



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie

Klinikum rechts der Isar

(Klinikleitung: Prof. Dr. Stephanie E. Combs)

**Dosisbelastung am Herzen bei der Tangentialbestrahlung des
linksseitigen Mammakarzinoms**

Anne-Claire Herr

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität

München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Marciana-Nona Duma

2. Prof. Dr. Stephanie E. Combs

Die Dissertation wurde am 20.07.2020 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 15.02.2021 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	4
1.1. <i>Epidemiologie des Mammakarzinoms</i>	4
1.2. <i>Strahlentherapie beim Mammakarzinom</i>	4
1.3. <i>Das Herz: ein radiosensibles Organ</i>	5
1.3.1. <i>Erste Erkenntnisse bei Hodgkin-Lymphom-Patienten</i>	5
1.3.2. <i>Erhöhte Inzidenz von kardiovaskulären Erkrankungen bei Mammakarzinompatientinnen</i>	6
1.4. <i>Pathomechanismen von strahleninduzierten Herzerkrankungen</i>	7
1.4.1. <i>Koronare Herzgefäßerkrankung (KHK)</i>	8
1.4.2. <i>Myokardfibrose</i>	9
1.4.3. <i>Perikarditis</i>	10
1.4.4. <i>Herzklappenerkrankungen</i>	11
1.4.5. <i>Herzrhythmusstörungen</i>	12
1.5. <i>Strahlendosis am Herzen und seinen Substrukturen bei Mammakarzinompatientinnen</i>	12
1.6. <i>Heterogenität der Studienlage</i>	13
1.7. <i>Dosis-Wirkungskurven für radiogene kardiale Toxizität</i>	16
2. Zielsetzung	18
3. Material und Methoden	19
4. Ergebnisse	25
4.1. <i>Volumina des Herzens und seiner Substrukturen</i>	25
4.2. <i>Dosis des Herzens und des linken Ventrikels</i>	26
4.3. <i>Visuelle Einteilung in Hochdosis- und Niedrigdosis-Gruppe</i>	29
4.4. <i>Dosis des Ramus interventricularis anterior und der Hilfsstruktur</i>	31
4.5. <i>Korrelation zwischen den Dosen des Herzens und seiner Substrukturen</i> ..	36
4.6. <i>Korrelation zwischen den Dosen des RIVA und der Hilfsstruktur</i>	45

5. Diskussion	47
5.1. <i>Visuelle Beurteilung der mittleren Herzdosis</i>	47
5.2. <i>Dosimetrische Ergebnisse</i>	49
5.3. <i>Ist die mittlere Herzdosis ein zuverlässiger Indikator für die Strahlenbelastung am RIVA und am linken Ventrikel?</i>	50
5.4. <i>Dosimetrische Auswirkungen der Konturierungsunsicherheiten des RIVA.</i>	51
5.5. <i>Limitationen dieser Studie</i>	52
6. Schlussfolgerung	54
7. Zusammenfassung.....	55
8. Abkürzungsverzeichnis	57
9. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	58
9.1. <i>Abbildungsverzeichnis</i>	58
9.2. <i>Tabellenverzeichnis</i>	59
10. Literaturverzeichnis.....	60
11. Veröffentlichung	65

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie des Mammakarzinoms

Brustkrebs ist die weitaus häufigste Krebserkrankung der Frau mit deutschlandweit über 69 000 Neudiagnosen im Jahr 2014. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren und fast 30 % der Patientinnen sind bei Erstdiagnose unter 55 Jahre alt (Koch-Institut 2017). Durch Fortschritte in der Diagnostik und Therapie in den letzten Jahren ist heutzutage mit einem Langzeitüberleben der meisten Patientinnen zu rechnen. Das tumorspezifische 10-Jahres-Überleben liegt derzeit bei 82 % (Koch-Institut 2017). Somit ist die Vermeidung von Langzeitnebenwirkungen ein wichtiger Aspekt in der heutigen Therapieplanung.

1.2. Strahlentherapie beim Mammakarzinom

Laut der aktuellen Interdisziplinären S3-Leitlinie für Früherkennung, Diagnostik Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (Deutsche Krebsgesellschaft 2018), sollte jede Patientin mit invasivem Mammakarzinom (MCA) und brusterhaltender Therapie postoperativ eine Bestrahlung der betroffenen Brust erhalten. Die brusterhaltende Therapie ist die Standardtherapie bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom (Stadium I - II) und kann bei ca. 80 % dieser Patientinnen durchgeführt werden. Sie ist bezüglich des Langzeitüberlebens identisch zur Mastektomie. Letztere stellt in Fällen wie Kontraindikation für eine Radiotherapie (RT), ungünstiges Tumor/Brust Verhältnis, inkomplette Entfernung des Tumors, inflammatorisches Mammakarzinom oder auf Wunsch der Patientin die Therapie der Wahl dar (Giordano 2018; Deutsche Krebsgesellschaft 2018).

Eine adjuvante Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation führt bei Patientinnen mit pN0 Status zu einer absoluten Reduktion des 10-Jahres-Lokalrezidivrisikos um 15,4 % sowie zu einer absoluten Reduktion der brustkrebsspezifischen 15-Jahres-Mortalität um 3,3 %. Bei Patientinnen mit pN+ Status wird die 10-Jahres-Lokalrezidivrate um absolut 21,2 % und die 15-Jahres-

Mortalitätsrate um absolut 8,5 % gesenkt. (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative et al. 2011)

1.3. Das Herz: ein radiosensibles Organ

1.3.1. Erste Erkenntnisse bei Hodgkin-Lymphom-Patienten

Anfangs ging man, aufgrund der postmitotischen Kardiomyozyten und der sehr langsam proliferierenden Endothel- und Stromazellen (Schultz-Hector and Trott 2007), davon aus, dass das Herz ein strahlenresistentes Organ sei. In den 1960/70er Jahren kam es zu einem Anstieg des Einsatzes der Strahlentherapie in der onkologischen und nicht onkologischen Behandlung und somit auch zunehmend zu Erkenntnissen über die Wirkung der ionisierenden Strahlen auf unterschiedliche Organe, u. a. auf das Herz.

Die erste beschriebene kardiale Nebenwirkung der Strahlentherapie war die Perikarditis. Carmel und Kaplan (Carmel and Kaplan 1976) untersuchten 1976 die Komplikationen von 377 Hodgkin-Lymphom-Patienten, welche sich zwischen 1964 und 1972 einer Mantelfeldbestrahlung ohne zusätzliche Systemtherapie unterzogen hatten. Als Hauptkomplikationen ergaben sich die Perikarditis (Inzidenz 13 %), die symptomatische strahleninduzierte Pneumonitis (20 %), die thyreoidale Dysfunktion (13 %) und ein positives Lhermitte Zeichen (15 %).

Hodgkin-Lymphom-Patienten waren aufgrund des meist jungen Alters bei Diagnose, der guten Prognose der Erkrankung und der Lage des Herzens im Bestrahlungsfeld bei der mediastinalen Radiotherapie die ersten, welche in großen Studien auf kardiotoxischen Langzeitnebenwirkungen der Strahlentherapie untersucht wurden.

1993 publizierten Hancock und Mitarbeiter (Hancock, Tucker, and Hoppe 1993) eine Studie mit 2232 Hodgkin-Lymphom-Patienten, in welcher sie die Mortalität an kardiovaskulären Erkrankungen nach Radio- und/oder Chemotherapie untersuchten. Das mediane Follow-up war 9,5 Jahre (Behandlungszeitraum 1960 - 1990) und das Durchschnittsalter der Patienten bei Behandlung betrug 29 Jahre. Es stellte sich heraus, dass Patienten, welche eine alleinige Strahlentherapie (vorwiegend

Mantelfeldbestrahlung) erhalten hatten (n = 1183), eine 3,8-fach (95 % C. I. 2,8 – 8,4) erhöhte Mortalität an Herzerkrankungen im Vergleich zur altersentsprechenden Normalbevölkerung hatten (4,1-fach [2,8 – 5,5] für Myokardinfarkt und 3,2-fach [1,9 - 4,0] für andere kardiale Erkrankungen wie Herzinsuffizienz, Perikarditis, Kardiomyopathie oder Herzklappenerkrankungen). Dieses signifikant erhöhte Risiko begann 5 Jahre nach der Bestrahlung und stieg bis > 20 Jahre post Radiatio an. Am höchsten war das Risiko für junge Patienten (< 20 Jahren), welche eine mediastinale Dosis von > 30 Gray (Gy) erhalten hatten. Bei ihnen zeigte sich im Vergleich zur gleichaltrigen Normalbevölkerung ein 45-fach erhöhtes Risiko für einen Myokardinfarkt.

Zu vergleichbaren Ergebnissen kam eine Studie von Aleman et al. (Aleman et al. 2003) mit 1261 Hodgkin-Lymphom-Patienten, welche zwischen 1965 und 1987 behandelt wurden (medianes Follow-up 17,8 Jahre; medianes Alter bei Therapiebeginn 26 Jahre). Bei Patienten, welche ausschließlich eine Radiotherapie erhalten hatten (n = 328), ergab sich im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine 7,2-fach (4,2 - 11,6) erhöhte kardiovaskuläre Mortalität und eine 5,4-fach (2,2 - 11,1) erhöhte Mortalität durch Myokardinfarkt. Übereinstimmend mit der Hancock et al. Studie zeigte sich, dass junge Patienten (< 21 Jahren) das höchste Risiko für den Tod an einer kardiovaskulären Erkrankung nach thorakaler Bestrahlung haben (14-fach erhöht [5,0 - 29,6]).

Eine erhöhte Inzidenz und Mortalität von Herzerkrankungen manifestierte sich im Verlauf auch bei weiteren Patientengruppen mit strahlentherapeutischer Behandlung in der Vorgeschichte. Zu diesen gehörten unter anderem Patienten mit Hodenkrebs (Huddart et al. 2003), Magenulzera (Carr et al. 2005) und Mammakarzinom (Clarke et al. 2005).

1.3.2. Erhöhte Inzidenz von kardiovaskulären Erkrankungen bei Mammakarzinompatientinnen

Bei der RT des Mammakarzinoms befinden sich, wenn überhaupt, nur Teile des Herzens direkt im Bestrahlungsfeld. Jedoch ist, im Gegensatz zur RT beim Hodgkin-Lymphom, die Tumordosis bei der RT des Mammakarzinoms höher. Hieraus ergibt

sich, dass das Herz von MCA-Patientinnen höheren Dosen (40-50 Gy) ausgesetzt sein kann als das Herz von Hodgkin-Lymphom-Patienten.

Erste Hinweise auf eine erhöhte Inzidenz von kardiovaskulären Erkrankungen bei Brustkrebspatientinnen, welche in den 1960er und 1970er Jahren strahlentherapeutisch behandelt wurden, ergaben Studien aus Großbritannien und Skandinavien (Haybittle et al. 1989; Rutqvist et al. 1992; Host, Brennhovd, and Loeb 1986). Die randomisierte Studie von Rutqvist et al. (Rutqvist et al. 1992) aus dem Karolinska Krankenhaus in Stockholm untersuchte beispielsweise 960 MCA-Patientinnen, welche zwischen 1971 – 1976 behandelt wurden. Es ergab sich eine 3,2-fach ($p < 0,05$) erhöhte Mortalität an ischämischen Herzkrankheiten bei Patientinnen mit einer hohen Strahlendosis am Herzen (i. e. linksseitige Brustkrebspatientinnen mit ^{60}Co Bestrahlung) im Vergleich zu der chirurgischen Kontrollgruppe ohne Radiotherapie (mittleres Follow-up 16 Jahre).

Im Verlauf wurden diese Ergebnisse in Metaanalysen bestätigt. Cuzick et al. (Cuzick et al. 1994) veröffentlichten ein Review über 8 Studien mit MCA-Patientinnen ($n = 7941$), welche vor 1975 behandelt wurden. Strahlentherapeutisch behandelte Patientinnen, welche mindestens 10 Jahre überlebten, hatten ein 1,62-fach (1,25 – 2,1) höheres kardiales Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Patientinnen ohne strahlentherapeutische Behandlung.

In einer Metanalyse der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) mit MCA-Patientinnen, welche in den 1970er, 1980er und 1990er Jahren behandelt wurden, ergab sich eine 27 % erhöhte kardiale Mortalität für bestrahlte im Gegensatz zu ausschließlich operativ behandelten Patientinnen (Clarke et al. 2005).

1.4. Pathomechanismen von strahleninduzierten Herzerkrankungen

Das pathologische Hauptmerkmal von strahleninduzierten Herzkrankheiten ist die Fibrose. Ionisierende Strahlen induzieren akute oder chronische Reaktionen auf zellulärer, molekularer und genetischer Ebene, welche allesamt zu einer fibrotischen Veränderung im Gewebe führen (Taunk et al. 2015).

Die zugrundeliegenden Pathomechanismen sind bislang nicht komplett verstanden. Durch ionisierende Strahlen kommt es zu einer Schädigung der Endothelzellen mit anschließender Entzündungsreaktion. Viele der hierbei ausgeschütteten Entzündungsmediatoren sind fibrosefördernd. Sie führen zu einer Rekrutierung von Fibroblasten und regen diese zur vermehrten Kollagenproduktion an. Die Ablagerung von Kollagen durch die Fibroblasten führt wiederum zu einer Funktionsstörung der Myozyten, des Perikards und der Endothelzellen (Taunk et al. 2015).

Hierdurch können multiple kardiale Komplikationen hervorgerufen werden, u. a. koronare Herzerkrankung, Kardiomyopathie mit Herzinsuffizienz, Perikarditis, Herzklappenerkrankungen und Reizleitungsstörungen (Adams et al. 2003).

Das Ausmaß der radiogenen kardialen Toxizität hängt von mehreren Faktoren ab: Gesamtdosis, Fraktionierung, bestrahltes Volumen.

1.4.1. Koronare Herzgefäßerkrankung (KHK)

Wie oben beschrieben kommt es durch ionisierende Strahlen zur Schädigung der Endothelzellen der Arterien mit anschließender Entzündungsreaktion und Fibrose. Die Entzündungsreaktion führt zur Einwanderung von Gewebsmakrophagen in die Tunica intima. Hier wandeln sich die Makrophagen, analog zur altersbedingten Arteriosklerose, durch Einlagerung von Lipiden in Schaumzellen um. Die strahleninduzierten Plaques weisen meist einen höheren Fibrose-Gehalt auf (Brosius, Waller, and Roberts 1981), sind jedoch grundsätzlich schwer von altersbedingten Arteriosklerose-Plaques zu unterscheiden. Hinweise auf eine radiogene Genese könnte eine zusätzliche Media-Fibrose geben (Veinot and Edwards 1996).

In experimentellen Studien wurde ein Anstieg dieser Plaques (in Anzahl und Größe) ab einer Strahlendosis von > 8 Gy festgestellt (Taunk et al. 2015). Ab einer Strahlendosis von 2 Gy kam es zu einer Rekrutierung von Leukozyten durch Endothelzellen (Taunk et al. 2015; Stewart et al. 2013), Dosen unter 1 Gy hingegen hemmten die Einwanderung von Leukozyten in die Tunica intima (Stewart et al. 2013).

Auch klinische Studien unterstützen die Theorie einer Initiierung und Akzelerierung der Arteriosklerose durch ionisierende Strahlen. Vor allem das vermehrte Auftreten von

arteriosklerotischen Plaques bei jungen Patienten nach thorakaler Bestrahlung (Brosius, Waller, and Roberts 1981) sowie die Lokalisation der Plaques im Bereich von höheren Strahlendosen am Herzen (Taylor et al. 2018; Correa et al. 2007; Nilsson et al. 2012) unterstreichen diese Hypothese. Brosius et al. untersuchten beispielsweise Autopsiebefunde von 16 jungen Patienten (15 – 33 Jahre), welche in der Vorgeschichte eine thorakale Bestrahlung > 35 Gy erhalten hatten. Die histopathologische Untersuchung der Koronararterien zeigte die Bildung von intimalen fibrotischen Plaques, eine narbige Fibrose der Tunica adventitia und einen Verlust der glatten Muskelzellen in der Tunica media. 6 von 16 Patienten wiesen eine > 75%ige Stenose von mindestens einer der 3 Hauptkoronararterien auf. In der Kontrollgruppe ohne mediastinale RT war dies lediglich bei 1 von 10 Patienten der Fall (Brosius, Waller, and Roberts 1981).

Hinweise auf eine erhöhte Inzidenz von koronaren Herzerkrankungen bei niedrigen Strahlendosen konnten bislang nicht gefunden werden. Langzeit-Follow-up-Studien mit Atombomben-Überlebenden, welche vorwiegend Dosen von unter 2,5 Gy ausgesetzt waren, ergab beispielsweise keine signifikante Erhöhung der Inzidenz von ischämischen Herzkrankheiten (Shimizu et al. 2010).

Die strahlendinduzierte Atherosklerose scheint dementsprechend bei hohen Dosen (> 2 - 3 Gy) und nach einer Latenzzeit von 5 - 20 Jahren zu entstehen. (Duma, Molls, and Trott 2014)

1.4.2. Myokardfibrose

Die Auswirkungen ionisierender Strahlen auf das Myokard sind Folge einer kapillaren Endothelschädigung und lokalen Entzündungsreaktion mit anschließendem ischämischem Untergang der Kardiomyozyten sowie fibrotischer Umwandlung des Myokardes. Die hierdurch entstehende Parenchymatrophie führt zu einer verminderten kardialen Compliance (Elastizität) und ist anfangs meist klinisch inapparent, kann aber im Verlauf zur diastolischen Dysfunktion führen (Taunk et al. 2015).

Um die Toxizität von ionisierenden Strahlen am Myokard zu beurteilen, untersuchten Marks et al. (Marks et al. 2005) 114 linksseitige MCA-Patientinnen vor und nach

Tangentialbestrahlung mittels Einzelphotonen-Emissions-Computertomografie (Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT). Innerhalb der ersten 2 Jahre nach der RT zeigten sich im SPECT bei ca. 40 % aller Patientinnen Perfusionsdefekte mit einhergehenden Wandbewegungsstörungen. Die Inzidenz dieser Perfusionsdefekte korrelierte mit dem im Bestrahlungsfeld liegenden Herzvolumen. Die Ejektionsfraktion erwies sich jedoch nicht als verringert. Erven und Mitarbeiter (Erven et al. 2011) untersuchten 20 linksseitige MCA-Patientinnen mittels Stress-Echokardiographie und fanden heraus, dass es 2 Monate post RT in Regionen mit einer Strahlendosis von > 3 Gy zu Störungen der Myokardfunktion kam.

Veinot et al. (Veinot and Edwards 1996) untersuchten in einer Fall-Serie Gewebeproben aus Autopsien oder chirurgischen Eingriffen von Patienten, welche sich in der Vorgeschichte einer RT unterzogen hatten. 63% (10/16) der untersuchten Proben wiesen eine Fibrose des Myokardes auf (im Durchschnitt 36 Monate nach Bestrahlung). Die mittlere Herzdosis dieser Patienten betrug 42 Gy und Strahlendosen von > 30 Gy korrelierten mit einer höhergradigen Fibrose.

In der bereits oben genannten Fall-Serie von Brosius et al. (Brosius, Waller, and Roberts 1981) wiesen 8 der 16 jungen Patienten 5 – 144 Monate nach thorakaler RT mit Dosen von > 35 Gy eine interstitielle Fibrose des Myokardes auf.

Wie bei der KHK gibt es auch bei der radiogenen Myokardfibrose keine präzisen Dosis-Wirkungskurven. Vermutlich sind die Endothelzellen der kleinen Gefäße radiosensibler als die der großen Gefäße. Außerdem wird die Einengung der kleinen Gefäße aufgrund ihres kleineren Lumens schneller klinisch apparent als die der großen Gefäße (Taunk et al. 2015).

1.4.3. Perikarditis

Ionisierende Strahlen können am Perikard diverse Pathologien hervorrufen (u. a. akute Perikarditis, Perikarderguss und chronisch konstriktive Perikarditis).

Die Pathogenese impliziert ebenfalls eine Endothelschädigung mit Entzündungsreaktion und Fibrose. Durch die Fibrose kommt es zur Einschränkung des lymphatischen und venösen Abflusses und somit zur Ansammlung von

Perikardflüssigkeit und zum Perikarderguss (ggf. mit Perikardtampnade). Dieses fördert wiederum die Ablagerung von Fibrinbelägen am Perikard, welche durch Kollagen Typ I ersetzt werden, und führt somit langfristig zu einer konstriktiven Perikarditis (Taunk et al. 2015).

In den 1970er Jahren war die akute Perikarditis eine häufige Nebenwirkung bei Hodgkin-Lymphom-Patienten, welche eine thorakale Bestrahlung erhalten hatten (Carmel and Kaplan 1976). Sie manifestiert sich ab einer Dosis von > 35 Gy an großen Bereich des Perikards (Brosius, Waller, and Roberts 1981), sodass es eine Nebenwirkung ist, welche bei der kontemporären Strahlentherapie des Mammakarzinoms selten auftritt (Schultz-Hector and Trott 2007).

1.4.4. Herzklappenerkrankungen

Der Pathomechanismus strahleninduzierter Herzklappenerkrankungen ist weniger gut verstanden und ist, aufgrund der avaskularen Herzklappen, nicht in erster Linie auf eine Endothelschädigung zurückzuführen. Heidenreich und Mitarbeiter (Heidenreich et al. 2003) untersuchten in einer Studie 294 asymptomatische Patienten, welche in der Vorgeschichte mindestens 35 Gy mediastinale Strahlendosis erhalten hatten. In der transthorakalen Echokardiographie ergaben sich signifikant mehr Herzklappenerkrankungen bei Patienten, welche die RT vor mehr als 20 Jahren erhalten hatten im Vergleich zu denen, die die RT in den letzten 10 Jahren erhalten hatten (für die Aortenklappeninsuffizienz beispielsweise 60 % vs. 4 %, $p < 0,01$). In der histopathologischen Untersuchung von strahlenexponierten Herzklappen imponiert eine fokale Fibrose, teils mit Elastose und/oder Kalzifikationen (Brosius, Waller, and Roberts 1981; Veinot and Edwards 1996). Klappeninsuffizienzen treten häufiger auf als Stenosen, in den meisten Fällen sind die Herzklappenerkrankungen jedoch ohne klinische Relevanz (Veinot and Edwards 1996).

Strahleninduzierte Herzklappenerkrankungen manifestieren sich ab höheren Dosen (> 30 Gy) (Adams et al. 2004; Darby et al. 2010) und sind somit selten Folge der modernen RT beim MCA (Taunk et al. 2015).

1.4.5. Herzrhythmusstörungen

Herzrhythmusstörungen sind eine selten beschriebene Nebenwirkung nach kardialer Strahlenbelastung. Es ist davon auszugehen, dass diesen eine ischämische Schädigung der Reizleitungszellen und der Myozyten zugrunde liegt (Taunk et al. 2015).

1.5. Strahlendosis am Herzen und seinen Substrukturen bei Mammakarzinompatientinnen

Infolge der erhöhten kardialen Mortalität nach strahlentherapeutischer Behandlung in den 1970er und 1980er Jahren wurde in jüngster Zeit vermehrt auf eine Reduktion der Herzdosis bei der Therapieplanung geachtet. Unter anderem die Einführung der dreidimensionalen Behandlungsplanung ermöglicht heutzutage eine gezielte Schonung von Risikoorganen wie dem Herzen. Taylor et al. (Taylor et al. 2008) beschrieben eine Dosisreduktion der mittleren Herzdosis (Herz Dmean) von 13,3 Gy in den 1970er Jahren auf 2,3 Gy in den 2000er Jahren und der mittleren Dosis des Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie (RIVA Dmean) von 31,8 Gy auf 7,6 Gy in der gleichen Periode. Somit ist die erhöhte kardiovaskuläre Mortalität in den oben genannten Studien nicht mehr repräsentativ für kontemporäre Bestrahlungstechniken.

Dennoch sind auch mit modernen Bestrahlungstechniken, aufgrund der Nähe des Herzens zu den Bestrahlungsfeldern, bei knapp der Hälfte der linksseitigen MCA-Patientinnen Teile des Herzens im Bestrahlungsfeld lokalisiert (Taylor et al. 2008). Die höchsten Dosen erreichen die anterolaterale Herzwand (Taylor et al. 2018; Lorenzen et al. 2013) mit dem Apex cordis, dem linken Ventrikel und dem RIVA. Eine Studie mit 50 linksseitigen MCA-Patientinnen fand heraus, dass durchschnittlich 13 % des Volumens des RIVA im Bestrahlungsfeld liegt (Taylor et al. 2008). Auch in den Fällen, wo das Herz nicht direkt im Bestrahlungsfeld liegt, ist es einer Streustrahlung von 1-2 Gy ausgesetzt (Taylor, McGale, and Darby 2006).

Welche Auswirkungen die Dosen von kontemporären Bestrahlungstechniken am Herzen und seinen Substrukturen haben ist, vor allem aufgrund der langen Latenzzeit

zwischen der Strahlentherapie und dem Auftreten der klinischen Symptome, bislang unklar.

1.6. Heterogenität der Studienlage

Trotz der seit langem bekannten kardialen Toxizität durch ionisierende Strahlen, konnten bislang (vor allem im Niedrigdosisbereich) keine einheitlichen Dosis- / Volumen-Wirkungskurven erarbeitet werden. Grund hierfür ist eine große Heterogenität zwischen den Ergebnissen der dosimetrischen und klinischen Studien. Diese hat mehrere Ursachen, auf welche im Folgenden näher eingegangen wird.

Die Heterogenität der Strahlendosis am Herzen lässt sich v. a. durch 3 Faktoren erklären:

Erstens wird in einigen Studien die Tumoralateralität nicht berücksichtigt. Aufgrund der Nähe des Herzens zum Bestrahlungsfeld kann es bei linksseitigen MCA-Patientinnen zu höheren Dosen im Vergleich zu rechtsseitigen MCA-Patientinnen kommen. Eine erhöhte kardiale Morbidität und Mortalität bei linksseitigen vs. rechtsseitigen MCA-Patientinnen wurde in zahlreichen Studien festgestellt (Borger et al. 2007; Paszat et al. 1998; Darby et al. 2005). Darby et al. (Darby et al. 2005) untersuchten beispielsweise über 115 000 MCA-Patientinnen, welche sich zwischen 1973 und 1982 einer RT unterzogen hatten. Die kardiale Mortalität war bei linksseitigen MCA-Patientinnen 1,58-fach (1,29 – 1,95) höher als bei rechtsseitigen MCA-Patientinnen.

Zweitens haben die Behandlungsregimen und Bestrahlungstechniken mit der Zeit evolviert. In den 1950/60er Jahren wurde hauptsächlich Orthovolttherapie und in den 1970/80er Jahre Kobalt-60-Gammabestrahlung verwendet, wohingegen seit den 1990er Jahren vor allem die Megavolttherapie am Beschleuniger eingesetzt wird (Taylor et al. 2009). Von der Orthovolttherapie geht, aufgrund von ihrer hohen Streustrahlung sowie ihrem Tiefendosisverlauf, die höchste Strahlenbelastung am Herzen aus (Taylor et al. 2007). Auch die Tumordosen und Fraktionierungen variierten in den letzten Jahren von knapp 20 Gy Tumordosis in den 1950er Jahren bis ca. 50 Gy in den 1990er Jahren und von 3,5 – 7,0 Gy Fraktionierungsdosis in den 1950/60er Jahren bis ca. 2 Gy in den 1990er Jahren (Taylor et al. 2009). Unterschiedliche

operative Verfahren resultieren ebenfalls in unterschiedlichen Herzdosen (Mastektomie vs. brusterhaltende Therapie) (Darby et al. 2005). Des Weiteren wurde das Zielvolumen über die Jahre revidiert. Das ipsilaterale Mammaria-Interna-Gebiet war beispielsweise in den 1980er Jahren fixer Bestandteil des Zielvolumens und resultierte, aus anatomischen Gründen, in höheren Herzdosen (Darby et al. 2005; Taylor et al. 2007). Auch die Positionierung der Patientin (z. B. ihrer Arme) sowie die individuelle Anatomie (z. B. Brustgröße, Thoraxform) spielen eine Rolle in der Strahlenexposition des Herzens (Taylor et al. 2007). Die moderne 3D-Behandlungsplanung ermöglicht heutzutage eine gezielte Schonung der Risikoorgane, was mit früheren, 2-dimensionalen Behandlungsmethoden nicht möglich war. Außerdem können die Dosen am Herzen und seinen Substrukturen bei der 3D-Behandlungsplanung vorab genau errechnet werden. Die Ergebnisse vieler Studien beruhen jedoch auf Daten aus der Ära der 2D-Behandlungsplanung und die Herzdosen sind beispielsweise auf einem typischen Patientinnen-CT (Darby et al. 2013) geschätzt.

Drittens gibt's es bedeutende Konturierungsdifferenzen zwischen unterschiedlichen Institutionen, aber auch zwischen einzelnen Mitarbeitern (Li et al. 2009). Lorenzen et al. (Lorenzen et al. 2013) untersuchten in einer Studie die Unterschiede in der Konturierung des Herzens und des RIVA zwischen 9 erfahrenen Therapie-Planern (4 Radioonkologen, 5 Röntgentechniker) aus 5 Institutionen. Bei der Konturierung des Herzens zeigten sich die größten Differenzen an der Herzbasis (Uneinigkeit über die Kontur des Herzens in diesem Bereich); bei der Konturierung des RIVA waren die größten Differenzen am Apex cordis lokalisiert. Letzteres erklärt sich durch die schlechte Sichtbarkeit des RIVA ohne Kontrastmittel am Apex cordis. Unter Zuhilfenahme von einem Referenzatlas (Feng et al. 2011) konnten die Konturierungsunsicherheiten des Herzens auf ca. die Hälfte reduziert werden (Variationskoeffizient Herz Dmean 7,5 % vs. 3,6 %; Herz Dmax 8,7 vs. 4,0 %; $p < 0,01$). Die Konturierungsunsicherheiten des RIVA konnten durch die Richtlinien des Atlas nicht verbessert werden (Variationskoeffizient RIVA Dmean 27 % vs. 29 %; RIVA Dmax 39 % vs. 31 %; $p > 0,06$). Eine Erklärung hierfür ist, dass ohne Richtlinien einige Untersucher die Konturierung des RIVA nicht bis zum Apex cordis durchführten, weil die Arterie in ihrem Verlauf nach kaudal immer schwieriger zu identifizieren ist. Im Atlas wird jedoch empfohlen den RIVA bis an die Herzspitze zu konturieren, sodass es zu

einer Reduktion der Interobserver-Differenz in der kranio-kaudal Ebene (Länge) kommt. Aufgrund der schlechten Sichtbarkeit des RIVA am Apex cordis vergrößert sich jedoch die Differenz in den anterior-posterior und links-rechts Ebenen (Abstand bis zu 8 mm). Die Auswirkungen der Konturierungsunterschiede an der Basis des Herzens sind außerdem weniger ausschlaggebend, weil die Herzbasis nicht im Bereich der hohen Strahlendosis (i. e. der anterolateralen Herzwand) liegt. Der RIVA hingegen liegt in diesem Areal, sodass Interobserver-Differenzen bei der Konturierung auch zu maßgeblichen Unterschieden in den kalkulierten RIVA-Dosen führen können.

Zur Heterogenität der Strahlendosis kommt hinzu, dass die strahleninduzierte kardiovaskuläre Mortalität gering ist (absolut erhöhte Sterblichkeit ca. 1 - 2%) und es somit erschwert eine ausreichende Studienpower herzustellen. Dies erklärt zudem, warum einige Studien eine signifikant erhöhte Morbidität jedoch keine signifikant erhöhte Mortalität feststellen (Borger et al. 2007). Außerdem werden die meisten Studien retrospektiv durchgeführt, was zu einem Informationsbias führen kann. Ferner manifestieren sich die meisten strahleninduzierten kardiovaskulären Nebenwirkungen frühestens nach dem ersten Jahrzehnt post RT (Darby et al. 2005; Carr et al. 2005). Viele Studien, welche keine signifikante Erhöhung der kardiovaskulären Erkrankungen bei bestrahlten Mammakarzinompatientinnen finden (Patt et al. 2005; Hojris et al. 1999), haben ein medianes Follow-up von < 10 Jahren. Des Weiteren sind kardiovaskuläre Erkrankungen die Haupttodesursache in der Allgemeinbevölkerung. Hierdurch ist es erschwert bei der proportional kleinen Anzahl an strahlenbedingten kardiovaskulären Ereignissen ein signifikant erhöhtes Risiko festzustellen. Zudem kann es, aufgrund von kutanen Nebenwirkungen der Radiatio (radiogene Dermatitis) vermehrt zur Fehldiagnose Angina pectoris bei linksseitigen Mammakarzinomen kommen (Rehammar et al. 2017). Daneben kann eine adjuvante Systemtherapie, z. B. mit Anthracyclinen (Feola et al. 2011; Rehammar et al. 2017) oder Trastuzumab (Costa et al. 2010), die kardiale Toxizität beeinflussen. Schließlich können konventionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren wie u. a. Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft, Adipositas, Hypertriglyceridämie, Diabetes mellitus, Rauchen, positive kardiovaskuläre Familienanamnese, positive kardiovaskuläre Eigenanamnese allesamt als Confounder wirken. In retrospektiven Studien sind viele dieser Risikofaktoren häufig nicht bekannt und können zu einer Verzerrung des Ergebnisses führen.

Eine Möglichkeit die radiogene kardiale Toxizität zu beurteilen und möglichst viele Confounder auszuschließen, ist wie bereits oben erwähnt der Vergleich zwischen links- und rechtsseitigen MCA-Patientinnen. Solche Studien ermöglichen Confounder wie z. B. die Lebenserwartung, Alter, Tumorstadium, ethnische Herkunft aber auch Unterschiede in der Behandlungstechnik und -planung zu vermeiden. Ein Nachteil dieser Studien ist jedoch, dass man die Auswirkung der ionisierenden Strahlen auf das Herz unterschätzt, weil auch bei der RT der rechten Brust das Herz zumindest eine Streustrahlung von 1-2 Gy erhält (Taylor, McGale, and Darby 2006). In einigen Studien wurden MCA-Patientinnen mit und ohne strahlentherapeutische Behandlung verglichen. Hierdurch kann jedoch ein Selektionsbias entstehen, weil Patientinnen, bei welchen man sich gegen eine Strahlentherapie entscheidet, oft eine geringere Lebenserwartung aufgrund von anderen Grunderkrankungen (z. B. vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankungen) haben.

1.7. Dosis-Wirkungskurven für radiogene kardiale Toxizität

Aus Langzeit-Follow-up-Studien mit Überlebenden der Atombombenabwürfe auf Hiroshima und Nagasaki ging hervor, dass eine homogene mittlere Herzdosis von 1 Gy die Mortalität an einer kardialen Erkrankung um 14 % ansteigen ließ. Die Daten dieser Patienten, welche Ganzkörperdosen von 0 bis ~ 4 Gy erhalten hatten, ergaben einen linearen Zusammenhang zwischen der Strahlendosis und der kardialen Mortalität, jedoch war dieser bei Dosen unter 0,5 Gy nicht signifikant. Unterteilte man die Patienten nach Art der kardiovaskulären Erkrankung in Subgruppen, konnte keine signifikant erhöhte Mortalität für ischämische Herzkrankheiten (Myokardinfarkt), jedoch für andere kardiale Erkrankungen (Herzinsuffizienz, hypertensive Herzkrankheit, rheumatische Herzkrankheiten) festgestellt werden (Shimizu et al. 2010; Preston et al. 2003).

In einer Fall-Kontroll Studie von Darby et al. (Darby et al. 2013), mit 2168 MCA-Patientinnen (963 Fälle und 1205 Kontrollen), welche zwischen 1958 und 2001 strahlentherapeutisch behandelt wurden, ergab sich ein linearer Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Major coronary events (i. e. Myokardinfarkt, koronare Revaskularisationstherapie, Tod aufgrund von ischämischer Herzkrankheit) und der mittleren Strahlendosis am Herzen. Pro Gy mittlere Herzdosis stieg das Risiko für

Major coronary events um 7,4 % (2,9 - 14,5; $p < 0,01$) an. Bei Dosen < 2 Gy waren die Daten jedoch nicht signifikant. Das erhöhte Risiko begann ca. 5 Jahre post RT und hielt bis über 20 Jahre danach an. Patientinnen mit Risikofaktoren (Diabetes mellitus, erhöhter Body-Mass-Index, Nikotinkonsum, vorbekannte kardiovaskuläre Erkrankungen, regelmäßige Analgetika Einnahme, COPD) hatten ein höheres absolutes Risiko als Patientinnen ohne Risikofaktoren.

Vergleichbare Resultate ergab eine Arbeit von Taylor und Mitarbeitern (Taylor et al. 2017), welche die Daten von über 40 000 MCA-Patientinnen untersuchten. Es zeigte sich ein Anstieg der kardialen Mortalität von 4,1 % pro Gy mittlere Herzdosis, jedoch waren die Ergebnisse bei einer mittleren Herzdosis unter 4 Gy nicht signifikant.

Diese Daten weisen auf einen linearen Zusammenhang zwischen der Strahlendosis und dem Auftreten von kardialen Erkrankungen hin. Sie bestätigen auch die oben genannte Hypothese unterschiedlicher Dosis-Wirkungskurven für die radiogene Koronaratherosklerose und die radiogene Kardiomyopathie; die Atherosklerose scheint sich erst ab höheren Dosen zu entwickeln, die Kardiomyopathie bereits ab Dosen von einigen Gy (Duma, Molls, and Trott 2014). Für eine optimale Behandlungsplanung fehlt es jedoch an sicherem Wissen zu Schwellendosen / -volumina, unter welchen kein erhöhtes kardiales Risiko zu erwarten ist.

2. Zielsetzung

In den letzten Jahren kam es durch Verbesserung der Früherkennung und Therapie zunehmend zu einer Verlängerung der Lebenserwartung von Mammakarzinompatientinnen. Aus diesem Grund ist die Vermeidung von Langzeitnebenwirkungen der onkologischen Therapie ein wichtiger Aspekt der Behandlungsplanung geworden.

Trotz Fortschritten in der Behandlungsplanung und -technik liegen bei der 3D-konformalen Strahlentherapie der linken Brust heutzutage weiterhin bei einigen Patientinnen Teile der anterolateralen Herzwand mit dem linken Ventrikel und dem RIVA im Bestrahlungsfeld (Taylor, McGale, and Darby 2006). Es gibt zudem aktuell keine belastbaren Daten für eine Schwellendosis, unter welcher eine kardiale Toxizität ausgeschlossen werden kann, sodass eine maximale Schonung des Herzens und seiner Substrukturen oberstes Ziel in der Behandlungsplanung sein sollte.

Um eine optimale Behandlungsplanung zur gewährleisten, müssten somit das gesamte Herz und seine Substrukturen konturiert werden. Dies ist jedoch zeitaufwändig und im klinischen Alltag nicht immer bzw. regelhaft zu bewältigen. Außerdem kommt es, aufgrund der schlechten Sichtbarkeit des RIVA, zu erheblichen Interobserver-Differenzen bei der Konturierung der Koronararterie.

Diese Studie untersucht die Strahlendosen am Herzen und seinen Subvolumina bei linksseitigen Mammakarzinompatientinnen mit folgender Fragestellung:

- Ist es für einen erfahrenen Radioonkologen möglich visuell abzuschätzen ob eine Patientin eine hohe oder niedrige Dmean (mittlere Dosis) am Herzen erhält?
- Kann man die Strahlendosen kardialer Substrukturen (RIVA und linker Ventrikel) von der Dmean des Herzens ableiten?
- Wie wirken sich die Konturierungsunsicherheiten des RIVA auf die errechneten Dosen des RIVA aus?

3. Material und Methoden

Im Rahmen unserer Studie untersuchten wir 201 aufeinanderfolgende Patientinnen mit linksseitigem Brustkrebs, welche zwischen März 2009 und November 2010 in der Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie des Klinikums rechts der Isar behandelt wurden. Die Strahlentherapie erfolgte postoperativ, nach abgeschlossener Wundheilung.

Alle Patientinnen wurden mit CT-gestützter 3D-konformaler Strahlentherapie mit tangentialen Feldern therapiert. Diese ermöglicht mittels CT-Bildgebung eine präzise Bestrahlung des Zielvolumens unter bestmöglicher Schonung des umliegenden Normalgewebes. Die Bestrahlung erfolgte in Rückenlage auf einem Mammaboard, mit dem linken Arm über dem Kopf.

Der Behandlungsplan wurde mittels dem Eclipse Treatment Planning System (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) erstellt. Im Rahmen der Behandlungsplanung erhielten die Patientinnen ein Planungs-CT mit einer axialen Schnittdicke von 5 mm ohne Kontrastmittel (kVCT, Siemens, Inc., Erlangen, Deutschland).

Die Bestrahlung erfolgte mittels Linearbeschleuniger mit 6 MeV Photonen über tangentiale Felder mit Keilfiltern. Diese wurden in Form der „Mamma-Zange“ um die Patientin geführt. Da es bei dieser Technik immer wieder zu erheblichen Dosismaxima in der Brust kommt, wurden teils zusätzlich 1 - 2 schwach gewichtete Aufdosierungsfelder verwendet, um die Dosisverteilung in der Brust zu optimieren. Die Bestrahlung erfolgte in Normofraktionierung mit täglichen Einzeldosen von 2 Gy 5x/ Woche mit einer Gesamtdosis von 50 Gy für das Planungs-Zielvolumen. Das Zielvolumen bestand aus der operierten Brust mit einem Sicherheitsabstand von 2 cm zu allen Seiten. Zur Dosierung wurde ein Referenzpunkt mittig in der Brust, > 2 cm unter der Haut gewählt (International Commission on Radiation Units and Measurements [ICRU] Reference Point). Nach Verabreichung von 50 Gy erhielten die Patientinnen einen Elektronen-Boost von 10 - 16 Gy (Einzeldosis 2 Gy). Die gesamte Therapiedauer betrug demnach insgesamt ca. 6 Wochen.

Die Planungs-CTs der 201 Patientinnen wurden einem Radioonkologen vorgelegt, welcher anhand der abgebildeten Isodosen visuell einschätzte, ob die mittlere Herzdosis der einzelnen Patientinnen hoch oder niedrig war (Cut-off-Wert 3 Gy). Die Beurteilung erfolgte ausschließlich visuell, alle im Planungs-CT konturierten Organe wurden hierfür ausgeblendet.

Um den visuellen Unterschied zwischen einer hohen Herzdosis und einer niedrigen Herzdosis zu illustrieren, sind in Abb. 1 und 2 die Planungs-CTs von 2 Patientinnen abgebildet. Es sind die Isodosen von 10 – 105 % dargestellt, welche auch in unserer Studie zur Beurteilung verwendet wurden. Man sieht deutlich, dass sich bei der Patientin in Abb. 1 ein großer Teil des Herzens in der 10 % Isodose befindet, wohingegen bei der Patientin in Abb. 2 lediglich ein geringer Teil des Herzens in der 10 % Isodose liegt.

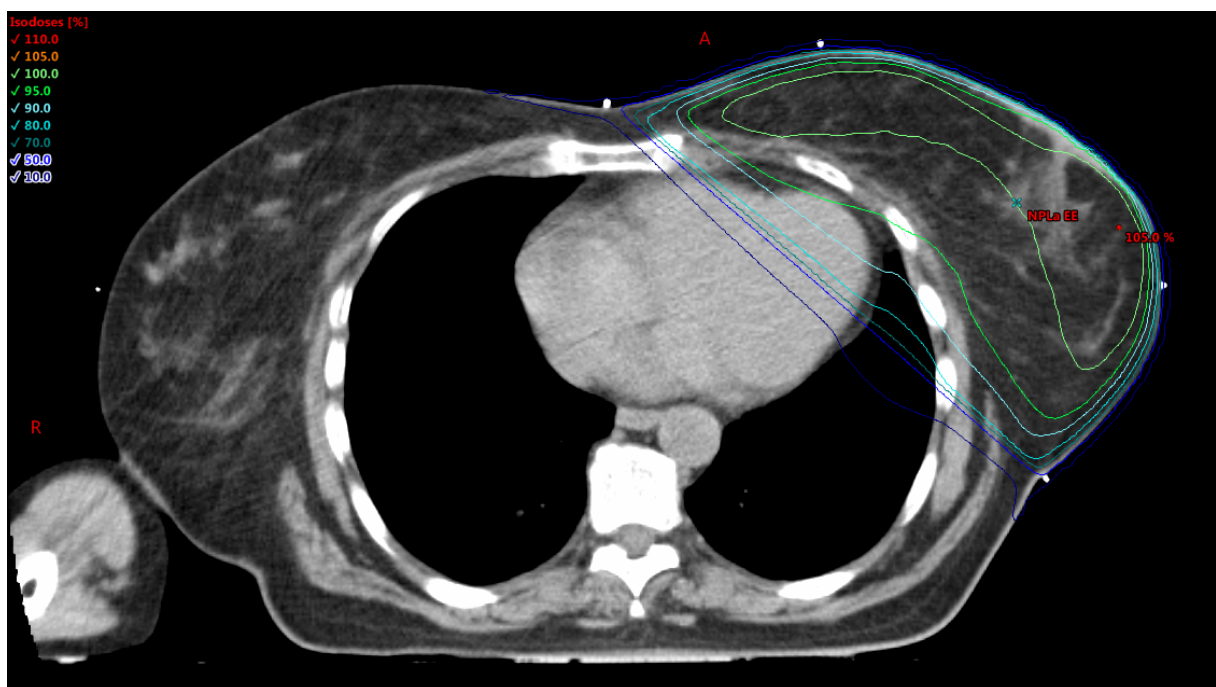


Abbildung 1 CT mit Isodosen einer Patientin mit einer Herz Dmean von 8,9 Gy

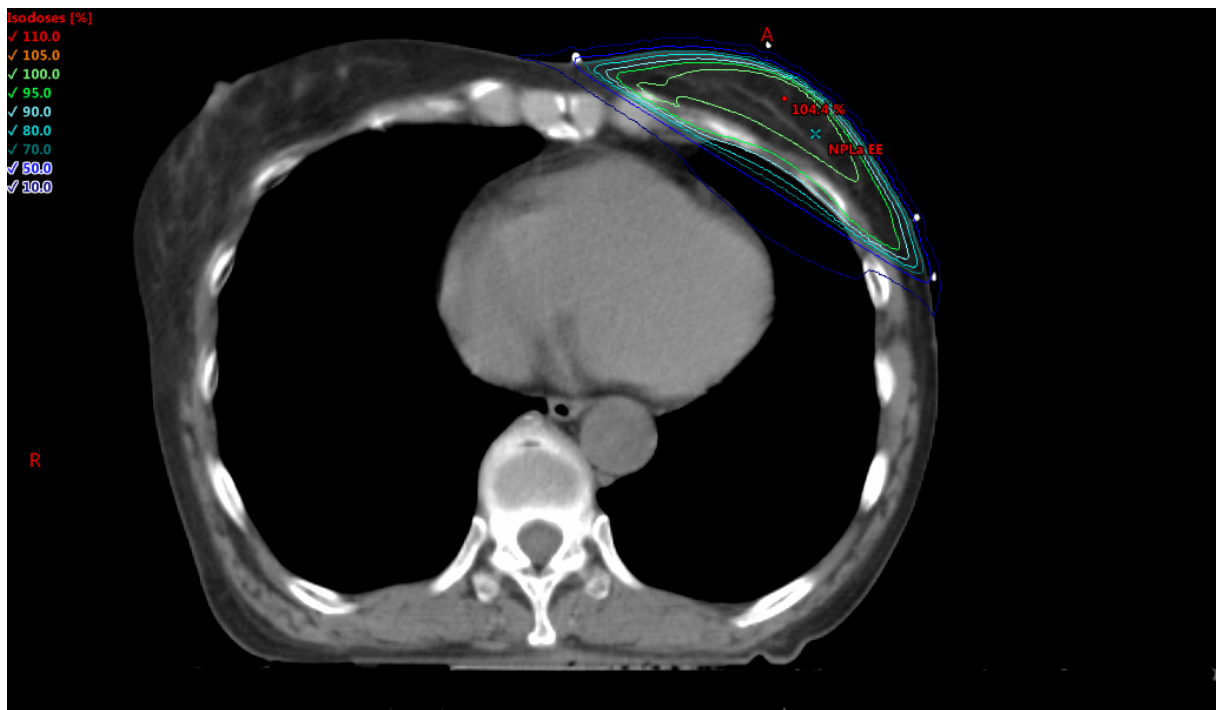


Abbildung 2 CT mit Isodosen von einer Patientin mit einer Herz Dmean von 0,9 Gy

Dementsprechend wurde das Patientenkollektiv in 2 Gruppen unterteilt: eine mit visuell geschätzter hoher Herz Dmean (86 Patientinnen, 43 %) und eine mit visuell geschätzter niedriger Herz Dmean (115 Patientinnen, 57 %).

Für die anschließende dosimetrische Untersuchung wurden folgende Patientinnen ausgeschlossen:

- Patientinnen, welche eine adjuvante Systemtherapie erhalten hatten
- Patientinnen mit einem Brustkrebsrezidiv
- Patientinnen, welche zusätzlich eine Bestrahlung der lokoregionären Lymphknoten erhalten hatten
- Patientinnen, welche sich einer Mastektomie unterzogen hatten
- Patientinnen, welche eine bilaterale Bestrahlung der Brust erhalten hatten

Aus den verbleibenden Patientinnen wurden die 46 ersten konsekutiven Patientinnen (22 Hochdosis-Gruppe [HoD] und 24 Niedrigdosis-Gruppe [NiD]) für unsere dosimetrische Studie ausgewählt (s. Abb. 3).

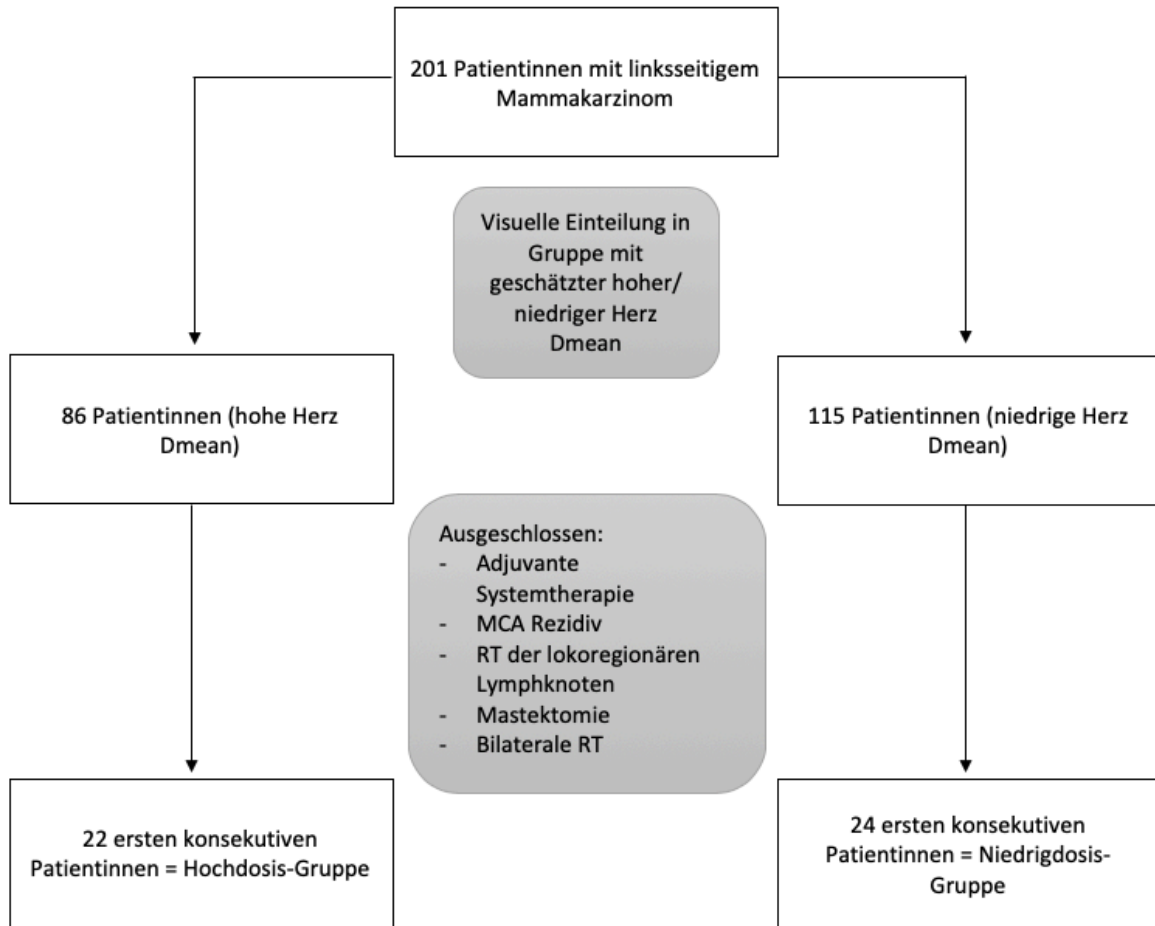


Abbildung 3 Patientinnenauswahl für unsere Studie

Wir konturierten retrospektiv das Herz, den linken Ventrikel (LV) und den Ramus interventricularis anterior (RIVA) der linken Koronararterie, den Ramus circumflexus (RCX) der linken Koronararterie, sowie die rechte Koronararterie (RCA) unter Zuhilfenahme des Feng et al. Heart Atlas (Feng et al. 2011) (s. Abb. 4). Die apikale Grenze des Herzens beginnt, laut diesem Atlas, unter der linken Pulmonalarterie und endet am Diaphragma. Das epikardiale Fettgewebe und das Perikard wurden aufgrund der hier verlaufenden Koronargefäße in die Konturierung des Herzens eingeschlossen. Das Herz wurde, unter Einschluss der proximalen Anteile der Aorta ascendens und der Vena cava superior, als runde Struktur konturiert. Der kurze Hauptast der linken Koronararterie, welcher seinen Ursprung links aus der Aorta ascendens hat, wurde zur Vereinfachung zum Ramus interventricularis anterior hinzugezählt (im Gegensatz zum Feng Atlas wo dieser einzeln konturiert wird). Der Ramus interventricularis anterior verläuft im Sulcus coronarius zwischen linkem und rechtem Ventrikel zum Apex cordis. Der Ramus circumflexus entspringt aus der linken

Koronararterie und verläuft im Sulcus coronarius zwischen dem linken Vorhof und dem linken Ventrikel. Die rechte Koronararterie entspringt, tiefer als die linke Koronararterie, rechts aus der Aorta ascendens und verläuft im Sulcus coronarius zwischen dem rechten Vorhof und dem rechten Ventrikel.

Aufgrund ihrer dünnen, länglichen Form sowie aufgrund von Bewegungsartefakten (Herzaktion und Atmung) waren die Koronararterien auf den CT-Bildern nicht in allen Schnittbildern sicher zu identifizieren. Wir orientierten uns für die Konturierung an den oben genannten anatomischen Landmarken. Um zu überprüfen ob die Konturierungsunsicherheiten des RIVA vertretbar sind, generierten wir eine Hilfsstruktur (HS) mit einem Rand von 0,5 cm in der anterior-posterior / rechts-links Ebene um den RIVA herum (s. Abb. 4).

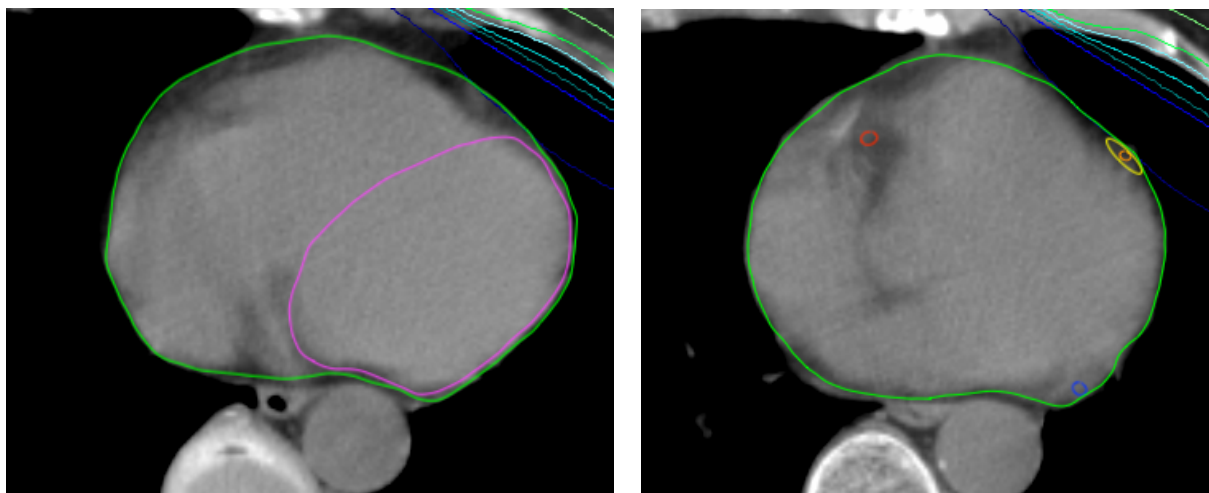


Abbildung 4 Konturierte Strukturen: Herz (grün), linker Ventrikel (rosa), RIVA (orange), Hilfsstruktur (gelb), RCA (rot), RCX (blau)

Wir analysierten für alle konturierten Strukturen die Dosis-Volumen-Histogramme. Es wurden die minimale Dosis (D_{min}), die maximale Dosis (D_{max}), die mittlere Dosis (D_{mean}), die mediane Dosis (D_{median}), V_{10} (relatives Volumen, welches ≥ 10 Gy erhält), V_{20} , V_{30} und V_{40} sowie das absolute Volumen (in cm^3) der einzelnen Strukturen bestimmt. Zusätzlich bestimmten wir die V_{10} , V_{20} , V_{30} , V_{40} des Herzens in cm^3 (absolutes Volumen, welches ≥ 10 Gy, 20 Gy, 30 Gy, 40 Gy erhält).

Laut QUANTEC (Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic) ist bei einer Herz $V_{25} < 10\%$ von einer Erhöhung der kardialen Langzeitmortalität von $< 1\%$ auszugehen (Marks et al. 2010; Gagliardi et al. 2010). Das Expertenpanel Mamma der DEGRO empfiehlt bei konventioneller Fraktionierung die RIVA Dmean unter 10 Gy sowie die RIVA V_{30} unter 2% und die RIVA V_{40} unter 1% zu halten. Der LV V_{23} sollte unter 5% liegen (Piroth et al. 2019).

Um die Schwellenwerte der radiogenen Atherosklerose in Zukunft besser beschreiben zu können, legten wir weitere Untersuchungskriterien für den RIVA fest. Hierzu bestimmten wir zusätzlich die Länge des RIVA in der kranio-kaudal Ebene, sowie die Länge des RIVA, welche innerhalb der 20 Gy und 40 Gy Isodose liegt.

Die statistischen Analysen wurden mittels SPSS Software für Windows Version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt und ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als Hinweis auf statistische Signifikanz betrachtet. Mittelwerte wurden mit Standardabweichung angegeben, Medianwerte mit Spannweite. Eine Korrelation von $r \geq 0,6$ wurde als stark und eine Korrelation von $r \geq 0,8$ als sehr stark gewertet.

4. Ergebnisse

4.1. Volumina des Herzens und seiner Substrukturen

Das Herzvolumen reichte bei unseren 46 Patientinnen von 471,5 cm³ bis 1 012,7 cm³ und das Volumen des linken Ventrikels von 141,2 cm³ bis 275,3 cm³. Das Volumen des RIVA lag zwischen 1,1 cm³ und 2,6 cm³, das Volumen der HS zwischen 11,2 cm³ und 20,8 cm³, das Volumen der RCX zwischen 0,3 cm³ und 1,0 cm³ und das Volumen der RCA zwischen 0,7 cm³ – 1,8 cm³ (s. Abb. 5 und 6).

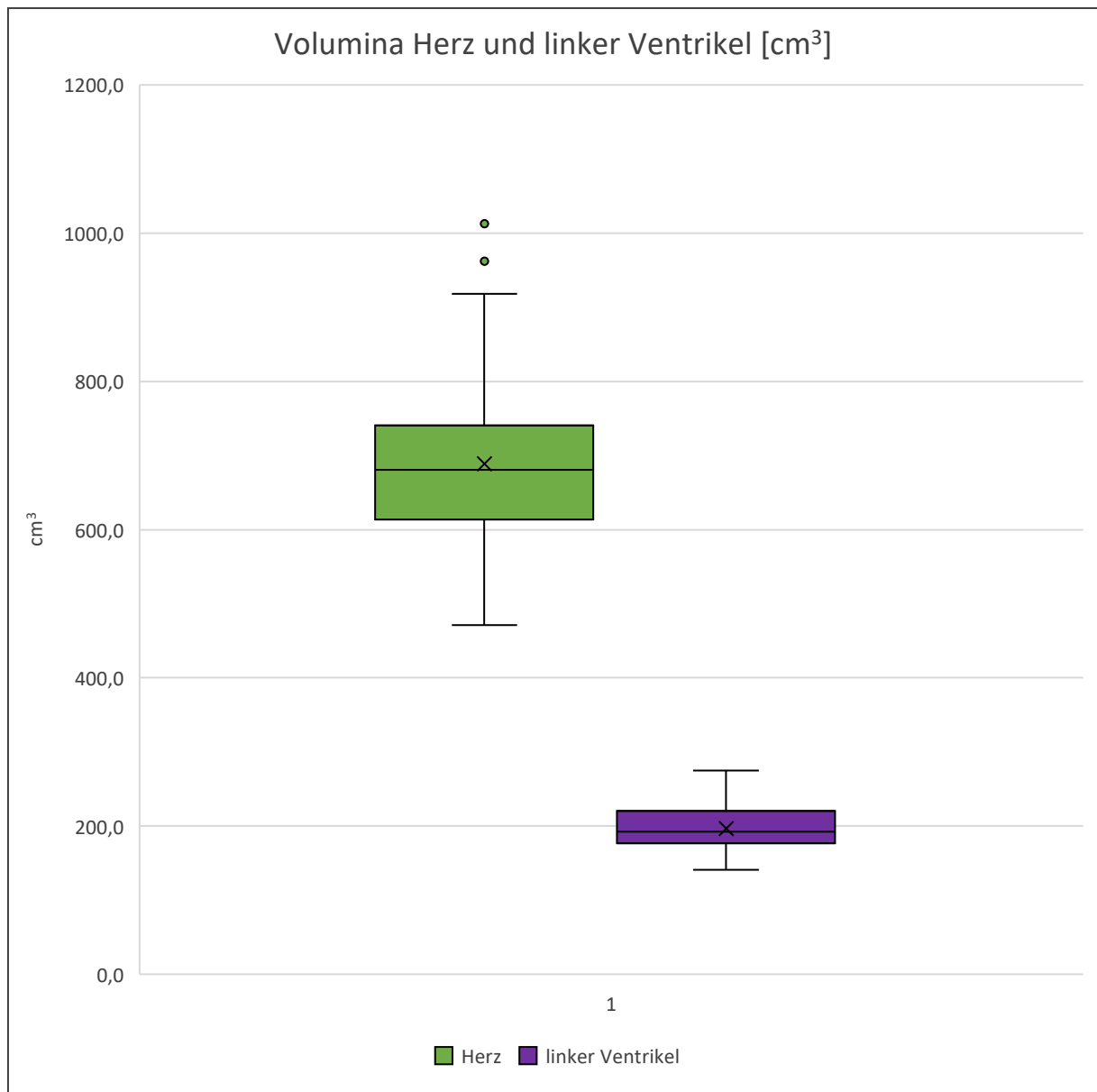


Abbildung 5 Volumina vom Herzen und linken Ventrikel in cm³

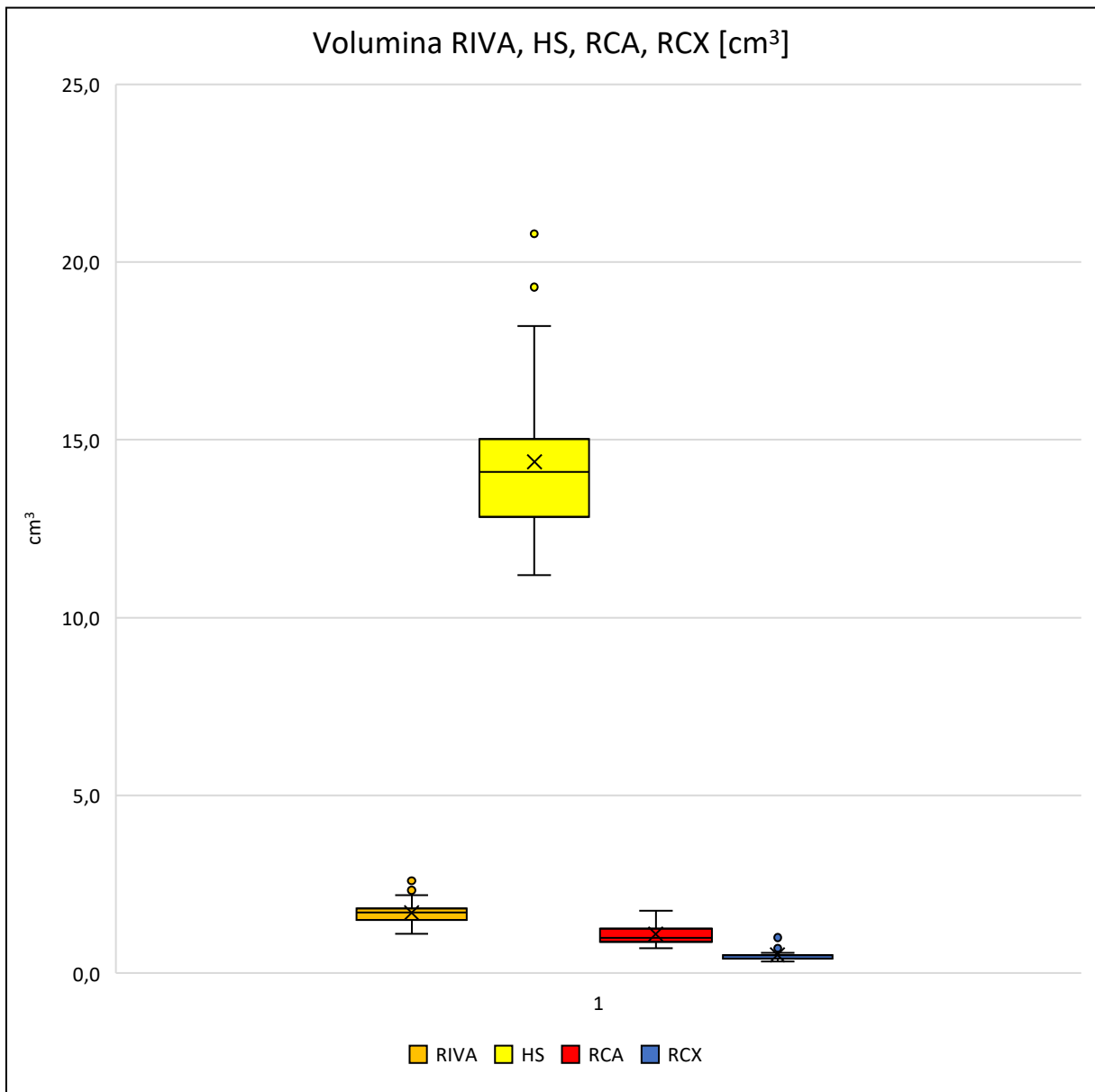


Abbildung 6 Volumina von RIVA, HS, RCA, RCX in cm³

4.2. Dosis des Herzens und des linken Ventrikels

Der Median (Spannweite) der Herz Dmean lag in der HoD-Gruppe bei 3,6 Gy (2,6 Gy – 8,9 Gy) und in der NiD-Gruppe bei 2,6 Gy (0,8 Gy – 3,5 Gy) (s. Abb. 7). Der Median der Herz Dmax lag bei 49,3 Gy (47,7 Gy – 51,6 Gy) in der HoD-Gruppe und bei 48,6 Gy (6,1 Gy – 57,3 Gy) in der NiD-Gruppe (s. Abb. 8).

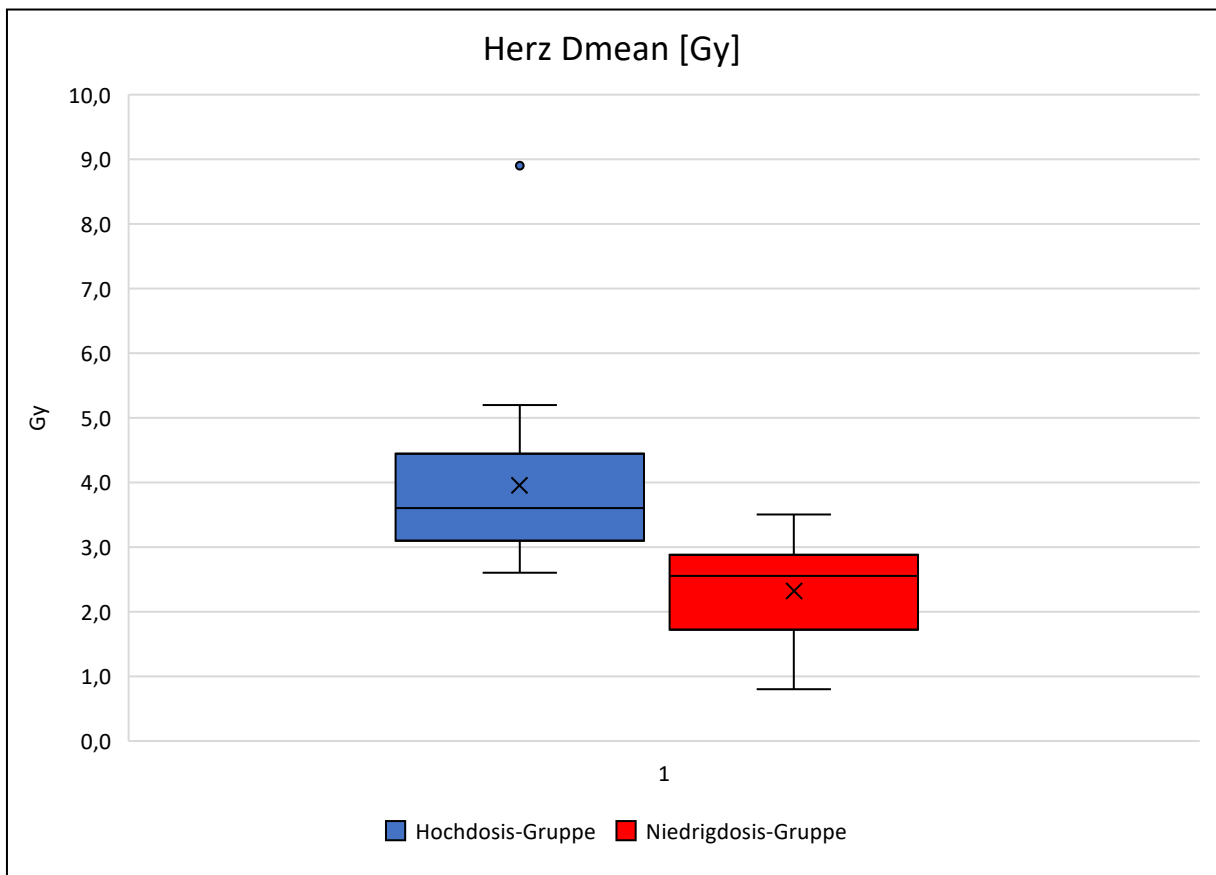


Abbildung 7 Herz Dmean in Gy (HoD und NiD)

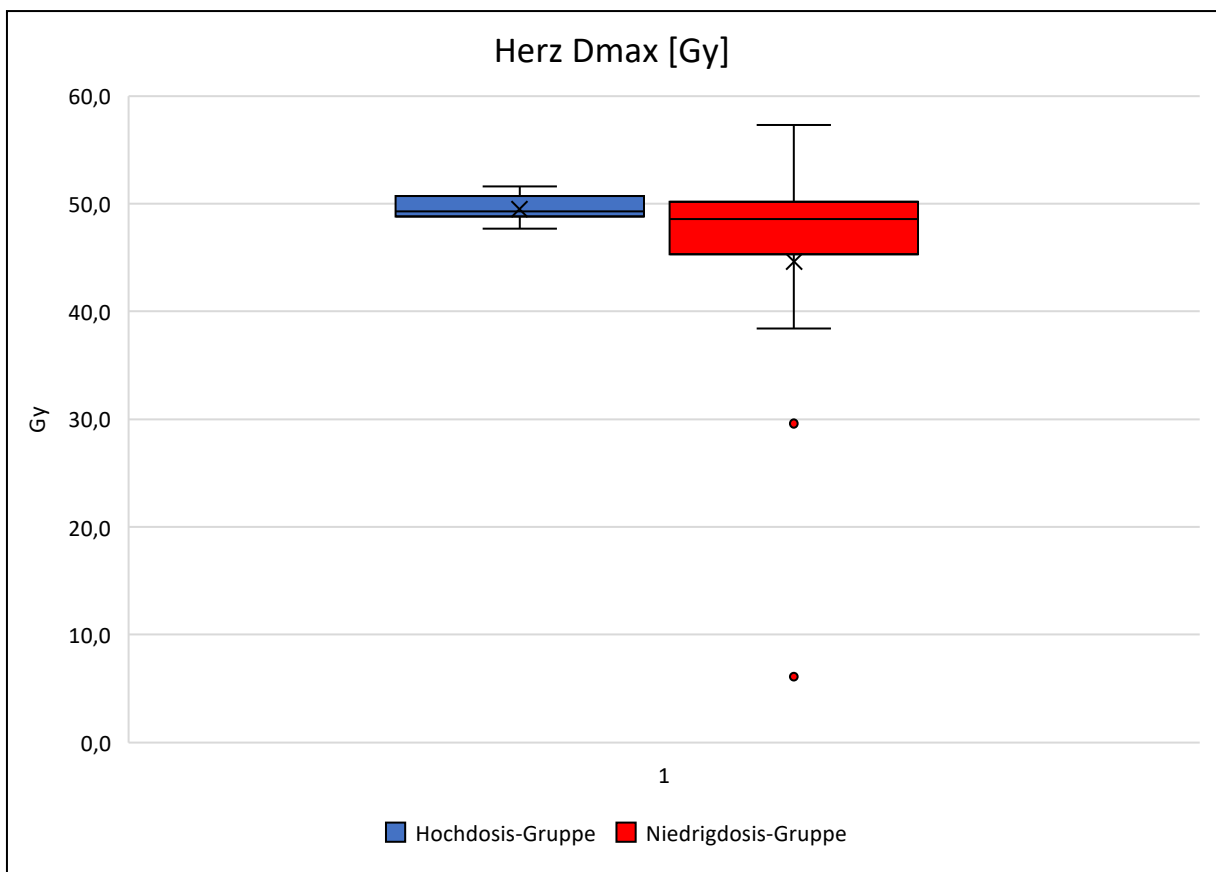


Abbildung 8 Herz Dmax in Gy (HoD und NiD)

Die mediane LV Dmean lag bei 6,3 Gy (3,8 Gy – 15,5 Gy) in der HoD-Gruppe und bei 4,0 Gy (1,0 Gy – 6,0 Gy) in der NiD-Gruppe (s. Abb. 9). Die mediane LV Dmax lag bei 49,2 Gy (46,1 Gy – 51,4 Gy) in der HoD-Gruppe und bei 48,1 Gy (4,8 Gy - 57,2 Gy) in der NiD-Gruppe (s. Abb. 10).

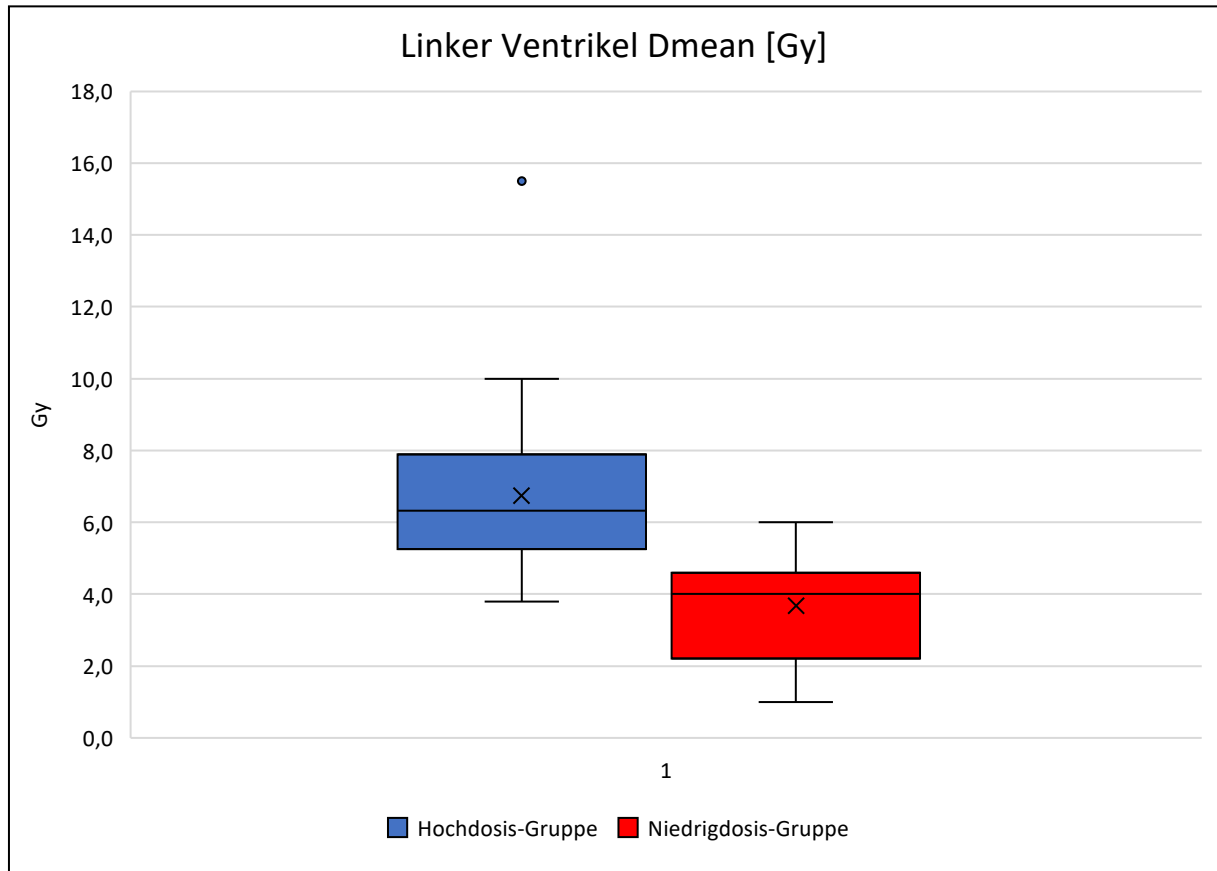


Abbildung 9 Linker Ventrikel Dmean in Gy (HoD und NiD)

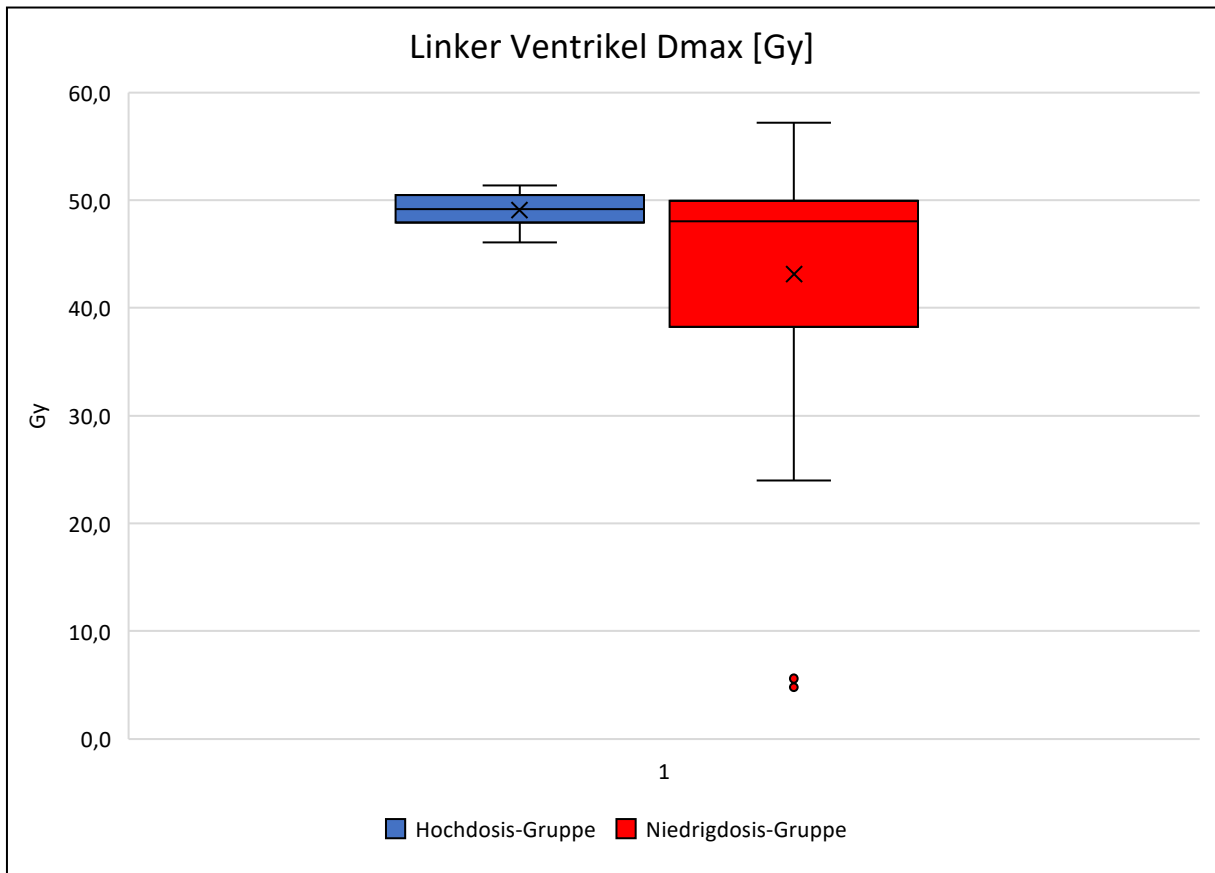


Abbildung 10 Linker Ventrikel Dmax in Gy (HoD und NiD)

4.3. Visuelle Einteilung in Hochdosis- und Niedrigdosis-Gruppe

Die mittlere Herzdosis war in beiden Gruppen signifikant unterschiedlich ($p < 0,01$), sodass insgesamt die visuelle Einteilung eine Hochdosis- und Niedrigdosis-Gruppe gut war. In Abb. 7 sieht man, dass die Herz Dmean Interquartilsabstände der HoD und NiD sich nicht überlappen. Jedoch wurden in der Hochdosis-Gruppe 3 von 22 (= 13,6 %) und in der Niedrigdosis-Gruppe 3 von 24 (= 12,5 %) Patientinnen falsch eingeteilt (s. Abb. 11 und 12).

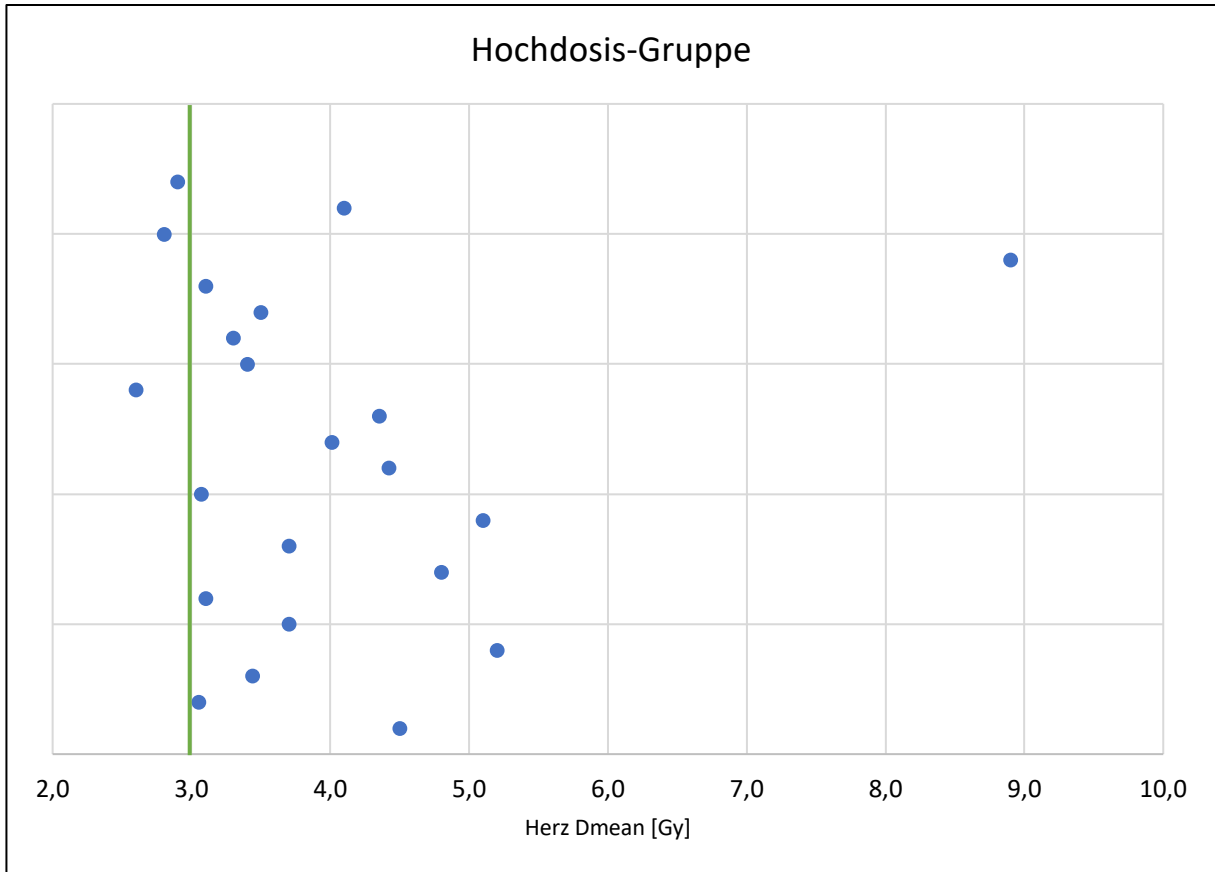


Abbildung 11 Visuell selektierte Hochdosis-Gruppe (in grün 3 Gy als Cut-off-Wert)

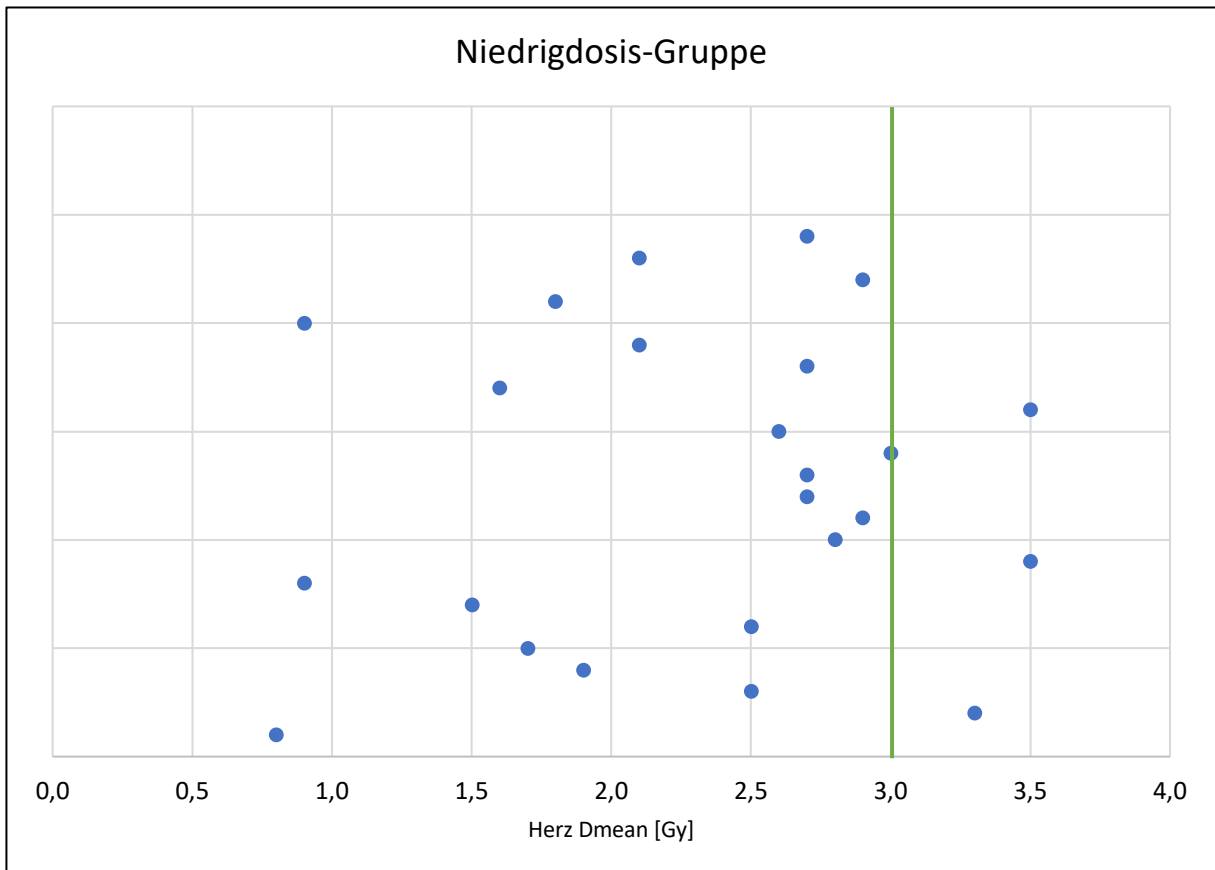


Abbildung 12 Visuell selektierte Niedrigdosis-Gruppe (in grün 3 Gy als Cut-off-Wert)

4.4. Dosis des Ramus interventricularis anterior und der Hilfsstruktur

In der HoD-Gruppe betrug die mediane RIVA Dmean 27,2 Gy (11,3 Gy – 41,8 Gy) und in der NiD-Gruppe 14,3 Gy (2,3 Gy – 27,5 Gy) (s. Abb. 13). Die mediane RIVA Dmax betrug 48,0 Gy (44,6 Gy – 51,5 Gy) in der HoD-Gruppe und 43,8 Gy (4,8 Gy – 55,5 Gy) in der NiD-Gruppe (s. Abb. 14).

Die mediane HS Dmean betrug 22,7 Gy (9,7 Gy – 36,9 Gy) in der HoD-Gruppe und 15,6 Gy (2,4 Gy – 29,6 Gy) in der NiD-Gruppe (s. Abb. 15). Die mediane HS Dmax lag bei 49,1 Gy (47,4 Gy – 51,5 Gy) in der HoD-Gruppe und bei 47,5 Gy (5,5 Gy – 55,9 Gy) in der NiD-Gruppe (s. Abb. 16)

Die mediane Dmean der RCA und RCX lagen jeweils unter 1,0 Gy.

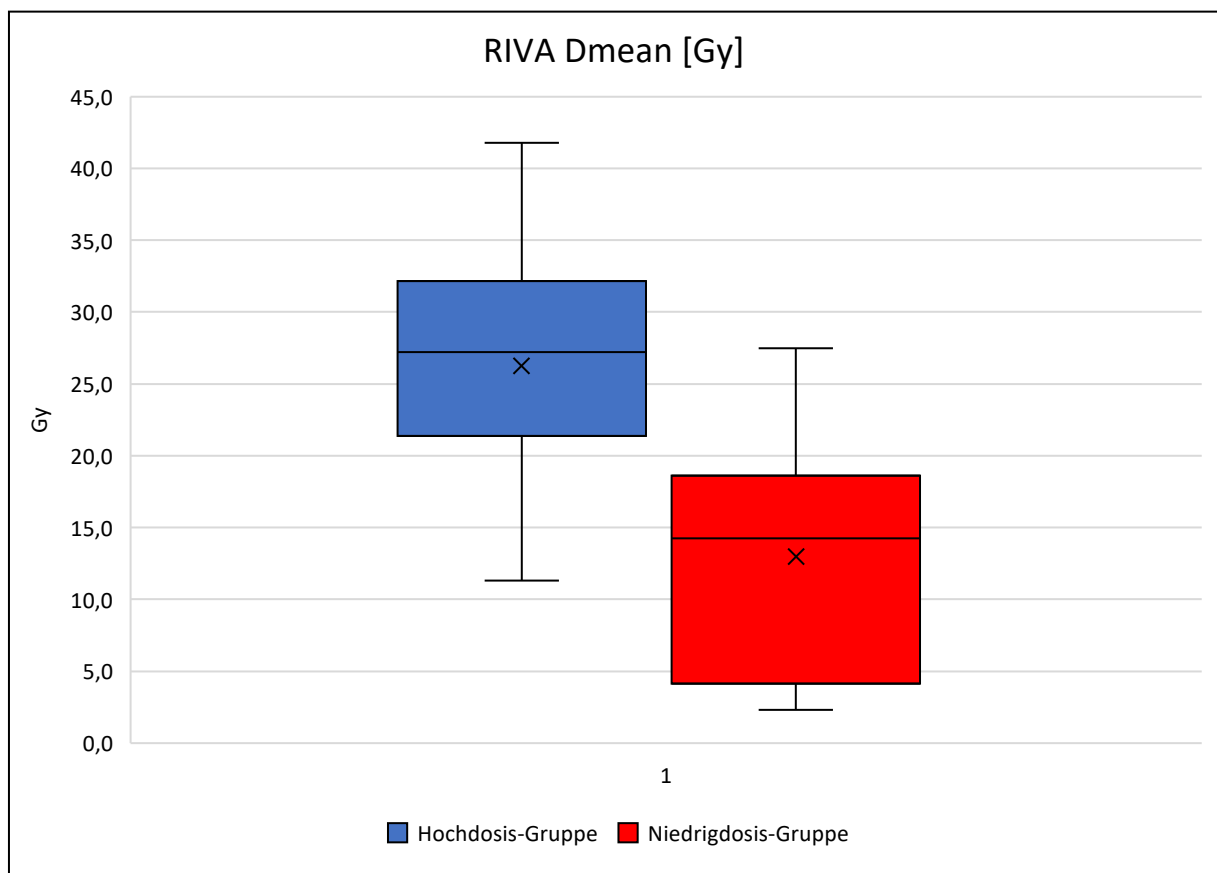


Abbildung 13 RIVA Dmean in Gy (HoD und NiD)

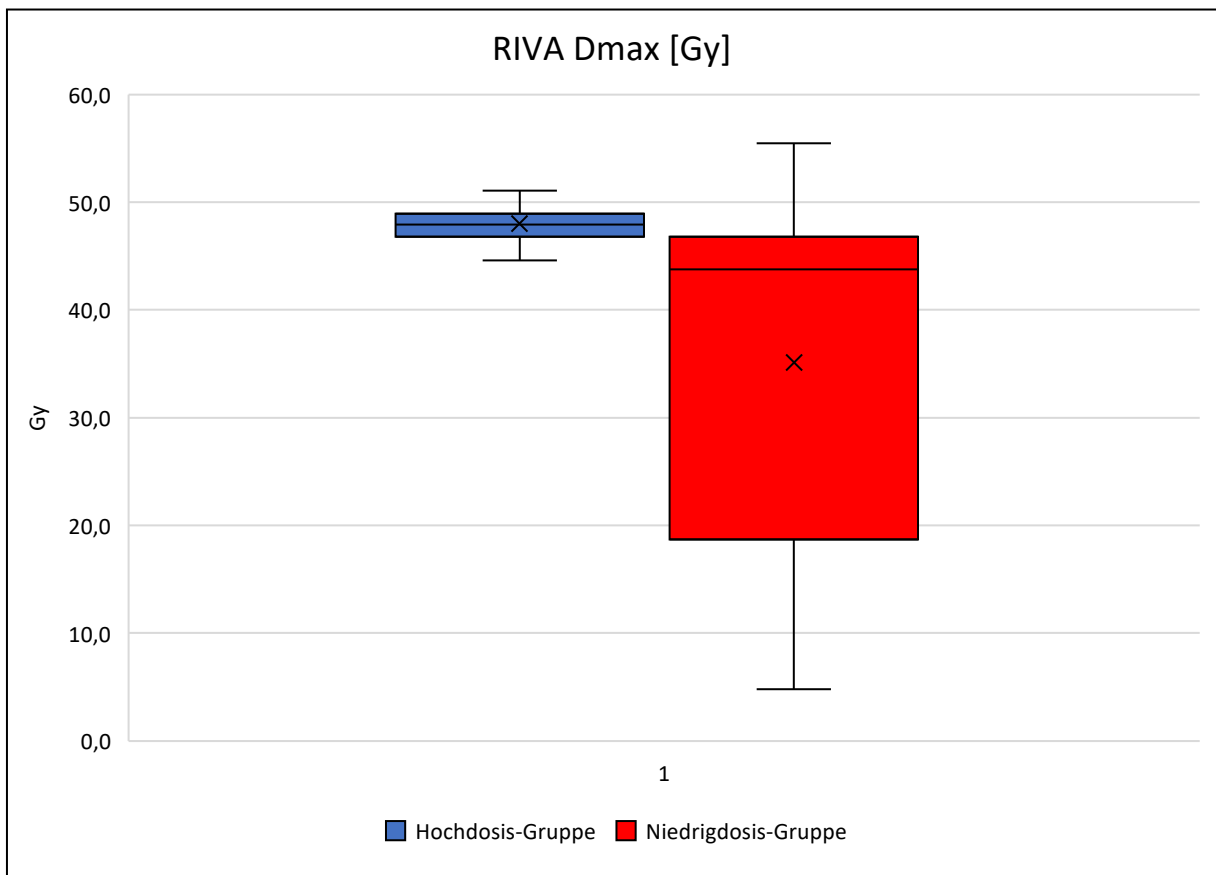


Abbildung 14 RIVA Dmax in Gy (HoD und NiD)

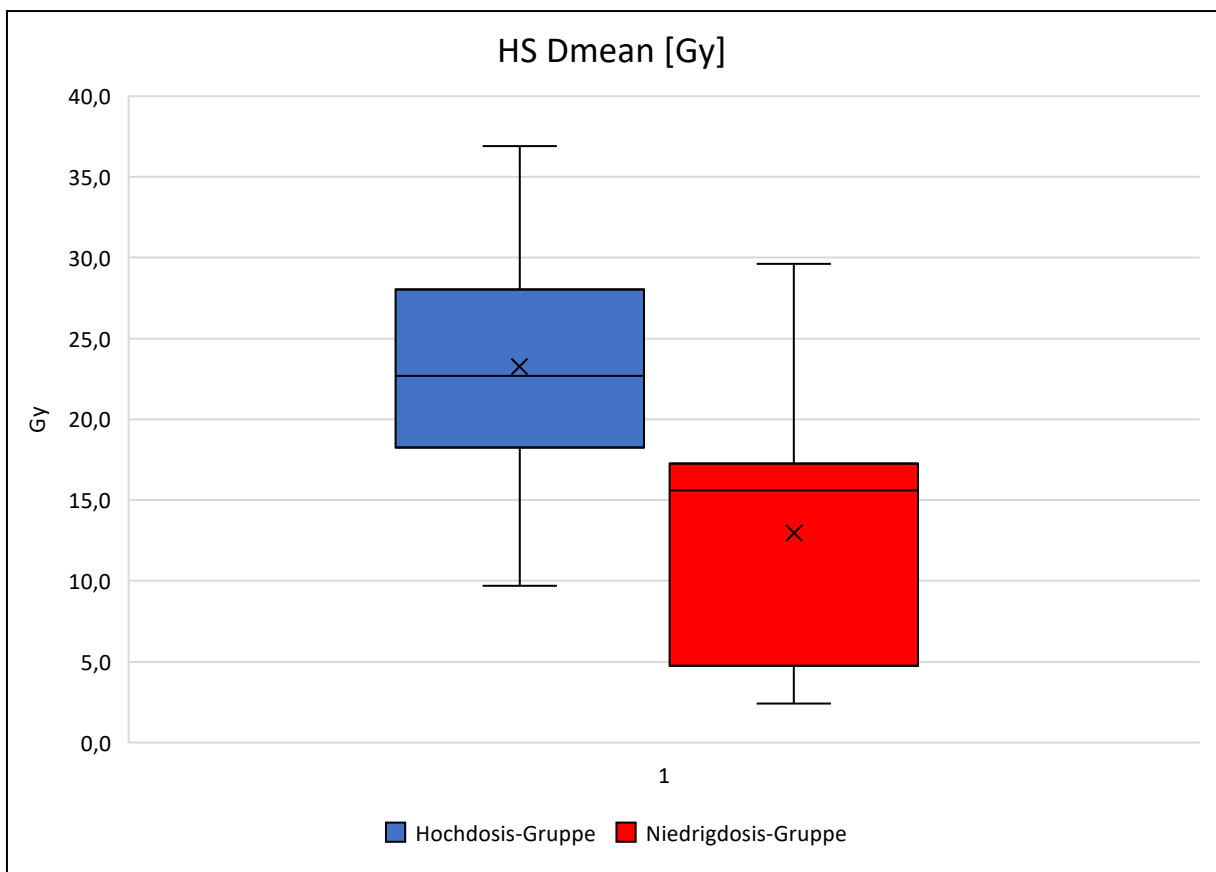


Abbildung 15 HS Dmean in Gy (HoD und NiD)

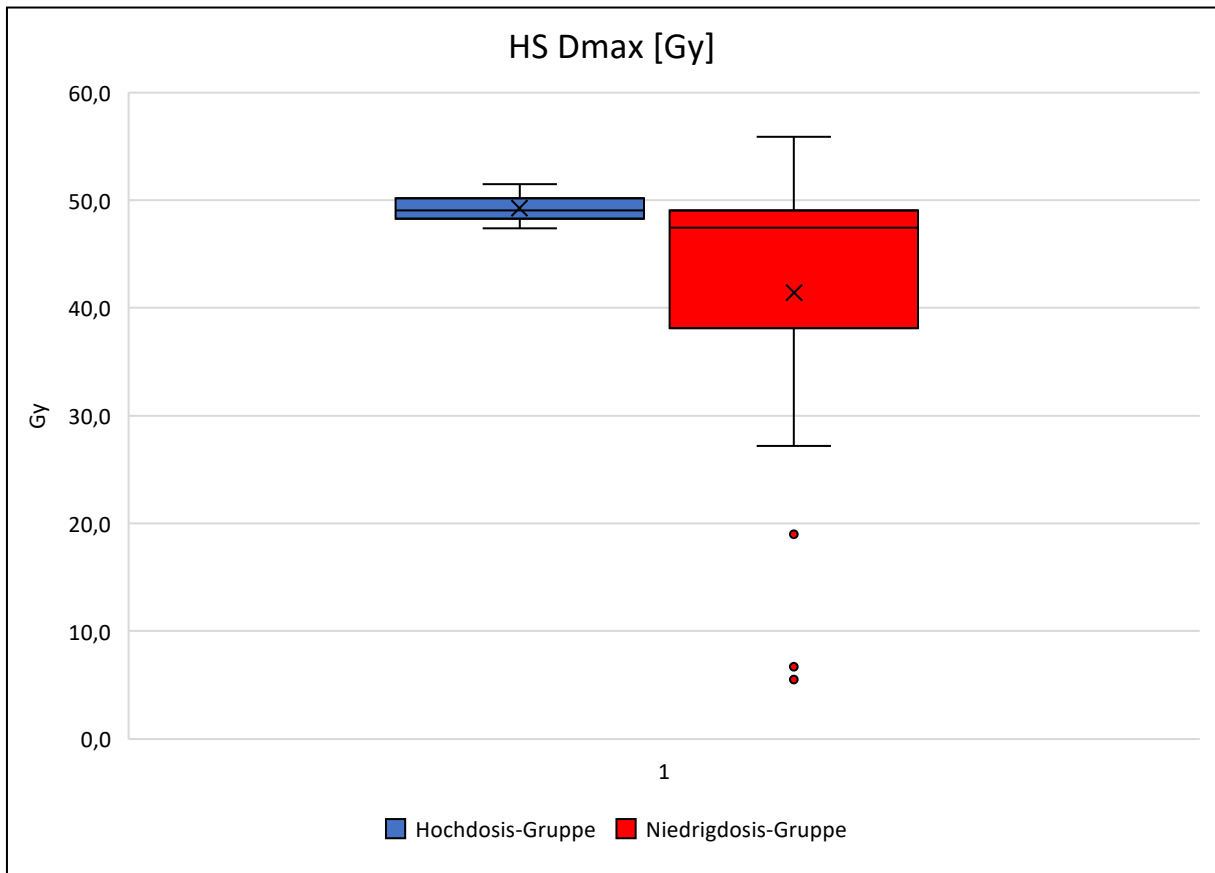


Abbildung 16 HS Dmax in Gy (HoD und NiD)

Die mittlere Länge \pm Standardabweichung des RIVA betrug $8,4 \text{ cm} \pm 0,8 \text{ cm}$. Die Länge des RIVA, welche in der 20 Gy Isodose lag betrug $4,5 \text{ cm} \pm 1,8 \text{ cm}$ in der HoD-Gruppe und $1,9 \text{ cm} \pm 1,7 \text{ cm}$ in der NiD-Gruppe. Die Länge des RIVA, welche in der 40 Gy Isodose lag betrug $2,9 \text{ cm} \pm 2,3 \text{ cm}$ in der HoD-Gruppe und $0,6 \text{ cm} \pm 1,1 \text{ cm}$ in der NiD-Gruppe (s. Abb. 17).

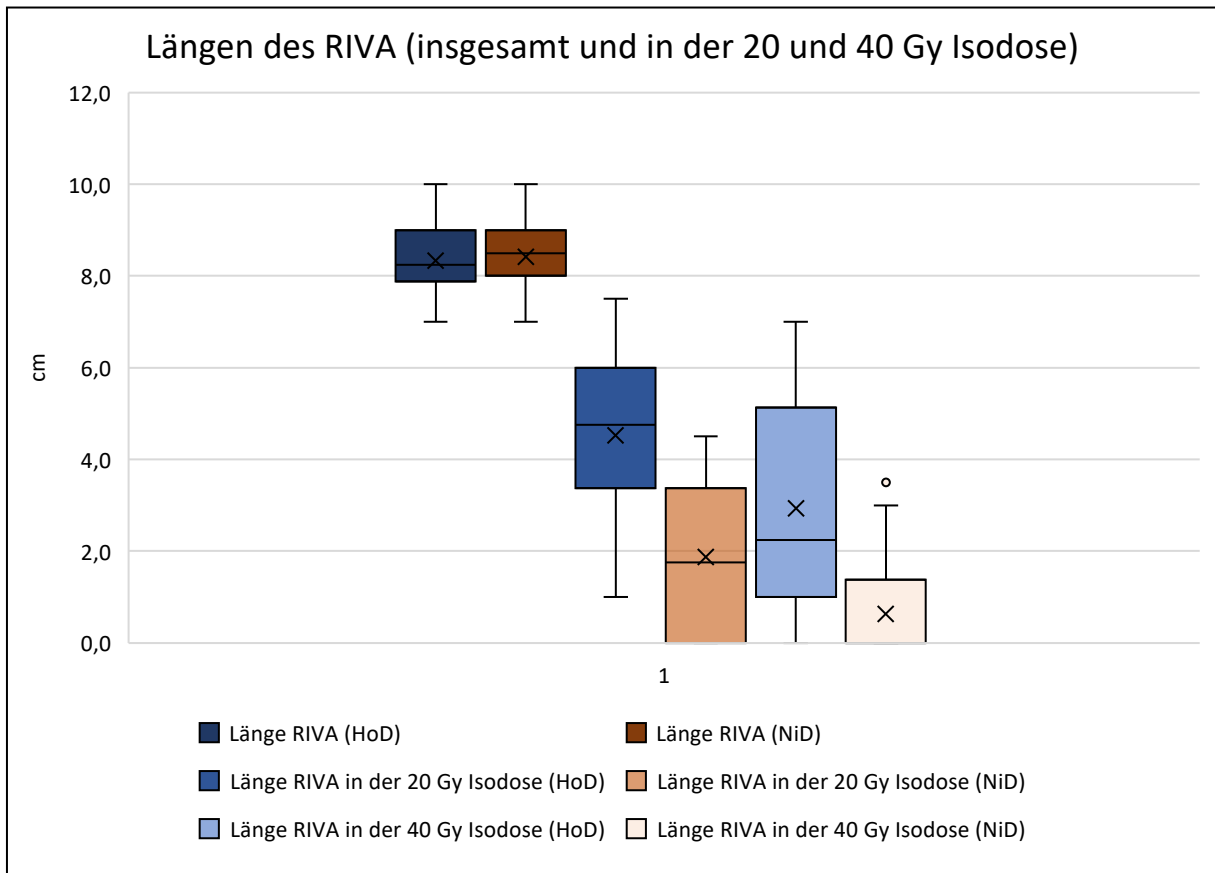


Abbildung 17 Länge des RIVA sowie Länge des RIVA welche in der 20 Gy und 40 Gy Isodose liegt

Folgende Abbildungen (18 – 20) stellen die relativen und absoluten V10, V20, V30 und V40 des Herzens sowie die relativen V10, V20, V30, V40 des RIVA dar. Man sieht hier unter anderen, dass der Interquartilsabstand der RIVA-Dosen größer ist als der der Herzdosen. Beispielsweise liegt der Interquartilsabstand der Herz V40 bei 1,2 % – 6,0 % in der HoD und bei 0 % – 2,3 % in der NiD, wohingegen der Interquartilsabstand des RIVA V40 bei 3,4 % – 87,5 % in der HoD und bei 0 % – 46,1 % in der NiD liegt.

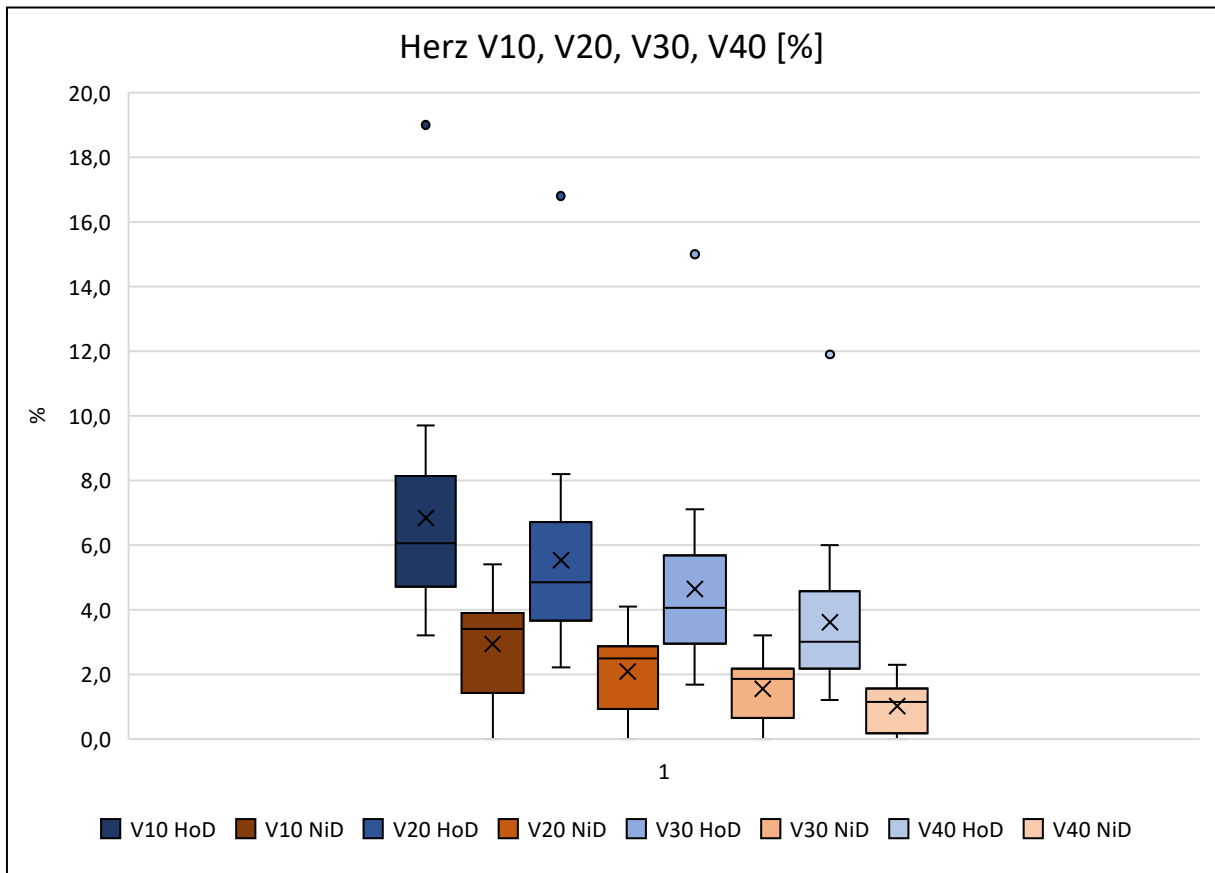


Abbildung 18 Herz V10, V20, V30, 40 in % (HoD und NiD)

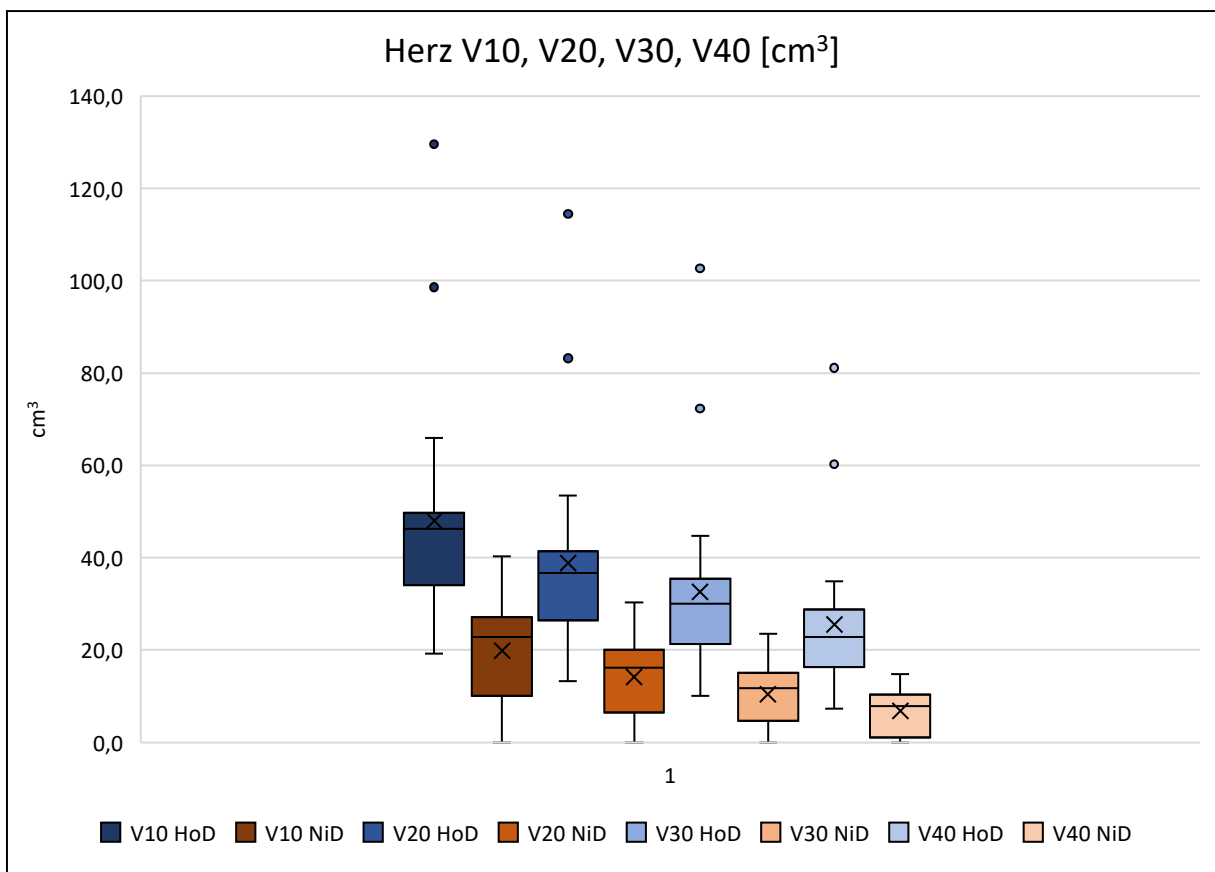


Abbildung 19 Herz V10, V20, V30, V40 in cm³ (HoD und NiD)

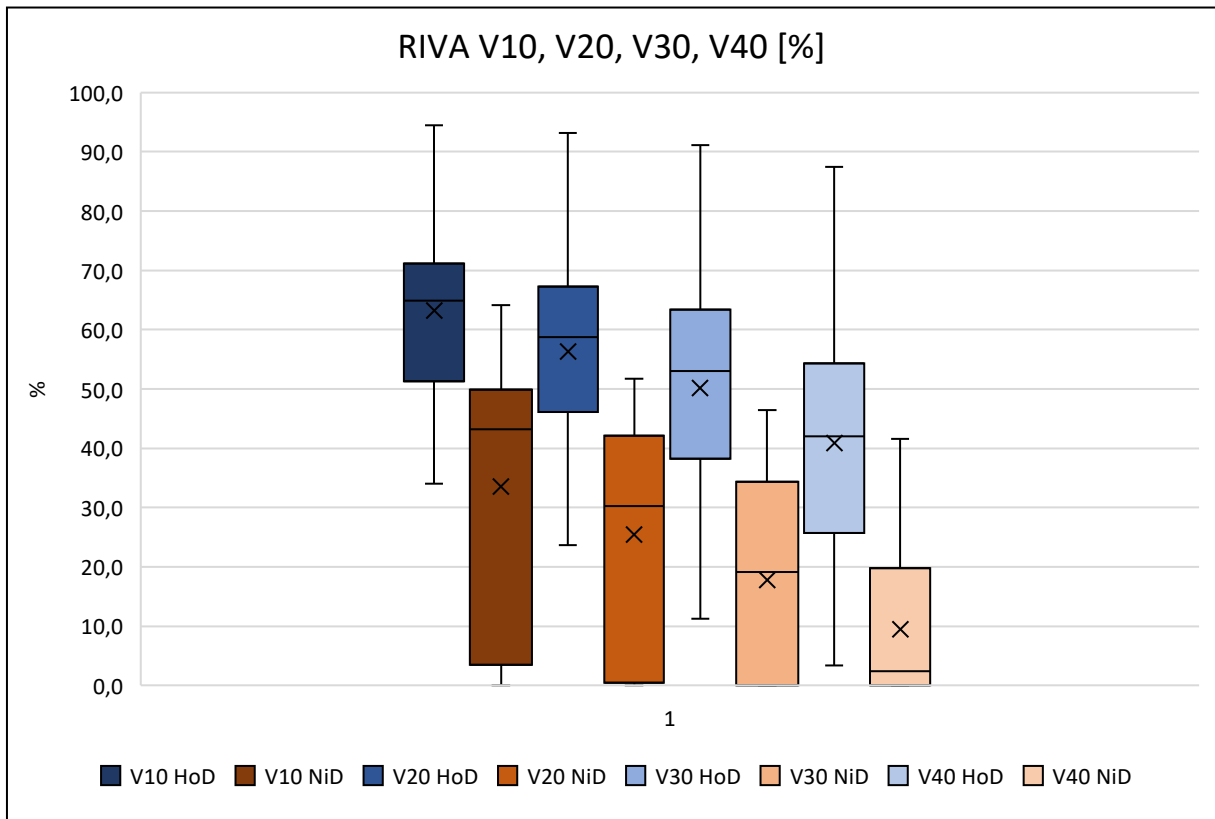


Abbildung 20 RIVA V10, V20, V30, V40 in % (HoD und NiD)

4.5. Korrelation zwischen den Dosen des Herzens und seiner Substrukturen

In beiden Gruppen zeigte sich eine sehr starke positive Korrelation zwischen Herz Dmean und LV Dmean. Die Korrelation zwischen Herz Dmean und RIVA Dmean war stark (HoD-Gruppe) und sehr stark (NiD-Gruppe), ebenso die Korrelation zwischen Herz Dmean und HS Dmean. Die Korrelation zwischen LV Dmean und RIVA Dmean war in beiden Gruppen stark aber weniger stark als die zwischen Herz Dmean und RIVA Dmean. (s. Tab. 1)

Die jeweiligen Korrelationen sind in Abb. 21 – 23 graphisch dargestellt.

r	HoD			NiD		
	Herz Dmean	LV Dmean	RIVA Dmean	Herz Dmean	LV Dmean	RIVA Dmean
Herz Dmean	1	0,93	0,73	1	0,90	0,83
LV Dmean	0,93	1	0,64	0,90	1	0,61
RIVA Dmean	0,73	0,61	1	0,83	0,61	1

Tabelle 1 Korrelation zwischen Herz Dmean, LV Dmean und RIVA Dmean (HoD und NiD); $p < 0,01$

In Abb. 24 ist die Korrelation zwischen Herz Dmean und RIVA V30 graphisch dargestellt. Trotz starker Korrelation zwischen Herz Dmean und RIVA V30 (s. Tab. 2), liegt sowohl HoD-Gruppe als auch in der NiD-Gruppe eine starke Streuung der Werte vor. Das Bestimmtheitsmaß für die Korrelation zwischen Herz Dmean und RIVA V30 beträgt 52 % in der HoD-Gruppe und 57 % in der NiD-Gruppe (s. Tab. 3).

In Abb. 25 ist die Korrelation zwischen Herz Dmean und LV V20 graphisch dargestellt. Auch hier fällt auf, dass trotz sehr starker Korrelation zwischen den beiden Werten und einem Bestimmtheitsmaß von 87 % in der HoD und 74 % in der NiD (s. Tab. 2 und 3), eine relativ starke Streuung der Daten vorliegt.

r	HoD		NiD	
	RIVA V30	LV V20	RIVA V30	LV V20
Herz Dmean	0,72	0,93	0,75	0,87

Tabelle 2 Korrelation zwischen Herz Dmean und RIVA V30/LV V20 (HoD und NiD); $p < 0,01$

R ²	HoD		NiD	
	RIVA V30	LV V20	RIVA V30	LV V20
Herz Dmean	52%	87%	57%	74%

Tabelle 3 Bestimmtheitsmaß für die Korrelation zwischen Herz Dmean und RIVA V30/LV V20 (HoD und NiD)

Um dies weiter zu illustrieren haben wir in Abb. 26 Patientinnen aus der NiD-Gruppe mit ungefähr gleicher Herz Dmean (~ 2,7 Gy) orange dargestellt. Man sieht, dass bei diesen Patientinnen die RIVA V30 von 0 % bis ~ 45 % reichte. Des Weiteren fällt auf,

dass 9 von 24 Patientinnen (= 38 %) hohe Dosen (in diesem Fall ≥ 30 Gy) an über einem Viertel des RIVA erhielten (grüne Linie). Analog hierzu stellt sich in Abb. 27 dar, dass in der NiD-Gruppe 9 von 24 Patientinnen (= 38 %) eine LV V20 > 5 % hatten (grüne Linie).

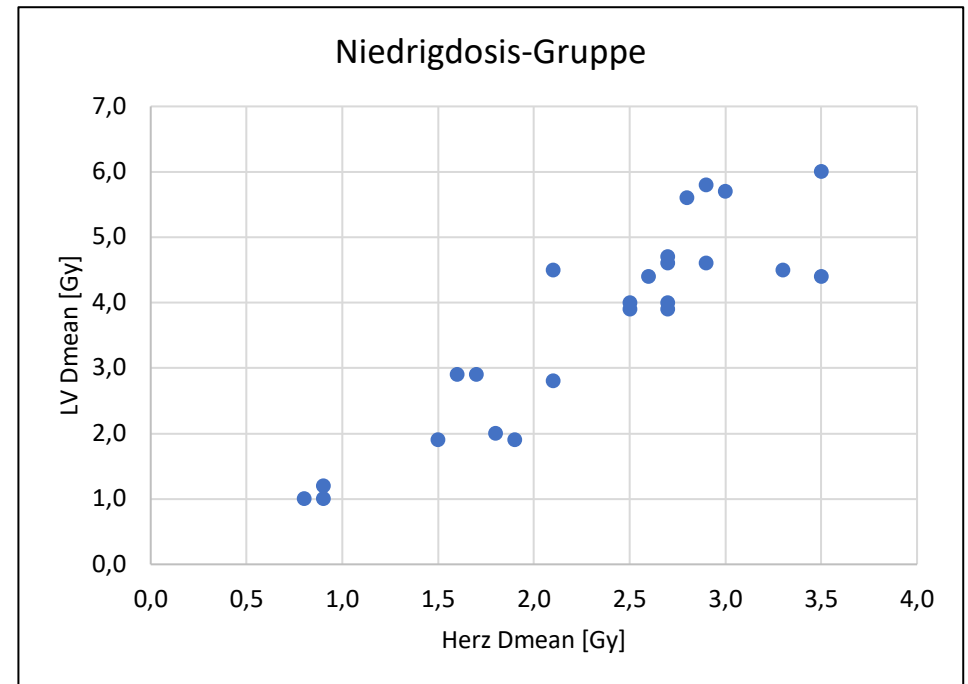
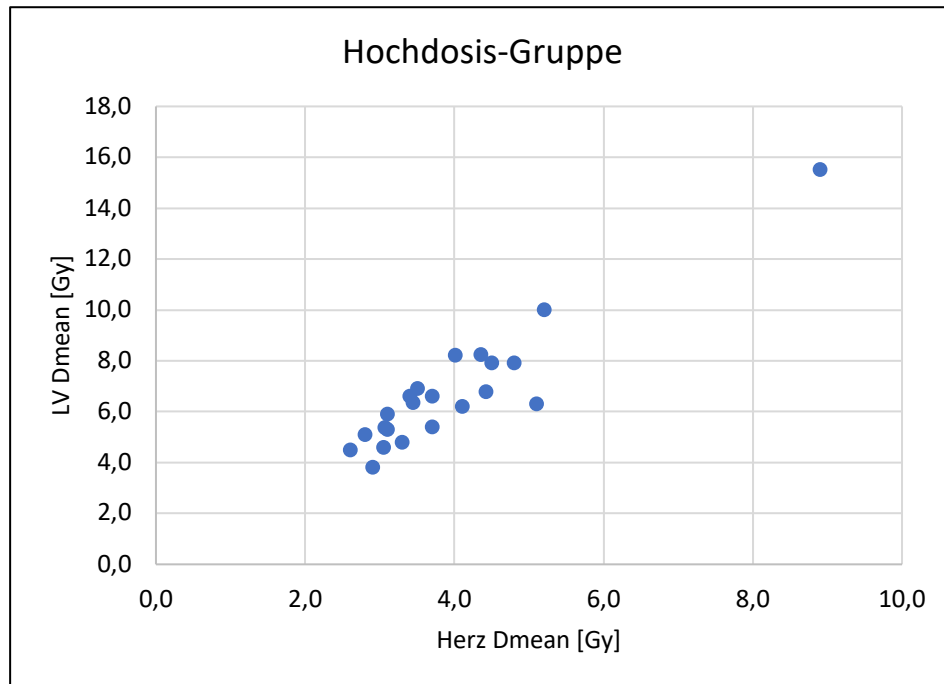


Abbildung 21 Korrelation zwischen Herz Dmean und LV Dmean (HoD und NiD)

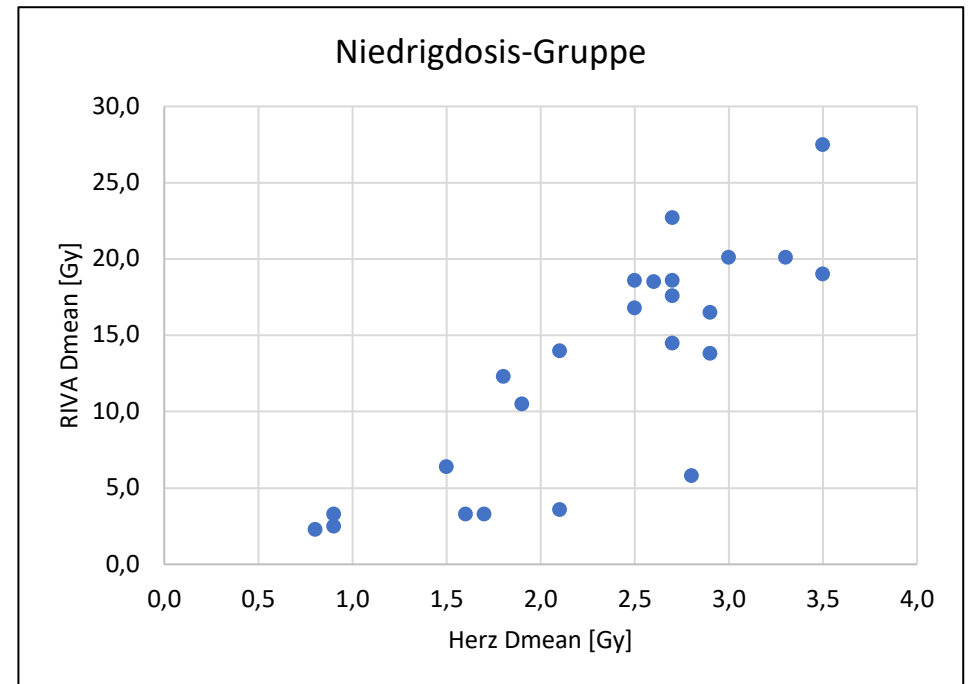
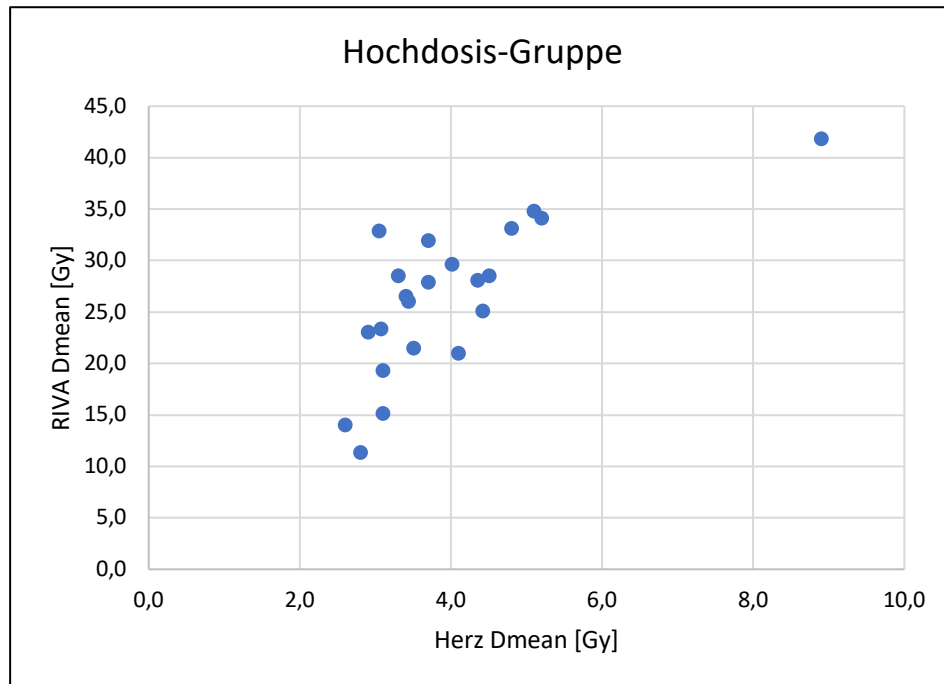


Abbildung 22 Korrelation zwischen Herz Dmean und RIVA Dmean (HoD und NiD)

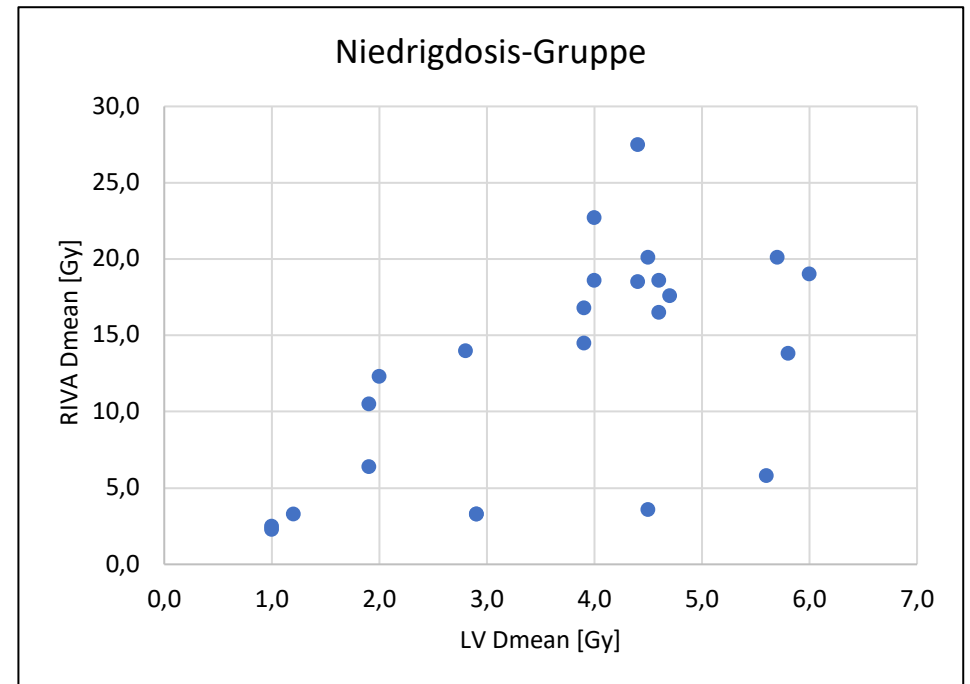
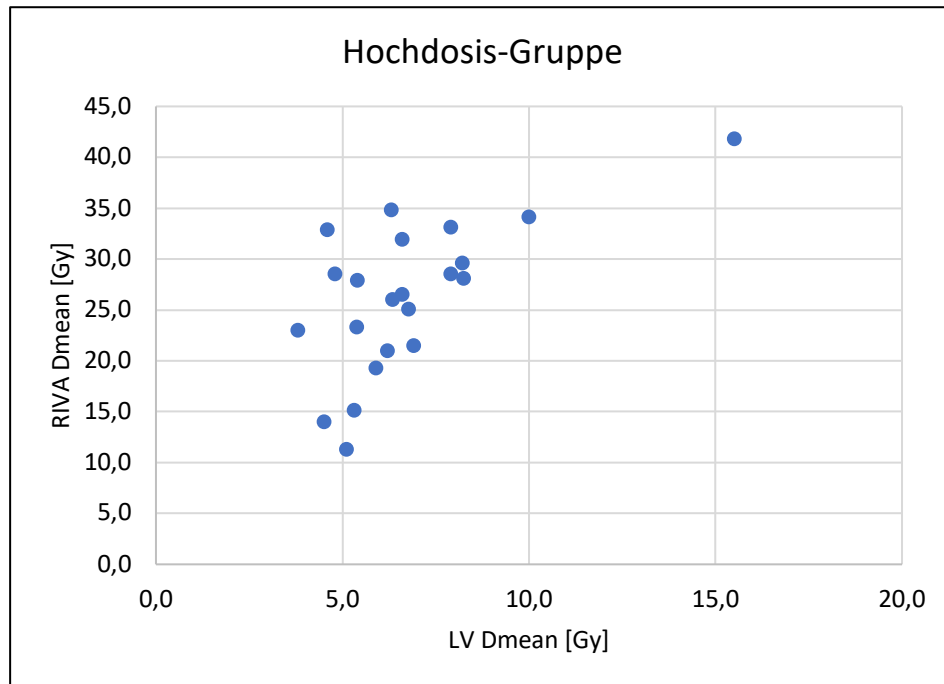


Abbildung 23 Korrelation zwischen LV Dmean und RIVA Dmean (HoD und NiD)

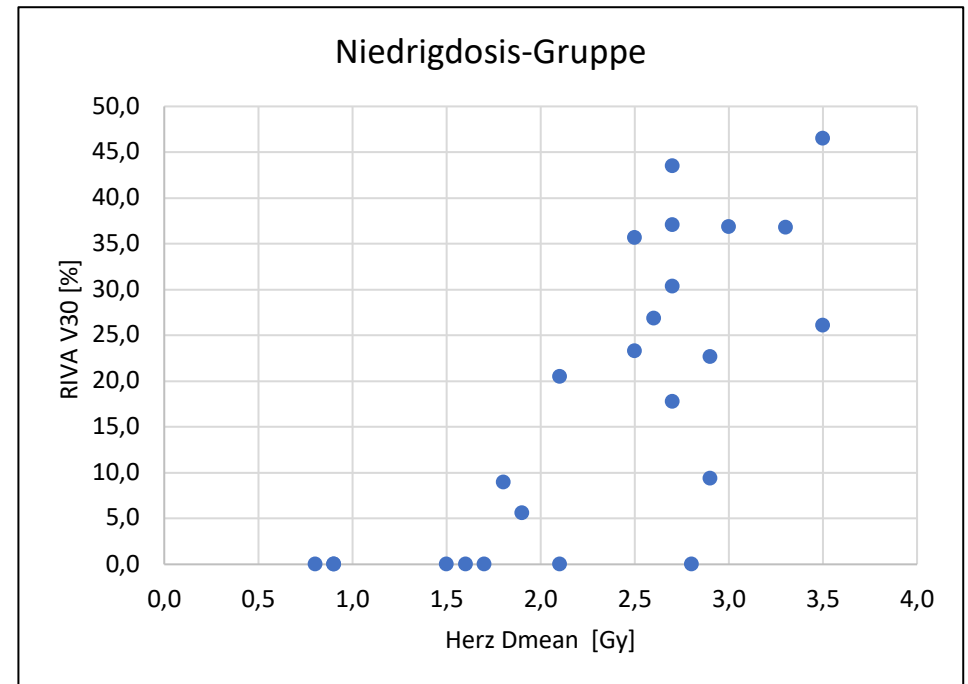
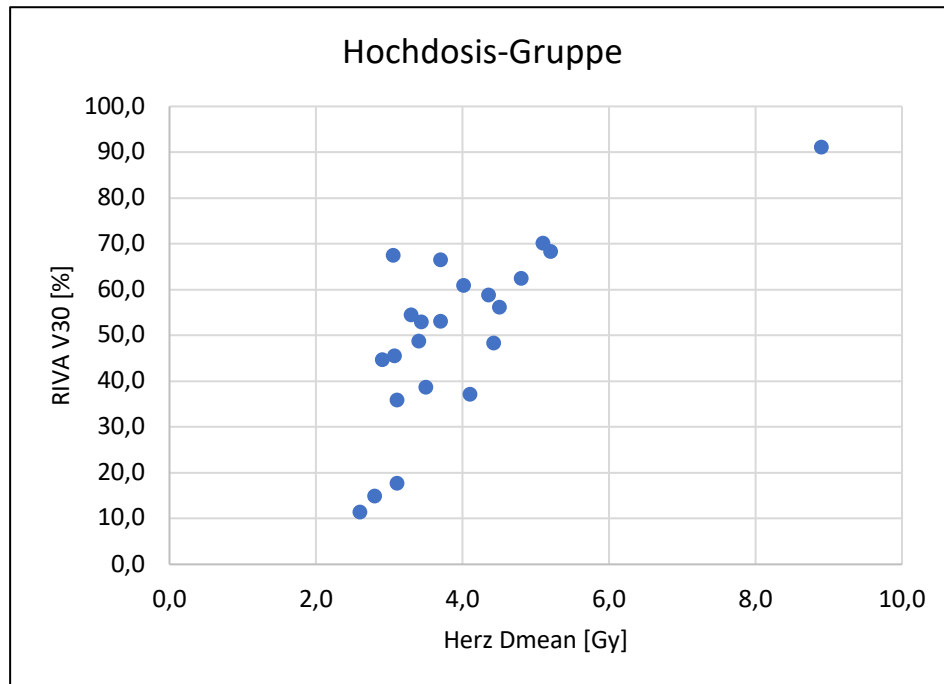


Abbildung 24 Korrelation zwischen Herz Dmean und RIVA V30 (HoD und NiD)

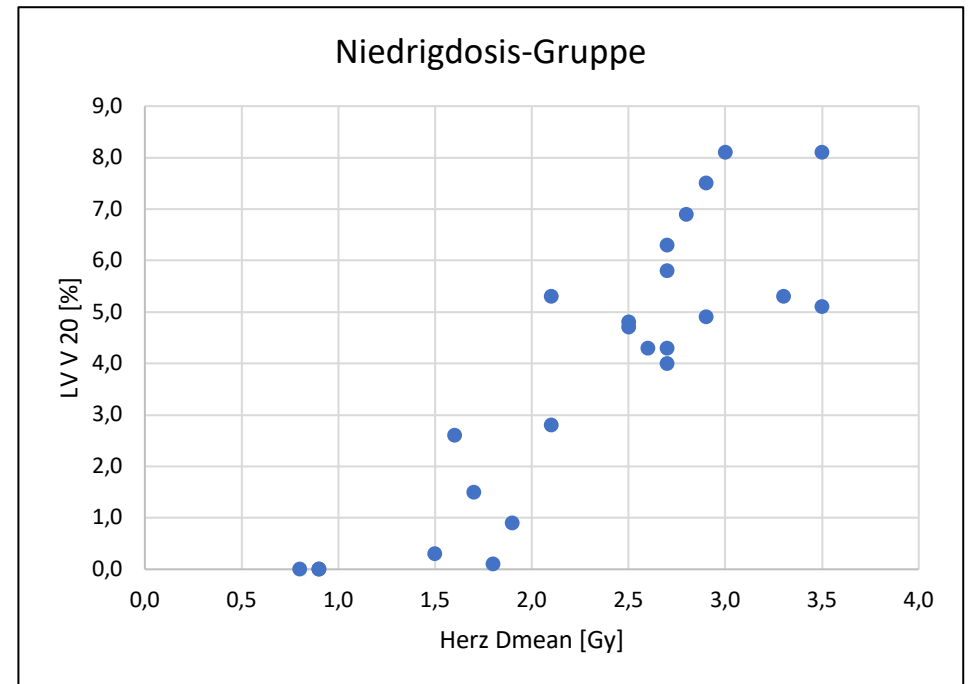
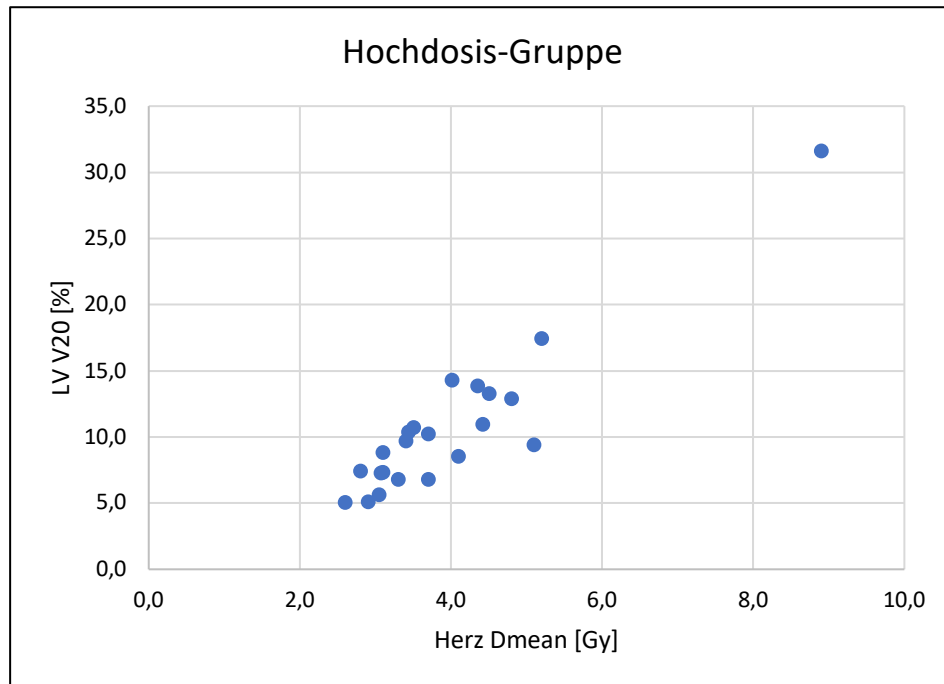


Abbildung 25 Korrelation zwischen Herz Dmean und LV V20 (HoD und NiD)

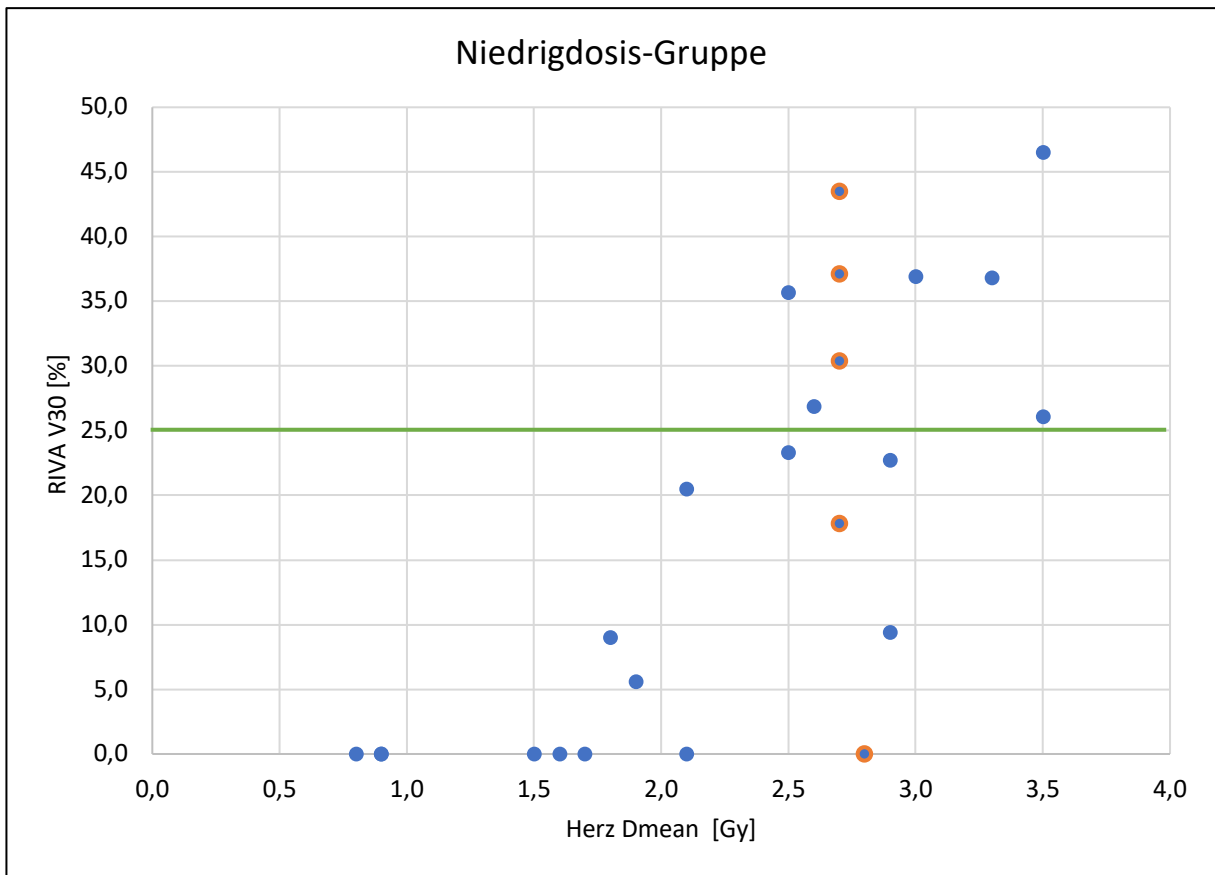


Abbildung 26 Korrelation zwischen Herz Dmean und RIVA V30 (NiD)

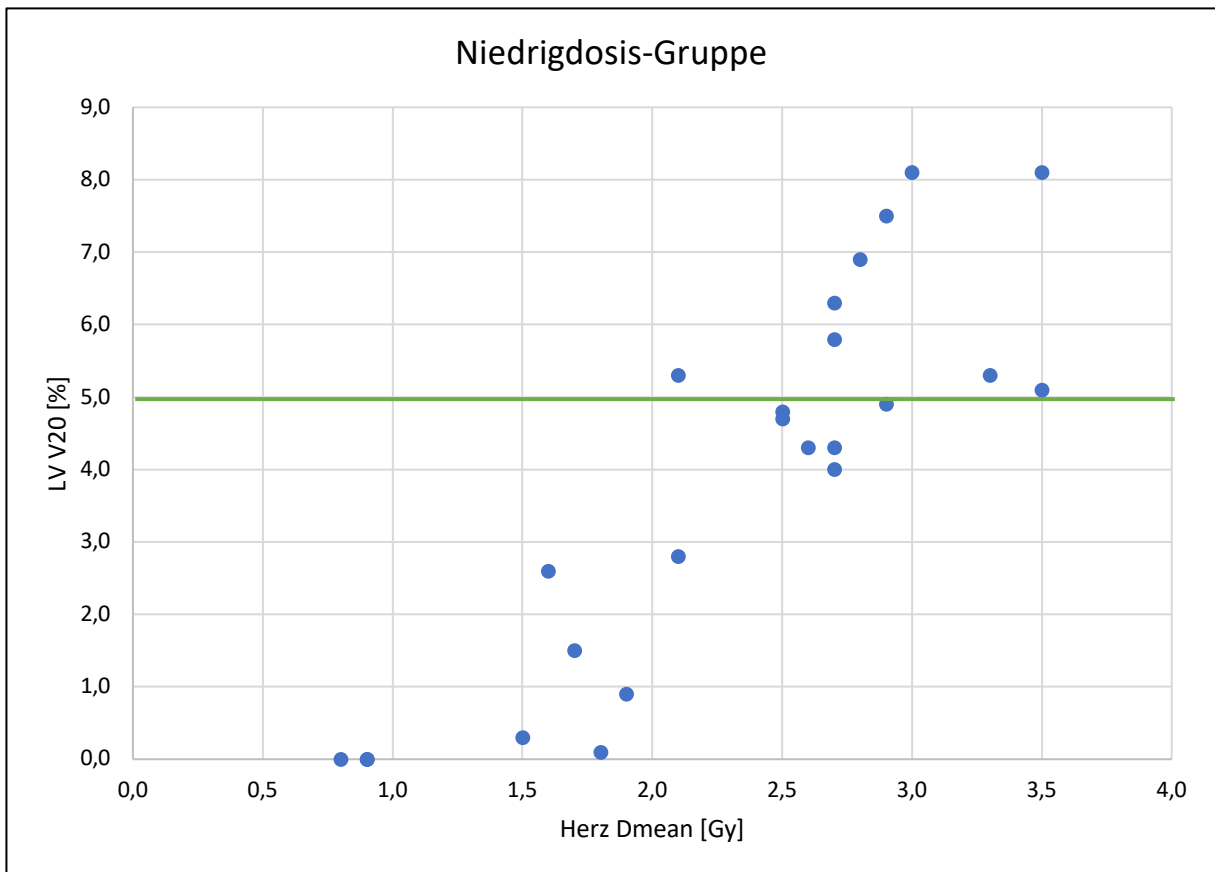


Abbildung 27 Korrelation zwischen Herz Dmean und LV V20 (NiD)

4.6. Korrelation zwischen den Dosen des RIVA und der Hilfsstruktur

Die Korrelation zwischen RIVA Dmean und HS Dmean war in beiden Gruppen sowie im Gesamtpatientenkollektiv sehr stark (s. Tab. 4 und Abb. 28). Auch die Korrelation zwischen den höheren Dosen (V40 %) erwies sich als sehr stark. Das Bestimmtheitsmaß R^2 für die Korrelationen betrug jeweils $\geq 83\%$ (s. Tab. 5). Der Mittelwert der Quotienten RIVA Dmean/HS Dmean lag bei 1,06 (Standartabweichung 0,13) und der Mittelwert der Quotienten RIVA V40/HS V40 lag bei 0,93 (Standartabweichung 0,40). Lediglich bei niedrigen V40 Werten kam es in einigen Fällen zu größeren Abweichungen zwischen HS V40 und RIVA V40 (s. Abb. 28).

r	HoD	NiD	alle Patientinnen
	HS Dmean	HS Dmean	HS Dmean
RIVA Dmean	0,96	0,98	0,98
	HS V40	HS V40	HS V40
RIVA V40	0,97	0,91	0,97

Tabelle 4 Korrelation zwischen RIVA und HS (Dmean und V40); $p < 0,01$

R^2	HoD	NiD	alle Patientinnen
	HS Dmean	HS Dmean	HS Dmean
RIVA Dmean	93%	96%	96%
	HS V40	HS V40	HS V40
RIVA V40	95%	83%	94%

Tabelle 5 Bestimmtheitsmaß für Korrelation zwischen RIVA und HS (Dmean und V40)

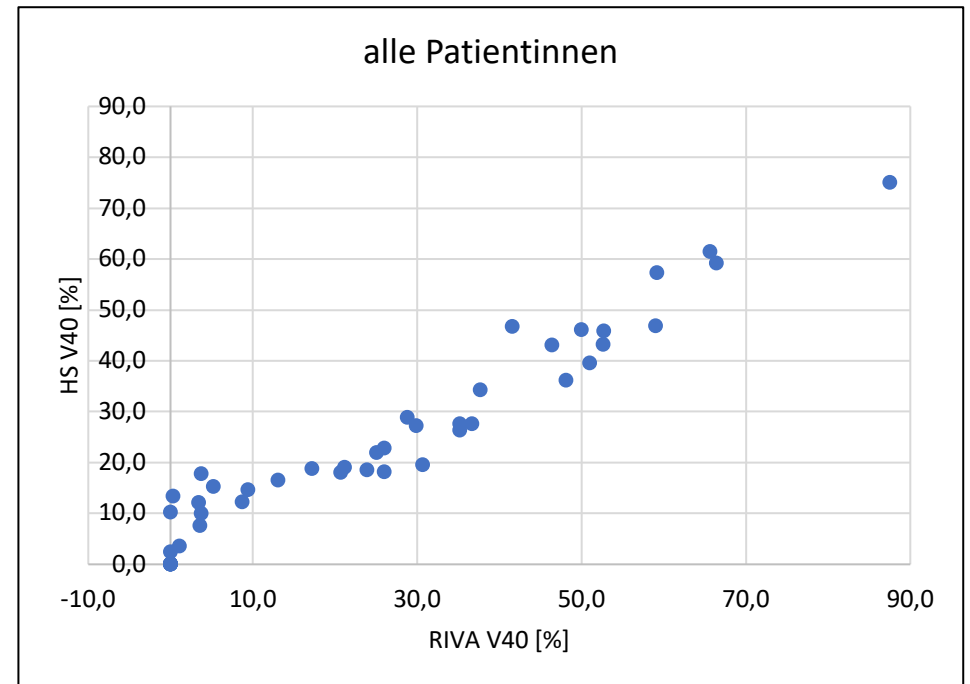
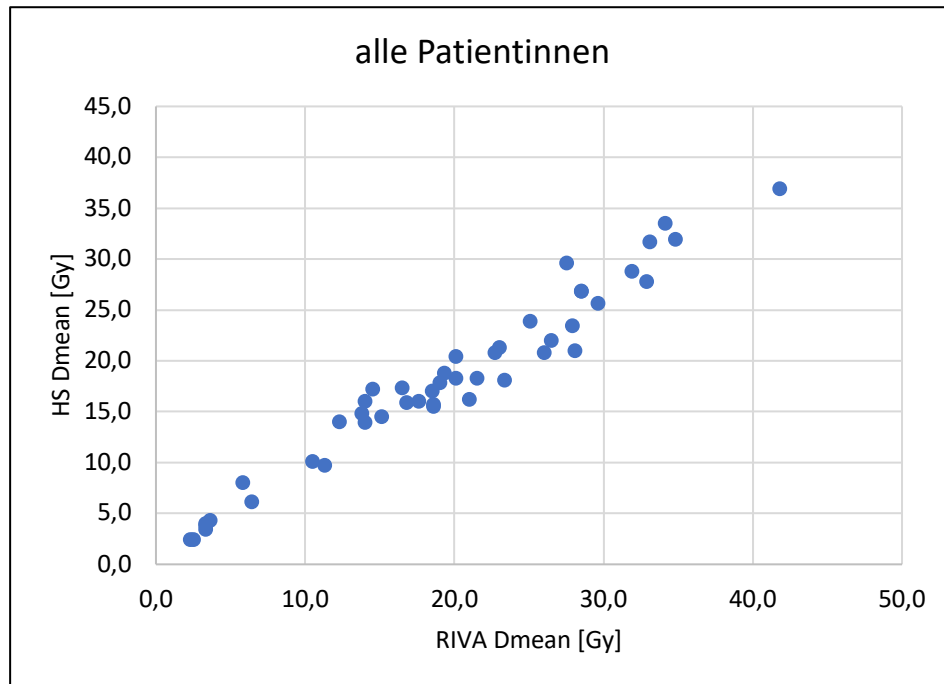


Abbildung 28 Korrelation zwischen RIVA und HS (Dmean und V40) (Gesamtpatientenkollektiv)

5. Diskussion

Die Strahlentherapie ist seit Jahren fester Bestandteil der multimodalen Therapie des Mammakarzinoms. Sie führt zu einer Reduktion der Lokalrezidivrate sowie zur Verbesserung des Gesamtüberlebens der Patientinnen (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative et al. 2011). Aufgrund der heutzutage sehr guten Prognose von MCA-Patientinnen, ist es essentiell die Langzeitnebenwirkungen der Therapie auf ein Minimum zu reduzieren.

Die kardiale Toxizität ionisierender Strahlen ist ein seit längerem beachtetes Problem und wurde bereits in zahlreichen Studien untersucht. Dennoch fehlt es weiterhin an präzisen Dosisschwellenwerten, unter welchen eine kardiale Toxizität ausgeschlossen werden kann (Piroth et al. 2019). Zudem sind auch mit kontemporären Bestrahlungstechniken weiterhin bei einigen linksseitigen MCA-Patientinnen das Herz und seine Substrukturen hohen Strahlendosen ausgesetzt (s. Abb. 1) und sollten somit in die Behandlungsplanung integriert werden.

Die Konturierung des Herzens und seiner Substrukturen ist jedoch zeitaufwändig und im klinischen Alltag nicht immer zu bewältigen. Hinzu kommt, dass Strukturen wie die Koronararterien auf den Planungs-CTs teils schwer zu identifizieren sind. Außerdem sind große retrospektive Datenerhebungen für klinische/dosimetrische Studien aufgrund der zeitaufwändigen Konturierung erschwert.

Vor diesem Hintergrund evaluiert die vorliegende Studie das Prinzip einer effizienten visuellen Selektion von Patientinnen mit niedriger Herz Dmean ohne zeitaufwändige Konturierung sowie die potenziellen Möglichkeiten der präzisen und dennoch zeitsparenden Berechnung der Dosen der Herz-Substrukturen.

5.1. Visuelle Beurteilung der mittleren Herzdosis

Prinzipiell hat sich in unserer Studie ergeben, dass eine visuelle Selektion von Patientinnen mit einer niedrigen Herz Dmean möglich ist. Ein erfahrener Radioonkologe kann ausschließlich auf Basis von eingeblendeten Isodosen des

Behandlungsplanes (s. Abb. 1 und 2) einschätzen ob das Herz eine hohe oder niedrige Dmean erhält.

Dennoch wurden 6 der 46 Patientinnen (= 13%) aus unserer Studie in die falsche Gruppe eingeteilt (3/22 HoD-Gruppe, 3/24 NiD-Gruppe). Wir haben die Behandlungspläne dieser Patientinnen erneut durchgesehen und folgende 2 Confounder identifiziert:

Zu einer falsch niedrigen Einschätzung der Herz Dmean kommt es bei Patientinnen, welche ein dickes epikardiales Fettgewebe haben. Gemäß dem Feng et al. Atlas (Feng et al. 2011) werden das Perikard und das epikardiale Fettgewebe, angesichts der in diesem Bereich verlaufenden Koronargefäße, in die Herzkonturierung miteinbezogen. Aufgrund der teils schlechten Sichtbarkeit der Perikardes und der Hypodensität epikardialen Fettgewebes im CT kann es bei der visuellen Beurteilung zu einer Unterschätzung der Herz Dmean kommen. Das Perikard kann in einigen Fällen beispielsweise im Gegensatz zum Myokard innerhalb des Bestrahlungsfeldes liegen, wodurch es zu einer höheren Herz Dmean kommt.

Zu einer falsch hohen visuellen Einschätzung der Herz Dmean kann es kommen, wenn beispielsweise in 1-2 Schnittbildern des CTs Teile des Herzens im Bestrahlungsfeld liegen. Wird das CT nicht integral analysiert, kann die Herz Dmean zu hoch eingeschätzt werden. Es sollte also immer das komplette CT bewertet werden und der Untersucher darf sich nicht von hohen Dosen auf einzelnen Schnittbildern irreführen lassen.

Um die Beurteilungsfähigkeit des Untersuchers zu verbessern, empfehlen wir das Erlernen der visuellen Einschätzung durch retrospektive Begutachtung von Planungs-CTs mit definierten Isodosen (z. B. 10 – 105 %) und vorhanden Dosis-Volumen-Histogrammen für das Herz.

Mittels visueller Beurteilung besteht folglich beispielsweise die Möglichkeit retrospektiv große dosimetrische Datenanalysen durchzuführen, ohne das Herz zu konturieren. In der Fall-Kontroll-Studie von Darby et al. (Darby et al. 2013) wurde beispielsweise die Herz Dmean von 2168 Patientinnen anhand der individuellen Behandlungspläne auf

einem Standard-Patientinnen-CT geschätzt und die geschätzte Dosis mit der Inzidenz von kardiovaskulären Erkrankungen bei diesen Patientinnen korreliert. Aufgrund von anatomischen Gegebenheiten (s. Abb. 1 und 2) kann es jedoch bei den Patientinnen zu erheblichen individuellen Differenzen in den Dosen am Herzen kommen. Mit unserer Methode besteht die Möglichkeit große Kohorten von Patientinnen unter Berücksichtigung individueller anatomischer Verhältnisse in Gruppen mit hoher und niedriger Dosis einzuteilen.

5.2. Dosimetrische Ergebnisse

In unserer Studie konnten wir, trotz des modernen Therapieverfahrens im Sinne der dreidimensionalen konformalen Strahlentherapie der Brust mit tangentialen Feldern, bei einigen der linksseitigen MCA-Patientinnen eine hohe Strahlenbelastung am Herzen feststellen. Im gesamten Patientenkollektiv lag die Spannweite der Herz Dmean bei 0,8 Gy – 8,9 Gy und 22 der 46 Patientinnen hatten eine Herz Dmean von > 3 Gy. Die Spannweite der mittleren Dosis am linken Ventrikel lag bei 1,0 Gy – 15,5 Gy. Auch die RIVA Dmean zeigte eine große Spannweite von 2,3 Gy bis 41,8 Gy und 16 der 46 Patientinnen erhielten eine RIVA Dmean von > 10 Gy.

Die großen Spannweiten der mittleren Dosen sprechen für eine aus anatomischen Gründen ausgeprägte Heterogenität der Strahlenbelastung am Herzen und seinen Substrukturen und die hohen Maxima (z. B. 8,9 Gy Herz Dmean oder 41,8 Gy RIVA Dmean) für eine nicht vernachlässigbare Strahlenbelastung am Herzen bei einigen Patientinnen.

Unsere Ergebnisse bestätigen sich auch in anderen dosimetrischen Studien. Jacob und Mitarbeiter (Jacob et al. 2019) untersuchten beispielsweise 89 linksseitige MCA-Patientinnen, welche zwischen 2015 und 2017 mittels 3D-konformaler Strahlentherapie behandelt wurden. Um die Dosen der Koronararterien zu bestimmen, fusionierten die Kollegen die Planungs-CTs mit CT-Koronarangiographie-Bildern. In der dosimetrischen Analyse ergab sich eine mittlere Herz Dmean \pm Standardabweichung von 3,0 Gy \pm 1,5 Gy (Spannweite 0,9 Gy – 6,7 Gy) und eine LV Dmean von 6,3 Gy \pm 3,5 Gy (1,2 Gy – 13,4 Gy). Die RIVA Dmean lag bei 15,7 Gy \pm 8,1 Gy (1,68 Gy – 37,6 Gy). Eine große Studie von van den Bogaard und Mitarbeitern (van den Bogaard et al. 2017) mit über 400 linksseitigen MCA-Patientinnen, welche

zwischen 2005 und 2008 mit 3D-konformaler RT behandelt wurden, ergab eine mediane Herz Dmean von 4,3 Gy (1,0 Gy – 15,3 Gy).

5.3. Ist die mittlere Herzdosis ein zuverlässiger Indikator für die Strahlenbelastung am RIVA und am linken Ventrikel?

Wir haben festgestellt, dass die mittlere Herzdosis durch visuelle Beurteilung gut geschätzt werden kann. Jedoch stellt sich die Frage ob man von der mittleren Herzdosis auch auf die Dosen des linken Ventrikels und des RIVA, welche beide aufgrund ihrer anatomischen Lage im Bereich der höchsten Strahlendosis liegen, schließen kann.

Die Korrelation zwischen Herz Dmean und RIVA Dmean war stark in der HoD-Gruppe ($r = 0,73$; $p < 0,01$) und sehr stark in der NiD-Gruppe ($r = 0,83$; $p < 0,01$). Dennoch zeigten unsere Daten, dass in der NiD-Gruppe mehr als ein Drittel der Patientinnen eine RIVA V30 von ≥ 25 % hatten. Außerdem lag die Spannweite der RIVA V30 bei Patientinnen mit einer Herz Dmean von $\sim 2,7$ Gy bei 0 % bis ~ 45 %. Diese Feststellung spiegelt sich ebenfalls in den Abb. 17 und 20 wider: die Interquartilsabstände der RIVA-Werte (V10, V20, V30, V40 und Länge in der 20 Gy und 40 Gy Isodose) waren sowohl in der HoD als auch in der NiD groß, was für wesentliche Dosisschwankungen innerhalb der Gruppen spricht.

Die Korrelation zwischen Herz Dmean und LV Dmean war in beiden Gruppen sehr stark ($r \geq 0,90$; $p < 0,01$). Trotzdem zeigte sich auch hier, dass beispielsweise in der NiD-Gruppe 38 % der Patientinnen eine LV V20 von über 5% hatten.

Zu vergleichbaren Ergebnissen kam ebenfalls die Studie von Jacob und Mitarbeitern (Jacob et al. 2019) mit 89 linksseitigen MCA-Patientinnen, welche zwischen 2015 und 2017 bestrahlt wurden. Die Kollegen stellten fest, dass in der Patientengruppe mit einer Herz Dmean von < 3 Gy 56 % der Patientinnen Dosen von ≥ 40 Gy am RIVA erhielten und 67 % der Patientinnen Dosen von ≥ 40 Gy am linken Ventrikel erhielten.

Für eine optimale Behandlungsplanung sollten somit sowohl der linke Ventrikel als auch der RIVA bei allen linksseitigen MCA-Patientinnen konturiert werden. Die

Empfehlung zur Integration der Substrukturen mit spezifischen Grenzwerten in die Bestrahlungsplanung wurde auch im Review von Piroth (Piroth et al. 2019) et al. ausgesprochen.

5.4. Dosimetrische Auswirkungen der Konturierungsunsicherheiten des RIVA

Auf den Planungs-CTs sind die Koronararterien, aufgrund ihrer schmalen, länglichen Form sowie aufgrund des Verzichts auf Kontrastmittel-Gabe, teils schwer zu identifizieren. Wie bereits in der Einleitung erwähnt, resultieren hieraus erhebliche Interobserver-Unterschiede in der Konturierung der Koronararterien. Lorenzen und Mitarbeiter (Lorenzen et al. 2013) ließen das Herz und den RIVA auf 15 verschiedenen Behandlungs-CTs von 9 Untersuchern konturieren und fanden heraus, dass die Abstände zwischen den von unterschiedlichen Untersuchern eingezeichneten Koronararterien bis zu 8 mm betragen.

Hinzu kommt, dass die präzise Einzeichnung der Koronararterien zeitaufwändig ist. Aufgrund seiner anatomischen Lage an der anterolateralen Herzwand kann der RIVA bei der Tangentialbestrahlung der linken Brust jedoch hohen Strahlendosen ausgesetzt sein und darf somit nicht vernachlässigt werden.

Wir haben in dieser Studie die dosimetrischen Auswirkungen der Konturierungsunsicherheiten des RIVA analysiert. Mit unserer Hilfsstruktur haben wir die Region, in welcher der RIVA mit hoher Wahrscheinlichkeit verläuft, konturiert und untersucht inwiefern die Dosen des RIVA und der HS übereinstimmen.

Sowohl in der HoD-Gruppe als auch in der NiD-Gruppe wurde eine sehr starke positive Korrelation zwischen den mittleren Dosen beider Strukturen festgestellt (r jeweils $> 0,95$; $p < 0,01$). Auch im Bereich von höheren Dosen (V40 %) lag die Korrelation in beiden Gruppen bei $r > 0,90$ ($p < 0,01$). In Abb. 28 zeigt sich, dass die Dosiswerte (Dmean und V40) des RIVA größtenteils gut mit den Dosiswerten der HS übereinstimmen. Im Niedrigdosisbereich war die HS V40 jedoch teils höher als die RIVA V40. Dies erklärt sich durch den Dosisgradienten im Bereich der anterolateralen Herzwand und das kleinere Volumen des RIVA im Vergleich zu HS. Somit kann

beispielsweise die größere HS in einigen Fällen partiell im Bestrahlungsfeld liegen wohingegen der RIVA außerhalb des Bestrahlungsfeldes liegt. Die HS ist jedoch aufgrund ihres größeren Volumens weniger störanfällig als der RIVA.

Grundsätzlich kann also davon ausgegangen werden, dass eine großflächige Konturierung des Gebietes, in welchem der RIVA mit höchster Wahrscheinlichkeit verläuft, zuverlässige Informationen über die Strahlendosis der Koronararterie liefert.

5.5. Limitationen dieser Studie

Eine Einschränkung dieser Studie ist, dass wir die lokale Dosisaufsättigung des Tumorbetts (Boost) nicht mitanalysiert haben. Studien haben gezeigt, dass aufgrund des schnellen Dosisabfalls der beim Boost verwendeten Elektronen in der Tiefendosis Kurve sowie aufgrund der niedrigeren Gesamtdosis des Boostes (10 – 16 Gy) von einer Erhöhung der Herz Dmean von ca. 0,3 Gy auszugehen ist. Die Strahlenbelastung am Herzen ist jedoch abhängig von der Lokalisation des Boostes. Grundsätzlich ist die Strahlenbelastung höher je weiter kaudal die OP Narbe und somit auch die Boost-Region liegt (Taylor et al. 2007).

Des Weiteren wurden in unseren beiden Gruppen (HoD und NiD) einige Patientinnen falsch eingeteilt (3/22 HoD und 3/24 NiD). Um zu analysieren ob in einer Patientengruppe mit realer (im Gegensatz zu visuell geschätzter) Herz Dmean, diese einen besseren Vorhersagewert für die RIVA-Dosis hat, haben wir in Abb. 29 alle Patientinnen mit einer Herz Dmean von ≤ 3 Gy dargestellt. Die RIVA V30 liegt auch hier bei 7/24 Patientinnen (= 29 %) über 25 % (grüne Linie) und Patientinnen mit ungefähr gleicher Herz Dmean ($\sim 2,7$ Gy) haben weiterhin eine RIVA V30 zwischen 0 % und ~ 45 % (orange).

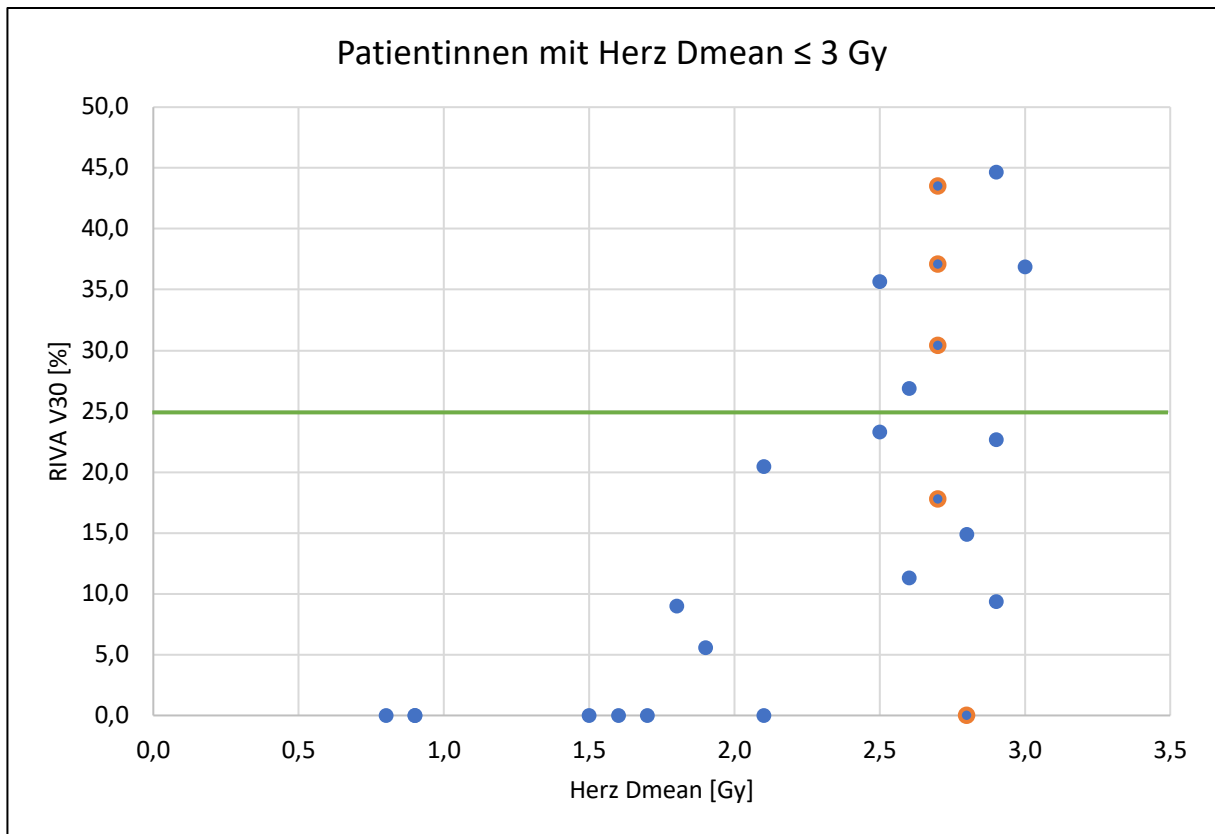


Abbildung 29 Korrelation zwischen Herz Dmean und RIVA V30 (Patientinnen mit einer Herz Dmean \leq 3 Gy)

6. Schlussfolgerung

Prinzipiell hat sich in unserer Studie ergeben, dass ein erfahrener Radioonkologe anhand von Planungs-CTs mit eingeblendeten Isodosen Patientinnen visuell in eine Gruppe mit hoher Herz Dmean und niedriger Herz Dmean einteilen kann.

Es hat sich ebenfalls gezeigt, dass die Herz Dmean keinen guten Surrogatparameter für die Strahlendosen am RIVA und am LV darstellt, da mehrere Patientinnen mit einer niedrigen Herz Dmean hohe Strahlendosen an den Substrukturen erhalten. Die Strahlendosis am Herzen ist inhomogen, somit ist die Herz Dmean nicht repräsentativ für Dosen von Risikostrukturen an der anterolateralen Herzwand.

Ferner haben wir festgestellt, dass eine großflächige Konturierung der Region, in welcher der RIVA mit hoher Wahrscheinlichkeit verläuft, wertvolle Informationen über die Strahlenbelastung der Koronararterie gibt.

Aufgrund unserer Ergebnisse empfehlen wir für eine optimale individuelle Behandlungsplanung die Konturierung des linken Ventrikels und des RIVA (oder einer Hilfsstruktur) unter Verwendung von Leitlinien. In Studien, welche ausschließlich die mittlere Herzdosis untersuchen wollen, ist eine visuelle Selektion von Patientinnen mit niedrigen Dosen am Herzen möglich.

Das Bestreben die individuelle Herzdosis zu minimieren jedoch ohne Dosis Verlust bei der Abdeckung des gesamten Zielvolumens, bleibt in der Hand des behandelnden Arztes (Gagliardi et al. 2010). Das Risiko der potentiellen kardialen Toxizität der Behandlung muss bei jeder einzelnen Patientin gegenüber der Mortalität am Mammakarzinom abgewogen werden (Piroth et al. 2019). Patientinnen mit vorbestehenden Risikofaktoren und/oder hohen kardialen Strahlendosen sollten einer herzschonenden Therapietechnik, wie z. B. der Bestrahlung in kontrollierter tiefer Inspiration (Borst et al. 2010) zugeführt werden.

7. Zusammenfassung

Kardiale Spättoxizitäten nach Bestrahlung bei Mammakarzinom (speziell linksseitig) sind ein seit mehreren Jahren bekanntes Problem. Moderne Therapietechniken ermöglichen heutzutage durch dreidimensionale Behandlungsplanung eine gezielte Dosisberechnung und Schonung der Risikoorgane. Dennoch liegen bei der 3-dreidimensionalen konformalen Strahlentherapie der Brust mit tangentialen Feldern weiterhin bei einigen Patientinnen Teile des Herzens im Bestrahlungsfeld. Da es bislang keine präzisen Schwellenwerte gibt, unter welchen keine kardiale Toxizität zu erwarten wäre, sollte die maximale Schonung des Herzens oberstes Ziel der Behandlungsplanung sein. Der linke Ventrikel (LV) und der Ramus interventricularis anterior (RIVA) der linken Koronararterie sind aufgrund ihrer anatomischen Länge an der anterolateralen Herzwand der höchsten Strahlendosis ausgesetzt und sollten in die Behandlungsplanung einbezogen werden bzw. größte Beachtung finden. Eine präzise Konturierung des Herzens und dieser Risikostrukturen ist jedoch zeitaufwändig.

Unsere Studie untersuchte die potentielle Möglichkeit einer zeitsparenden visuellen Selektion von Patientinnen mit niedrigen Dosen am Herzen sowie eine Herleitung der Dosen des RIVA und des LV von der Dosis des gesamten Herzens.

Die Planungs-CTs von 201 linksseitigen Mammakarzinompatientinnen, welche zwischen März 2009 und November 2010 in unserer Institution behandelt wurden, wurden durch einen erfahrenen Radioonkologen visuell in eine Hochdosis- und eine Niedrigdosis-Gruppe eingeteilt (Cut-off-Wert 3 Gy). Die 46 ersten konsekutiven Patientinnen (22 Hochdosis-Gruppe [HoD] und 24 Niedrigdosis-Gruppe [NiD]) wurden für unsere dosimetrische Studie ausgewählt. Wir konturierten das Herz, den LV, den RIVA, den Ramus circumflexus der linken Koronararterie und die rechte Koronararterie. Um die Auswirkungen von Konturierungsunsicherheiten, welche vor allem bei kleinen, dünnen Strukturen wie den Koronararterien ausschlaggebend sind, zu beurteilen, generierten wir eine Hilfsstruktur mit einem Rand von 0,5 cm um den RIVA herum.

Es wurden die Dosis-Volumen-Histogramme mit Dmean (mittlere Herzdosis), Dmax (maximale Herzdosis), Dmedian (mediane Herzdosis), Dmin (minimale Herzdosis), V10 (Volumen in %, welches ≥ 10 Gy erhält), V20, V30, V40 sowie das Gesamtvolumen der jeweiligen Strukturen analysiert. Zudem berechneten wir die Länge des RIVA, sowie die Länge des RIVA, welche in der 20 Gy und 40 Gy Isodose lag. Auch wurden die absoluten V10 (Volumen in cm^3 , welches ≥ 10 Gy erhält), V20, V30, V40 des Herzens bestimmt.

Die Herz Dmean betrug im Median (Spannweite) 3,6 Gy (2,6 Gy – 8,9 Gy) in der HoD und 2,6 Gy (0,8 Gy – 3,5 Gy) in der NiD. Die mediane LV Dmean lag bei 6,3 Gy (3,8 Gy – 15,5 Gy) in der HoD und bei 4,0 Gy (1,0 Gy – 6,0 Gy) in der NiD. Die mediane RIVA Dmean betrug 27,2 Gy (11,3 Gy – 41,8 Gy) in der HoD und 14,3 Gy (2,3 Gy – 27,5 Gy) in der NiD. Es ergab sich, dass eine visuelle Beurteilung durch einen erfahrenen Radioonkologen die Einteilung in eine Hoch- und Niedrigdosisgruppe ermöglicht. Unsere Ergebnisse zeigten jedoch auch, dass in der NiD-Gruppe mehr als ein Drittel der Patientinnen hohe Strahlendosen am RIVA und am LV erhielten. Dmean ist folglich nicht bei allen Patientinnen ein guter Surrogatparameter für die Dosen des RIVA und des LV. Des Weiteren haben wir herausgefunden, dass eine großflächig konturierte Region, in welcher der RIVA mit hoher Wahrscheinlichkeit liegt, zuverlässige Informationen über die Dosis der Koronararterie liefert.

Um eine optimale individuelle Behandlungsplanung zu gewährleisten sollten dementsprechend der RIVA (oder eine Hilfsstruktur) und der linke Ventrikel bei allen linksseitigen Mammakarzinompatientinnen konturiert werden.

8. Abkürzungsverzeichnis

(alphabetisch geordnet)

Dmax	maximale Dosis
Dmean	mittlere Dosis
Dmedian	mediane Dosis
Dmin	minimale Dosis
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group
Gy	Gray
HoD	Hochdosis(-Gruppe)
HS	Hilfsstruktur
LV	linker Ventrikel
MCA	Mammakarzinom
NiD	Niedrigdosis(-Gruppe)
RCA	rechte Koronararterie
RCX	Ramus circumflexus
RIVA	Ramus interventricularis anterior
RT	Radiotherapie
V10 %	relatives Volumen welches ≥ 10 Gy erhält in %
V10 cm ³	absolutes Volumen welches ≥ 10 Gy erhält in cm ³

9. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

9.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 CT mit Isodosen einer Patientin mit einer Herz Dmean von 8,9 Gy	20
Abbildung 2 CT mit Isodosen von einer Patientin mit einer Herz Dmean von 0,9 Gy	21
Abbildung 3 Patientinnenauswahl für unsere Studie	22
Abbildung 4 Konturierte Strukturen: Herz (grün), linker Ventrikel (rosa), RIVA (orange), Hilfsstruktur (gelb), RCA (rot), RCX (blau).....	23
Abbildung 5 Volumina vom Herzen und linken Ventrikel in cm ³	25
Abbildung 6 Volumina von RIVA, HS, RCA, RCX in cm ³	26
Abbildung 7 Herz Dmean in Gy (HoD und NiD)	27
Abbildung 8 Herz Dmax in Gy (HoD und NiD).....	27
Abbildung 9 Linker Ventrikel Dmean in Gy (HoD und NiD)	28
Abbildung 10 Linker Ventrikel Dmax in Gy (HoD und NiD)	29
Abbildung 11 Visuell selektierte Hochdosis-Gruppe (in grün 3 Gy als Cut-off-Wert)	30
Abbildung 12 Visuell selektierte Niedrigdosis-Gruppe (in grün 3 Gy als Cut-off-Wert)	30
Abbildung 13 RIVA Dmean in Gy (HoD und NiD).....	31
Abbildung 14 RIVA Dmax in Gy (HoD und NiD).....	32
Abbildung 15 HS Dmean in Gy (HoD und NiD)	32
Abbildung 16 HS Dmax in Gy (HoD und NiD)	33
Abbildung 17 Länge des RIVA sowie Länge des RIVA welche in der 20 Gy und 40 Gy Isodose liegt.....	34
Abbildung 18 Herz V10, V20, V30, 40 in % (HoD und NiD)	35
Abbildung 19 Herz V10, V20, V30, V40 in cm ³ (HoD und NiD)	35
Abbildung 20 RIVA V10, V20, V30, V40 in % (HoD und NiD)	36
Abbildung 21 Korrelation zwischen Herz Dmean und LV Dmean (HoD und NiD).....	39
Abbildung 22 Korrelation zwischen Herz Dmean und RIVA Dmean (HoD und NiD).	40
Abbildung 23 Korrelation zwischen LV Dmean und RIVA Dmean (HoD und NiD)....	41
Abbildung 24 Korrelation zwischen Herz Dmean und RIVA V30 (HoD und NiD).....	42
Abbildung 25 Korrelation zwischen Herz Dmean und LV V20 (HoD und NiD).....	43
Abbildung 26 Korrelation zwischen Herz Dmean und RIVA V30 (NiD)	44

Abbildung 27 Korrelation zwischen Herz Dmean und LV V20 (NiD)	44
Abbildung 28 Korrelation zwischen RIVA und HS (Dmean und V40) (Gesamtpatientenkollektiv)	46
Abbildung 29 Korrelation zwischen Herz Dmean und RIVA V30 (Patientinnen mit einer Herz Dmean \leq 3 Gy)	53

9.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Korrelation zwischen Herz Dmean, LV Dmean und RIVA Dmean (HoD und NiD); $p < 0,01$	37
Tabelle 2 Korrelation zwischen Herz Dmean und RIVA V30 / LV V20 (HoD und NiD); $p < 0,01$	37
Tabelle 3 Bestimmtheitsmaß für die Korrelation zwischen Herz Dmean und RIVA V30 / LV V20 (HoD und NiD)	37
Tabelle 4 Korrelation zwischen RIVA und HS (Dmean und V40); $p < 0,01$	45
Tabelle 5 Bestimmtheitsmaß für Korrelation zwischen RIVA und HS (Dmean und V40)	45

10. Literaturverzeichnis

- Adams, M. J., P. H. Hardenbergh, L. S. Constine, and S. E. Lipshultz. 2003. 'Radiation-associated cardiovascular disease', *Crit Rev Oncol Hematol*, 45: 55-75.
- Adams, M. J., S. R. Lipsitz, S. D. Colan, N. J. Tarbell, S. T. Treves, L. Diller, N. Greenbaum, P. Mauch, and S. E. Lipshultz. 2004. 'Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy', *J Clin Oncol*, 22: 3139-48.
- Aleman, B. M., A. W. van den Belt-Dusebout, W. J. Klokman, M. B. Van't Veer, H. Bartelink, and F. E. van Leeuwen. 2003. 'Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease', *J Clin Oncol*, 21: 3431-9.
- Borger, J. H., M. J. Hooning, L. J. Boersma, A. Snijders-Keilholz, B. M. Aleman, E. Lintzen, S. van Brussel, P. P. van der Toorn, M. Alwhouhayb, and F. E. van Leeuwen. 2007. 'Cardiotoxic effects of tangential breast irradiation in early breast cancer patients: the role of irradiated heart volume', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 69: 1131-8.
- Borst, G. R., J. J. Sonke, S. den Hollander, A. Betgen, P. Remeijer, A. van Giersbergen, N. S. Russell, P. H. Elkhuzen, H. Bartelink, and C. van Vliet-Vroegindewij. 2010. 'Clinical results of image-guided deep inspiration breath hold breast irradiation', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 78: 1345-51.
- Brosius, F. C., 3rd, B. F. Waller, and W. C. Roberts. 1981. 'Radiation heart disease. Analysis of 16 young (aged 15 to 33 years) necropsy patients who received over 3,500 rads to the heart', *Am J Med*, 70: 519-30.
- Carmel, R. J., and H. S. Kaplan. 1976. 'Mantle irradiation in Hodgkin's disease. An analysis of technique, tumor eradication, and complications', *Cancer*, 37: 2813-25.
- Carr, Z. A., C. E. Land, R. A. Kleinerman, R. W. Weinstock, M. Stovall, M. L. Griem, and K. Mabuchi. 2005. 'Coronary heart disease after radiotherapy for peptic ulcer disease', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 61: 842-50.
- Clarke, M., R. Collins, S. Darby, C. Davies, P. Elphinstone, V. Evans, J. Godwin, R. Gray, C. Hicks, S. James, E. MacKinnon, P. McGale, T. McHugh, R. Peto, C. Taylor, Y. Wang, and Group Early Breast Cancer Trialists' Collaborative. 2005. 'Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials', *Lancet*, 366: 2087-106.
- Correa, C. R., H. I. Litt, W. T. Hwang, V. A. Ferrari, L. J. Solin, and E. E. Harris. 2007. 'Coronary artery findings after left-sided compared with right-sided radiation treatment for early-stage breast cancer', *J Clin Oncol*, 25: 3031-7.
- Costa, R. B., G. Kurra, L. Greenberg, and C. E. Geyer. 2010. 'Efficacy and cardiac safety of adjuvant trastuzumab-based chemotherapy regimens for HER2-positive early breast cancer', *Ann Oncol*, 21: 2153-60.
- Cuzick, J., H. Stewart, L. Rutqvist, J. Houghton, R. Edwards, C. Redmond, R. Peto, M. Baum, B. Fisher, H. Host, and et al. 1994. 'Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy', *J Clin Oncol*, 12: 447-53.
- Darby, S. C., D. J. Cutter, M. Boerma, L. S. Constine, L. F. Fajardo, K. Kodama, K. Mabuchi, L. B. Marks, F. A. Mettler, L. J. Pierce, K. R. Trott, E. T. Yeh, and R.

- E. Shore. 2010. 'Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 76: 656-65.
- Darby, S. C., M. Ewertz, P. McGale, A. M. Bennet, U. Blom-Goldman, D. Bronnum, C. Correa, D. Cutter, G. Gagliardi, B. Gigante, M. B. Jensen, A. Nisbet, R. Peto, K. Rahimi, C. Taylor, and P. Hall. 2013. 'Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer', *N Engl J Med*, 368: 987-98.
- Darby, S. C., P. McGale, C. W. Taylor, and R. Peto. 2005. 'Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries', *Lancet Oncol*, 6: 557-65.
- Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. 2018. 'S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.1, 2018 AWMF Registernummer: 032-045OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> (abgerufen am: 12.12.2019)'.
- Duma, M. N., M. Molls, and K. R. Trott. 2014. 'From heart to heart for breast cancer patients - cardiovascular toxicities in breast cancer radiotherapy', *Strahlenther Onkol*, 190: 5-7.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, Group, S. Darby, P. McGale, C. Correa, C. Taylor, R. Arriagada, M. Clarke, D. Cutter, C. Davies, M. Ewertz, J. Godwin, R. Gray, L. Pierce, T. Whelan, Y. Wang, and R. Peto. 2011. 'Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials', *Lancet*, 378: 1707-16.
- Erven, K., R. Jurcut, C. Weltens, S. Giusca, J. Ector, H. Wildiers, W. Van den Bogaert, and J. U. Voigt. 2011. 'Acute radiation effects on cardiac function detected by strain rate imaging in breast cancer patients', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 79: 1444-51.
- Feng, M., J. M. Moran, T. Koelling, A. Chughtai, J. L. Chan, L. Freedman, J. A. Hayman, R. Jagsi, S. Jolly, J. Larouere, J. Soriano, R. Marsh, and L. J. Pierce. 2011. 'Development and validation of a heart atlas to study cardiac exposure to radiation following treatment for breast cancer', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 79: 10-8.
- Feola, M., O. Garrone, M. Occelli, A. Francini, A. Biggi, G. Visconti, F. Albrile, M. Bobbio, and M. Merlano. 2011. 'Cardiotoxicity after anthracycline chemotherapy in breast carcinoma: effects on left ventricular ejection fraction, troponin I and brain natriuretic peptide', *Int J Cardiol*, 148: 194-8.
- Gagliardi, G., L. S. Constone, V. Moiseenko, C. Correa, L. J. Pierce, A. M. Allen, and L. B. Marks. 2010. 'Radiation dose-volume effects in the heart', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 76: S77-85.
- Giordano, F.; Wenz, F. . 2018. 'Strahlentherapie kompakt - Praxisnah und interdisziplinär'.
- Hancock, S. L., M. A. Tucker, and R. T. Hoppe. 1993. 'Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease', *JAMA*, 270: 1949-55.
- Haybittle, J. L., D. Brinkley, J. Houghton, R. P. A'Hern, and M. Baum. 1989. 'Postoperative radiotherapy and late mortality: evidence from the Cancer Research Campaign trial for early breast cancer', *BMJ*, 298: 1611-4.
- Heidenreich, P. A., S. L. Hancock, B. K. Lee, C. S. Mariscal, and I. Schnittger. 2003. 'Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation', *J Am Coll Cardiol*, 42: 743-9.

- Hojris, I., M. Overgaard, J. J. Christensen, and J. Overgaard. 1999. 'Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high-risk breast-cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomised trials. Radiotherapy Committee of the Danish Breast Cancer Cooperative Group', *Lancet*, 354: 1425-30.
- Host, H., I. O. Brennhovd, and M. Loeb. 1986. 'Postoperative radiotherapy in breast cancer--long-term results from the Oslo study', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 12: 727-32.
- Huddart, R. A., A. Norman, M. Shahidi, A. Horwich, D. Coward, J. Nicholls, and D. P. Dearnaley. 2003. 'Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer', *J Clin Oncol*, 21: 1513-23.
- Jacob, S., J. Camilleri, S. Derreumaux, V. Walker, O. Lairez, M. Lapeyre, E. Bruguere, A. Pathak, M. O. Bernier, D. Laurier, J. Ferrieres, O. Gallocher, I. Latorzeff, B. Pinel, D. Franck, C. Chevelle, G. Jimenez, and D. Broggio. 2019. 'Is mean heart dose a relevant surrogate parameter of left ventricle and coronary arteries exposure during breast cancer radiotherapy: a dosimetric evaluation based on individually-determined radiation dose (BACCARAT study)', *Radiat Oncol*, 14: 29.
- Koch-Institut, Robert. 2017. "Krebs in Deutschland für 2013/2014." In.: Robert Koch-Institut.
- Li, X. A., A. Tai, D. W. Arthur, T. A. Buchholz, S. Macdonald, L. B. Marks, J. M. Moran, L. J. Pierce, R. Rabinovitch, A. Taghian, F. Vicini, W. Woodward, J. R. White, Multi-Institutional Radiation Therapy Oncology Group, and Study Multiobserver. 2009. 'Variability of target and normal structure delineation for breast cancer radiotherapy: an RTOG Multi-Institutional and Multiobserver Study', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 73: 944-51.
- Lorenzen, E. L., C. W. Taylor, M. Maraldo, M. H. Nielsen, B. V. Offersen, M. R. Andersen, D. O'Dwyer, L. Larsen, S. Duxbury, B. Jhitta, S. C. Darby, M. Ewertz, and C. Brink. 2013. 'Inter-observer variation in delineation of the heart and left anterior descending coronary artery in radiotherapy for breast cancer: a multi-centre study from Denmark and the UK', *Radiother Oncol*, 108: 254-8.
- Marks, L. B., E. D. Yorke, A. Jackson, R. K. Ten Haken, L. S. Constine, A. Eisbruch, S. M. Bentzen, J. Nam, and J. O. Deasy. 2010. 'Use of normal tissue complication probability models in the clinic', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 76: S10-9.
- Marks, L. B., X. Yu, R. G. Prosnitz, S. M. Zhou, P. H. Hardenbergh, M. Blazing, D. Hollis, P. Lind, A. Tisch, T. Z. Wong, and S. Borges-Neto. 2005. 'The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 63: 214-23.
- Nilsson, G., L. Holmberg, H. Garmo, O. Duvernoy, I. Sjogren, B. Lagerqvist, and C. Blomqvist. 2012. 'Distribution of coronary artery stenosis after radiation for breast cancer', *J Clin Oncol*, 30: 380-6.
- Paszat, L. F., W. J. Mackillop, P. A. Groome, C. Boyd, K. Schulze, and E. Holowaty. 1998. 'Mortality from myocardial infarction after adjuvant radiotherapy for breast cancer in the surveillance, epidemiology, and end-results cancer registries', *J Clin Oncol*, 16: 2625-31.
- Patt, D. A., J. S. Goodwin, Y. F. Kuo, J. L. Freeman, D. D. Zhang, T. A. Buchholz, G. N. Hortobagyi, and S. H. Giordano. 2005. 'Cardiac morbidity of adjuvant radiotherapy for breast cancer', *J Clin Oncol*, 23: 7475-82.
- Piroth, M. D., R. Baumann, W. Budach, J. Dunst, P. Feyer, R. Fietkau, W. Haase, W. Harms, T. Hehr, D. Krug, A. Roser, F. Sedlmayer, R. Souchon, F. Wenz, and

- R. Sauer. 2019. 'Heart toxicity from breast cancer radiotherapy : Current findings, assessment, and prevention', *Strahlenther Onkol*, 195: 1-12.
- Preston, D. L., Y. Shimizu, D. A. Pierce, A. Suyama, and K. Mabuchi. 2003. 'Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997', *Radiat Res*, 160: 381-407.
- Rehammar, J. C., M. B. Jensen, P. McGale, E. L. Lorenzen, C. Taylor, S. C. Darby, L. Videbaek, Z. Wang, and M. Ewertz. 2017. 'Risk of heart disease in relation to radiotherapy and chemotherapy with anthracyclines among 19,464 breast cancer patients in Denmark, 1977-2005', *Radiother Oncol*, 123: 299-305.
- Rutqvist, L. E., I. Lax, T. Fornander, and H. Johansson. 1992. 'Cardiovascular mortality in a randomized trial of adjuvant radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 22: 887-96.
- Schultz-Hector, S., and K. R. Trott. 2007. 'Radiation-induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data?', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 67: 10-8.
- Shimizu, Y., K. Kodama, N. Nishi, F. Kasagi, A. Suyama, M. Soda, E. J. Grant, H. Sugiyama, R. Sakata, H. Moriwaki, M. Hayashi, M. Konda, and R. E. Shore. 2010. 'Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950-2003', *BMJ*, 340: b5349.
- Stewart, F. A., I. Seemann, S. Hoving, and N. S. Russell. 2013. 'Understanding radiation-induced cardiovascular damage and strategies for intervention', *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 25: 617-24.
- Taunk, N. K., B. G. Haffty, J. B. Kostis, and S. Goyal. 2015. 'Radiation-induced heart disease: pathologic abnormalities and putative mechanisms', *Front Oncol*, 5: 39.
- Taylor, C., C. Correa, F. K. Duane, M. C. Aznar, S. J. Anderson, J. Bergh, D. Dodwell, M. Ewertz, R. Gray, R. Jagsi, L. Pierce, K. I. Pritchard, S. Swain, Z. Wang, Y. Wang, T. Whelan, R. Peto, P. McGale, and Group Early Breast Cancer Trialists' Collaborative. 2017. 'Estimating the Risks of Breast Cancer Radiotherapy: Evidence From Modern Radiation Doses to the Lungs and Heart and From Previous Randomized Trials', *J Clin Oncol*, 35: 1641-49.
- Taylor, C., P. McGale, D. Bronnum, C. Correa, D. Cutter, F. K. Duane, B. Gigante, M. B. Jensen, E. Lorenzen, K. Rahimi, Z. Wang, S. C. Darby, P. Hall, and M. Ewertz. 2018. 'Cardiac Structure Injury After Radiotherapy for Breast Cancer: Cross-Sectional Study With Individual Patient Data', *J Clin Oncol*, 36: 2288-96.
- Taylor, C. W., P. McGale, and S. C. Darby. 2006. 'Cardiac risks of breast-cancer radiotherapy: a contemporary view', *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 18: 236-46.
- Taylor, C. W., A. Nisbet, P. McGale, and S. C. Darby. 2007. 'Cardiac exposures in breast cancer radiotherapy: 1950s-1990s', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 69: 1484-95.
- Taylor, C. W., A. Nisbet, P. McGale, U. Goldman, S. C. Darby, P. Hall, and G. Gagliardi. 2009. 'Cardiac doses from Swedish breast cancer radiotherapy since the 1950s', *Radiother Oncol*, 90: 127-35.
- Taylor, C. W., J. M. Povall, P. McGale, A. Nisbet, D. Dodwell, J. T. Smith, and S. C. Darby. 2008. 'Cardiac dose from tangential breast cancer radiotherapy in the year 2006', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 72: 501-7.
- van den Bogaard, V. A., B. D. Ta, A. van der Schaaf, A. B. Bouma, A. M. Middag, E. J. Bantema-Joppe, L. V. van Dijk, F. B. van Dijk-Peters, L. A. Marteiijn, G. H. de Bock, J. G. Burgerhof, J. A. Gietema, J. A. Langendijk, J. H. Maduro, and A. P. Crijs. 2017. 'Validation and Modification of a Prediction Model for Acute Cardiac Events in Patients With Breast Cancer Treated With Radiotherapy

Based on Three-Dimensional Dose Distributions to Cardiac Substructures', *J Clin Oncol*, 35: 1171-78.

Veinot, J. P., and W. D. Edwards. 1996. 'Pathology of radiation-induced heart disease: a surgical and autopsy study of 27 cases', *Hum Pathol*, 27: 766-73.

11. Veröffentlichung

Teile der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Duma, M. N., Herr, A. C., Borm, K. J., Trott, K. R., Molls, M., Oechsner, M., & Combs, S. E. (2017). Tangential Field Radiotherapy for Breast Cancer-The Dose to the Heart and Heart Subvolumes: What Structures Must Be Contoured in Future Clinical Trials? *Front Oncol*, 7, 130. doi:10.3389/fonc.2017.00130