile sowie der Maxima.



**Abbildung 5.28:** Das Dosis-Volumen-Histogramm des Axilla-Level III für den Summenplan in der Boxplotdarstellung. Es wurde die Gruppe der Patienten ohne Bestrahlung der Supra der Gruppe mit Supra-Bestrahlung gegenübergestellt.

## 5.2.2 Aa. mammae internae

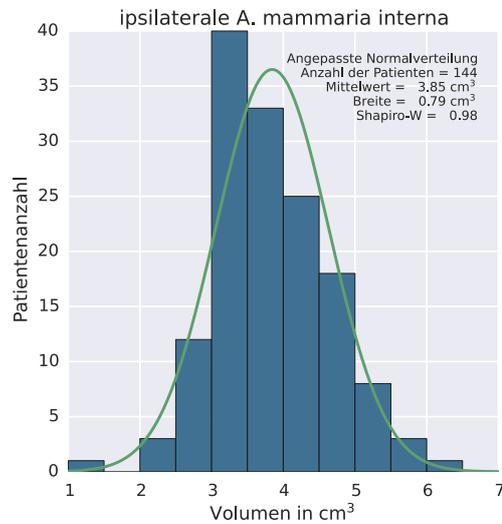
### Ipsilaterale A. mamma interna

Das Volumenhistogramm der ipsilateralen A. mamma interna ist in Abbildung 5.29a dargestellt. Das mittlere Volumen der Gesamtheit der 144 Patienten liegt bei  $3,9 \text{ cm}^3 \pm 0,8 \text{ cm}^3$ . Auch hier zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Volumina des PTV und der ipsilateralen Lunge sowie dem Volumen der ipsilateralen A. mamma interna. In Abbildung 5.29 werden die Volumenverteilungen des PTV und der ipsilateralen Lunge gegen das Volumen der ipsilateralen A. mamma interna aufgetragen, auch wenn diese keine signifikante Korrelation aufweisen.

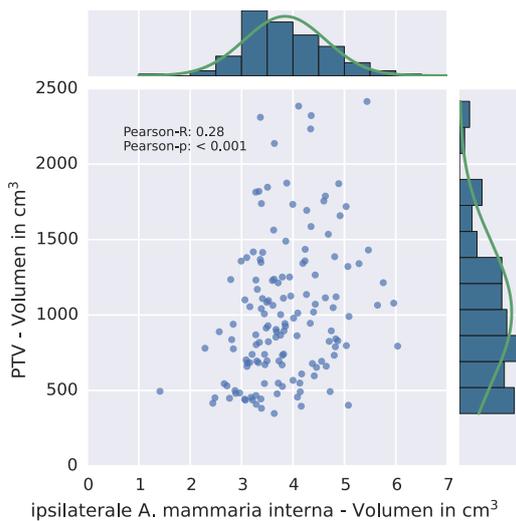
Die Dosis-Volumen-Histogramme sowohl für die Ganzbrust-, die Boost-Bestrahlung als auch den Summenplan sind in Abbildung 5.30 dargestellt. Des Weiteren ist für den Summenplan die Abhängigkeit von der Supra-Bestrahlung in Abbildung 5.31 gezeigt. Die Supra-Bestrahlung zeigt hier fast keine relevante Auswirkung. Während in den Volumen Kennwerten kein relevanter Unterschied auftritt, gibt es bei den Dosiskennwerten nur in der D100 eine signifikante Differenz der Mittelwerte von 0,99 Gy.

Im Anhang in Tabelle A.11 werden die statistischen Ergebnisse, getrennt nach Bestrahlungsplan und eventueller Supra-Bestrahlung, für die wichtigsten Dosiskennwerte dargestellt.

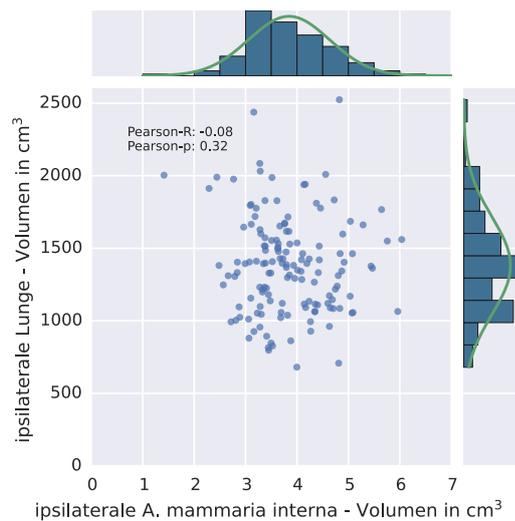
Die Suche nach möglichen Prädiktoren, wie in Abschnitt 5.2.1 beschrieben, über Korrelationen zwischen dem PTV und der ipsilateralen Lunge sowie der hier betrachteten ipsilateralen A. mamma interna liefert keine Kandidaten. Bei keiner Kombination der untersuchten Kennwerte, die in Abbildung B.4 im Anhang dargestellt sind, findet sich eine relevante Korrelation mit  $|R| \geq 0,7$  und  $p < 0,05$ .



(a) Volumenverteilung der ipsilateralen A. mammaria interna

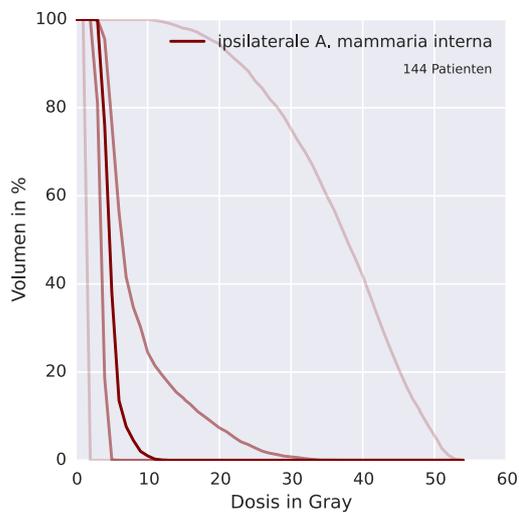


(b) Korrelation der Volumenverteilungen von der ipsilateralen A. mammaria interna und dem PTV

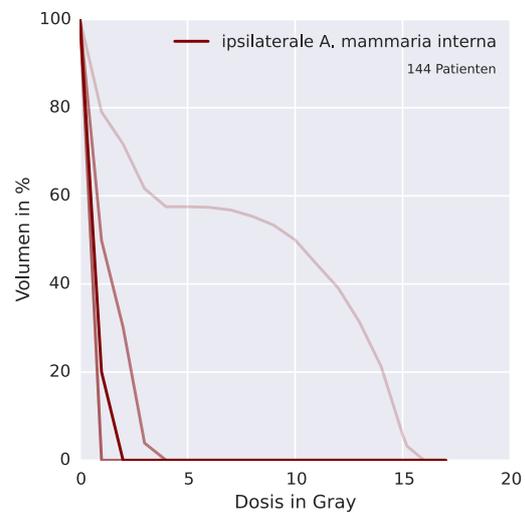


(c) Korrelation der Volumenverteilungen der ipsilateralen A. mammaria interna und der ipsilateralen Lunge

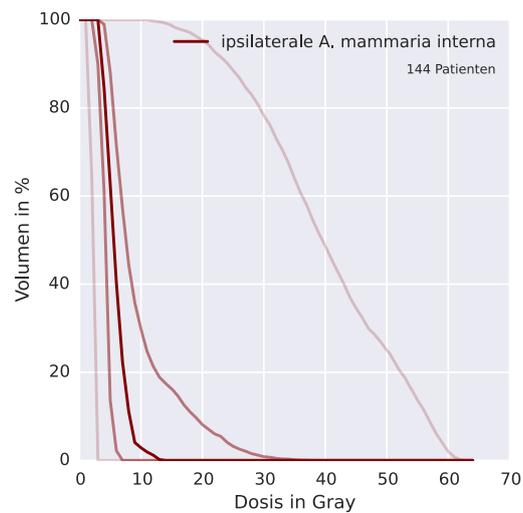
**Abbildung 5.29:** Verteilung des Volumens der ipsilateralen A. mammaria interna als Histogramm in Abbildung 5.29a. Die Anzahl der Patienten, der Mittelwert und die Breite der Verteilung sind in der Abbildung angemerkt. Mit diesen statistischen Werten wurde eine Normalverteilung eingezeichnet und die Test-Statistik des Shapiro-Wilk-Tests angegeben. Darunter sind Korrelationen von Volumenverteilungen gezeigt. Links in der Abbildung 5.29b wurde die Volumenverteilung der ipsilateralen A. mammaria interna der des PTV gegenübergestellt, die Ergebnisse des Korrelationstests nach Pearson wurden angegeben. Die zugrundeliegenden Volumenverteilungen mit angepasster Normalverteilung sind an den Seiten zusätzlich gezeichnet. Rechts in Abbildung 5.29c wurde der Volumenverteilung der ipsilateralen A. mammaria interna die der ipsilateralen Lunge gegenübergestellt.



(a) DVH der ipsilateralen A. mammaria interna für alle 144 Patienten - Ganzbrustbestrahlung

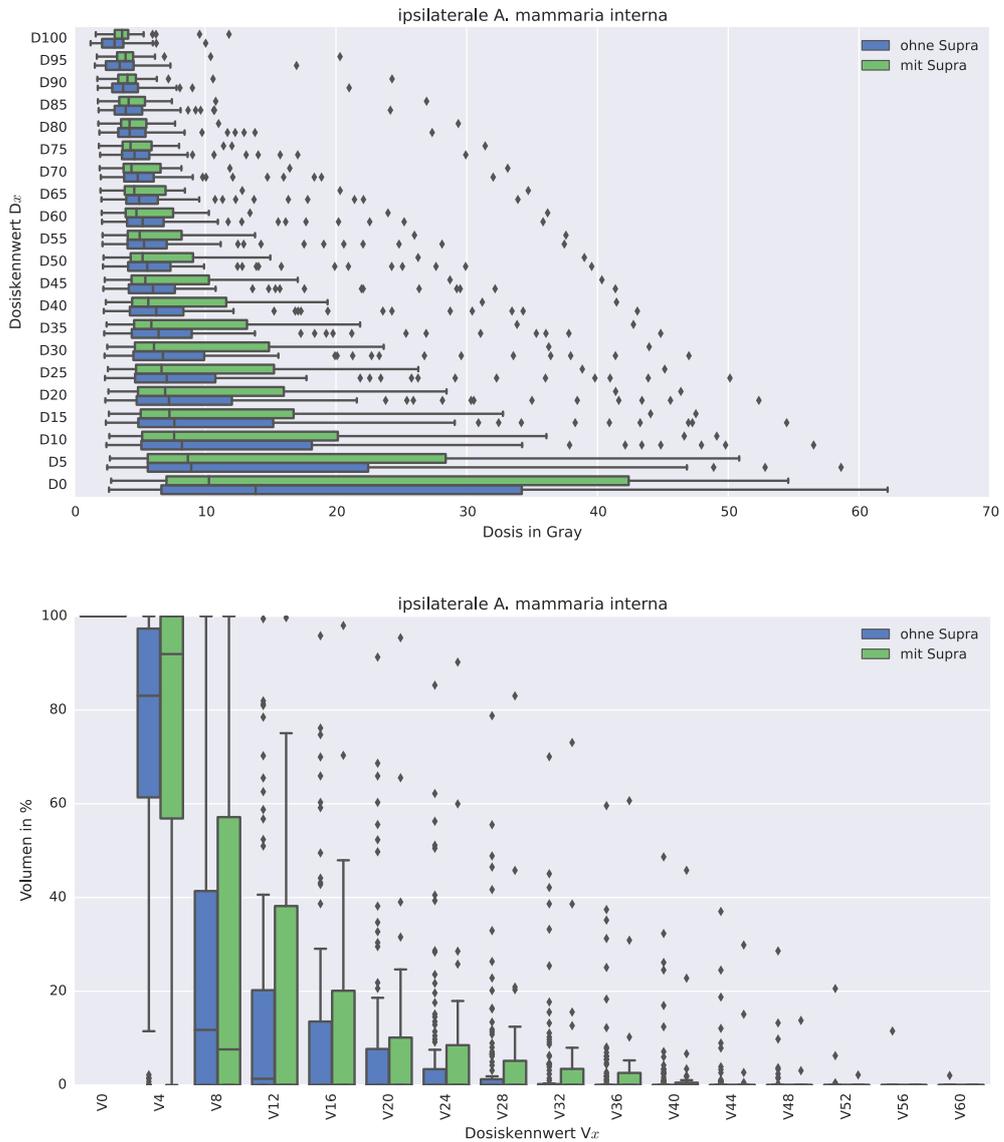


(b) DVH der ipsilateralen A. mammaria interna für alle 144 Patienten - Boostbestrahlung



(c) DVH der ipsilateralen A. mammaria interna für alle 144 Patienten - Summenplan

**Abbildung 5.30:** Dosis-Volumen-Histogramme der ipsilateralen A. mammaria interna aller 144 Patienten für die Ganzbrust- und Boostbestrahlung sowie den Summenplan. Zusehen sind jeweils die Verläufe der Minima, der 25%-, 50%- und 75%-Quartile sowie der Maxima.



**Abbildung 5.31:** Das Dosis-Volumen-Histogramm der ipsilateralen A. mammaria interna für den Summenplan in der Boxplotdarstellung. Es wurde die Gruppe der Patienten ohne Bestrahlung der Supra der Gruppe mit Supra-Bestrahlung gegenübergestellt.

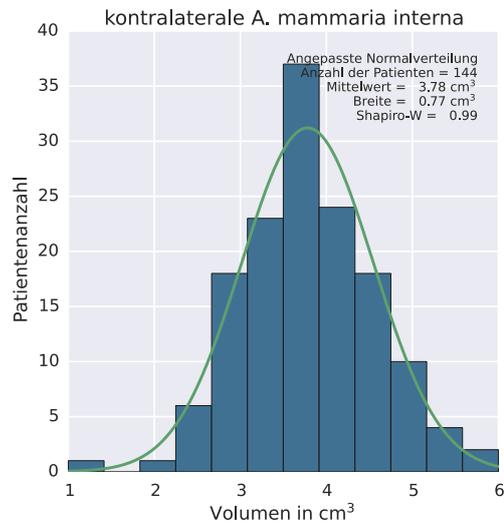
### **kontralaterale A. mammaria interna**

Das Volumenhistogramm der kontralateralen A. mammaria interna ist in Abbildung 5.32a dargestellt. Das mittlere Volumen der Gesamtheit der 144 Patienten liegt bei  $3,8 \text{ cm}^3 \pm 0,8 \text{ cm}^3$ . Auch hier zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Volumina des PTV und der ipsilateralen Lunge sowie dem Volumen der kontralateralen A. mammaria interna. In Abbildung 5.29 werden die Volumenverteilungen des PTV und der ipsilateralen Lunge gegen das Volumen der kontralateralen A. mammaria interna aufgetragen, auch wenn diese keine signifikante Korrelation aufweisen.

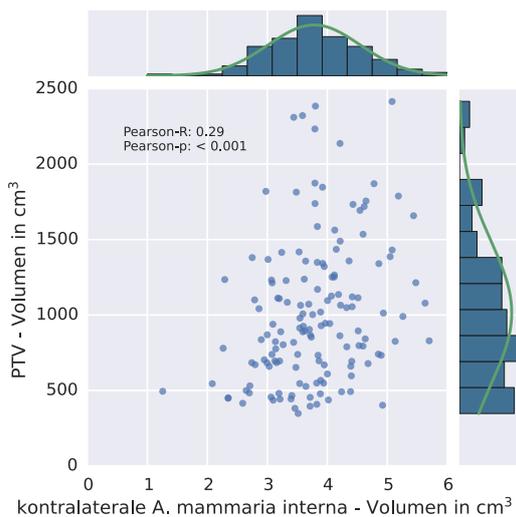
Die Dosis-Volumen-Histogramme sowohl für die Ganzbrust-, die Boost-Bestrahlung als auch den Summenplan sind in Abbildung 5.33 dargestellt. Des Weiteren ist für den Summenplan die Abhängigkeit von der Supra-Bestrahlung in Abbildung 5.34 gezeigt. Die Supra-Bestrahlung zeigt hier in keinem der Kennwerte eine relevante Auswirkung.

Im Anhang in Tabelle A.12 werden die statistischen Ergebnisse, getrennt nach Bestrahlungsplan und eventueller Supra-Bestrahlung, für die wichtigsten Dosiskennwerte dargestellt.

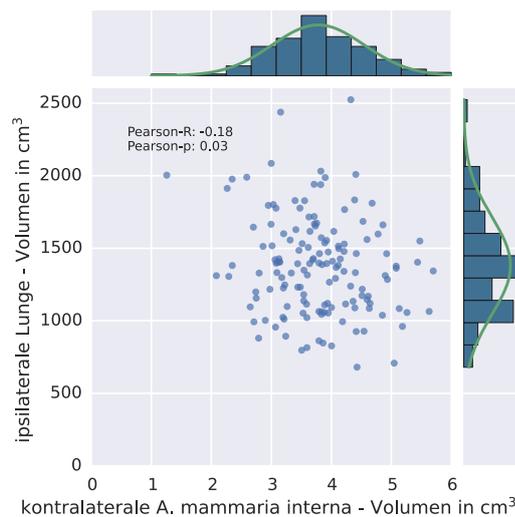
Die Suche nach möglichen Prädiktoren, wie in Abschnitt 5.2.1 beschrieben, über Korrelationen zwischen dem PTV und der ipsilateralen Lunge sowie der hier betrachteten kontralateralen A. mammaria interna liefert keine Kandidaten. Bei keiner Kombination der untersuchten Kennwerte, die in Abbildung B.5 im Anhang dargestellt sind, findet sich eine relevante Korrelation mit  $|R| \geq 0,7$  und  $p < 0,05$ .



(a) Volumenverteilung der kontralateralen A. mammaria interna

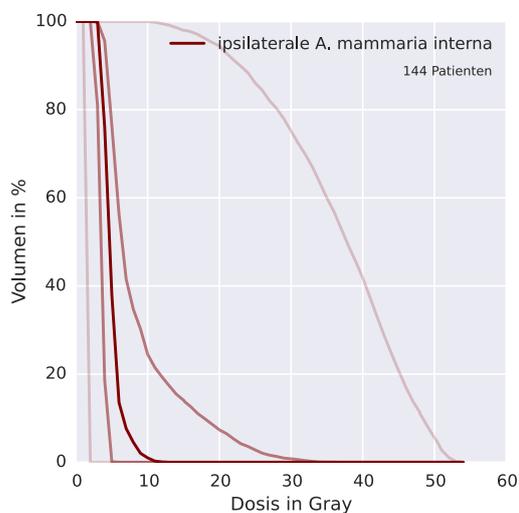


(b) Korrelation der Volumenverteilungen von der kontralateralen A. mammaria interna und dem PTV

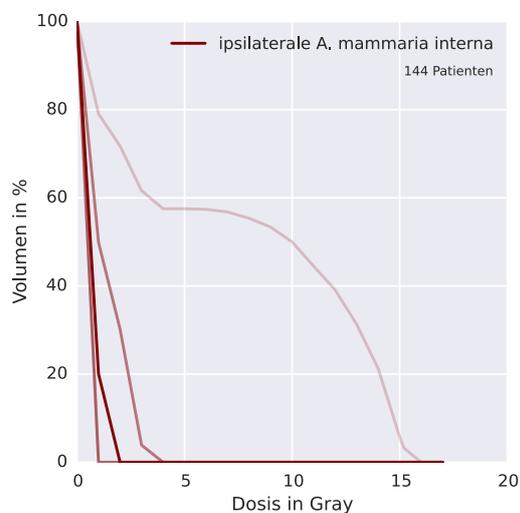


(c) Korrelation der Volumenverteilungen der kontralateralen A. mammaria interna und der ipsilateralen Lunge

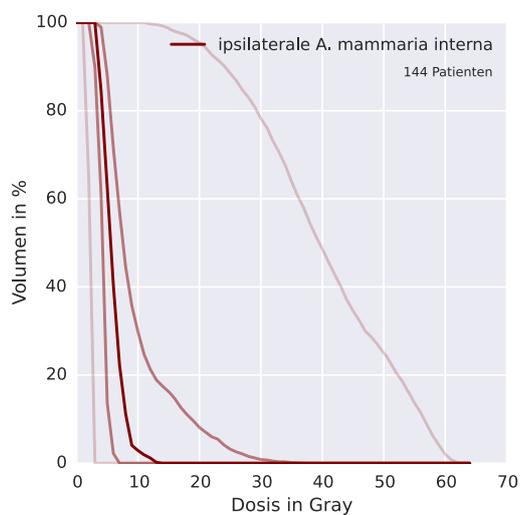
**Abbildung 5.32:** Verteilung des Volumens der kontralateralen A. mammaria interna als Histogramm in Abbildung 5.32a. Die Anzahl der Patienten, der Mittelwert und die Breite der Verteilung sind in der Abbildung angemerkt. Mit diesen statistischen Werten wurde eine Normalverteilung eingezeichnet und die Test-Statistik des Shapiro-Wilk-Tests angegeben. Darunter sind Korrelationen von Volumenverteilungen gezeigt. Links in der Abbildung 5.32b wurde die Volumenverteilung der kontralateralen A. mammaria interna der des PTV gegenübergestellt, die Ergebnisse des Korrelationstests nach Pearson wurden angegeben. Die zugrundeliegenden Volumenverteilungen mit angepasster Normalverteilung sind an den Seiten zusätzlich gezeichnet. Rechts in Abbildung 5.32c wurde der Volumenverteilung der kontralateralen A. mammaria interna die der ipsilateralen Lunge gegenübergestellt.



(a) DVH der kontralateralen A. mammaria interna für alle 144 Patienten - Ganzbrustbestrahlung

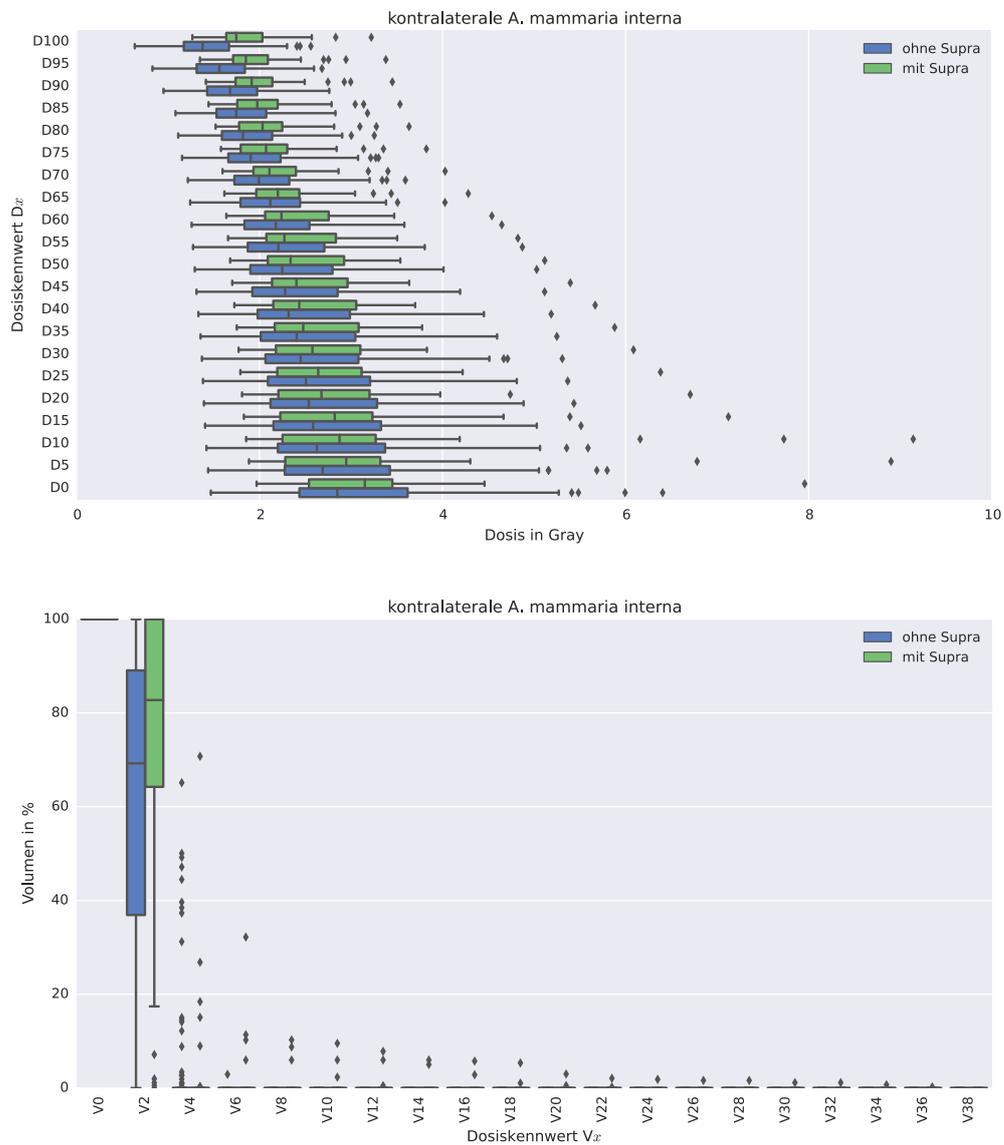


(b) DVH der kontralateralen A. mammaria interna für alle 144 Patienten - Boostbestrahlung



(c) DVH der kontralateralen A. mammaria interna für alle 144 Patienten - Summenplan

**Abbildung 5.33:** Dosis-Volumen-Histogramme der kontralateralen A. mammaria interna aller 144 Patienten für die Ganzbrust- und Boostbestrahlung sowie den Summenplan. Zusehen sind jeweils die Verläufe der Minima, der 25%-, 50%- und 75%-Quartile sowie der Maxima.



**Abbildung 5.34:** Das Dosis-Volumen-Histogramm der kontralateralen A. mammaria interna für den Summenplan in der Boxplotdarstellung. Es wurde die Gruppe der Patienten ohne Bestrahlung der Supra der Gruppe mit Supra-Bestrahlung gegenübergestellt. Zur besseren Darstellbarkeit wurde in der oberen Abbildung der dargestellte Dosisbereich auf 10 Gy beschränkt. Dadurch konnten zwei Ausreißer bei der D5 und drei Ausreißer bei der D0 nicht dargestellt werden.



# Kapitel 6

## Zusammenfassung und Diskussion

### 6.1 Systematik

Das zu untersuchende Patientenkollektiv dieser Arbeit besteht aus 144 weiblichen Patienten, die im Jahre 2012 an der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universitätsmedizin Rostock nach brusterhaltender Operation bei einem Mammakarzinom bestrahlt wurden. Die zu untersuchende Bestrahlungstechnik ist eine konventionelle 3D-konformale Tangentenbestrahlung der Ganzbrust mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 50,4 Gy. Zusätzlich wurde das ehemalige Tumorbett inklusive Sicherheitssaum mit einer Boostbestrahlung von insgesamt 16,0 Gy aufgesättigt. 33 der 144 Patienten erhielten zusätzlich eine Bestrahlung der infra- und supraklavikulären Lymphabflussgebiete. Ziel dieser Arbeit war es, die Dosisexposition der parasternalen sowie der axillären Lymphabflussgebiete zu bestimmen. Die axillären Lymphabflussgebiete wurden nach [Ber55] in drei Axilla-Level, die in Relation zum M. pectoralis minor definiert sind, eingeteilt. Als Surrogatmarker für den parasternalen Lymphabfluss dienten die in der CT sichtbaren Aa. und Vv. mammae internae.

Die im Jahre 2012 bereits definierten Strukturen des Zielgebietes *PTV* - Planning Target Volume, der Boostregion sowie der ipsi- und kontralateralen Lunge wurden unverändert übernommen. Das Gebiet des Rückenmarks wurde bei allen Patienten verfeinert definiert und auf alle Schichten der CT ausgeweitet. Des Weiteren wurden die Axilla-Level I-III sowie die ipsi- und kontralateralen Aa. und Vv. mammae internae auf der Planungs-CT eingezeichnet. Zusätzlich wurden noch die kontralaterale Mamma sowie die Schilddrüse definiert.

Ein großer Teil dieser Arbeit beschäftigte sich mit der Fehlerabschätzung der unterschiedlichen Einzelschritte auf dem Weg von der Bestrahlungsplanung hin zu den zu untersuchenden Dosiskennwerten. Dafür wurde zuerst der Einfluss der intrapersonellen Schwankungen bei der Definition der Volumina auf der CT untersucht. Dabei ergaben sich recht ähnliche Verläufe der Dosis-Volumen-Histogramme wie in Abbildung 4.6 auf Seite 37 zu sehen. Einzig beim Axilla-Level II, dem volumenkleinsten Gebiet, ergaben sich große Schwankungen von bis zu 10% im absoluten Volumen. Der Dosiskennwert D5 schwankte sogar um 21%, während die D95 mit einer Streubreite von 1,4% stabil war. Die Varianz des Volumens lag einzig

darin begründet, ob Anteile des Axilla-Level II auf fünf CT-Schichten gesehen wurden oder noch eine sechste Schicht in die Definition der Struktur Eingang fand.

Als zweites wurde der Einfluss der Wahl des Planungs-Algorithmus untersucht. Unterschiede zwischen dem *Pencil Beam*-Algorithmus und dem *Collapsed Cone*-Algorithmus wurden für die unterschiedlichen Strukturen analysiert. Für die Berechnung der Kennwerte dieser Arbeit wurde der *Pencil Beam*-Algorithmus genutzt, da dieser auch in der klinischen Routine der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie Anwendung findet.

Im Anschluss wurde der Einfluss der Größe des Rechengrids, auf dem die Analyse der Dosismatrix erfolgt, untersucht. In der klinischen Routine wird mit einer Gitterkonstanten von 3 mm gerechnet. Grundlage dieser Arbeit war eine Gitterkonstante von einem Millimeter, die bei 123 Patienten Anwendung fand. Bei 21 Patienten war es aufgrund der durchgeführten Computertomographie lediglich möglich, mit einer Gitterkonstanten von 2 mm zu rechnen.

Um einen Fehler für die Berechnung der Dosis-Kennwerte aus der erstellten Dosismatrix des Bestrahlungsplanungssystems abschätzen zu können, wurden die Kennwerte auf zwei unabhängigen Wegen bestimmt. Erstens erfolgte die Berechnung über das Bestrahlungsplanungssystem OnCentra<sup>®</sup>, davon unabhängig konnten die Dosiswerte über ein in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie erstelltes python<sup>™</sup>-Script direkt aus den exportierten Dosismatrizen kalkuliert werden. Auch die Anpassung der Programmierung des Scripts an die Bedürfnisse dieser Auswertung ist Teil der vorliegenden Arbeit.

Eine Zusammenfassung der verschiedenen Beiträge zum Gesamtfehler ist in der Tabelle 4.7 auf Seite 49 für den statistischen Fehler und in Tabelle 4.8 auf Seite 50 für den systematischen Fehler zu sehen.

## 6.2 Ergebnisse

### 6.2.1 Vordefinierte Strukturen

Im Ergebnisteil erfolgte zunächst die Charakterisierung der Bestrahlungspläne. Die Dosisverteilungen in den bereits vordefinierten Strukturen des Zielvolumens *PTV*, der Booststruktur sowie der ipsi- und kontralateralen Lunge wurden untersucht und mit den Anforderungen der ICRU-50 an die konformalen Bestrahlungsfelder verglichen. Die Ergebnisse sind im Kapitel 5.1.1 dargestellt und werden hier nicht erneut wiederholt.

### 6.2.2 Risikoorgane

Als nächster Schritt erfolgte die Analyse der Dosisexposition der Risikoorgane. Die D<sub>95</sub> der kontralateralen Mamma lag bei 0,5 Gy ± 0,2 Gy, mit einem Minimum bei 0,1 Gy und einem

Maximum bei 0,9 Gy. Die V10 lag bei  $0,1\% \pm 0,2\%$  mit einem Minimum bei 0,0% und einem Maximum bei 1,4%.

Der für das Rückenmark als serielles Organ wichtige Kennwert der V45 lag bei allen Patienten bei 0%. Das Dosismaximum lag bei durchschnittlich  $6,0 \text{ Gy} \pm 6,9 \text{ Gy}$ , mit einem Minimalwert bei 0,9 Gy und einem Maximalwert bei 27,4 Gy.

Der wichtigste Einflussfaktor auf die Dosisexposition der Schilddrüse als drittes untersuchtes Risikoorgan mit ihrer Lage ventral des Schildknorpels ist erwartungsgemäß die Bestrahlung der supraklavikulären Lymphabflussgebiete. In der Subgruppe der Patienten ohne Supra-Bestrahlung lag die D5 bei  $4,5 \text{ Gy} \pm 12,8 \text{ Gy}$ , mit einem Minimalwert von 0,3 Gy und einem Maximalwert bei 52,3 Gy. Der hohe Maximalwert in der Subgruppe der Patienten ohne Suprabestrahlung resultiert aus einer Patientin mit Struma, bei der die Schilddrüse bis hinter das Sternum ragte und somit eine enge Lagebeziehung zur zu bestrahlenden Mamma aufwies.

In der Subgruppe der Patienten mit Supra-Bestrahlung lag die D5 bei  $50,6 \text{ Gy} \pm 1,2 \text{ Gy}$ , mit einem Minimalwert von 47,3 Gy und einem Maximalwert bei 52,9 Gy.

### 6.2.3 Lymphabflussgebiete

Die Analyse der Dosisverteilungen in den Lymphabflussgebieten, der Axilla-Level I–III sowie der parasternalen Abflusswege entlang der Aa. und Vv. mammae internae, ergaben die hier zusammengefassten Ergebnisse, die jeweils in die Patientensubgruppen mit und ohne Bestrahlung der supraklavikulären Lymphabflussgebiete unterteilt wurden. Das Zielvolumen PTV soll mindestens von der 95%-Isodose der verschriebenen Dosis von 50,4 Gy umschlossen werden, um die therapeutische Wirkung gemäß ICRU-50<sup>[ICRU93]</sup> sicherzustellen, siehe die Ausführungen dazu in Kapitel 4.2.1. Diese Forderung wird für die Lymphabflussgebiete, wie zu erwarten war, bei keinem Patienten erreicht, da diese nicht Bestandteil des Zielgebietes waren. Um bei den Lymphabflussgebieten dennoch von einer relevanten Dosisexposition sprechen zu können, wird für diese Untersuchung eine Mindestexposition von 30 Gy in mindestens 80 Volumen-% der zu untersuchenden Struktur gefordert.  $V30 \geq 80\%$ .

#### Axillärer Lymphabfluss

Für das Axilla-Level I ergaben sich folgende Kennwerte in der Analyse des Summenplanes. In der Subgruppe der Patienten ohne Supra-Bestrahlung lag die D95 bei  $10,9 \text{ Gy} \pm 11,6 \text{ Gy}$ , mit einem Minimalwert bei 1,0 Gy und einem Maximalwert bei 48,1 Gy. Die V30 lag bei  $69,0\% \pm 22,2\%$  mit einem Minimum bei 6,4% und einem Maximum bei 99,8%.

In der Subgruppe der Patienten mit Supra-Bestrahlung lag die D95 bei  $17,3 \text{ Gy} \pm 13,8 \text{ Gy}$ , mit einem Minimalwert bei 4,2 Gy und einem Maximalwert bei 48,3 Gy. Die V30 lag bei  $82,4\% \pm 12,3\%$  mit einem Minimum bei 55,5% und einem Maximum bei 100%. Eine relevante Dosisexposition - mit der oben gegebenen Definition  $V30 \geq 80\%$  - im Axilla-Level I

ergab sich nur für 44 von 111 Patienten (39,6%) ohne Supra-Bestrahlung. Wurde die Supra hingegen mitbestrahlt, erhielten 18 von 33 Patienten (54,5%) eine relevante Dosis im Axilla-Level I.

Die Suche nach einem Prädiktor, einem bereits bekannten Dosiskennwert der standardmäßig definierten Ziel- und Risikovolumina, der auf die Dosisexposition im Axilla-Level I schließen lässt, blieb erfolglos.

Zum Vergleich mit der Literatur wurde die mittlere Dosis der Ganzbrustbestrahlung ohne integrierten Boost im gesamten Patientenkollektiv berechnet. Diese ergab sich zu  $36,5 \text{ Gy} \pm 9,2 \text{ Gy}$ . In der Literatur finden sich vergleichbare Ergebnisse mit  $33,3 \text{ Gy} \pm 6,6 \text{ Gy}$ <sup>[Rez05]</sup>,  $38,6 \text{ Gy} \pm 11,0 \text{ Gy}$ <sup>[Ari01]</sup> bzw.  $43,9 \text{ Gy} \pm 7,0 \text{ Gy}$ <sup>[Agu15]</sup>.

Für das Axilla-Level II ergaben sich folgende Kennwerte in der Analyse des Summenplanes. In der Subgruppe der Patienten ohne Supra-Bestrahlung lag die D95 bei  $4,5 \text{ Gy} \pm 8,1 \text{ Gy}$ , mit einem Minimalwert bei  $0,5 \text{ Gy}$  und einem Maximalwert bei  $40,3 \text{ Gy}$ . Die V30 lag bei  $20,6\% \pm 29,4\%$  mit einem Minimum bei  $0,0\%$  und einem Maximum bei  $99,3\%$ .

In der Subgruppe der Patienten mit Supra-Bestrahlung lag die D95 bei  $23,6 \text{ Gy} \pm 16,9 \text{ Gy}$ , mit einem Minimalwert bei  $2,7 \text{ Gy}$  und einem Maximalwert bei  $46,7 \text{ Gy}$ . Die V30 lag bei  $74,5\% \pm 28,7\%$  mit einem Minimum bei  $0,0\%$  und einem Maximum bei  $100\%$ . Eine relevante Dosisexposition - mit der oben gegebenen Definition  $V30 \geq 80\%$  - im Axilla-Level II ergab sich nur für 9 von 111 Patienten (8,1%) ohne Supra-Bestrahlung. Wurde die Supra hingegen mitbestrahlt erhielten 18 von 33 Patienten (54,5%) eine relevante Dosis im Axilla-Level II.

Für das Axilla-Level II fanden sich vier signifikante Korrelationen mit einem Korrelationskoeffizienten  $|R| > 0,7$  und einem Signifikanz-Niveau von  $p < 0,05$ . Die Korrelationen bestanden jeweils zwischen der D95 der ipsilateralen Lunge und den Kennwerten D0, D5, D10 sowie V5 des Axilla-Level II. Diese vier Kennwerte liefern jedoch nur unzureichende Informationen über die therapeutische Relevanz der Dosisexposition im Lymphabflussgebiet.

Die mittlere Dosis der Ganzbrustbestrahlung ohne integrierten Boost über das gesamte Patientenkollektiv ergab sich zu  $18,6 \text{ Gy} \pm 16,8 \text{ Gy}$ . In der Literatur finden sich vergleichbare Ergebnisse, die innerhalb der Schwankungsbreite übereinstimmen, mit  $22,2 \text{ Gy} \pm 9,1 \text{ Gy}$ <sup>[Rez05]</sup>,  $20,7 \text{ Gy} \pm 14,1 \text{ Gy}$ <sup>[Ari01]</sup>. In der Studie von [Agu15] wurde eine deutlich höhere Dosisexposition von  $38,6 \text{ Gy} \pm 10,2 \text{ Gy}$  gefunden.

Für das Axilla-Level III ergaben sich folgende Kennwerte in der Analyse des Summenplanes. In der Subgruppe der Patienten ohne Supra-Bestrahlung lag die D95 bei  $1,8 \text{ Gy} \pm 3,5 \text{ Gy}$ , mit einem Minimalwert bei  $0,3 \text{ Gy}$  und einem Maximalwert bei  $28,8 \text{ Gy}$ . Die V30 lag bei  $3,5\% \pm 12,8\%$  mit einem Minimum bei  $0,0\%$  und einem Maximum bei  $94,2\%$ .

In der Subgruppe der Patienten mit Supra-Bestrahlung lag die D95 bei  $4,2 \text{ Gy} \pm 2,7 \text{ Gy}$ , mit einem Minimalwert bei  $1,8 \text{ Gy}$  und einem Maximalwert bei  $15,3 \text{ Gy}$ . Die V30 lag bei  $25,4\% \pm 18,4\%$  mit einem Minimum bei  $0,0\%$  und einem Maximum bei  $56,1\%$ . Eine relevante Dosisexposition - mit der oben gegebenen Definition  $V30 \geq 80\%$  - im Axilla-Level III ergab sich nur für 1 von 111 Patienten (0,9%) ohne Supra-Bestrahlung. In der Patientensubgruppe mit Supra-Bestrahlung wurde bei keinem Patienten eine relevante Dosis im Axilla-Level III erreicht. Auch hier ließ sich kein Prädiktor finden.

Die mittlere Dosis der Ganzbrustbestrahlung ohne integrierten Boost über das gesamte Patientenkollektiv ergab sich zu  $7,0 \text{ Gy} \pm 9,5 \text{ Gy}$ . In der Literatur finden sich vergleichbare Ergebnisse mit  $15,6 \text{ Gy} \pm 10,1 \text{ Gy}$ <sup>[Rez05]</sup>. Wie auch beim Axilla-Level II findet [Agu15] eine höhere Dosisexposition von durchschnittlich  $19,5 \text{ Gy} \pm 11,9 \text{ Gy}$ , die jedoch mit der hohen Schwankungsbreite in keinem Widerspruch mit dieser Arbeit steht.

### Parasternaler Lymphabfluss

Für die ipsilaterale A. mammaria interna ergaben sich folgende Kennwerte in der Analyse des Summenplanes. In der Subgruppe der Patienten ohne Supra-Bestrahlung lag die D95 bei  $3,7 \text{ Gy} \pm 1,8 \text{ Gy}$  mit einem Minimalwert bei  $1,6 \text{ Gy}$  und einem Maximalwert bei  $17,0 \text{ Gy}$ . Die V30 lag bei  $4,1\% \pm 11,4\%$  mit einem Minimum bei  $0,0\%$  und einem Maximum bei  $74,8\%$ .

In der Subgruppe der Patienten mit Supra-Bestrahlung lag die D95 bei  $4,6 \text{ Gy} \pm 3,1 \text{ Gy}$  mit einem Minimalwert bei  $1,7 \text{ Gy}$  und einem Maximalwert bei  $20,3 \text{ Gy}$ . Die V30 lag bei  $5,9\% \pm 15,2\%$  mit einem Minimum bei  $0,0\%$  und einem Maximum bei  $78,3\%$ .

Die mittlere Dosis der Ganzbrustbestrahlung ohne integrierten Boost über das gesamte Patientenkollektiv ergab sich zu  $7,4 \text{ Gy} \pm 6,1 \text{ Gy}$ .

Für die kontralaterale A. mammaria interna ergaben sich folgende Kennwerte in der Analyse des Summenplanes. In der Subgruppe der Patienten ohne Supra-Bestrahlung lag die D95 bei  $1,6 \text{ Gy} \pm 0,4 \text{ Gy}$  mit einem Minimalwert bei  $0,8 \text{ Gy}$  und einem Maximalwert bei  $2,7 \text{ Gy}$ . Die V30 lag bei allen Patienten bei  $0\%$ .

In der Subgruppe der Patienten mit Supra-Bestrahlung lag die D95 bei  $2,0 \text{ Gy} \pm 0,4 \text{ Gy}$  mit einem Minimalwert bei  $1,4 \text{ Gy}$  und einem Maximalwert bei  $3,4 \text{ Gy}$ . Die V30 lag bei allen Patienten bei  $0\%$ .

Die mittlere Dosis der Ganzbrustbestrahlung ohne integrierten Boost über das gesamte Patientenkollektiv ergab sich zu  $2,0 \text{ Gy} \pm 0,6 \text{ Gy}$ .

Eine relevante Dosisexposition - mit der oben gegebenen Definition  $V30 \geq 80\%$  - wurde bei keinem Patienten erreicht. Auch für das Ausmaß der Dosisexposition fand sich kein prädiktiver Dosiskennwert der bekannten Standardvolumina.

## 6.3 Ausblick

Ziel dieser Arbeit war es, die in die axillären und parasternalen Lymphabflussgebiete deponierte Dosis bei 3D-konformaler Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation zu bestimmen. Tumore im äußeren oberen und unteren Quadranten, die zusammen  $60\%$  aller Tumoren ausmachen, metastasieren nur in  $8\text{--}19\%$  in die parasternalen Lymphabflusswege laut [Bor98, Bor99]; die inneren Quadranten bereits zu  $21\text{--}31\%$ . Die parasternalen Abflusswege erhielten in keinem der betrachteten Fälle eine *relevante* therapeutische Dosis von  $30 \text{ Gy}$  in mindestens  $80\%$  der jeweiligen Struktur. Der weitaus häufigere Metastasierungsweg über

die axillären Lymphabflussgebiete erhielt diese relevante Dosis jedoch in einem durchaus beachtenswerten Ausmaß. Ohne Bestrahlung der supraklavikulären Lymphabflussgebiete erhielten 33% der Patienten eine relevante Dosis im Axilla-Level I sowie 8% im Axilla-Level II. Wird die Supra mitbestrahlt erhielten 50% der Patienten eine relevante Dosis sowohl im Axilla-Level I als auch im Axilla-Level II. Das Axilla-Level III erhielt jedoch in keinem Fall eine Dosis von 30 Gy in mehr als 80% des Volumens.

Das Axilla-Level I und das Axilla-Level II sind ebenfalls von besonderer Bedeutung, da hier zu ca. 99% der Wächterlymphknoten zu finden ist - unabhängig von der Lokalisation des Primärtumors innerhalb der Brustdrüse, wie in Abschnitt 2.3 auf Seite 4 beschrieben.

Bei der Untersuchung der Korrelationen zwischen Kennwerten der standardmäßig konturierten Strukturen und der Lymphabflussgebiete ergaben sich keine Hinweise auf Prädiktoren, die die relevante therapeutische Dosis in den Lymphstrukturen aus bekannten Kennwerten vorhersagen lassen. Auch [Ree05] stellte fest, dass für eine Abschätzung der Dosis, die Axilla-Level explizit konturiert werden müssen.

[Agu15] konnte eine Korrelation zwischen dem Brustvolumen und der Dosis in den axillären Lymphabflussgebieten feststellen. Auch [Par15] fand eine Korrelation zwischen dem PTV-Volumen respektive dem Body-Mass-Index des Patienten und der Dosis im Axilla-Level II. Die Korrelation mit dem Brustvolumen konnte in dieser Studie nicht repliziert werden. Ebenso kommen beide Studien jedoch zu dem Schluss, dass eine therapeutische Dosis in den Axilla-Leveln nicht erreicht wird. Eine insuffiziente Dosis-Abdeckung der Axilla-Level I–II zeigte auch [Ari01] und [McC02].

Eine Vielzahl der Patienten erhielten somit eine Dosisexposition der axillären Lymphabflussgebiete, die für das jeweilige Outcome durchaus eine Rolle spielen können. Daher sollte z. B. der Umstieg auf eine intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) mit Vorsicht gewählt werden, da hierbei die Lymphabflüsse eine deutlich geringere Dosis erhalten, wie dies bereits [Lee16] und [Kat13] beschrieben haben. Positiv dabei ist jedoch eine Senkung des Lymphödem-Risikos des ipsilateralen Armes bei niedriger Dosisexposition insbesondere der Axilla-Level I und II.<sup>[Gro18]</sup>

Die Relevanz einer therapeutischen Dosis in den axillären Lymphabflussgebieten konnte [Sav17] belegen, deren 8-Jahres-Ergebnisse gezeigt haben, dass eine Bestrahlung eines befallenen Sentinel-Lymphknotens der operativen Therapie nicht unterlegen ist.

Bei einem Umstieg auf neue Techniken sollte die Dosisexposition der Lymphabflusswege genau beobachtet werden und auf einen eventuellen Anstieg der Rezidivrate auch im Lichte dieser Ergebnisse geachtet werden. Ebenso weist [Zha15] in der Zusammenfassung auf die besondere Achtsamkeit hin, wenn bei positivem Sentinel-Lymphknoten auf die Axilladisektion nach brusterhaltender Operation verzichtet wird.<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup>For centers using s-IMRT technique, caution should be exercised when selecting to omit axillary lymph node dissection for patients with breast conserving surgery and limited positive SLNs.<sup>[Zha15]</sup>

# Anhang A

## Tabellarische Dosiskennwerte

PTV		
	Ganzbrust-Plan	Summen-Plan
D90	48,1 Gy $\pm$ 0,81 Gy [44,8 Gy; 49,7 Gy]	49,2 Gy $\pm$ 0,73 Gy [45,7 Gy; 51,0 Gy]
D95	46,5 Gy $\pm$ 1,46 Gy [41,1 Gy; 49,3 Gy]	47,8 Gy $\pm$ 1,24 Gy [41,8 Gy; 50,3 Gy]
D99	41,1 Gy $\pm$ 2,68 Gy [30,8 Gy; 46,3 Gy]	42,6 Gy $\pm$ 2,69 Gy [31,2 Gy; 48,2 Gy]
V47,88	91,5% $\pm$ 3,60% [78,3%; 98,1%]	94,8% $\pm$ 2,58% [83,1%; 99,3%]
V50,4	43,2% $\pm$ 13,2% [16,0%; 79,0%]	75,6% $\pm$ 7,93% [55,0%; 94,3%]

**Tabelle A.1:** Angegeben sind für das PTV und die genannten Dosiskennwerte der statistische Mittelwert  $\pm$  die Streubreite. In der Zeile darunter werden die Extrema gezeigt [Minimum; Maximum]

PTV ohne Supra

	Ganzbrust-Plan	Summen-Plan
D90	47,7 Gy $\pm$ 1,04 Gy [44,9 Gy; 49,2 Gy]	49,0 Gy $\pm$ 0,94 Gy [46,0 Gy; 50,6 Gy]
D95	45,8 Gy $\pm$ 1,85 Gy [41,1 Gy; 48,4 Gy]	47,4 Gy $\pm$ 1,60 Gy [42,0 Gy; 49,6 Gy]
D99	40,1 Gy $\pm$ 3,90 Gy [29,4 Gy; 45,6 Gy]	41,6 Gy $\pm$ 3,98 Gy [29,8 Gy; 47,2 Gy]
V47,88	89,9% $\pm$ 4,28% [77,4%; 96,5%]	94,1% $\pm$ 3,14% [83,3%; 98,7%]
V50,4	43,0% $\pm$ 14,4% [15,5%; 72,8%]	76,0% $\pm$ 8,29% [57,6%; 91,0%]

**Table A.2:** Angegeben sind für das PTV ohne Supra und die genannten Dosiskennwerte der statistische Mittelwert  $\pm$  die Streubreite. In der Zeile darunter werden die Extrema gezeigt [Minimum; Maximum]

Boost

	Boost-Plan	Summen-Plan
D90	15,5 Gy $\pm$ 0,28 Gy [14,1 Gy; 16,1 Gy]	65,1 Gy $\pm$ 0,70 Gy [61,1 Gy; 67,6 Gy]
D95	15,3 Gy $\pm$ 0,39 Gy [12,7 Gy; 15,9 Gy]	64,6 Gy $\pm$ 0,97 Gy [58,2 Gy; 67,0 Gy]
D99	14,7 Gy $\pm$ 0,80 Gy [9,77 Gy; 15,6 Gy]	63,3 Gy $\pm$ 2,26 Gy [50,5 Gy; 66,0 Gy]
V15,2	96,0% $\pm$ 4,41% [74,5%; 100,0%]	100,0% $\pm$ 0,05% [99,4%; 100,0%]
V16	58,8% $\pm$ 19,3% [2,64%; 92,7%]	100,0% $\pm$ 0,05% [99,4%; 100,0%]
V63,08	0,00% $\pm$ 0,00% [0,00%; 0,00%]	99,1% $\pm$ 2,19% [83,8%; 100,0%]
V66,4	0,00% $\pm$ 0,00% [0,00%; 0,00%]	43,6% $\pm$ 23,3% [0,77%; 97,9%]

**Table A.3:** Angegeben sind für den Boost und die genannten Dosiskennwerte der statistische Mittelwert  $\pm$  die Streubreite. In der Zeile darunter werden die Extrema gezeigt [Minimum; Maximum]

<b>ipsilaterale Lunge</b>		
	<b>Ganzbrust-Plan</b>	<b>Summen-Plan</b>
D95	0,81 Gy ± 0,26 Gy [0,28 Gy; 1,52 Gy]	0,92 Gy ± 0,33 Gy [0,34 Gy; 2,26 Gy]
V1	84,1% ± 12,5% [45,9%; 100,0%]	90,5% ± 8,53% [61,8%; 100,0%]
V10	12,4% ± 5,91% [1,62%; 30,2%]	13,8% ± 6,28% [2,43%; 36,7%]
V20	9,92% ± 5,27% [0,75%; 24,5%]	10,3% ± 5,30% [0,90%; 24,6%]
<b>kontralaterale Lunge</b>		
	<b>Ganzbrust-Plan</b>	<b>Summen-Plan</b>
D95	0,31 Gy ± 0,13 Gy [0,08 Gy; 0,73 Gy]	0,39 Gy ± 0,15 Gy [0,11 Gy; 0,88 Gy]
V1	20,2% ± 11,2% [1,43%; 53,9%]	43,2% ± 15,5% [6,61%; 90,2%]
V10	0,04% ± 0,48% [0,00%; 5,74%]	0,04% ± 0,52% [0,00%; 6,22%]
V20	0,03% ± 0,41% [0,00%; 4,87%]	0,04% ± 0,42% [0,00%; 5,05%]

**Table A.4:** Angegeben sind für die Lungen und die genannten Dosiskennwerte der statistische Mittelwert ± die Streubreite. In der Zeile darunter werden die Extrema gezeigt [Minimum; Maximum]

<b>kontralaterale Mamma</b>		
	<b>Ganzbrust-Plan</b>	<b>Summen-Plan</b>
D5	2,02 Gy $\pm$ 0,67 Gy [0,95 Gy; 5,21 Gy]	2,50 Gy $\pm$ 0,93 Gy [1,07 Gy; 6,58 Gy]
D50	0,88 Gy $\pm$ 0,25 Gy [0,28 Gy; 1,76 Gy]	1,09 Gy $\pm$ 0,32 Gy [0,32 Gy; 2,07 Gy]
D95	0,36 Gy $\pm$ 0,19 Gy [0,06 Gy; 0,80 Gy]	0,45 Gy $\pm$ 0,21 Gy [0,08 Gy; 0,94 Gy]
D99	0,28 Gy $\pm$ 0,15 Gy [0,04 Gy; 0,72 Gy]	0,34 Gy $\pm$ 0,16 Gy [0,06 Gy; 0,82 Gy]
V1	41,9% $\pm$ 16,8% [2,84%; 82,3%]	57,7% $\pm$ 18,7% [7,63%; 93,0%]
V10	0,04% $\pm$ 0,17% [0,00%; 1,39%]	0,06% $\pm$ 0,20% [0,00%; 1,40%]
V20	0,02% $\pm$ 0,07% [0,00%; 0,64%]	0,02% $\pm$ 0,08% [0,00%; 0,65%]

**Table A.5:** Angegeben sind für die kontralaterale Mamma und die genannten Dosiskennwerte der statistische Mittelwert  $\pm$  die Streubreite. In der Zeile darunter werden die Extrema gezeigt [Minimum; Maximum]

## Rückenmark

### alle 144 Patienten

	Ganzbrust-Plan	Summen-Plan
V1	864 cm <sup>3</sup> ± 1220 cm <sup>3</sup> [0,00 cm <sup>3</sup> ; 3850 cm <sup>3</sup> ]	1770 cm <sup>3</sup> ± 1120 cm <sup>3</sup> [0,00 cm <sup>3</sup> ; 4440 cm <sup>3</sup> ]
V5	54,3 cm <sup>3</sup> ± 102 cm <sup>3</sup> [0,00 cm <sup>3</sup> ; 423 cm <sup>3</sup> ]	56,0 cm <sup>3</sup> ± 105 cm <sup>3</sup> [0,00 cm <sup>3</sup> ; 429 cm <sup>3</sup> ]
V10	8,27 cm <sup>3</sup> ± 20,9 cm <sup>3</sup> [0,00 cm <sup>3</sup> ; 113 cm <sup>3</sup> ]	8,44 cm <sup>3</sup> ± 21,3 cm <sup>3</sup> [0,00 cm <sup>3</sup> ; 114 cm <sup>3</sup> ]
V45	0,00 cm <sup>3</sup> ± 0,00 cm <sup>3</sup> [0,00 cm <sup>3</sup> ; 0,00 cm <sup>3</sup> ]	0,00 cm <sup>3</sup> ± 0,00 cm <sup>3</sup> [0,00 cm <sup>3</sup> ; 0,00 cm <sup>3</sup> ]
Maximum	5,17 Gy ± 7,28 Gy [0,71 Gy; 27,4 Gy]	5,99 Gy ± 6,86 Gy [0,93 Gy; 27,4 Gy]

### 111 Patienten ohne Supra-Bestrahlung

	Ganzbrust-Plan	Summen-Plan
V1	322 cm <sup>3</sup> ± 735 cm <sup>3</sup> [0,00 cm <sup>3</sup> ; 3620 cm <sup>3</sup> ]	1300 cm <sup>3</sup> ± 754 cm <sup>3</sup> [0,00 cm <sup>3</sup> ; 4440 cm <sup>3</sup> ]
V5	12,6 cm <sup>3</sup> ± 55,0 cm <sup>3</sup> [0,00 cm <sup>3</sup> ; 355 cm <sup>3</sup> ]	13,1 cm <sup>3</sup> ± 56,9 cm <sup>3</sup> [0,00 cm <sup>3</sup> ; 376 cm <sup>3</sup> ]
V10	1,70 cm <sup>3</sup> ± 10,3 cm <sup>3</sup> [0,00 cm <sup>3</sup> ; 83,6 cm <sup>3</sup> ]	1,72 cm <sup>3</sup> ± 10,3 cm <sup>3</sup> [0,00 cm <sup>3</sup> ; 84,0 cm <sup>3</sup> ]
V45	0,00 cm <sup>3</sup> ± 0,00 cm <sup>3</sup> [0,00 cm <sup>3</sup> ; 0,00 cm <sup>3</sup> ]	0,00 cm <sup>3</sup> ± 0,00 cm <sup>3</sup> [0,00 cm <sup>3</sup> ; 0,00 cm <sup>3</sup> ]
Maximum	1,97 Gy ± 4,12 Gy [0,71 Gy; 27,4 Gy]	3,02 Gy ± 3,94 Gy [0,93 Gy; 27,4 Gy]

### 33 Patienten mit Supra-Bestrahlung

	Ganzbrust-Plan	Summen-Plan
V1	2690 cm <sup>3</sup> ± 596 cm <sup>3</sup> [1390 cm <sup>3</sup> ; 3850 cm <sup>3</sup> ]	3350 cm <sup>3</sup> ± 605 cm <sup>3</sup> [1940 cm <sup>3</sup> ; 4270 cm <sup>3</sup> ]
V5	195 cm <sup>3</sup> ± 96,6 cm <sup>3</sup> [0,00 cm <sup>3</sup> ; 423 cm <sup>3</sup> ]	201 cm <sup>3</sup> ± 102 cm <sup>3</sup> [0,00 cm <sup>3</sup> ; 429 cm <sup>3</sup> ]
V10	30,4 cm <sup>3</sup> ± 30,2 cm <sup>3</sup> [0,00 cm <sup>3</sup> ; 113 cm <sup>3</sup> ]	31,0 cm <sup>3</sup> ± 30,8 cm <sup>3</sup> [0,00 cm <sup>3</sup> ; 114 cm <sup>3</sup> ]
V45	0,00 cm <sup>3</sup> ± 0,00 cm <sup>3</sup> [0,00 cm <sup>3</sup> ; 0,00 cm <sup>3</sup> ]	0,00 cm <sup>3</sup> ± 0,00 cm <sup>3</sup> [0,00 cm <sup>3</sup> ; 0,00 cm <sup>3</sup> ]
Maximum	15,9 Gy ± 4,91 Gy [4,66 Gy; 26,4 Gy]	16,0 Gy ± 4,91 Gy [4,67 Gy; 26,5 Gy]

**Tabelle A.6:** Angegeben sind für das Rückenmark und die genannten Dosiskennwerte der statistische Mittelwert ± die Streubreite. In der Zeile darunter werden die Extrema gezeigt [Minimum; Maximum]

**Schilddrüse**

**alle 144 Patienten**

	<b>Ganzbrust-Plan</b>	<b>Summen-Plan</b>
D5	15,0 Gy $\pm$ 22,4 Gy [0,30 Gy; 52,8 Gy]	15,0 Gy $\pm$ 22,4 Gy [0,33 Gy; 52,9 Gy]
D50	5,81 Gy $\pm$ 12,0 Gy [0,24 Gy; 46,8 Gy]	5,86 Gy $\pm$ 12,0 Gy [0,26 Gy; 46,8 Gy]
D95	0,94 Gy $\pm$ 1,07 Gy [0,00 Gy; 6,99 Gy]	0,98 Gy $\pm$ 1,07 Gy [0,00 Gy; 7,01 Gy]
Maximum	15,4 Gy $\pm$ 22,8 Gy [0,32 Gy; 53,4 Gy]	15,5 Gy $\pm$ 22,8 Gy [0,35 Gy; 53,4 Gy]

**111 Patienten ohne Supra-Bestahlung**

	<b>Ganzbrust-Plan</b>	<b>Summen-Plan</b>
D5	4,43 Gy $\pm$ 12,8 Gy [0,30 Gy; 52,3 Gy]	4,49 Gy $\pm$ 12,8 Gy [0,33 Gy; 52,3 Gy]
D50	2,41 Gy $\pm$ 8,04 Gy [0,24 Gy; 46,8 Gy]	2,45 Gy $\pm$ 8,04 Gy [0,26 Gy; 46,8 Gy]
D95	0,55 Gy $\pm$ 0,63 Gy [0,00 Gy; 4,53 Gy]	0,58 Gy $\pm$ 0,63 Gy [0,00 Gy; 4,59 Gy]
Maximum	4,63 Gy $\pm$ 13,0 Gy [0,32 Gy; 53,1 Gy]	4,70 Gy $\pm$ 13,0 Gy [0,35 Gy; 53,2 Gy]

**33 Patienten mit Supra-Bestrahlung**

	<b>Ganzbrust-Plan</b>	<b>Summen-Plan</b>
D5	50,5 Gy $\pm$ 1,18 Gy [47,3 Gy; 52,8 Gy]	50,6 Gy $\pm$ 1,18 Gy [47,3 Gy; 52,9 Gy]
D50	17,3 Gy $\pm$ 15,5 Gy [2,24 Gy; 45,2 Gy]	17,3 Gy $\pm$ 15,5 Gy [2,27 Gy; 45,3 Gy]
D95	2,27 Gy $\pm$ 1,17 Gy [0,00 Gy; 6,99 Gy]	2,30 Gy $\pm$ 1,18 Gy [0,00 Gy; 7,01 Gy]
Maximum	51,7 Gy $\pm$ 0,94 Gy [49,1 Gy; 53,4 Gy]	51,7 Gy $\pm$ 0,94 Gy [49,1 Gy; 53,4 Gy]

**Tabelle A.7:** Angegeben sind für die Schilddrüse und die genannten Dosiskennwerte der statistische Mittelwert  $\pm$  die Streubreite. In der Zeile darunter werden die Extrema gezeigt [Minimum; Maximum]

**Axilla-Level I**

**alle 144 Patienten**

	<b>Ganzbrust-Plan</b>	<b>Boost-Plan</b>	<b>Summen-Plan</b>
Mittelwert	36,5 Gy ± 9,18 Gy [7,04 Gy; 49,4 Gy]	2,90 Gy ± 2,40 Gy [0,05 Gy; 11,5 Gy]	39,4 Gy ± 10,00 Gy [7,21 Gy; 55,3 Gy]
D5	50,2 Gy ± 1,73 Gy [34,2 Gy; 52,8 Gy]	8,72 Gy ± 5,31 Gy [0,14 Gy; 16,8 Gy]	57,8 Gy ± 5,87 Gy [34,5 Gy; 68,0 Gy]
D95	10,7 Gy ± 12,1 Gy [0,94 Gy; 48,2 Gy]	0,22 Gy ± 0,34 Gy [0,02 Gy; 2,64 Gy]	12,4 Gy ± 12,5 Gy [1,04 Gy; 48,3 Gy]
V20	76,9% ± 19,8% [9,61%; 100,0%]	0,00% ± 0,00% [0,00%; 0,00%]	78,0% ± 19,7% [9,72%; 100,0%]
V30	71,0% ± 21,3% [6,32%; 100,0%]	0,00% ± 0,00% [0,00%; 0,00%]	72,1% ± 21,2% [6,42%; 100,0%]

**111 Patienten ohne Supra-Bestrahlung**

	<b>Ganzbrust-Plan</b>	<b>Boost-Plan</b>	<b>Summen-Plan</b>
Mittelwert	35,2 Gy ± 9,72 Gy [7,04 Gy; 49,1 Gy]	3,14 Gy ± 2,50 Gy [0,05 Gy; 11,5 Gy]	38,3 Gy ± 10,8 Gy [7,21 Gy; 55,3 Gy]
D5	50,0 Gy ± 1,88 Gy [34,2 Gy; 52,8 Gy]	9,15 Gy ± 5,26 Gy [0,14 Gy; 16,8 Gy]	58,0 Gy ± 6,03 Gy [34,5 Gy; 68,0 Gy]
D95	9,23 Gy ± 11,0 Gy [0,94 Gy; 47,1 Gy]	0,24 Gy ± 0,37 Gy [0,02 Gy; 2,64 Gy]	10,9 Gy ± 11,6 Gy [1,04 Gy; 48,1 Gy]
V20	74,0% ± 20,9% [9,61%; 100,0%]	0,00% ± 0,00% [0,00%; 0,00%]	75,1% ± 20,9% [9,72%; 100,0%]
V30	67,8% ± 22,3% [6,32%; 99,8%]	0,00% ± 0,00% [0,00%; 0,00%]	69,0% ± 22,2% [6,42%; 99,8%]

**33 Patienten mit Supra-Bestrahlung**

	<b>Ganzbrust-Plan</b>	<b>Boost-Plan</b>	<b>Summen-Plan</b>
Mittelwert	40,9 Gy ± 5,03 Gy [30,3 Gy; 49,4 Gy]	2,08 Gy ± 1,80 Gy [0,08 Gy; 7,02 Gy]	43,0 Gy ± 5,34 Gy [31,2 Gy; 53,6 Gy]
D5	50,6 Gy ± 0,93 Gy [48,5 Gy; 52,6 Gy]	7,30 Gy ± 5,26 Gy [0,14 Gy; 16,2 Gy]	57,0 Gy ± 5,20 Gy [48,8 Gy; 66,3 Gy]
D95	15,7 Gy ± 14,2 Gy [2,83 Gy; 48,2 Gy]	0,15 Gy ± 0,20 Gy [0,04 Gy; 1,23 Gy]	17,3 Gy ± 13,8 Gy [4,16 Gy; 48,3 Gy]
V20	87,0% ± 10,2% [64,1%; 100,0%]	0,00% ± 0,00% [0,00%; 0,00%]	87,6% ± 10,00% [64,5%; 100,0%]
V30	81,7% ± 12,4% [55,0%; 100,0%]	0,00% ± 0,00% [0,00%; 0,00%]	82,4% ± 12,3% [55,5%; 100,0%]

**Tabelle A.8:** Angegeben sind für das Axilla-Level I und die genannten Dosiskennwerte der statistische Mittelwert ± die Streubreite. In der Zeile darunter werden die Extrema gezeigt [Minimum; Maximum]

**Axilla-Level II**

**alle 144 Patienten**

	<b>Ganzbrust-Plan</b>	<b>Boost-Plan</b>	<b>Summen-Plan</b>
Mittelwert	18,6 Gy ± 16,8 Gy [0,67 Gy; 49,3 Gy]	0,21 Gy ± 0,53 Gy [0,02 Gy; 5,12 Gy]	18,9 Gy ± 16,8 Gy [0,77 Gy; 49,5 Gy]
D5	30,8 Gy ± 19,7 Gy [1,10 Gy; 52,0 Gy]	0,40 Gy ± 1,25 Gy [0,03 Gy; 12,6 Gy]	31,2 Gy ± 19,9 Gy [1,23 Gy; 60,9 Gy]
D95	8,77 Gy ± 13,4 Gy [0,39 Gy; 46,6 Gy]	0,11 Gy ± 0,14 Gy [0,02 Gy; 1,49 Gy]	8,90 Gy ± 13,4 Gy [0,47 Gy; 46,7 Gy]
V20	39,1% ± 39,1% [0,00%; 100,0%]	0,00% ± 0,00% [0,00%; 0,00%]	39,2% ± 39,1% [0,00%; 100,0%]
V30	32,8% ± 36,9% [0,00%; 100,0%]	0,00% ± 0,00% [0,00%; 0,00%]	33,0% ± 37,0% [0,00%; 100,0%]

**111 Patienten ohne Supra-Bestrahlung**

	<b>Ganzbrust-Plan</b>	<b>Boost-Plan</b>	<b>Summen-Plan</b>
Mittelwert	13,0 Gy ± 13,6 Gy [0,67 Gy; 47,6 Gy]	0,23 Gy ± 0,58 Gy [0,02 Gy; 5,12 Gy]	13,2 Gy ± 13,8 Gy [0,77 Gy; 47,8 Gy]
D5	25,9 Gy ± 19,5 Gy [1,10 Gy; 50,9 Gy]	0,43 Gy ± 1,35 Gy [0,03 Gy; 12,6 Gy]	26,3 Gy ± 19,8 Gy [1,23 Gy; 60,9 Gy]
D95	4,39 Gy ± 8,06 Gy [0,39 Gy; 40,2 Gy]	0,11 Gy ± 0,16 Gy [0,02 Gy; 1,49 Gy]	4,51 Gy ± 8,09 Gy [0,47 Gy; 40,3 Gy]
V20	26,1% ± 32,8% [0,00%; 100,0%]	0,00% ± 0,00% [0,00%; 0,00%]	26,2% ± 32,9% [0,00%; 100,0%]
V30	20,4% ± 29,2% [0,00%; 99,3%]	0,00% ± 0,00% [0,00%; 0,00%]	20,6% ± 29,4% [0,00%; 99,3%]

**33 Patienten mit Supra-Bestrahlung**

	<b>Ganzbrust-Plan</b>	<b>Boost-Plan</b>	<b>Summen-Plan</b>
Mittelwert	37,8 Gy ± 11,2 Gy [4,45 Gy; 49,3 Gy]	0,15 Gy ± 0,27 Gy [0,03 Gy; 1,58 Gy]	37,9 Gy ± 11,2 Gy [4,56 Gy; 49,5 Gy]
D5	47,4 Gy ± 7,64 Gy [7,86 Gy; 52,0 Gy]	0,31 Gy ± 0,78 Gy [0,04 Gy; 4,36 Gy]	47,6 Gy ± 7,69 Gy [7,99 Gy; 53,0 Gy]
D95	23,5 Gy ± 16,8 Gy [2,64 Gy; 46,6 Gy]	0,08 Gy ± 0,05 Gy [0,02 Gy; 0,29 Gy]	23,6 Gy ± 16,9 Gy [2,73 Gy; 46,7 Gy]
V20	82,9% ± 23,9% [0,00%; 100,0%]	0,00% ± 0,00% [0,00%; 0,00%]	82,9% ± 23,9% [0,00%; 100,0%]
V30	74,4% ± 28,8% [0,00%; 100,0%]	0,00% ± 0,00% [0,00%; 0,00%]	74,5% ± 28,7% [0,00%; 100,0%]

**Table A.9:** Angegeben sind für das Axilla-Level II und die genannten Dosiskennwerte der statistische Mittelwert ± die Streubreite. In der Zeile darunter werden die Extrema gezeigt [Minimum; Maximum]

**Axilla-Level III**

**alle 144 Patienten**

	<b>Ganzbrust-Plan</b>	<b>Boost-Plan</b>	<b>Summen-Plan</b>
Mittelwert	6,97 Gy ± 9,50 Gy [0,29 Gy; 46,4 Gy]	0,08 Gy ± 0,06 Gy [0,02 Gy; 0,42 Gy]	7,05 Gy ± 9,51 Gy [0,35 Gy; 46,5 Gy]
D5	16,1 Gy ± 19,7 Gy [0,41 Gy; 52,4 Gy]	0,11 Gy ± 0,16 Gy [0,02 Gy; 1,41 Gy]	16,1 Gy ± 19,7 Gy [0,48 Gy; 52,6 Gy]
D95	2,29 Gy ± 3,47 Gy [0,23 Gy; 28,7 Gy]	0,06 Gy ± 0,04 Gy [0,01 Gy; 0,22 Gy]	2,35 Gy ± 3,48 Gy [0,28 Gy; 28,8 Gy]
V20	11,5% ± 21,2% [0,00%; 100,0%]	0,00% ± 0,00% [0,00%; 0,00%]	11,5% ± 21,3% [0,00%; 100,0%]
V30	8,49% ± 16,9% [0,00%; 94,2%]	0,00% ± 0,00% [0,00%; 0,00%]	8,52% ± 17,0% [0,00%; 94,2%]

**111 Patienten ohne Supra-Bestrahlung**

	<b>Ganzbrust-Plan</b>	<b>Boost-Plan</b>	<b>Summen-Plan</b>
Mittelwert	3,81 Gy ± 6,95 Gy [0,29 Gy; 46,4 Gy]	0,08 Gy ± 0,07 Gy [0,02 Gy; 0,42 Gy]	3,90 Gy ± 6,97 Gy [0,35 Gy; 46,5 Gy]
D5	8,35 Gy ± 13,6 Gy [0,41 Gy; 51,3 Gy]	0,12 Gy ± 0,17 Gy [0,02 Gy; 1,41 Gy]	8,46 Gy ± 13,7 Gy [0,48 Gy; 51,4 Gy]
D95	1,74 Gy ± 3,48 Gy [0,23 Gy; 28,7 Gy]	0,06 Gy ± 0,04 Gy [0,01 Gy; 0,22 Gy]	1,80 Gy ± 3,50 Gy [0,28 Gy; 28,8 Gy]
V20	5,19% ± 16,3% [0,00%; 100,0%]	0,00% ± 0,00% [0,00%; 0,00%]	5,22% ± 16,3% [0,00%; 100,0%]
V30	3,48% ± 12,7% [0,00%; 94,2%]	0,00% ± 0,00% [0,00%; 0,00%]	3,51% ± 12,8% [0,00%; 94,2%]

**33 Patienten mit Supra-Bestrahlung**

	<b>Ganzbrust-Plan</b>	<b>Boost-Plan</b>	<b>Summen-Plan</b>
Mittelwert	17,6 Gy ± 9,23 Gy [2,21 Gy; 32,7 Gy]	0,07 Gy ± 0,04 Gy [0,02 Gy; 0,23 Gy]	17,7 Gy ± 9,24 Gy [2,29 Gy; 32,7 Gy]
D5	41,9 Gy ± 13,9 Gy [3,09 Gy; 52,4 Gy]	0,09 Gy ± 0,05 Gy [0,03 Gy; 0,32 Gy]	42,0 Gy ± 13,9 Gy [3,18 Gy; 52,6 Gy]
D95	4,11 Gy ± 2,69 Gy [1,78 Gy; 15,2 Gy]	0,05 Gy ± 0,03 Gy [0,02 Gy; 0,17 Gy]	4,17 Gy ± 2,70 Gy [1,84 Gy; 15,3 Gy]
V20	32,7% ± 22,2% [0,00%; 77,2%]	0,00% ± 0,00% [0,00%; 0,00%]	32,7% ± 22,2% [0,00%; 77,2%]
V30	25,4% ± 18,3% [0,00%; 56,1%]	0,00% ± 0,00% [0,00%; 0,00%]	25,4% ± 18,4% [0,00%; 56,1%]

**Tabelle A.10:** Angegeben sind für das Axilla-Level III und die genannten Dosiskennwerte der statistische Mittelwert ± die Streubreite. In der Zeile darunter werden die Extrema gezeigt [Minimum; Maximum]

**ipsilaterale A. mammaria interna**

**alle 144 Patienten**

	<b>Ganzbrust-Plan</b>	<b>Boost-Plan</b>	<b>Summen-Plan</b>
Mittelwert	7,40 Gy ± 6,11 Gy [1,69 Gy; 36,6 Gy]	0,89 Gy ± 0,87 Gy [0,15 Gy; 7,64 Gy]	8,29 Gy ± 6,43 Gy [2,14 Gy; 39,2 Gy]
D5	14,5 Gy ± 13,2 Gy [1,83 Gy; 50,3 Gy]	1,92 Gy ± 1,82 Gy [0,25 Gy; 15,1 Gy]	15,9 Gy ± 13,6 Gy [2,50 Gy; 58,6 Gy]
D95	3,55 Gy ± 2,00 Gy [1,45 Gy; 19,3 Gy]	0,13 Gy ± 0,07 Gy [0,03 Gy; 0,47 Gy]	3,88 Gy ± 2,22 Gy [1,56 Gy; 20,3 Gy]
V20	7,91% ± 17,1% [0,00%; 94,5%]	0,00% ± 0,00% [0,00%; 0,00%]	8,59% ± 17,9% [0,00%; 95,4%]
V30	4,07% ± 11,4% [0,00%; 75,2%]	0,00% ± 0,00% [0,00%; 0,00%]	4,54% ± 12,4% [0,00%; 78,3%]

**111 Patienten ohne Supra-Bestahlung**

	<b>Ganzbrust-Plan</b>	<b>Boost-Plan</b>	<b>Summen-Plan</b>
Mittelwert	7,19 Gy ± 5,72 Gy [1,86 Gy; 31,6 Gy]	0,91 Gy ± 0,91 Gy [0,17 Gy; 7,64 Gy]	8,10 Gy ± 6,13 Gy [2,14 Gy; 39,2 Gy]
D5	14,3 Gy ± 12,9 Gy [2,12 Gy; 48,7 Gy]	1,96 Gy ± 1,90 Gy [0,25 Gy; 15,1 Gy]	15,7 Gy ± 13,4 Gy [2,50 Gy; 58,6 Gy]
D95	3,31 Gy ± 1,51 Gy [1,45 Gy; 13,9 Gy]	0,13 Gy ± 0,08 Gy [0,03 Gy; 0,47 Gy]	3,66 Gy ± 1,80 Gy [1,56 Gy; 17,0 Gy]
V20	7,32% ± 16,0% [0,00%; 85,3%]	0,00% ± 0,00% [0,00%; 0,00%]	7,99% ± 16,8% [0,00%; 91,3%]
V30	3,64% ± 10,2% [0,00%; 59,4%]	0,00% ± 0,00% [0,00%; 0,00%]	4,13% ± 11,4% [0,00%; 74,8%]

**33 Patienten mit Supra-Bestrahlung**

	<b>Ganzbrust-Plan</b>	<b>Boost-Plan</b>	<b>Summen-Plan</b>
Mittelwert	8,11 Gy ± 7,22 Gy [1,69 Gy; 36,6 Gy]	0,82 Gy ± 0,70 Gy [0,15 Gy; 3,60 Gy]	8,94 Gy ± 7,30 Gy [2,22 Gy; 37,7 Gy]
D5	15,3 Gy ± 14,1 Gy [1,83 Gy; 50,3 Gy]	1,81 Gy ± 1,49 Gy [0,29 Gy; 6,17 Gy]	16,7 Gy ± 14,0 Gy [2,71 Gy; 50,8 Gy]
D95	4,37 Gy ± 3,00 Gy [1,56 Gy; 19,3 Gy]	0,11 Gy ± 0,06 Gy [0,05 Gy; 0,33 Gy]	4,63 Gy ± 3,14 Gy [1,71 Gy; 20,3 Gy]
V20	9,87% ± 20,5% [0,00%; 94,5%]	0,00% ± 0,00% [0,00%; 0,00%]	10,6% ± 20,9% [0,00%; 95,4%]
V30	5,52% ± 14,7% [0,00%; 75,2%]	0,00% ± 0,00% [0,00%; 0,00%]	5,91% ± 15,2% [0,00%; 78,3%]

**Table A.11:** Angegeben sind für die ipsilaterale A. mammaria interna und die genannten Dosiskennwerte der statistische Mittelwert ± die Streubreite. In der Zeile darunter werden die Extrema gezeigt [Minimum; Maximum]

**kontralaterale A. mammaria interna**

**alle 144 Patienten**

	<b>Ganzbrust-Plan</b>	<b>Boost-Plan</b>	<b>Summen-Plan</b>
Mittelwert	1,96 Gy ± 0,55 Gy [1,09 Gy; 4,68 Gy]	0,43 Gy ± 0,37 Gy [0,09 Gy; 1,90 Gy]	2,39 Gy ± 0,68 Gy [1,27 Gy; 5,41 Gy]
D5	2,47 Gy ± 1,83 Gy [1,18 Gy; 18,7 Gy]	0,78 Gy ± 0,68 Gy [0,15 Gy; 2,98 Gy]	3,16 Gy ± 1,91 Gy [1,44 Gy; 18,8 Gy]
D95	1,51 Gy ± 0,40 Gy [0,73 Gy; 3,26 Gy]	0,08 Gy ± 0,05 Gy [0,02 Gy; 0,28 Gy]	1,67 Gy ± 0,44 Gy [0,83 Gy; 3,38 Gy]
V20	0,02% ± 0,25% [0,00%; 2,98%]	0,00% ± 0,00% [0,00%; 0,00%]	0,02% ± 0,25% [0,00%; 2,98%]
V30	0,01% ± 0,10% [0,00%; 1,15%]	0,00% ± 0,00% [0,00%; 0,00%]	0,01% ± 0,10% [0,00%; 1,15%]

**111 Patienten ohne Supra-Bestrahlung**

	<b>Ganzbrust-Plan</b>	<b>Boost-Plan</b>	<b>Summen-Plan</b>
Mittelwert	1,89 Gy ± 0,42 Gy [1,09 Gy; 3,24 Gy]	0,44 Gy ± 0,39 Gy [0,09 Gy; 1,90 Gy]	2,33 Gy ± 0,62 Gy [1,27 Gy; 4,43 Gy]
D5	2,21 Gy ± 0,50 Gy [1,18 Gy; 3,78 Gy]	0,80 Gy ± 0,70 Gy [0,15 Gy; 2,98 Gy]	2,92 Gy ± 0,91 Gy [1,44 Gy; 5,80 Gy]
D95	1,43 Gy ± 0,35 Gy [0,73 Gy; 2,52 Gy]	0,09 Gy ± 0,05 Gy [0,02 Gy; 0,28 Gy]	1,59 Gy ± 0,40 Gy [0,83 Gy; 2,68 Gy]
V20	0,00% ± 0,00% [0,00%; 0,00%]	0,00% ± 0,00% [0,00%; 0,00%]	0,00% ± 0,00% [0,00%; 0,00%]
V30	0,00% ± 0,00% [0,00%; 0,00%]	0,00% ± 0,00% [0,00%; 0,00%]	0,00% ± 0,00% [0,00%; 0,00%]

**33 Patienten mit Supra-Bestrahlung**

	<b>Ganzbrust-Plan</b>	<b>Boost-Plan</b>	<b>Summen-Plan</b>
Mittelwert	2,21 Gy ± 0,78 Gy [1,46 Gy; 4,68 Gy]	0,38 Gy ± 0,28 Gy [0,10 Gy; 1,09 Gy]	2,59 Gy ± 0,83 Gy [1,68 Gy; 5,41 Gy]
D5	3,37 Gy ± 3,57 Gy [1,65 Gy; 18,7 Gy]	0,71 Gy ± 0,57 Gy [0,16 Gy; 2,05 Gy]	3,93 Gy ± 3,52 Gy [1,88 Gy; 18,8 Gy]
D95	1,78 Gy ± 0,43 Gy [1,25 Gy; 3,26 Gy]	0,07 Gy ± 0,04 Gy [0,03 Gy; 0,18 Gy]	1,96 Gy ± 0,44 Gy [1,35 Gy; 3,38 Gy]
V20	0,11% ± 0,52% [0,00%; 2,98%]	0,00% ± 0,00% [0,00%; 0,00%]	0,11% ± 0,52% [0,00%; 2,98%]
V30	0,03% ± 0,20% [0,00%; 1,15%]	0,00% ± 0,00% [0,00%; 0,00%]	0,03% ± 0,20% [0,00%; 1,15%]

**Tabelle A.12:** Angegeben sind für die kontralaterale A. mammaria interna die genannten Dosiskennwerte der statistische Mittelwert ± die Streubreite. In der Zeile darunter werden die Extrema gezeigt [Minimum; Maximum]

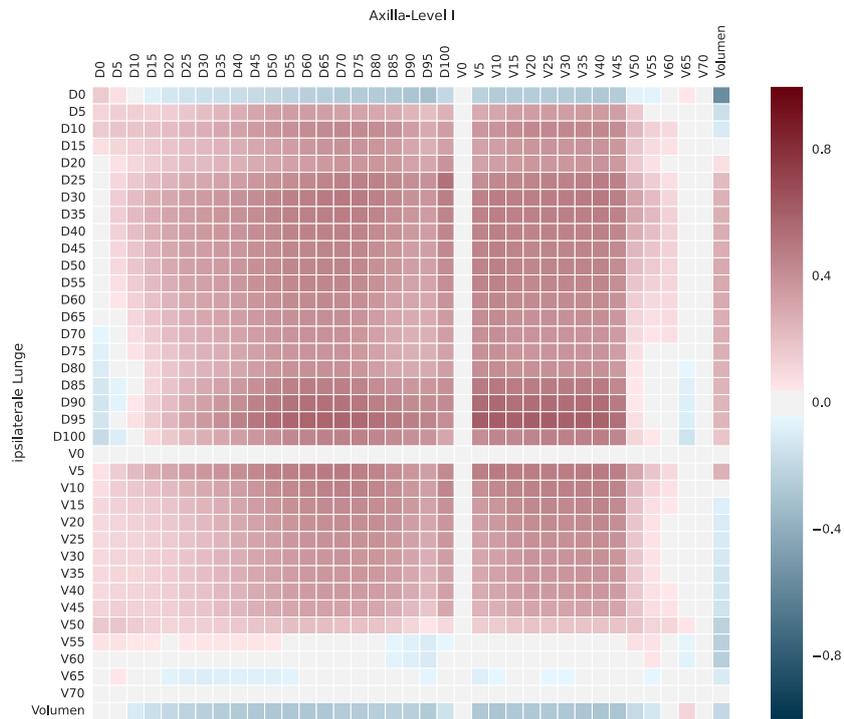
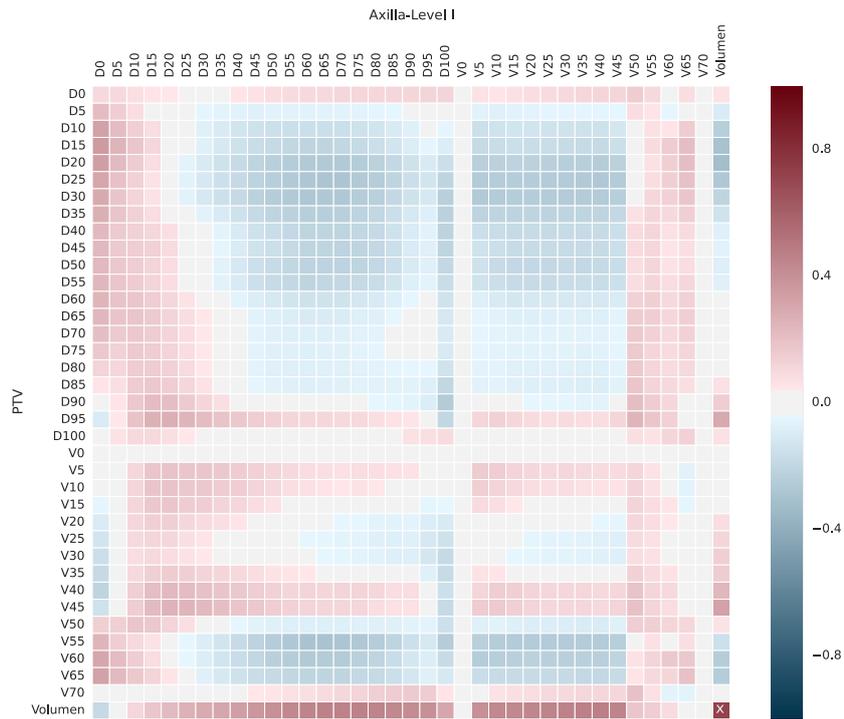


# Anhang B

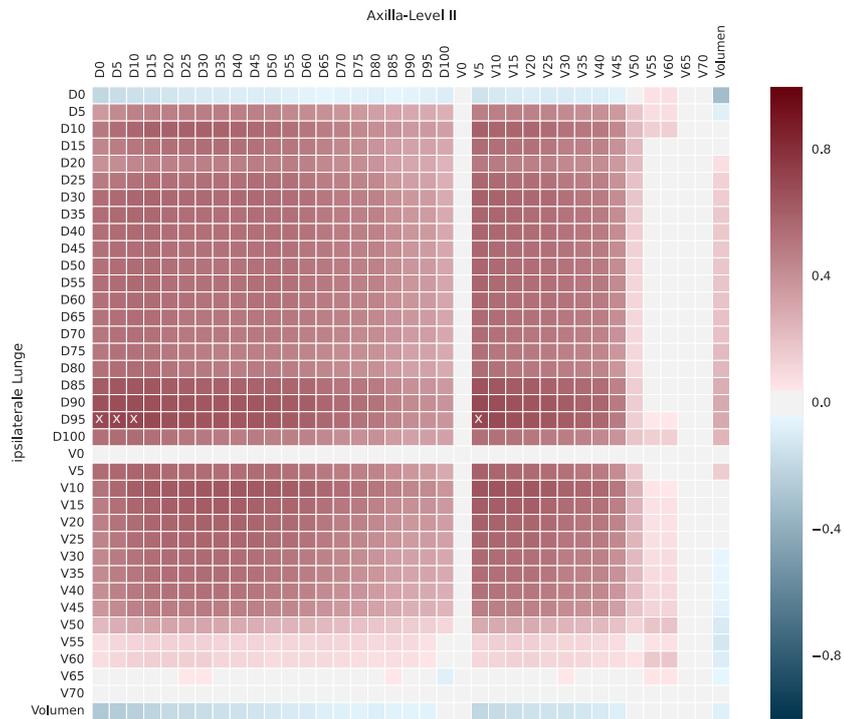
## Korrelationsplots

In den Folgenden Darstellungen werden Korrelationen zwischen verschiedenen Kennwerten dargestellt. Für jeweils zwei Strukturen wurden für alle Kombinationen der Kennwerte, also für jedes Feld im Raster der folgenden Abbildungen, die Korrelationsstatistik nach Pearson berechnet - mit dem Bestimmtheitsmaß  $R^2$  und dem  $p$ -Wert. Der farbkodierten Darstellung ist der Wert von  $R$  zu entnehmen. Eine rote Färbung entspricht einem positiven  $R$  und somit einer positiven Korrelation, eine blaue Färbung einem negativen  $R$  und somit einer negativen Korrelation. Sollte für eine Kombination der untersuchten Dosiskennwerte  $|R| \geq 0,7$  und  $p < 0,05$  gelten, wird diese als *relevant* angesehen und im Raster mit einem  $X$  gekennzeichnet.

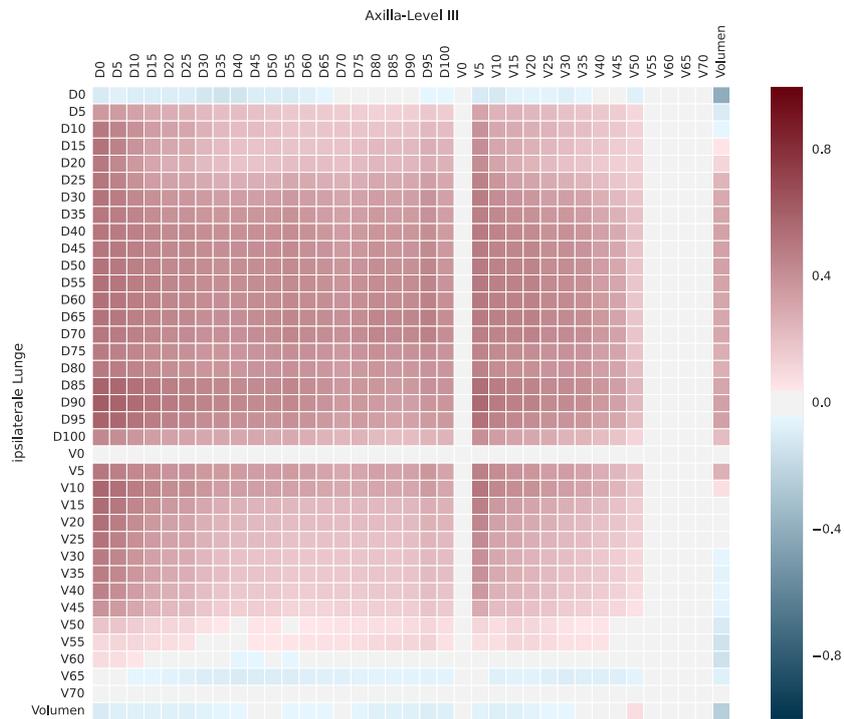
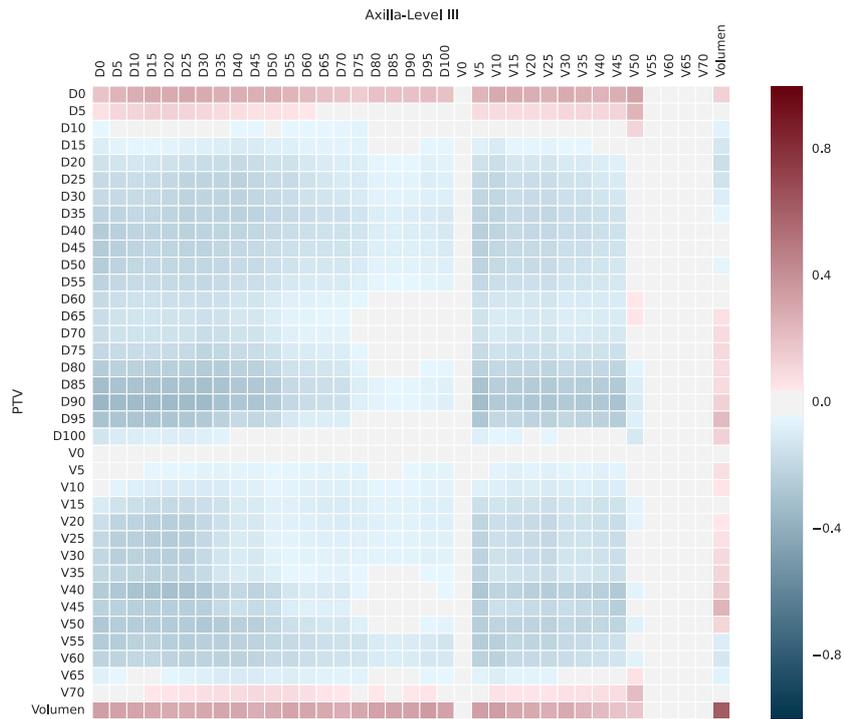
In der jeweils oberen Darstellung wurden Kennwerte der zu untersuchenden Struktur mit denen des PTV verglichen; in der unteren Darstellung mit den Kennwerten der ipsilateralen Lunge.



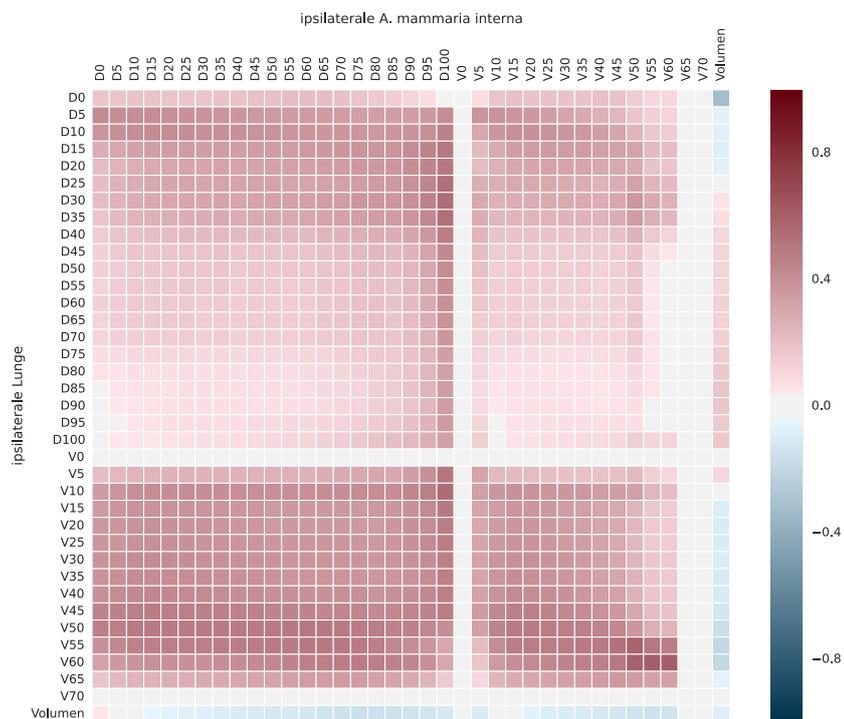
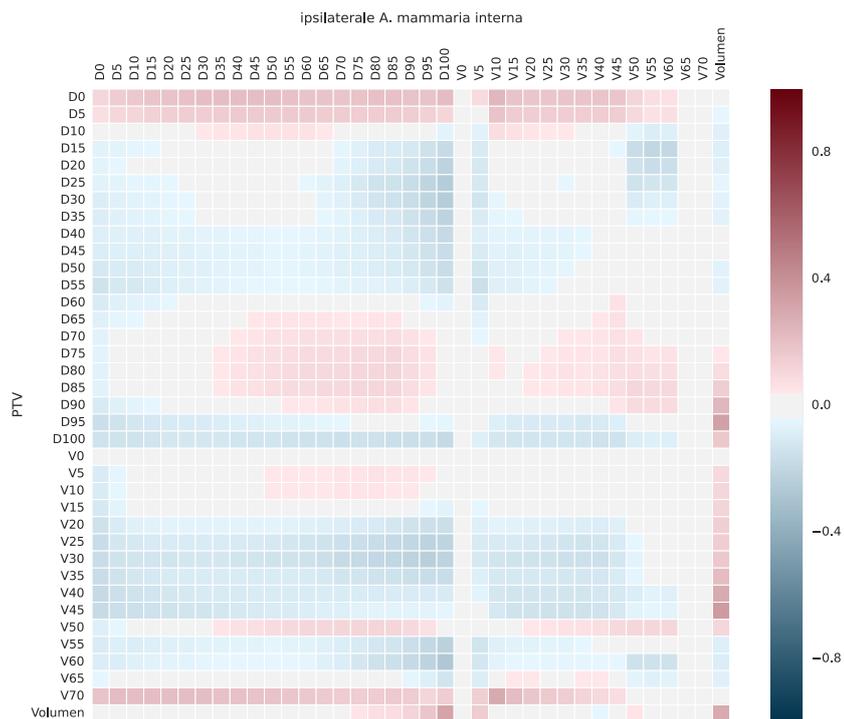
**Abbildung B.1:** In der oberen Darstellung wurden Kennwerte des Axilla-Level I mit denen des PTV verglichen, in der unteren mit denen der ipsilateralen Lunge. Die Erläuterungen für diese Graphik finden sich auf Seite XIII



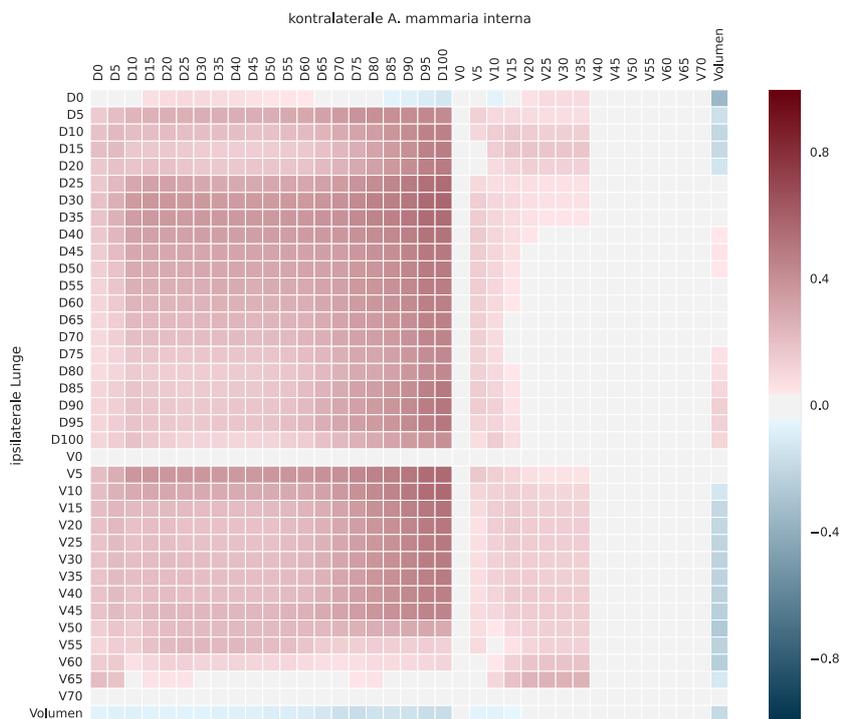
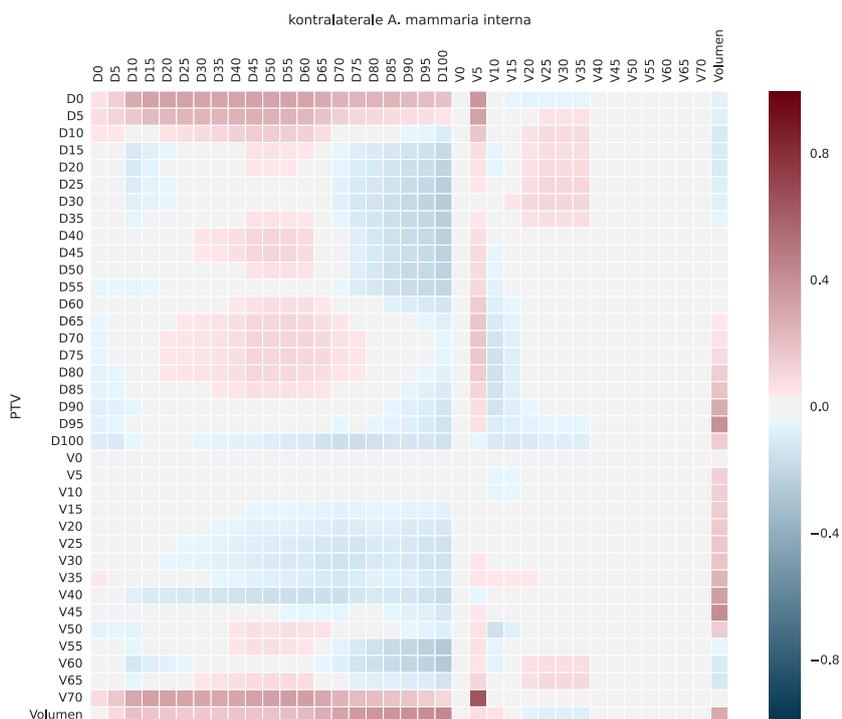
**Abbildung B.2:** In der oberen Darstellung wurden Kennwerte des Axilla-Level II mit denen des PTV verglichen, in der unteren mit denen der ipsilateralen Lunge. Die Erläuterungen für diese Graphik finden sich auf Seite XIII



**Abbildung B.3:** In der oberen Darstellung wurden Kennwerte des Axilla-Level III mit denen des PTV verglichen, in der unteren mit denen der ipsilateralen Lunge. Die Erläuterungen für diese Graphik finden sich auf Seite XIII



**Abbildung B.4:** In der oberen Darstellung wurden Kennwerte der ipsilateralen A. mammaria interna mit denen des PTV verglichen, in der unteren mit denen der ipsilateralen Lunge. Die Erläuterungen für diese Graphik finden sich auf Seite XIII



**Abbildung B.5:** In der oberen Darstellung wurden Kennwerte der kontralateralen A. mammaria interna mit denen des PTV verglichen, in der unteren mit denen der ipsilateralen Lunge. Die Erläuterungen für diese Graphik finden sich auf Seite XIII

# Abbildungsverzeichnis

3.1	Altersverteilung . . . . .	19
3.2	Charakterisierung der Lokalisation des Tumorsitzes . . . . .	20
3.3	Verteilung der Tumorstadien in der TNM- und in der UICC-Klassifikation . . . . .	22
4.1	Beispiele der benutzen DVH-Darstellungen . . . . .	26
4.2	Darstellung der Struktur des PTV und des Boosts sowie der ipsi- und kontralateralen Lunge . . . . .	29
4.3	Darstellung der Strukturen der Lymphabflussgebiete . . . . .	32
4.4	Darstellung der Struktur der kontralateralen Mamma . . . . .	33
4.5	Darstellung der Struktur des Rückenmarks und der Schilddrüse . . . . .	34
4.6	DVH der intrapersonellen Schwankung . . . . .	37
4.7	Dosisdifferenz der Planungsalgorithmen . . . . .	39
4.8	Abweichungen zwischen den Algorithmen PB und CC . . . . .	40
4.9	Einfluss des Rechengrids . . . . .	43
4.10	Abweichungen zwischen den Algorithmen OnCentra <sup>®</sup> und python <sup>™</sup> . . . . .	46
5.1	Volumenhistogramme für PTV und PoS . . . . .	53
5.2	Dosis-Volumen-Histogramme des Summenplanes für das PTV . . . . .	54
5.3	DVH in Subgruppen der Supra-Bestrahlung für das PTV . . . . .	55
5.4	Dosis-Volumen-Histogramme des Summenplanes für das PoS . . . . .	56
5.5	DVH in Subgruppen der Supra-Bestrahlung für das PoS . . . . .	57
5.6	Dosis-Volumen-Histogramme für die Booststruktur . . . . .	58
5.7	Volumenhistogramme für die ipsi- und kontralaterale Lunge . . . . .	59
5.8	Dosis-Volumen-Histogramme des Summenplanes für die ipsi- und kontralaterale Lunge . . . . .	60
5.9	DVH in Subgruppen der Supra-Bestrahlung für die Lungen . . . . .	61
5.10	Volumenhistogramm und Korrelationen der Volumenverteilungen für die kontralaterale Mamma . . . . .	62
5.11	Dosis-Volumen-Histogramme des Summenplanes für die kontralaterale Mamma . . . . .	63
5.12	DVH in Subgruppen der Supra-Bestrahlung für die kontralaterale Mamma . . . . .	63
5.13	Volumenhistogramm für das Rückenmark . . . . .	64
5.14	Dosis-Volumen-Histogramme des Summenplanes für das Rückenmark . . . . .	65
5.15	Volumenhistogramm für die Schilddrüse . . . . .	66
5.16	Dosis-Volumen-Histogramme des Summenplanes für die Schilddrüse . . . . .	67
5.17	DVH in Subgruppen der Supra-Bestrahlung für die Schilddrüse . . . . .	68

5.18	Volumenhistogramm und Korrelationen der Volumenverteilungen für das Axilla-Level I . . . . .	70
5.19	Dosis-Volumen-Histogramme der Ganzbrust- und Boostbestrahlung sowie des Summenplanes für das Axilla-Level I . . . . .	71
5.20	DVH in Subgruppen der Supra-Bestrahlung für das Axilla-Level I . . . . .	72
5.21	Volumenhistogramm und Korrelationen der Volumenverteilungen für das Axilla-Level II . . . . .	75
5.22	Dosis-Volumen-Histogramme der Ganzbrust- und Boostbestrahlung sowie des Summenplanes für das Axilla-Level II . . . . .	76
5.23	DVH in Subgruppen der Supra-Bestrahlung für das Axilla-Level II . . . . .	77
5.24	Korrelationen zwischen dem PTV und dem Axilla-Level II . . . . .	78
5.25	Relevante Korrelationen zwischen dem Axilla-Level II und der ipsilateralen Lunge . . . . .	79
5.26	Volumenhistogramm und Korrelationen der Volumenverteilungen für das Axilla-Level III . . . . .	81
5.27	Dosis-Volumen-Histogramme der Ganzbrust- und Boostbestrahlung sowie des Summenplanes für das Axilla-Level III . . . . .	82
5.28	DVH in Subgruppen der Supra-Bestrahlung für das Axilla-Level III . . . . .	83
5.29	Volumenhistogramm und Korrelationen der Volumenverteilungen für die ipsilaterale A. mammaria interna . . . . .	85
5.30	Dosis-Volumen-Histogramme der Ganzbrust- und Boostbestrahlung sowie des Summenplanes für die ipsilaterale A. mammaria interna . . . . .	86
5.31	DVH in Subgruppen der Supra-Bestrahlung für die ipsilaterale A. mammaria interna . . . . .	87
5.32	Volumenhistogramm und Korrelationen der Volumenverteilungen für die kontralaterale A. mammaria interna . . . . .	89
5.33	Dosis-Volumen-Histogramme der Ganzbrust- und Boostbestrahlung sowie des Summenplanes für die kontralaterale A. mammaria interna . . . . .	90
5.34	DVH in Subgruppen der Supra-Bestrahlung für die kontralaterale A. mammaria interna . . . . .	91
B.1	Korrelationen zwischen dem PTV und dem Axilla-Level I . . . . .	XIV
B.2	Korrelationen zwischen dem PTV und dem Axilla-Level II . . . . .	XV
B.3	Korrelationen zwischen dem PTV und dem Axilla-Level III . . . . .	XVI
B.4	Korrelationen zwischen dem PTV und der ipsilateralen A. mammaria interna	XVII
B.5	Korrelationen zwischen dem PTV und der kontralateralen A. mammaria interna	XVIII

# Tabellenverzeichnis

2.1	ICD-10-Klassifikation des Mammakarzinoms . . . . .	6
2.2	T-Klassifikation des Mammakarzinoms . . . . .	7
2.3	N-Klassifikation des Mammakarzinoms . . . . .	8
2.4	M-Klassifikation des Mammakarzinoms . . . . .	9
2.5	UICC-Stadienverteilung des Mammakarzinoms . . . . .	9
3.1	Fraktionierungs- und Dosisschema . . . . .	18
3.2	Fallzahlen der Diagnosen nach ICD-10-Klassifikation . . . . .	21
4.1	Statistische Tests . . . . .	24
4.2	Konturierungsanleitung für die Lymphabflussgebiete . . . . .	31
4.3	Abweichungen der intrapersonellen Schwankungen in der Konturierung . . . . .	36
4.4	Abweichungen zwischen den Planungsalgorithmen . . . . .	41
4.5	Abweichungen durch die Wahl der Größe des Rechengrids . . . . .	44
4.6	Abweichungen zwischen den Extraktionswegen mit OnCentra <sup>®</sup> und python <sup>™</sup> . . . . .	47
4.7	Zusammenfassung der relativen statistischen Fehler . . . . .	49
4.8	Zusammenfassung der absoluten systematischen Fehler . . . . .	50
A.1	Dosiskennwerte für das PTV . . . . .	I
A.2	Dosiskennwerte für das PoS . . . . .	II
A.3	Dosiskennwerte für die Booststruktur . . . . .	II
A.4	Dosiskennwerte für die Lungen . . . . .	III
A.5	Dosiskennwerte für die kontralaterale Mamma . . . . .	IV
A.6	Dosiskennwerte für das Rückenmark . . . . .	V
A.7	Dosiskennwerte für die Schilddrüse . . . . .	VI
A.8	Dosiskennwerte für das Axilla-Level I . . . . .	VII
A.9	Dosiskennwerte für das Axilla-Level II . . . . .	VIII
A.10	Dosiskennwerte für das Axilla-Level III . . . . .	IX
A.11	Dosiskennwerte für die ipsilaterale A. mammaria interna . . . . .	X
A.12	Dosiskennwerte für die kontralaterale A. mammaria interna . . . . .	XI



# Literaturverzeichnis

- [AB09] M. Alonso-Basanta, J. Ko, M. Babcock, J. K. Dewyngaert and S. C. Formenti. *Coverage of axillary lymph nodes in supine vs. prone breast radiotherapy*. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 73(3):745–751, Mar 2009.
- [Abe86] W. J. Aberizk, B. Silver, I. C. Henderson, B. Cady and J. R. Harris. *The use of radiotherapy for treatment of isolated locoregional recurrence of breast carcinoma after mastectomy*. Cancer, 58(6):1214–1218, Sep 1986.
- [Agu15] A. Aguiar, H. Gomes Pereira, I. Azevedo and L. Gomes. *Evaluation of axillary dose coverage following whole breast radiotherapy: variation with the breast volume and shape*. Radiother Oncol, 114(1):22–27, Jan 2015.
- [Ahn89] A. Ahnesjo. *Collapsed cone convolution of radiant energy for photon dose calculation in heterogeneous media*. Med Phys, 16(4):577–592, 1989.
- [Ahn92] A. Ahnesjo, M. Saxner and A. Trepp. *A pencil beam model for photon dose calculation*. Med Phys, 19(2):263–273, 1992.
- [Ant07] N. Antonini, H. Jones, J. C. Horiot, P. Poortmans, H. Struikmans, W. Van den Bogaert, I. Barillot, A. Fourquet, J. Jager, W. Hoogenraad, L. Collette, M. Pierart, G. Hart and H. Bartelink. *Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882*. Radiother Oncol, 82(3):265–271, Mar 2007.
- [Ari01] C. Aristei, F. Chionne, A. R. Marsella, M. Alessandro, A. Rulli, A. Lemmi, E. Perrucci and P. Latini. *Evaluation of level I and II axillary nodes included in the standard breast tangential fields and calculation of the administered dose: results of a prospective study*. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 51(1):69–73, Sep 2001.
- [AWM12] Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF. *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms*. Technical Report Langversion 3.0, Leitlinieprogramm Onkologie, 2012. AWMF-Register-Nummer: 032 – 045OL.

- [AWM17] Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF. *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms*. Technical Report Langversion 4.0, Leitlinieprogramm Onkologie, 2017. AWMF-Register-Nummer: 032 – 045OL.
- [AWM18] Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF. *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms*. Technical Report Langversion 4.1, Leitlinieprogramm Onkologie, 2018. AWMF-Register-Nummer: 032 – 045OL.
- [Bar07] H. Bartelink, J. C. Horiot, P. M. Poortmans, H. Struikmans, W. Van den Bogaert, A. Fourquet, J. J. Jager, W. J. Hoogenraad, S. B. Oei, C. C. Warlam-Rodenhuis, M. Pierart and L. Collette. *Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial*. *J. Clin. Oncol.*, 25(22):3259–3265, Aug 2007.
- [Bar11] G. C. Barnett, J. S. Wilkinson, A. M. Moody, C. B. Wilson, N. Twyman, G. C. Wishart, N. G. Burnet and C. E. Coles. *The Cambridge Breast Intensity-modulated Radiotherapy Trial: patient- and treatment-related factors that influence late toxicity*. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 23(10):662–673, Dec 2011.
- [Bar12] G. C. Barnett, J. S. Wilkinson, A. M. Moody, C. B. Wilson, N. Twyman, G. C. Wishart, N. G. Burnet and C. E. Coles. *Randomized controlled trial of forward-planned intensity modulated radiotherapy for early breast cancer: interim results at 2 years*. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 82(2):715–723, Feb 2012.
- [Ber55] JW Berg. *The significance of axillary node levels in the study of breast cancer*. *Cancer*, 63:776–778, 1955.
- [Boe09] M. de Boer, C. H. van Deurzen, J. A. van Dijck, G. F. Borm, P. J. van Diest, E. M. Adang, J. W. Nortier, E. J. Rutgers, C. Seynaeve, M. B. Menke-Pluymers, P. Bult and V. C. Tjan-Heijnen. *Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer*. *N. Engl. J. Med.*, 361(7):653–663, Aug 2009.
- [Boe10] M. de Boer, J. A. van Dijck, P. Bult, G. F. Borm and V. C. Tjan-Heijnen. *Breast cancer prognosis and occult lymph node metastases, isolated tumor cells, and micrometastases*. *J. Natl. Cancer Inst.*, 102(6):410–425, Mar 2010.
- [Bor98] P. J. Borgstein, R. Pijpers, E. F. Comans, P. J. van Diest, R. P. Boom and S. Meijer. *Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection*. *J. Am. Coll. Surg.*, 186(3):275–283, Mar 1998.

- [Bor99] PJ Borgstein. *The sentinel node concept. Consequences of lymphatic tumor spread in melanoma and breast cancer.* Master's thesis, Vrije Universiteit, Amsterdam, 1999.
- [Che14] W. Z. Chen, Y. Xiao and J. Li. *Impact of dose calculation algorithm on radiation therapy.* World J Radiol, 6(11):874–880, Nov 2014.
- [Cil14] S. Cilla, C. Digesu, G. Macchia, F. Deodato, G. Sallustio, A. Piermattei and A. G. Morganti. *Clinical implications of different calculation algorithms in breast radiotherapy: a comparison between pencil beam and collapsed cone convolution.* Phys Med, 30(4):473–481, Jun 2014.
- [CP09] P. Castro Pena, Y. M. Kirova, F. Campana, R. Dendale, M. A. Bollet, N. Fournier-Bidoz and A. Fourquet. *Anatomical, clinical and radiological delineation of target volumes in breast cancer radiotherapy planning: individual variability, questions and answers.* Br J Radiol, 82(979):595–599, Jul 2009.
- [Cse14] M. Csenki, D. Ujhidy, A. Cserhati, Z. Kahan and Z. Varga. *Radiation dose to the nodal regions during prone versus supine breast irradiation.* Ther Clin Risk Manag, 10:367–372, 2014.
- [Dar11] S Darby, P McGale, C Correa and C et. al. Taylor. *EBCTCG 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, 2011. 378, 9804:1707-16.
- [DC98] C. De Cicco, M. Cremonesi, A. Luini, M. Bartolomei, C. Grana, G. Prisco, V. Galimberti, P. Calza, G. Viale, U. Veronesi and G. Paganelli. *Lymphoscintigraphy and radioguided biopsy of the sentinel axillary node in breast cancer.* J. Nucl. Med., 39(12):2080–2084, Dec 1998.
- [Don11] E. M. Donovan, L. Ciurlionis, J. Fairfoul, H. James, H. Mayles, S. Manktelow, S. Raj, Y. Tsang, N. Tywman, J. Yarnold and C. Coles. *Planning with intensity-modulated radiotherapy and tomotherapy to modulate dose across breast to reflect recurrence risk (IMPORT High trial).* Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 79(4):1064–1072, Mar 2011.
- [Gan06] Cornelia Gansemer. *Untersuchung des Einflusses des Dosisberechnungsalgorithmus auf den Optimierungsprozess in der IMRT.* Master's thesis, Fachbereich Krankenhaus- und Medizintechnik, Umwelt- und Biotechnologie Studiengang Medizintechnik an der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie Universitätsklinikum Mannheim, 12 2006.
- [Gar09] A. K. Garg, E. K. Frija, T. L. Sun, E. A. Strom, G. H. Perkins, J. L. Oh, T. K. Yu, W. A. Woodward, W. A. Tereffe, M. Salehpour and T. A. Buchholz. *Effects of variable placement of superior tangential/supraclavicular match line on dosimetric coverage of level III axilla/axillary apex in patients treated with*

- breast and supraclavicular radiotherapy.* Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 73(2):370–374, Feb 2009.
- [Gie11] B. T. Gielda, J. B. Strauss, J. C. Marsh, J. V. Turian and K. L. Griem. *A dosimetric comparison between the supine and prone positions for three-field intact breast radiotherapy.* Am. J. Clin. Oncol., 34(3):223–230, Jun 2011.
- [Gra13] Bernd Graubner. *ICD-10-GM 2014 Systematisches Verzeichnis - Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 11. Revision - German Modification Version 2014.* Deutscher Ärzteverlag, K, 1. aufl. edition, 2013. ISBN 978-3-769-13537-4.
- [Gre03] Vincent Gregoire, Pierre Scalliet, Kie-Kian Ang, L.W. Brady, H.-P. Heilmann, M. Molls and H. Suit. *Clinical Target Volumes in Conformal and Intensity Modulated Radiation Therapy - A Clinical Guide to Cancer Treatment.* Springer Science & Business Media, Berlin Heidelberg, 2004. aufl. edition, 2003. ISBN 978-3-540-41380-6. Chapter 6: Target Volume Selection and Delineation in Breast Cancer Conformal Radiotherapy.
- [Gro18] J. P. Gross, S. Sachdev, I. B. Helenowski, D. Lipps, J. P. Hayes, E. D. Donnelly and J. B. Strauss. *Radiation Therapy Field Design and Lymphedema Risk After Regional Nodal Irradiation for Breast Cancer.* Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 102(1):71–78, 09 2018.
- [Hai00] P. I. Haigh, N. M. Hansen, A. E. Giuliano, G. K. Edwards, W. Ye and E. C. Glass. *Factors affecting sentinel node localization during preoperative breast lymphoscintigraphy.* J. Nucl. Med., 41(10):1682–1688, Oct 2000.
- [Hun07] J. D. Hunter. *Matplotlib: A 2D graphics environment.* Computing In Science & Engineering, 9(3):90–95, 2007.
- [Hur01] C. W. Hurkmans, J. H. Borger, B. R. Pieters, N. S. Russell, E. P. Jansen and B. J. Mijnheer. *Variability in target volume delineation on CT scans of the breast.* Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 50(5):1366–1372, Aug 2001.
- [ICRU93] International Commission on Radiation Units and Inc. (ICRU) Bethesda USA Measurements. *Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Report 50).* Technical Report Report 50, ICRU, 1993. Veröffentlicht: 01.09.1993.
- [ICRU99] International Commission on Radiation Units and Inc. (ICRU) Bethesda USA Measurements. *Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Report 62).* Technical Report Report 62, ICRU, 1999. Veröffentlicht: 15.02.1999.
- [Jon05] E. L. Jones, J. R. Oleson, L. R. Prosnitz, T. V. Samulski, Z. Vujaskovic, D. Yu, L. L. Sanders and M. W. Dewhirst. *Randomized trial of hyperthermia and radiation for superficial tumors.* J. Clin. Oncol., 23(13):3079–3085, May 2005.

- [Jon09] H. A. Jones, N. Antonini, A. A. Hart, J. L. Peterse, J. C. Horiot, F. Collin, P. M. Poortmans, S. B. Oei, L. Collette, H. Struikmans, W. F. Van den Bogaert, A. Fourquet, J. J. Jager, D. A. Schinagl, C. C. Warlam-Rodenhuis and H. Bartelink. *Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial*. J. Clin. Oncol., 27(30):4939–4947, Oct 2009.
- [Kar03] K. Karasawa, K. Katsui, K. Seki, M. Kohno, N. Hanyu, S. Nasu, H. Muramatsu, K. Maebayashi, N. Mitsuhashi, S. Haga, T. Kimura and I. Takahashi. *Radiotherapy with concurrent docetaxel for advanced and recurrent breast cancer*. Breast Cancer, 10(3):268–274, 2003.
- [Kat13] T. Kataria, S. S. Bisht, D. Gupta, S. Goyal, K. Jassal, A. Abhishek, K. Sharma, P. Pareek, V. Kumar, S. Jain, M. Tayal and N. Karthikeyan. *Incidental radiation to axilla in early breast cancer treated with intensity modulated tangents and comparison with conventional and 3D conformal tangents*. Breast, 22(6):1125–1129, Dec 2013.
- [KiD12] Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). *Krebs in Deutschland 2011/2012*. Technical Report 10. Ausgabe, Robert-Koch-Institut, Berlin, 2015. ISBN: 978-3-89606-228-4.
- [Kra98] D. Krag, D. Weaver, T. Ashikaga, F. Moffat, V. S. Klimberg, C. Shriver, S. Feldman, R. Kusminsky, M. Gadd, J. Kuhn, S. Harlow and P. Beitsch. *The sentinel node in breast cancer—a multicenter validation study*. N. Engl. J. Med., 339(14):941–946, Oct 1998.
- [Kri05] T. Krieger and O. A. Sauer. *Monte Carlo- versus pencil-beam-/collapsed-cone-dose calculation in a heterogeneous multi-layer phantom*. Phys Med Biol, 50(5):859–868, Mar 2005.
- [Lee16] J. Lee, S. W. Kim and S. H. Son. *Dosimetric evaluation of incidental irradiation to the axilla during whole breast radiotherapy for patients with left-sided early breast cancer in the IMRT era*. Medicine (Baltimore), 95(26):e4036, Jun 2016.
- [Lin99] D. C. Linehan, A. D. Hill, K. N. Tran, H. Yeung, S. D. Yeh, P. I. Borgen and H. S. Cody. *Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: unfiltered radioisotope is superior to filtered*. J. Am. Coll. Surg., 188(4):377–381, Apr 1999.
- [Lup11] K. Lupe, P. T. Truong, C. Alexander, C. Speers and S. Tyldesley. *Ten-year locoregional recurrence risks in women with nodal micrometastatic breast cancer staged with axillary dissection*. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 81(5):e681–688, Dec 2011.

- [Mac88] T. R. Mackie, A. F. Bielajew, D. W. Rogers and J. J. Battista. *Generation of photon energy deposition kernels using the EGS Monte Carlo code*. Phys Med Biol, 33(1):1–20, Jan 1988.
- [McC02] B. McCormick, M. Botnick, M. Hunt and J. Petrek. *Are the axillary lymph nodes treated by standard tangent breast fields?*. J Surg Oncol, 81(1):12–16, Sep 2002.
- [Mue06] Torsten Mueller. *Entwicklung von Verfahren zur Verbesserung der Genauigkeit bei der stereotaktischen Bestrahlung von bewegten Targets in der Lunge*. Master's thesis, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Klinikums der Universität Regensburg, 2006.
- [NAA11] Abdul Rahman Othman Nor Aishah Ahad, Teh Sin Yin and Che Rohani Yaacob. *Sensitivity of Normality Tests to Non-normal Data*. Sains Malaysiana, 40(6):637–641, 2011.
- [NCC11] NCCN. *National Comprehensive Cancer Network*. Breast Cancer, 2, 2011.
- [NIC09] NICE. *Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment*. National Institute for Clinical Excellence, 2009.
- [Nie11] T. B. Nielsen, E. Wieslander, A. Fogliata, M. Nielsen, O. Hansen and C. Brink. *Influence of dose calculation algorithms on the predicted dose distribution and NTCP values for NSCLC patients*. Med Phys, 38(5):2412–2418, May 2011.
- [Nit14] M. Nitsche, N. Temme, M. Forster, M. Reible and R. M. Hermann. *Tangential vs. defined radiotherapy in early breast cancer treatment without axillary lymph node dissection: a comparative study*. Strahlenther Onkol, 190(8):715–721, Aug 2014.
- [NMR11] Yap Bee Wah Nornadiah Mohd Razali. *Power comparisons of Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors and Anderson-Darling tests*. Journal of statistical modelling and analytics, 2(1):21–33, 2011.
- [NZG09] NZGG. *Management of early breast cancer*. New Zealand Guidelines Group, 2009. Wellington.
- [Oru15] A. Orucevic, J. Chen, J. M. McLoughlin, R. E. Heidel, T. Panella and J. Bell. *Is the TNM staging system for breast cancer still relevant in the era of biomarkers and emerging personalized medicine for breast cancer - an institution's 10-year experience*. Breast J, 21(2):147–154, 2015.
- [Par15] S. H. Park, J. C. Kim, J. E. Lee and I. K. Park. *Virtual lymph node analysis to evaluate axillary lymph node coverage provided by tangential breast irradiation*. Radiat Oncol J, 33(1):50–56, Mar 2015.
- [Pig11] J. P. Pignol, B. M. Keller and A. Ravi. *Doses to internal organs for various breast radiation techniques—implications on the risk of secondary cancers and cardiomyopathy*. Radiat Oncol, 6:5, 2011.

- [Poo08] P. M. Poortmans, L. Collette, H. Bartelink, H. Struikmans, W. F. Van den Bogaert, A. Fourquet, J. J. Jager, W. Hoogenraad, R. P. Muller, J. B. Dubois, M. Bolla, M. Van Der Hulst, C. C. Warlam-Rodenhuis, M. Pierart and J. C. Horiot. *The addition of a boost dose on the primary tumour bed after lumpectomy in breast conserving treatment for breast cancer. A summary of the results of EORTC 22881-10882 "boost versus no boost" trial.* Cancer Radiother, 12(6-7):565–570, Nov 2008.
- [Poo09] P. M. Poortmans, L. Collette, J. C. Horiot, W. F. Van den Bogaert, A. Fourquet, A. Kuten, E. M. Noordijk, W. Hoogenraad, R. O. Mirimanoff, M. Pierart, E. Van Limbergen and H. Bartelink. *Impact of the boost dose of 10 Gy versus 26 Gy in patients with early stage breast cancer after a microscopically incomplete lumpectomy: 10-year results of the randomised EORTC boost trial.* Radiother Oncol, 90(1):80–85, Jan 2009.
- [Pot07] R. Potter, M. Gnant, W. Kwasny, C. Tausch, L. Handl-Zeller, B. Pakisch, S. Taucher, J. Hammer, G. Luschin-Ebengreuth, M. Schmid, F. Sedlmayer, M. Stierer, G. Reiner, K. Kapp, F. Hofbauer, A. Rottenfusser, S. Postlberger, K. Haider, W. Draxler and R. Jakesz. *Lumpectomy plus tamoxifen or anastrozole with or without whole breast irradiation in women with favorable early breast cancer.* Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 68(2):334–340, Jun 2007.
- [Rab08] R. Rabinovitch, A. Ballonoff, F. Newman and C. Finlayson. *Evaluation of breast sentinel lymph node coverage by standard radiation therapy fields.* Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 70(5):1468–1471, Apr 2008.
- [Ree05] D. R. Reed, S. K. Lindsley, G. N. Mann, M. Austin-Seymour, T. Korssjoen, B. O. Anderson and R. Moe. *Axillary lymph node dose with tangential breast irradiation.* Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 61(2):358–364, Feb 2005.
- [Rez05] J. Reznik, M. G. Cicchetti, B. Degaspe and T. J. Fitzgerald. *Analysis of axillary coverage during tangential radiation therapy to the breast.* Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 61(1):163–168, Jan 2005.
- [San09] I. Sanli, B. M. Lemaire, A. J. Muller, H. J. van Kleffens, L. V. Van Poll-Franse and M. van Dijk. *Axillary recurrence after negative sentinel lymph node biopsy: frequency and factors influencing recurrence on the long term.* Breast J, 15(3):236–241, 2009.
- [Sav17] A. Savolt, G. Peley, C. Polgar, N. Udvarhelyi, G. Rubovszky, E. Kovacs, B. Gyrfy, M. Kasler and Z. Matrai. *Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The Optimal Treatment Of the Axilla - Surgery Or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: A randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial.* Eur J Surg Oncol, 43(4):672–679, Apr 2017.

- [Sem06] S. Semrau, B. Gerber, T. Reimer, G. Klautke and R. Fietkau. *Concurrent radiotherapy and taxane chemotherapy in patients with locoregional recurrence of breast cancer. A retrospective analysis.* *Strahlenther Onkol*, 182(10):596–603, Oct 2006.
- [She97] M. Sherar, F. F. Liu, M. Pintilie, W. Levin, J. Hunt, R. Hill, J. Hand, C. Vernon, G. van Rhoon, J. van der Zee, D. G. Gonzalez, J. van Dijk, J. Whaley and D. Machin. *Relationship between thermal dose and outcome in thermoradiotherapy treatments for superficial recurrences of breast cancer: data from a phase III trial.* *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 39(2):371–380, Sep 1997.
- [Str10a] M. E. Straver, P. Meijnen, G. van Tienhoven, C. J. van de Velde, R. E. Mansel, J. Bogaerts, G. Demonty, N. Duez, L. Cataliotti, J. Klinkenbijn, H. A. Westenberg, H. van der Mijle, C. Hurkmans and E. J. Rutgers. *Role of axillary clearance after a tumor-positive sentinel node in the administration of adjuvant therapy in early breast cancer.* *J. Clin. Oncol.*, 28(5):731–737, Feb 2010.
- [Str10b] M. E. Straver, P. Meijnen, G. van Tienhoven, C. J. van de Velde, R. E. Mansel, J. Bogaerts, N. Duez, L. Cataliotti, J. H. Klinkenbijn, H. A. Westenberg, H. van der Mijle, M. Snoj, C. Hurkmans and E. J. Rutgers. *Sentinel node identification rate and nodal involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS trial.* *Ann. Surg. Oncol.*, 17(7):1854–1861, Jul 2010.
- [TH09] V. C. Tjan-Heijnen and M. de Boer. *Minimal lymph node involvement and outcome of breast cancer. The results of the Dutch MIRROR study.* *Discov Med*, 8(42):137–139, Oct 2009.
- [Tru08] P. T. Truong, V. Vinh-Hung, G. Cserni, W. A. Woodward, P. Tai and G. Vlastos. *The number of positive nodes and the ratio of positive to excised nodes are significant predictors of survival in women with micrometastatic node-positive breast cancer.* *Eur. J. Cancer*, 44(12):1670–1677, Aug 2008.
- [Ueh14] N. Uehiro, R. Horii, T. Iwase, M. Tanabe, T. Sakai, H. Morizono, K. Kimura, K. Iijima, Y. Miyagi, S. Nishimura, M. Makita, Y. Ito and F. Akiyama. *Validation study of the UICC TNM classification of malignant tumors, seventh edition, in breast cancer.* *Breast Cancer*, 21(6):748–753, Nov 2014.
- [Val10] A. Valachis, D. Mauri, N. P. Polyzos, D. Mavroudis, V. Georgoulas and G. Casazza. *Partial breast irradiation or whole breast radiotherapy for early breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials.* *Breast J*, 16(3):245–251, 2010.
- [Ver90] U. Veronesi, A. Luini, V. Galimberti, S. Marchini, V. Sacchini and F. Rilke. *Extent of metastatic axillary involvement in 1446 cases of breast cancer.* *Eur J Surg Oncol*, 16(2):127–133, Apr 1990.

- [Ver99] U. Veronesi, G. Paganelli, G. Viale, V. Galimberti, A. Luini, S. Zurrída, C. Robertson, V. Sacchini, P. Veronesi, E. Orvieto, C. De Cicco, M. Intra, G. Tosi and D. Scarpa. *Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series*. J. Natl. Cancer Inst., 91(4):368–373, Feb 1999.
- [Ver09] U. Veronesi, V. Galimberti, G. Paganelli, P. Maisonneuve, G. Viale, R. Orecchia, A. Luini, M. Intra, P. Veronesi, P. Caldarella, G. Renne, N. Rotmensz, C. Sangalli, L. De Brito Lima, M. Tullii and S. Zurrída. *Axillary metastases in breast cancer patients with negative sentinel nodes: a follow-up of 3548 cases*. Eur. J. Cancer, 45(8):1381–1388, May 2009.
- [Was14] Michael Waskom, Olga Botvinnik, Paul Hobson, John B. Cole, Yaroslav Halchenko, Stephan Hoyer, Alistair Miles, Tom Augspurger, Tal Yarkoni, Tobias Megies, Luis Pedro Coelho, Daniel Wehner, cynddl, Erik Ziegler, diego0020, Yury V. Zaytsev, Travis Hoppe, Skipper Seabold, Phillip Cloud, Miikka Koskinen, Kyle Meyer, Adel Qalieh and Dan Allan. *seaborn: v0.5.0 (November 2014)*, November 2014.
- [WC10] Meyer HJ (Hrsg) Wittekind C. *TNM Klassifikation maligner Tumoren*, volume 7. Auflage. Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 2010. Seite 169-179.
- [Wea11] D. L. Weaver, T. Ashikaga, D. N. Krag, J. M. Skelly, S. J. Anderson, S. P. Harlow, T. B. Julian, E. P. Mamounas and N. Wolmark. *Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer*. N. Engl. J. Med., 364(5):412–421, Feb 2011.
- [Wel11] B. J. van Wely, S. Teerenstra, D. A. Schinagl, T. J. Aufenacker, J. H. de Wilt and L. J. Strobbe. *Systematic review of the effect of external beam radiation therapy to the breast on axillary recurrence after negative sentinel lymph node biopsy*. Br J Surg, 98(3):326–333, Mar 2011.
- [Zha15] L. Zhang, Z. Z. Yang, X. X. Chen, J. Tuan, J. L. Ma, X. Mei, X. L. Yu, Z. R. Zhou, Z. M. Shao, G. Y. Liu and X. M. Guo. *Dose coverage of axillary level I-III areas during whole breast irradiation with simplified intensity modulated radiation therapy in early stage breast cancer patients*. Oncotarget, 6(20):18183–18191, Jul 2015.



# Thesen

1. Der Untersuchung liegen 144 weibliche Patienten zugrunde, die im Jahre 2012 eine Bestrahlung der Mamma bei Brustkrebs nach brusterhaltender Therapie in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universitätsmedizin Rostock erhielten. Alle Bestrahlungen bestanden nach einer 3D-konformalen Planung mit Tangentefeldern aus einem Ganzbrustplan bis 50,4 Gy - fraktioniert mit 1,8 Gy - sowie einer integrierten Boostaufsättigung von zusätzlich 16 Gy - fraktioniert mit 2,0 Gy. 33 Patienten erhielten eine integrierte Bestrahlung der supraklavikulären Lymphabflussgebiete.
2. Die vordefinierten Strukturen des PTV, des Boostvolumens sowie der ipsi- und kontralateralen Lunge wurden unverändert übernommen. Das Rückenmark wurde einheitlich auf allen Schichten der CT konturiert. Zusätzlich wurden folgende neue Strukturen für alle Patienten eingezeichnet: Die Lymphabflussgebiete, Axilla-Level I, Axilla-Level II und Axilla-Level III sowie die ipsi- und kontralaterale A. mammaria interna als Surrogatmarker für den parasternalen Lymphabfluss. Des Weiteren wurden die Schilddrüse und die kontralaterale Mamma konturiert.
3. Es wurde eine Betrachtung der folgenden Einzelschritte bei der Berechnung der Dosiswerte vorgenommen, um zu einer Quantifizierung des systematischen und statistischen Fehlers zu gelangen:
  - intrapersonelle Schwankungen bei der Konturierung der Strukturen
  - Differenzen durch die Wahl eines Planungsalgorithmus, hier der Vergleich des *Pencil Beam*- und *Collapsed Cone*-Algorithmus
  - Einfluss der Größe des zugrundeliegenden Rechengrids
  - Berechnung der Kennwerte aus der vom Planungsalgorithmus berechneten Dosismatrix über zwei unabhängige Verfahren

Der systematische Fehler lag bei allen Strukturen zwischen 0,1 Gy und 1,0 Gy. Der statistische Fehler lag in der Größenordnung bis zu 5%. Ausnahme war nur das Axilla-Level II mit einem statistischen Fehler von ca. 22% und die kontralaterale Mamma mit einem statistischen Fehler von ca. 11%. Beim Axilla-Level II dominierte der Fehler der intrapersonellen Schwankung aufgrund des sehr kleinen Volumens der Struktur, bei der kontralateralen Mamma die Schwankungen der Kennwertberechnung aufgrund der sehr kleinen absoluten Dosiswerte.

4. Für die bereits 2012 konturierten Strukturen ergaben sich folgende Kennwerte im Summenplan:
  - PTV - D95: 47,8 Gy  $\pm$  1,2 Gy
  - ipsilaterale Lunge - V10: 13,8%  $\pm$  6,3%
  - kontralaterale Lunge - V10: 0,0%  $\pm$  0,5%
  
5. Die Dosisbetrachtung der neu konturierten Risikoorgane ergab folgende Ergebnisse:
  - Die kontralaterale Mamma erhielt keine signifikante Dosis. Die V10 lag bei 0,1%  $\pm$  0,2%. Große Teile des Drüsengewebes erhielten jedoch eine geringe Dosis. Die V1 lag bei 57,7%  $\pm$  18,7%.
  - Das Rückenmark als serielles Organ erreichte bei keinem Patienten die Maximaldosis von 45 Gy.
  - Die Dosisexposition der Schilddrüse hängt wie erwartet vor allem von der Bestrahlung der supraklavikulären Lymphabflussgebiete ab. Erfolgt keine Supra-Bestrahlung liegt die D5 bei 4,5 Gy  $\pm$  12,8 Gy. Mit Supra-Bestrahlung liegt die D5 bei 50,6 Gy  $\pm$  1,2 Gy.
  
6. Als *relevante* Dosis wird im folgenden eine Dosisexposition von 30 Gy in mindestens 80% der untersuchten Struktur definiert.
  
7. Für das Axilla-Level I ergaben sich folgende Kennwerte in der Analyse des Summenplanes:

In der Subgruppe der Patienten ohne Supra-Bestrahlung lag die D95 bei 10,9 Gy  $\pm$  11,6 Gy. Die V30 lag bei 69,0%  $\pm$  22,2%.

In der Subgruppe der Patienten mit Supra-Bestrahlung lag die D95 bei 17,3 Gy  $\pm$  13,8 Gy. Die V30 lag bei 82,4%  $\pm$  12,3%.

Eine im obigen Sinne relevante Dosis erhielten 44 von 111 Patienten (39,6%) ohne Supra-Bestrahlung sowie 18 von 33 Patienten (54,5%) mit Bestrahlung der Supra.
  
8. Für das Axilla-Level II ergaben sich folgende Kennwerte in der Analyse des Summenplanes:

In der Subgruppe der Patienten ohne Supra-Bestrahlung lag die D95 bei 4,5 Gy  $\pm$  8,1 Gy. Die V30 lag bei 20,6%  $\pm$  29,4%.

In der Subgruppe der Patienten mit Supra-Bestrahlung lag die D95 bei 23,6 Gy  $\pm$  16,9 Gy. Die V30 lag bei 74,5%  $\pm$  28,7%.

Eine im obigen Sinne relevante Dosis erhielten 9 von 111 Patienten (8,1%) ohne Supra-Bestrahlung sowie 18 von 33 Patienten (54,5%) mit Bestrahlung der Supra.

- 
9. Für das Axilla-Level III ergaben sich folgende Kennwerte in der Analyse des Summenplanes:  
In der Subgruppe der Patienten ohne Supra-Bestrahlung lag die D95 bei  $1,8 \text{ Gy} \pm 3,5 \text{ Gy}$ . Die V30 lag bei  $3,5\% \pm 12,8\%$ .  
In der Subgruppe der Patienten mit Supra-Bestrahlung lag die D95 bei  $4,2 \text{ Gy} \pm 2,7 \text{ Gy}$ . Die V30 lag bei  $25,4\% \pm 18,4\%$ .  
Eine im obigen Sinne relevante Dosis erhielten 1 von 111 Patienten (0,9%) ohne Supra-Bestrahlung sowie kein Patient mit Bestrahlung der Supra.
10. Für die ipsilaterale A. mammaria interna ergaben sich folgende Kennwerte in der Analyse des Summenplanes: Die D95 lag bei  $3,9 \text{ Gy} \pm 2,2 \text{ Gy}$ . Die V30 lag bei  $4,5\% \pm 12,4\%$ .  
Eine im obigen Sinne relevante Dosis erhielt kein Patient.
11. Für die kontralaterale A. mammaria interna ergaben sich folgende Kennwerte in der Analyse des Summenplanes: Die D95 lag bei  $1,5 \text{ Gy} \pm 0,4 \text{ Gy}$ . Die V30 lag bei  $0,0\% \pm 0,1\%$ .  
Eine im obigen Sinne relevante Dosis erhielt kein Patient.
12. Eine im obigen Sinne *relevante* Dosis erhielten vor allem das Axilla-Level I und das Axilla-Level II. Da der Wächterlymphknoten eine entscheidende Rolle für den Verlauf der Tumorerkrankung spielt und dieser zu ca. 99% im Axilla-Level I oder II liegt, sollte bei einer Änderung der Bestrahlungstechnik die Dosisexposition hier genau betrachtet und auf Auswirkungen auf die Rezidivrate bei veränderter Dosisexposition geachtet werden.
13. Bei der Untersuchung der Korrelationen zwischen Kennwerten der standardmäßig konturierten Strukturen und der Lymphabflussgebiete ergaben sich keine Hinweise auf Prädiktoren, die eine relevante Dosis in den Lymphstrukturen aus bekannten Kennwerten vorhersagen lassen.  
Einzig zwischen der D95 der ipsilateralen Lunge und der D0, D5, D10 sowie V5 des Axilla-Level II ergaben sich positive Korrelationen mit einem Korrelationskoeffizienten von  $|R| > 0,7$  und einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ .  
Berücksichtigt man ferner die ermittelten Fehlerintervalle, so scheint eine Vorhersage der Dosisexposition der Lymphabflussgebiete auf Grundlage der standardmäßig konturierten Volumina nicht möglich zu sein. Auf eine individuelle Konturierung der Lymphabflussgebiete scheint nicht verzichtet werden zu können.



# Lebenslauf

**Tammo Gsänger**

geboren am 29.07.1980  
in Hamburg

## **Schulbildung**

08/1987 - 06/1991  
08/1991 - 06/2000

Grundschule, Seevetal  
Abitur, Alexander-von-Humboldt-Gymnasium, Hamburg

## **Erststudium**

10/2000 - 09/2006  
08/2005 - 09/2006

Studium der Physik, Universität Hamburg  
Diplomarbeit, Deutsches Elektronen-Synchrotron, Hamburg  
„Analyse des Wirkungsquerschnittes diffraktiver  
 $\Upsilon$ -Produktion am H1-Detektor“  
Abschluss als Diplom-Physiker mit der Note: ausgezeichnet

09/2006

## **Berufserfahrung**

5/2007 - 09/2009

Weiterbildung zum Medizin-Physik-Experten  
Strahlentherapie und Radioonkologie der Universitätsmedizin  
Göttingen

05/2010 - 02/2011

Projektleiter der Studsvik Nuclear AB, Nyköping, Schweden

## **Zweitstudium**

0/2011 - 03/2018

Humanmedizin an der Universität Rostock  
Erlangung der Approbation mit der Note: gut

## **Berufserfahrung**

04/2018 - 05/2018

Weiterbildungsassistent Psychiatrie  
LVR-Klinik Bonn

seit 10/18

Weiterbildungsassistent Innere Medizin  
Klinik Niederrhein, Bad Neuenahr-Ahrweiler



---

**Vorträge**

03/2006

DPG-Frühjahrstagung: Diffraktive  $\Upsilon$ -Produktion**Publikationen**

Erstautor

„Analyse des Wirkungsquerschnittes diffraktiver  $\Upsilon$ -Produktion am H1-Detektor“

Universität Hamburg, Diplomarbeit Physik, N4/3357, 433.06

Mitautor

„Gold marker displacement due to needle insertion during HDR-brachytherapy for treatment of prostate cancer: a prospective cone beam computed tomography and kilovoltage on-board imaging (kV-OBI) study.“

Herrmann MK, Kertesz T, Gsänger T, Bloch E, Pollul G, Bouabdallaoui M, Strauss A, Herrmann M, Christiansen H, Wolff HA, Hess CF, Hille A.

Radiat Oncol. 2012 Feb 20;7:24.

doi: 10.1186/1748-717X-7-24

PMID: 22348595

„The impact of prostate volume changes during external-beam irradiation in consequence of HDR brachytherapy in prostate cancer treatment.“

Herrmann MK, Gsänger T, Strauss A, Kertesz T, Wolff HA, Christiansen H, Vorwerk H, Hess CF, Hille A.

Strahlenther Onkol. 2009 Jun;185(6):397-403.

doi: 10.1007/s00066-009-1942-7. Epub 2009 Jun 9.

PMID: 19506824

„The delineation of target volumes for radiotherapy of lung cancer patients.“

Vorwerk H, Beckmann G, Bremer M, Degen M, Dietl B, Fietkau R, Gsänger T, Hermann RM, Alfred Herrmann MK, Höller U, van Kampen M, Körber W, Maier B, Martin T, Metz M, Richter R, Siekmeyer B, Steder M, Wagner D, Hess CF, Weiss E, Christiansen H.

Radiother Oncol. 2009 Jun;91(3):455-60.

doi: 10.1016/j.radonc.2009.03.014. Epub 2009 Mar 30.

PMID: 19339069

„In vivo alanine/electron spin resonance (ESR) dosimetry in radiotherapy of prostate cancer: a feasibility study.“

Wagner D, Anton M, Vorwerk H, Gsänger T, Christiansen H, Poppe B, Hess CF, Hermann RM.

Radiother Oncol. 2008 Jul;88(1):140-7.

doi: 10.1016/j.radonc.2008.03.017. Epub 2008 Apr 15.

PMID: 18420296



# Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Tammo Gsänger, geboren am 29.07.1980 in Hamburg, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und verwendete Quellen stets als solche kenntlich gemacht habe. Ich habe bislang weder mit dieser noch einer anderen Medizinaldissertation einen Promotionsversuch unternommen.

Bonn, den 26. Oktober 2019

Tammo Gsänger