

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und
Radiologische Onkologie am Klinikum rechts der Isar
Direktorin: Univ. Prof. Dr. med. Stephanie E. Combs

Eine F18-FDG/PET-CT basierte Analyse der Lokalisation von
Lymphknotenmetastasen beim Mammakarzinom.

DISSERTATION

zur

Erlangung des medizinischen Doktorgrades

an der

Medizinischen Fakultät

der

Technischen Universität München

Vorgelegt von Voppichler, Julia

Aus Bruneck in Südtirol (Italien) 2021

Technische Universität München

Fakultät für Medizin

**Eine F18-FDG/PET-CT basierte Analyse der Lokalisation von Lymphknotenmetastasen
beim Mammakarzinom**

Julia Voppichler

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades einer
Doktorin der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Florian Eyer

Prüfer der Dissertation:

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

2. Prof. Dr. Christian Lohrmann

Die Dissertation wurde am 06.07.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 15.02.2022 angenommen.

Publikationen

Aus den in dieser Arbeit dargestellten Ergebnissen ist folgende Publikation hervorgegangen:

International Journal of Radiation Oncology biology physics, März 2019

FDG/PET-CT - Based Lymph Node Atlas in Breast Cancer Patients

Kai Joachim Borm, Julia Voppichler, Mathias Düsberg, Markus Oechsner, Tibor Vag, Wolfgang Weber,
Stephanie Elisabeth Combs and Marciana Nona Duma, MD.

Inhaltsverzeichnis

I	Einleitung	8
II	Theoretische Grundlagen	10
1.	Die Strahlentherapie	10
1.1	Grundlegende Prinzipien	10
1.2	Strahlenarten und Wirkung	11
1.3	Dosisbegriffe	11
1.4	Fraktionierung	12
1.5	Geräte	12
1.6	Bestrahlungstechnik	13
2.	Das Krankheitsbild des Mammakarzinoms	17
2.1	Epidemiologie	17
2.2	Ätiologie und Risikofaktoren	18
2.3	Klassifikationen	18
2.4	Lokalisation	20
2.5	Prognostische Faktoren und die TNM Klassifikation	20
2.6	Lymphknoten der Mamma	24
2.7	Diagnostik	25
2.7.1	Mammographie zur Früherkennung	25
2.7.2	Mammasonographie	26
2.7.3	Magnetresonanztomografie (MRT)	26
2.7.4	Positronen-Emissions-Tomographie in Kombination mit Computertomographie (PET/CT)	26
2.7.5	Minimalinvasive Diagnostik	29
2.8	Therapie	30
2.8.1	Operative Verfahren	30
2.8.2	Systemtherapien	32
3.	Radioonkologie beim Mammakarzinom	33
3.1	Prinzipien und Zielsetzungen in der Radioonkologie	33
3.2	Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation	33
3.3	Vorgehen und Fraktionierung	34
3.4	Strahlentherapie nach Mastektomie	35
3.5	Vorgehen nach primärer systemischer Therapie (PST)	36
3.6	Strahlentherapie nach Brustwiederaufbau	36
3.7	Indikationen zur Bestrahlung der Lymphabflusswege:	36
3.7.1	Parasternale Lymphknotenbestrahlung:	37
3.7.2	Axilläre Bestrahlung:	38
3.7.3	Fraktionierung:	38
3.8	Strahlentoxizität:	39
4.	RTOG und ESTRO Guidelines und Atlanten	40
4.1	RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) Atlas	40
4.2	ESTRO Atlas	44
4.3	Unterschiede der Atlanten	45

III Fragestellung	49
IV Material und Methoden	50
1. Patientenkollektiv	50
2. Konturierung der Lymphknoten	51
3. Rigide und nicht-rigide Registrierung.....	52
4. Erstellung des 3D Atlas.....	53
V Ergebnisse	56
1. Deskriptive Beschreibung des Patientenkollektivs.....	56
1.1 Fernmetastasierung	57
2. Deskriptive Beschreibung der Lymphknoten.....	59
3. Qualitative Evaluation des Atlas - ESTRO und RTOG	64
3.1 Analyse der einzelnen Lymphknotenregionen und deren Abdeckung durch die CTV's der ESTRO und RTOG Atlanten.....	64
3.2 Vergleich von Patienten bei erstmaliger Tumorerstmanifestation mit jenen im Rezidiv und Analyse der Ergebnisse nach den vier verschiedenen Gruppen und deren Abdeckung durch die Vorgaben der ESTRO und RTOG	72
3.3 Analyse der Ergebnisse nach den vier verschiedenen Gruppen und deren Abdeckung durch die Vorgaben der ESTRO und RTOG – Vergleich von Patienten mit (M1) und ohne (M0) Fernmetastasen	77
VI Diskussion	80
VII Schlussfolgerung	90
VIII Zusammenfassung	92
Literaturverzeichnis	95
Abbildungsverzeichnis	108
Tabellenverzeichnis	109
Diagrammverzeichnis	110
Anhang	111
Danksagung	112
Lebenslauf	113

Abkürzungsverzeichnis

2D	zweidimensional
3D	dreidimensional
A.	Arteria
ALH	atypisch lobuläre Hyperplasie
ALND	axilläre Lymphknotendissektion
BET	brusterhaltende Therapie
Bq	Becquerel
BRA	Hirnmetastasen
CT	Computertomographie
CTV	clinical target volume
d	Durchmesser
DCIS	duktal carcinoma in situ
DIBH	deep inhalation breath-hold
DNA	desoxyribonucleinacid
ER	Östrogenrezeptor
ESTRO	European SocieTy for Radiotherapy and Oncology
eV	Elektronenvolt
F18-FDG	Fluordesoxyglukose
GTV	growth tumor volume
Gy	Gray
HEP	Lebermetastasen
IGRT	image-guided radiation therapy
IMN	Lnn. mammae internae
IMRT	intensity-modulated radiation therapy
J	Joule
LCIS	lobular carcinoma in situ
M.	Musculus
M0	ohne Fernmetastasen
M1	mit Fernmetastasen
MRT	Magnetresonanztomographie
NACT	neoadjuvante Chemotherapie

OL	overlap
OP	Operation
OSS	Knochenmetastasen
PET	Positronemissionstomographie
PgR	Progesteronrezeptor
PST	primär systemische Therapie
PTV	planning target volume
PUL	Lungenmetastasen
RT	Radiotherapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SCLN	Lnn. supraclaviculares
SLNB	Sentinel-Lymphknoten-Biopsie
Sv	Sievert
V	Volumen
V.	Vena
VMAT	volumetric modulated arc therapy
W	Watt

I Einleitung

Die Bestrahlung der Lymphknotenregionen gewinnt im Bereich der Brustkrebstherapie mehr und mehr an Bedeutung. Dabei hat die Bestrahlung der Lymphabflusswege zum Ziel, residuale mikroskopisch kleine Tumorzellen nach einer systemischen Therapie oder einer operativen Behandlung zu eliminieren und damit das Risiko für ein Rezidiv zu minimieren (Pigorsch, 2017).

Sowohl die MA.20 als auch die European Organisation for Research and Treatment of Cancer Studie 22922 (EORTC 22922/10925) fanden in ihren Studien ein besseres krankheitsfreies Überleben und ein geringeres Auftreten von Fernmetastasen, wenn die medialen supraclavculären Lymphknoten und jene an der A. mammaria interna in das Bestrahlungsfeld miteinbezogen wurden (Donker et al., 2014; Whelan et al., 2015). In der Metaanalyse von Budach et al., bei der eine weitere Studie aus Frankreich miteingefasst wurde, konnte man einen absoluten Überlebensvorteil von 3,3% nach 10 Jahren follow up verzeichnen (Budach et al., 2015).

Bei der Behandlung des Primärtumors stellt die Radiotherapie bereits eine essentielle Säule im therapeutischen Gesamtkonzept dar. Durch die Wahl moderner Bestrahlungstechniken ist es mittlerweile auch möglich auf invasive operative Verfahren in der Axilla - wie die axilläre Lymphknoten Dissektion (ALND) - in manchen Situationen zu verzichten. Die Daten der American College of Surgeons Oncology Group Z0011 zeigen, dass im Frühstadium des Mammakarzinoms auf eine ALND verzichtet werden kann, wenn eine adjuvante Strahlentherapie der Brust erfolgt. Die lokale Tumorkontrolle und das Überleben leiden nicht darunter (Giuliano et al., 2017).

Da die Bestrahlung der Lymphabflusswege immer wichtiger wird, ist es essentiell ein umfangreiches Verständnis über Muster und Lage des Lymphknotenbefalls zu entwickeln.

Einerseits müssen die Strahlentherapeuten genaue Zielvolumina festlegen können, wenn die Lymphbahnen Teil des Bestrahlungsplans sind und zum anderen müssen sie die erreichte Strahlendosis an den Lymphabflusswegen im Rahmen einer Ganzbrustbestrahlung abschätzen können.

Die Zielvolumendefinition ist seit Einführung der 3D-konformalen Strahlentherapieplanung komplexer geworden. Die mit der Konturierung einhergehende Variabilität macht es notwendig, Richtlinien zu erstellen, um eine objektive und optimale Therapie zu gewährleisten.

Es existieren bereits Empfehlungen für die Planung geeigneter Zielvolumina der Lymphknotenregionen beim Frühstadium des Mammakarzinoms.

Unter anderem publizierte die RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) 2009 eine Konturierungsempfehlung, welche in der klinischen Praxis häufig als Referenz zugezogen wird (White,

2009). 2015 veröffentlichte die europäische Gesellschaft ESTRO (European Society for Radiotherapy and Oncology) eigene Leitlinien, die kleinere Zielvolumina vorsehen und sich vor allem am Verlauf der Gefäße zur Definierung der CTV Grenzen orientieren (Offersen et al., 2015). Diese Empfehlungen basieren auf konventioneller Simulator-gestützter Radiotherapie.

Mehrere Studien weisen darauf hin, dass die gängigen Atlanten nicht alle Lokalisationen in denen Lymphknotenmetastasen auftreten abbilden und ein signifikanter Teil der Lymphknotenmetastasen außerhalb der vorgegebenen Grenzen auftreten:

Gentile et al. überprüften im Jahr 2015 die Grenzen des RTOG Atlas für die axillären Lymphknoten und forderten nach Auswertung der Ergebnisse die Ausweitung der kranialen und anterioren Grenzen für Level I, um 95% der Lymphknoten in der Axilla zu erfassen. Die Untersuchungen wurden mit prätherapeutischen CT-Bildern von insgesamt 30 lymphknotenpositiven Mammakarzinompatienten durchgeführt (Gentile et al., 2015).

Jing et al. untersuchten die Grenzen der supraclaviculären Region und konturierten Lymphknotenmetastasen von insgesamt 55 Patienten. Dabei wurden die Epizentren der Lymphknoten proportional zu verschiedenen anatomischen Strukturen vom ursprünglichen Patienten manuell als fünf mm große Kugeln auf eine Computertomographie eines Standardpatienten übertragen und mit den Grenzen des RTOG Atlas verglichen. Vor allem bei Hochrisikopatienten konnten dabei Defizite an der lateralen und posterioren Grenze ermittelt werden (Jing et al., 2015).

Die Validität dieser wissenschaftlichen Arbeiten wird allerdings dadurch eingeschränkt, dass eine manuelle Einzeichnung der Epizentren der Lymphknotenmetastasen erfolgte und somit eine unbefriedigende Reproduzierbarkeit daraus resultiert. Außerdem wurde eine für die Lymphknotenmetastasen wenig sensitive Bildgebung in Form von CT-Aufnahmen verwendet.

Auch wenn schon begonnen wurde, bestehende Atlanten zu evaluieren und zu hinterfragen, ist die Studienlage in dieser Thematik noch sehr spärlich und lückenhaft.

Anhand eines größeren Patientenkollektivs und der Auswertung von F18-FDG/PET-CT Datensätzen soll in dieser Arbeit unter Inanspruchnahme rigider und nicht-rigider Registrierungstechniken versucht werden, das Verständnis des Metastasierungsmusters der Lymphknoten beim Mammakarzinom zu erweitern und somit zum Fortschritt in der Bestrahlung der lokoregionären Lymphknoten beizutragen. Durch rigide und nicht-rigide Registrierungstechniken mit einer speziellen Software soll die Form und Lokalisation der Lymphknoten genau reproduzierbar gemacht werden und eine Vergleichbarkeit ermöglicht werden.

II Theoretische Grundlagen

1. Die Strahlentherapie

1.1 Grundlegende Prinzipien

Grundsätzlich ist die Strahlentherapie eine Disziplin, welche in verschiedensten Bereichen der Medizin ihren Einsatz findet. Das Prinzip der Strahlentherapie basiert auf Wechselwirkungen der ionisierenden Strahlung mit dem Gewebe, wobei verschiedene Strahlenarten unterschiedliche biologische Wirksamkeiten aufweisen. Je nach Art und Energie der verwendeten Strahlen kommt es zu einer unterschiedlichen Tiefenverteilung der deponierten Dosis. Entscheidend ist immer die Energie (J) pro Masse (kg). Daraus ergibt sich die Energiedosis $J/kg = \text{Gray}$.

Die moderne Radiotherapie weist diverse Vorteile auf: Durch eine Megavolttherapie mit Energien über 1 MeV sind schärfere Konturen möglich, kann die Haut geschont werden und bessere Tiefendosisverläufe sowie weniger Streuung generiert werden. Die Elektronentherapie verfügt über eine gut kontrollierbare Eindringtiefe, wodurch tieferliegende Organe optimal geschützt werden. Ein fokussierter Strahl und hohe Ionisationsdichten entstehen bei der Radiotherapie mit hohem Energieübertrag (LET = Linear energy transfer); daraus resultiert eine hohe biologische Wirkung (Werner, 2018).

Grundlegend für die ärztliche Planung einer Bestrahlung ist die Festlegung des Zielvolumens, welches die Tumormasse selbst, die subklinisch betroffene Umgebung sowie definierte Sicherheitssäume umfasst (Abbildung 1) (Christiansen, 2018b).

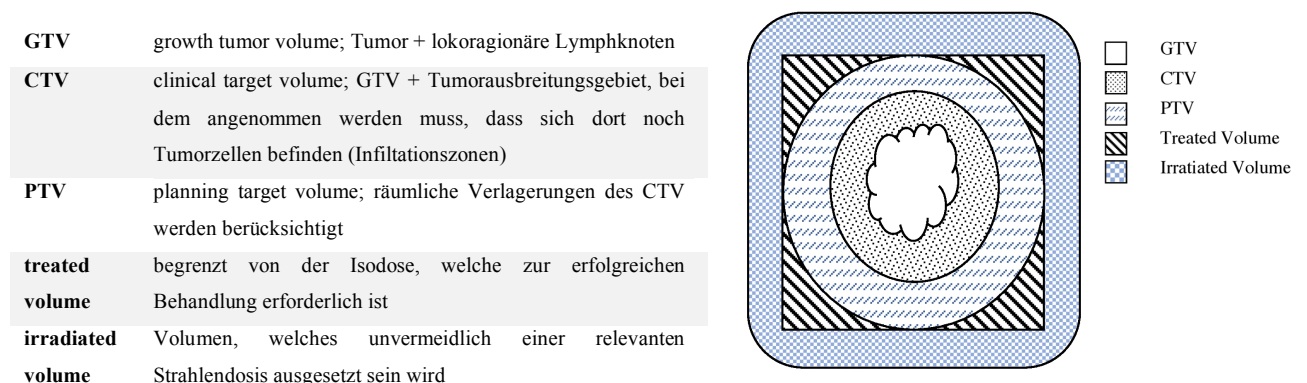


Abbildung 1 Volumenbegriffe in der Strahlentherapie (modifizierte Grafik aus: (Christiansen, 2018b))

1.2 Strahlenarten und Wirkung

Die Strahlentherapie bedient sich verschiedenster Strahlenarten. Neben elektromagnetischen Strahlen (Photonenstrahlung) (Wellenlängenbereich $< 10^{-8}$ m, also Röntgen- und Gammastrahlung) verwendet man auch Teilchenstrahlungen wie Elektronen und mittlerweile auch häufiger Protonen, selten Neutronen.

In der Strahlentherapie macht man sich physikalische Wechselwirkungsprozesse (Photo-, Compton-, Paarbildungseffekt) zwischen diesen Photonen und dem Gewebe zu Nutze, welche bestrahlte Atome und Moleküle ionisieren. So werden Mechanismen auf zellulärer Ebene beeinflusst und beispielsweise Doppelstrangbrüche der DNA herbeigeführt (Werner, 2018).

1.3 Dosisbegriffe

Die Dosis in der Strahlentherapie versucht die Strahlenmenge pro Gramm Materie auszudrücken um so eine Aussage über die biologische Wirkung treffen zu können. Man unterscheidet die Energiedosis von der Äquivalentdosis.

Die Energiedosis bezieht sich auf die absorbierte Energiemenge pro Masse eines beliebigen Materials und wird in Gray angegeben. Sie wird von der Strahlungsart, der Größe und des Volumens der Materie sowie von der gewählten Fraktionierung beeinflusst.

Typisch sind je nach Strahlenempfindlichkeit und Größe Gesamtdosen von 40 bis 70 Gy mit Einzeldosen zwischen 1,8 und 2,0 Gy. Im Vergleich dazu wären 5 Gy Ganzkörperbestrahlung in einer einzigen Sitzung zu 100% tödlich.

Die Äquivalenzdosis wird vor allem im Strahlenschutz verwendet und ist in Sievert angegeben. Sie bezieht neben der Energiedosis die unterschiedliche biologische Wirksamkeit der Strahlungsarten mit ein (Strahlungswichtungsfaktor).

Betrachtet wird immer die Tiefenverteilung entlang des Zentralstrahls in der Mitte des Strahlenfeldes woraus sich Tiefendosiscurven ergeben, welche je nach Strahlenart unterschiedliche Maxima und Kurvenverläufe in der Tiefe zeigen.

Dosiscurven von Elektronen fallen in der Tiefe je nach Teilchenenergie sehr viel steiler ab, als jene der Photonen. Daraus resultiert beispielsweise eine bessere Schonung tiefer gelegener Gewebe bei oberflächlichen Tumoren durch Elektronen. Photonen und Elektronen haben ihr Maximum nicht an der Oberfläche, sondern einige mm tiefer unter der Haut, was zu einer Entlastung der Oberfläche führt. Die Dosiszunahme erfolgt über Ionisationsvorgänge im Gewebe und wird als Dosisaufbaueffekt bezeichnet.

Die Dosisquerverteilung definiert die Energiedosis senkrecht zum Zentralstrahl in einer bestimmten Tiefe. Isodosenkurven veranschaulichen alle Punkte gleicher Energiedosis in einer Ebene (Werner, 2018).

1.4 Fraktionierung

Die verabreichte Gesamtdosis wird in sinnvollen Teilmengen nacheinander verabreicht um einen optimale Therapieerfolg zu erzielen. Diese Methode bezeichnet man als Fraktionierung (Christiansen, 2018a). Man unterscheidet grob ein normofraktioniertes (konventionelles) Konzept von einer Hypofraktionierung. Die normofraktionierte Therapie umfasst meist fünf Sitzungen pro Woche à 1,8-2,0 Gy in 25-28 Fraktionen (Deutschen Krebsgesellschaft e.V., 2012), bei der Hypofraktionierung wird die Einzeldosis bei gleich bleibender Gesamtdosis auf über 2 Gy gesteigert und dadurch eine kürzere Behandlungsdauer generiert (Bogdanova, 2018). Außerdem gibt es die Möglichkeit einer akzelerierten Bestrahlung, bei der die Gesamtdauer beispielsweise durch eine Bestrahlung am Wochenende verkürzt wird oder einer Hyperfraktionierung mit mehr Einzelfractionen $< 1,8$ Gy pro Tag (Bogdanova, 2018). Heutzutage wird vermehrt auch die Einzeitbestrahlung sowie das mehrfach tägliche Bestrahlungskonzept verwendet (Christiansen, 2018b).

1.5 Geräte

Der Linearbeschleuniger stellt die wichtigste Strahlenquelle in der Teletherapie (= Strahlenquelle befindet sich außerhalb des Körpers) dar. Der Name suggeriert bereits das Prinzip: Durch einen Hohlleiter, welcher als Beschleunigungsstrecke genutzt wird, werden die Elektronen durchgeschickt und beschleunigt (Christiansen, 2018a). Das funktioniert, indem ein hochfrequentes elektrisches Feld im Hohlleiter aufgebaut wird (Wannenmacher, 2013). Dieses wandert entweder kontinuierlich mit (Wanderwellenbeschleuniger) oder steht und wird periodisch aufgebaut (Stehwellenbeschleuniger). Dabei wird letzterer horizontal in die Gantry eingebaut, der längere Wanderwellenbeschleuniger in einer jeweils geeigneten Position.

Im Linearbeschleuniger befindet sich außerdem ein Mikrowellengenerator, meistens in Form eines kleinen integrierten Magnetrons oder eines Klystrons, welcher das elektrische Feld aufbaut. Dabei werden 3-5 MW generiert, maximal 10 MW im Pulsbetrieb. Das Klystron ist das leistungsstärkere Modell.

Man hat beim Linearbeschleuniger die Möglichkeit, verschieden Photonen- und Elektronenenergien zu wählen, sowie bessere geometrische Planungen zu realisieren und somit optimale Ergebnisse unter bestmöglicher Berücksichtigung der zu schonenden Areale zu erzielen.

Die ersten Bestrahlungsgeräte waren Röntgentherapiegeräte mit einer Energie der Elektronen zwischen 10 und 500 keV, welche heute nur noch in ausgewählten Indikationen zur Therapie herangezogen werden (z.B. nicht maligne Erkrankungen oder oberflächliche Hauttumore).

Die Gammabestrahlungseinrichtungen arbeiten mit radioaktiven Quellen, die Gammastrahlung freisetzen. Diese Art der Bestrahlung ist im Vergleich mit weniger Personal und kleinerem finanziellen Aufwand realisierbar und vor allem noch in technologisch weniger fortgeschrittenen Ländern eingesetzt. Eine Ausnahme stellt die auch in Deutschland genutzte stereotaktische Bestrahlung von kleinen zerebralen Zielvolumina mit speziellen Geräten dar (Werner, 2018).

1.6 Bestrahlungstechnik

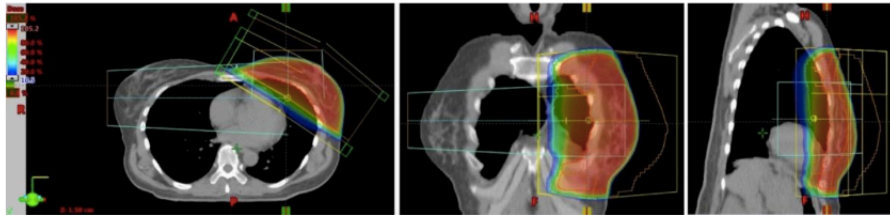
Es wird zunächst grob zwischen Brachytherapie - also einer interstitiell applizierten Strahlentherapie - und Teletherapie (= „Ferntherapie“ mit einem Abstand der Strahlenquelle von ungefähr 100 cm) unterschieden. Außerdem gibt es immer mehr vielfältig modifizierbare Techniken der Linearbeschleuniger (IMRT, Hochpräzision etc.), welche eine optimale Behandlung gewährleisten können (Christiansen, 2018b).

Die Patientenlagerung erfolgt meist in Rückenlage, selten auch in Schräg- und Bauchlage. Möglichst bequem wird der Patient in Oberkörperhochlage und mit hinter dem Kopf verschränkten Armen (etwa 90° abgewinkelt) hingelegt. Dabei bedient man sich zusätzlicher Lagerungshilfen, um eine reproduzierbare Therapie zu gewährleisten (Rochert, 2017).

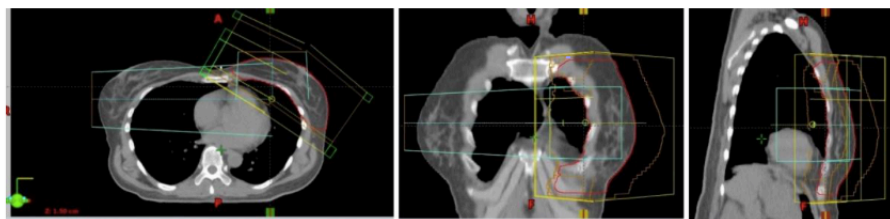
Die Zielsetzung in der Strahlentherapie dreht sich immer um ein bestmögliches Nutzen-Risiko Verhältnis: Durch eine einfache Stehfeldtechnik kann eine gleichmäßig hohe homogene Dosis im Tumorumfang bei gleichzeitiger Schonung der umliegenden gesunden Gewebe nicht erreicht werden (Werner, 2018).

Die moderne 3D-konformale Bestrahlung bedient sich so genannter Mehrfeldtechniken, bei denen Felder aus verschiedenen Einstrahlungsrichtungen so konzipiert werden, dass sie sich im pathologischen Bereich kreuzen, dort aufsummiert werden und gleichzeitig das umgebende Gewebe geschont wird (Christiansen, 2018b). Dies basiert auf der Tatsache, dass jedes Feld nur einen Teil zur Gesamtdosis beiträgt – je mehr Felder, desto weniger Einzeldosis, desto mehr Schonung im umliegenden Gewebe (Werner, 2018). Die Medizinphysik leistet durch komplexe Berechnungen mittels einer Planungssoftware ihren Beitrag zur optimalen Dosisverteilung (Rechts der Isar München, 2019; Christiansen, 2018b).

Jeder Bestrahlung geht die Anfertigung einer Planungscomputertomographie voraus. Anschließend erfolgt die Konturierung der Zielvolumina, gesunder bzw. Risikoorgane und angrenzender Strukturen durch den Strahlentherapeuten, wobei eine hohe Homogenität und gleichmäßige Dosisverteilung angestrebt wird (Abbildung 2) (Freund, 2006; Rochert, 2017; Wannemacher, 2013).



3D-konformaler Bestrahlungsplan einer linken Brust mit Dosisverteilung in drei verschiedenen Ebenen (axial, koronar, sagittal)



3D-konformaler Bestrahlungsplan einer linken Brust in drei verschiedenen Ebenen (axial, koronar, sagittal)

Abbildung 2 Veranschaulichung der Bestrahlungsplanung. Die Poliklinik der Strahlentherapie und Radioonkologie stellt hier beispielhaft eine 3D Bestrahlungsplanung für die Behandlung des Mammakarzinoms dar (Rechts der Isar München, 2019)

Um die Form des einwirkenden Strahls zu modifizieren werden Multilamellenkollimatoren verwendet, welche durch Blendensysteme noch mehr Präzision schaffen können (Christiansen, 2018b). Bis zu 160 Lamellen lassen sich einzeln bewegen und so das Zielvolumen optimal einfassen (Werner, 2018). Anstelle der Mehrfeldtechnik werden in manchen Fällen Rotationsbestrahlungen angewendet. Dabei dreht sich der Strahlerkopf bis zu 360° im Bogen um das Zielvolumen herum. Das führt zu einer höheren Dosis im Zielvolumen und einer guten restlichen Schonung, allerdings werden immer verhältnismäßig große Volumina des gesunden Gewebes ins Strahlenfeld miteinbezogen (Werner, 2018).

Auf Basis der 3D-konformalen Methode entwickelten sich die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT), sowie die volumenintensitätsmodulierten Bestrahlungstechnik (VMAT) – eine besondere Form der IMRT.

Die Idee besteht darin, neben der Richtung und der Form des Feldes auch noch die Dosis innerhalb des Bestrahlungsfeldes zu modulieren und variieren, was durch die Unterteilung der Felder in weitere sogenannte Sub-Segmente realisiert wird. Die Tumordosis wird erhöht, bei dennoch gleichzeitiger optimaler Schonung des gesunden Gewebes. Dies ist von Bedeutung, da die unterschiedlichen Dichtewerte der Gewebe, welche vom Strahl durchtreten werden, zusätzlich zu einer Inhomogenität im Bestrahlungsfeld führen und sich so negativ auf das Gesamtergebn der Bestrahlung auswirken. Die IMRT wird heute standardmäßig in der Strahlentherapie verwendet und kann in zwei Modi durchgeführt werden: seriell (step and shoot) und dynamisch. Bei Ersterem werden die Segmente nacheinander komplett abgestrahlt. Im dynamischen Verfahren werden der Strahlenkopf und der Multileafkollimator gleichzeitig bewegt – diese Technik wird als VMAT bezeichnet (Werner, 2018). Die VMAT bedient sich zusätzlich der Rotationsbestrahlung. Das Feld und die Dosis werden kontinuierlich verändert und angepasst und es kann aus beliebig vielen Richtungen bestrahlt werden. Zusätzlich kann so auch die Bestrahlungsdauer verkürzt werden (Steil, 2015; Christiansen, 2018b).

Die IGRT bietet mittels Sonographie, 2D Röntgenverfahren oder integrierter Computertomographie die Möglichkeit der bildgeführten Strahlentherapie. So können Patienten- bzw. Tumorposition, Gewichtsverlust unter Therapie, Änderung von Ergüssen etc. erkannt und die Bestrahlung dementsprechend angepasst werden (Thilmann, 2013).

Man versucht außerdem durch die sogenannte intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) und/oder mit Hilfe der atemgetriggerten Therapie (breathing- adapted radiotherapy = BART) den bestmöglichen individuellen Nutzen für die Patientin zu erzielen und vor allem Risikoorgane wie das Herz optimal zu schützen (Freund, 2006; Rochert, 2017). Beim Mammakarzinom zum Beispiel ermöglicht die IMRT eine Bestrahlung der parasternalen Lymphknoten an den Vasa mammaria interna bei gleichzeitiger Schonung der Risikoorgane Herz und Lunge, wobei eine komplexe Feldgeometrie erforderlich ist, um Atembewegungen und Formänderungen der Brust auszugleichen. Grundsätzlich sollte eine IMRT nur dann angewendet werden, wenn eine konventionelle Bestrahlung keine befriedigende Dosisverteilung ergibt (Thilmann, 2013).

In den letzten Jahren konnten vor allem durch das DIBH (deep inhalation breath-hold)-Gating große Fortschritte erreicht werden. Dabei handelt es sich um eine spezielle Form der BART (breathing- adapted radiotherapy). Da man auf eine möglichst homogene Dosisverteilung während der Bestrahlung bei gleichzeitiger Schonung der Risikoorgane setzen möchte, spielt die Kontrolle der während eines

Atemzugs sich verschiebenden Anteile eine Rolle (Bruzzaniti et al., 2013). Unter anderem durch den Einsatz der IGRT kann die Bestrahlung an Atemphasen angepasst (Gating) oder der Therapiestrahler entsprechend nachgeführt werden (Tracking) (Thilmann, 2013). Diese Methode setzt maximale Mitarbeit durch den Patienten voraus, damit eine reproduzierbare Bestrahlungsplanung erfolgen kann. Bruzzaniti et al. testeten an 8 Patienten mit linksseitigem Mammakarzinom unter anderem die Kooperation der Patienten bei der Durchführung der DIBH nach einem 30-minütigem Patiententraining und erhielten durchwegs positive Resultate. Durch das Halten der Inspiration konnte man eine Reduktion der durchschnittlichen Lungendosis von 16% erreichen, sowie die maximalen Bestrahlungsdosen für das Herz und die linke A. coronaria anterior (LAD) um mehr als 78% senken. Dadurch wurden um 11% weniger Strahlenpneumonitiden sowie kardiale Ereignisse beobachtet (Bruzzaniti et al., 2013).

2. Das Krankheitsbild des Mammakarzinoms

2.1 Epidemiologie

Von den meisten Tumorerkrankungen sind weltweit durchschnittlich mehr Männer als Frauen betroffen (Ly, 2013). Eine naheliegende Ausnahme hierfür stellt das Mammakarzinom dar, welches mit einer weltweiten Inzidenz von über 1,5 Millionen Neuerkrankungen pro Jahr und einer jährlichen Mortalitätsrate von nahezu einer halben Million die häufigste maligne Tumorerkrankung des weiblichen Geschlechts ist. (Schrodi, 2017)

Im Jahre 2018 wurden in Europa 3,9 Millionen Krebsneuerkrankungen und 1,93 Millionen Krebssterbefälle offiziell registriert, wobei der sogenannte „Weiße Hautkrebs“ nicht in Statistik miteinfließt. Dabei liegt nach wie vor das weibliche Mammakarzinom mit gut einer halben Million (523 000) Neuerkrankungen an der Spitze aller Krebserkrankungen in Europa. Als Todesursache liegt das Mammakarzinom auf Platz drei der häufigsten Krebsarten mit in etwa 138 000 Todesfällen im Jahr 2018 (Ferlay et al., 2018).

Aus geografischer Sicht erreichen Länder im Norden und Westen Europas, vor allem Belgien, Frankreich, die Niederlande, Finnland und das Vereinte Königreich im Vergleich zu den östlichen Gebieten deutlich höhere Inzidenzraten (Ferlay et al., 2018).

Die Situation in Deutschland ist laut Daten des Tumorregisters München wohl ähnlich, jedoch kann wegen nicht vollständiger Krebsregistrierungen in allen Landesteilen keine eindeutige Aussage über Krebsinzidenzen im gesamten Bundesgebiet getroffen werden (Schrodi, 2017).

Durch neu eingeführte Screeningverfahren häuften sich ab dem Jahre 2005 in Deutschland die neudiagnostizierten Mammakarzinomfälle, jedoch sind die Zahlen bereits seit 2009 wieder rückläufig. Das Mammographie-Screening ermöglichte die deutlich frühere Entdeckung eines malignen Geschehens und führte damit zwar zu höheren Inzidenzen aber auch zu niedrigeren Sterberaten (Robert-Koch-Institut, 2017).

Gemäß den aktuellsten Zahlen des Robert-Koch-Institutes vom Jahre 2014 beläuft sich die Inzidenz für Brustkrebs in Deutschland auf etwa 69 000 Neuerkrankungen pro Jahr bei Frauen und 650 Neuerkrankungen bei Männern. Die Sterberate bei Frauen liegt bei rund 17 700 Todesfällen pro Jahr, wobei zu vermerken gilt, dass knapp ein Drittel der betroffenen Frauen bei Diagnosestellung das 55. Lebensjahr noch nicht vollendet haben (Robert-Koch-Institut, 2017). In diesem frühen Lebensabschnitt beträgt der Anteil an Brustkrebsneuerkrankungen rund 40% und knapp 30% sterben daran (Giersiepen, 2005).

2.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Das Risiko an Brustkrebs zu erkranken setzt sich aus vielen verschiedenen Komponenten zusammen. Bereits in jungen Jahren erkranken viele Frauen an Brustkrebs, trotzdem steigt die Wahrscheinlichkeit einer Brustkrebsdiagnose mit zunehmendem Alter immens an. Auch das Alter bei Eintreten der ersten Periode bzw. der Menopause ist entscheidend: Eine frühe Menarche und ein späteres Klimakterium erhöhen das Karzinomrisiko.

Ausschlaggebend ist zudem das Alter der Frau bei der Schwangerschaft und die Anzahl der geborenen Kinder sowie die Dauer der Stillzeit: Von Vorteil für ein niedriges Brustkrebsrisiko sind eine frühe Familienplanung, viele Kinder und eine ausgedehnte Stillzeit (Lukong, 2017).

Nachweislich risikosteigernde Wirkung haben diverse Hormonersatztherapien bei Wechseljahresbeschwerden, dazu gehören auch sogenannte Phytohormone (Krebsforschungszentrum, 2017). Auch der Lifestyle der Patientin hat Einfluss auf das Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken: Alkohol- und Nikotinabusus sowie ein Body mass index > 35 steigern das individuelle Risikoprofil (Lukong, 2017).

Das Vorhandensein von BRCA1 und BRCA2, auch bekannt als die „Brustkrebsgene“, steigern das Brustkrebsrisiko um 50-80% (Krebsforschungszentrum, 2017). Ungefähr 5-10% aller malignen Brusttumore sind auf erbliche Disposition zurückzuführen. Dabei ist bei etwa der Hälfte eine BRCA Mutation als Ursache bekannt (Solbach, 2015).

2.3 Klassifikationen

Die Klassifikation des Mammakarzinoms ist aufgrund der vielen histologischen Typen und deren verschiedenen Phänotypen und Malignitätsgrade komplex. Die invasiven Karzinome weisen aus histologischer Sicht maligne Entartungen in den Milchgängen (duktal) oder in den Drüsenläppchen (lobulär) auf (Solbach, 2015).

Mit einem prozentualen Anteil von 55% aller malignen Brustkrebsdiagnosen ist das invasiv duktales Mammakarzinom der häufigste bösartige Tumor der Brustdrüse. Die Vorstufe, das duktales Carcinoma in situ (DCIS), weist zwar bereits eine übermäßige Proliferation der Epithelzellen entlang der Milchgänge mit erhöhter Entartungswahrscheinlichkeit auf, jedoch ohne jegliche Invasion ins umliegende Parenchym (Makki, 2015). Die präinvasiven Karzinome vom lobulären Typ umfassen zum einen die atypische lobuläre Hyperplasie (ALH) und zum anderen das lobuläre Carcinoma in situ (LCIS) einschließen. Davon abzugrenzen ist das invasive lobuläre Mammakarzinom (Sinn, 2014).

II. Theoretische Grundlagen

In der Praxis lassen sich 50-80% der malignen Karzinome der Mamma nicht einem speziellen Typ zuordnen, da sie keine charakteristischen Kriterien aufweisen. Diese werden in der 4. Auflage der Klassifikation der Mammakarzinome nach WHO 2012 als „invasive carcinoma of no special type (NST)“ aufgeführt (Lakhani, 2012).

Das medulläre, tubuläre, papilläre oder muzinöse Mammakarzinom stellen weitere seltene Entitäten des Mammakarzinoms dar (Solbach, 2015).

Das Mammakarzinom kann anhand seiner molekularen Charakteristika in verschiedene Subtypen unterteilt werden. Diese Einteilung wurde auch 2011 bei der Konferenz in St. Gallen offiziell in die Klassifikation der primären Mammakarzinome aufgenommen.

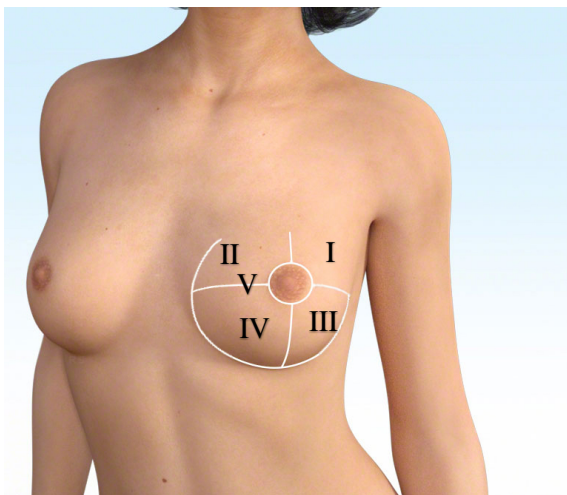
Die Einteilung gestaltet sich wie folgt:

	Luminal A	Luminal B, HER2 negativ	Luminal B, HER2 positiv	Her2-positiv (nicht luminal)	basal like (triple negativ)
ER/PR	ER und/oder PR positiv	ER und/oder PR positiv	ER und/oder PR positiv	fehlend	fehlend
HER2	negativ	negativ	positiv	positiv	negativ
Ki67	niedrig (<14%)	hoch	jeder	jeder	jeder

Tabelle 1 Molekulare Subtypen (Harbeck, 2013; Solbach, 2015; Goldhirsch et al., 2011)

2.4 Lokalisation

Die Beschreibung der Lokalisation des Mammakarzinoms erfolgt in sogenannten Quadranten (Abbildung 3). Das Auftreten eines Karzinoms ist von Quadrant zu Quadrant sehr unterschiedlich. Am häufigsten werden Karzinome im oberen äußeren Quadranten diagnostiziert. Der Angabe zur genauen Lokalisation des Tumors erfolgt nach der Uhrzeit inklusive Entfernung zur Mamille in mm. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Häufigkeit eines malignen Knotens in diesem Bereich (Solbach, 2015):



I	60% lateral superior
II	15% medial superior
III	10% lateral inferior
IV	5% medial inferior
V	10% zentral, paramammillär

5-25% multizentrisch
1-3% primär bilateral

Abbildung 3 Quadranteneinteilung der weiblichen Brust (Yuveo, 2019)

2.5 Prognostische Faktoren und die TNM Klassifikation

Die Manifestation und der Progress des Mammakarzinoms sind sehr unterschiedlich und sind entscheidend für die Zukunft der Patienten. Die Prognosefaktoren eines Mammakarzinoms sind äußerst vielfältig: Neben Kriterien wie dem histologischen Typ (kolloid, muzinös, tubulär etc.), dem Tumor-Grading (Tumordifferenzierung; Elston-Ellis Score) und dem Alter der Patienten sind ein potentieller Einbruch in Lymph- und/oder Blutgefäße, der Hormonrezeptorstatus und die Her2neu Expression, ein eventueller Tumorzellnachweis im Knochenmark sowie Marker der Zellteilungsaktivität (Thymidin-Färbefarbe Index, S-Phase Fraktion, Ploidie, Ki-67) entscheidend für den Fortgang der Tumorerkrankung (AGO, 2019e). Auch aktuell verfügbare Gen/Protein Tests können wichtige Hinweise auf die zukünftige Entwicklung der individuellen Erkrankung liefern. Daneben stellen der Lebensstil (z.B. übermäßiger Alkoholkonsum) des Betroffenen und der Body-Mass-Index entscheidende prognostische Kriterien dar (AGO, 2019a).

Nach wie vor sind aber laut der offiziellen Validierung der klinischen Bedeutung nach „Oxford Level of Evidence (LoE)“-Kriterien und „Grades of Recommendation“ vor allem die drei folgenden großen Bereiche im Zusammenhang mit der Verlaufsprognose eines malignen Geschehens in der Brust von

essenzieller Bedeutung: die Größe des Primarius bei Diagnosestellung (LoE 1a, GR A), die regionale Metastasierung des malignen Geschehens in die Lymphknoten (LoE 1a, GR A) und deren Abflusswege sowie das Vorhandensein von Fernmetastasen (LoE 1a, GR B) (AGO, 2019e). Tabelle 3 veranschaulicht den Anteil klassischer Prognosefaktoren in Abhängigkeit von der Größe des Primärtumors.

Beschrieben und dokumentiert werden diese Kriterien in der TNM – Klassifikation; dabei steht das T für die Tumorgröße, das N für den Nodalstatus der regionären Lymphknoten und das M für die Fernmetastasierung, welche vorwiegend in die Lunge, die Leber, die Knochen und in das Gehirn erfolgt. Ossäre Metastasen sind bei 20% der Mammakarzinome zu finden und stellen somit die häufigste Metastasierungsform dar (Mayr, 2015).

In der folgenden Tabelle 2 ist die neueste Auflage (8. Auflage) der TNM – Klassifikation für das Mammakarzinom dargestellt. In der klinischen Praxis ist die TNM ein gängiges Mittel einen Tumor näher zu beschreiben, um die interdisziplinäre Kommunikation zu erleichtern. In der adjuvanten Therapie stützt man sich mittlerweile aber nicht mehr ausschließlich auf die TNM Klassifikation, sondern bedient sich anderer komplexer individueller Entscheidungskriterien und Behandlungsstrategien. Dasselbe gilt auch für den Einsatz der adjuvanten Radiotherapie. So konzentriert man sich beispielsweise dort eher auf potentiell vorhandene Faktoren, die ein Lokalrezidiv begünstigen könnten (Wittekind, 2010). Für diese wissenschaftliche Arbeit und allgemein auf dem Gebiet der Forschung ist die TNM-Klassifikation weiterhin ein entscheidendes Mittel um Ergebnisse zu benennen und vor allen Dingen die Vergleichbarkeit einer Studie auf internationaler Ebene zu gewährleisten (Wittekind, 2010)

II. Theoretische Grundlagen

T- Klassifikation	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Tumor nachweisbar
Tis	Carcinoma in situ
Tis (DCIS)	Duktales Carcinoma in situ
Tis (LCIS)	Lobuläres Carcinoma in situ
Tis (Paget)	M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor

T- Klassifikation	
T1	≤ 2cm im größten Durchmesser
T1mi	Mikroinvasion ≤ 0.1 cm in größter Ausdehnung
T1a	> 0.1 cm und ≤ 0.5 cm in größter Ausdehnung
T1b	> 0.5 cm und ≤ 1.0 cm in größter Ausbreitung
T1c	> 1.0 cm und ≤ 2.0 cm in größter Ausbreitung
T2	> 2.0 cm und ≤ 5.0 cm in größter Ausbreitung
T3	> 5.0 cm in größter Ausbreitung
T4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut, soweit unter T4a bis T4d beschrieben
T4a	Ausdehnung auf die Brustwand (Rippen, Mm. intercostales, M. serratus anterior; NICHT: M. pectoralis)
T4b	Ödem (inkl. Apfelsinenhaut) oder Ulzeration der Brustwand oder Satellitenknötchen der Haut derselben Brust
T4c	Kriterien T4a+T4b gemeinsam
T4d	entzündliches (inflammatorisches) Karzinom

N - Klassifikation	
Nx	regionäre Lymphknoten (LK) können nicht beurteilt werden (z.B. bereits bioptisch entfernt)
N0	keine regionären LK-Metastasen
N1	Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären LK der Level I, II
N2	N2a oder N2b
N2a	Metastase(n) in ipsilateralen LK der Level I und II, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert
N2b	Metastase(n) in klinisch erkennbaren ipsilateralen LK entlang der A. mammaria interna ohne klinisch erkennbarer axillärer LK-Metastasen
N3	N3a oder N3b oder N3c
N3a	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären LK (Level III) mit oder ohne axilläre LK der Level I und II
N3b	N2b und in Anwesenheit klinisch erkennbarer axillärer LK-Metastasen der Level I und II
N3c	Metastase(n) in ipsilateralen supraclavikulären LK mit oder ohne axillärer oder Arteria mammaria interna LK

M - Klassifikation	
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

II. Theoretische Grundlagen

Stadieneinteilung	T – Klassifikation	N – Klassifikation	M - Klassifikation
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1, T1mi	N0	M0
Stadium IB	T0, T1	N1mi	M0
Stadium IIA	T0, T1, T1mi	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T0, T1, T1mi	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stadium IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Stadium IIIC	Jedes T	N3	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 2 TNM Klassifikation “TNM 8“, 2016 – (Brierley, 2016): Aufgelistet wird die Stadieneinteilung des Mammakarzinoms nach Tumorgroße (T), Nodalstatus (N) und Fernmetastasierung (M); daraus erfolgt die zusammenfassende Einteilung in die UICC Stadien (Krebsinformationsdienst, 2018)

	pT-Kategorie [%]	Alter (Mittelwert) [Jahre]	pN positiv [%]	G3 [%]	Hormon-rezeptor-negativ [%]	Her2/neu-Score 3+ [%]	Primär M1 [%]
pTis	11,3	59,6	0	-	17,8	34,0	0
pT1	53,2	61,9	18,9	14,7	7,6	7,8	0,9
pT1a	3,9	60,4	6,1	7,4	8,6	10,6	1,0
pT1b	14,4	61,4	11,0	9,6	6,7	6,3	0,5
pT1c	34,9	62,2	23,6	17,7	7,9	8,1	1,0
pT2	28,6	65,5	43,9	30,8	12,1	11,5	4,2
pT3	4,2	68,4	68,0	33,5	12,4	12,7	11,7
pT4	2,7	76,5	73,2	46,0	13,6	12,3	27,7
gesamt	100,0	63,3	27,4	21,7	10,3	10,0	2,9

Tabelle 3 Anteil klassischer Prognosefaktoren in Abhängigkeit von der pT-Kategorie für die Jahreskohorten 2011-2015 (n=15988): Das Alter stellt einen bedeutenden Prognosefaktor in allen Stadien dar, auffallend ist der zunehmend starke Einfluss der Lymphknotenbesiedelung (pN positiv) in den höheren T-Stadien – somit als wichtiger Prognosefaktor nicht zu werten (Schrodi, 2017)

2.6 Lymphknoten der Mamma

An dieser Stelle sei noch einmal bewusst der Fokus auf die lymphogene Metastasierung beim Mammakarzinom gelegt, da sich diese Arbeit im Folgenden auch hauptsächlich damit genauer auseinandersetzt.

Neben dem Alter der Patientin, der Größe des Primärtumors sowie dessen Lokalisation, dem Hormon- und dem Her2neu-Rezeptorstatus gehört die lokoregionäre Lymphknotenmetastasierung zu den wichtigsten prädiktiven Faktoren bei der Suche nach der optimalen individuellen Therapie des Mammakarzinoms (Lukesova et al., 2014).

Bei der lokoregionären Metastasierung am häufigsten betroffen sind einerseits die axillären, und die periclaviculären (supraclaviculär und infraclaviculär) Lymphabflussstationen der Mamma, andererseits finden sich auch im Stromgebiet der A. mammaria interna Lymphknoten, welche die Mamma drainieren (Abbildung 4) (Pigorsch, 2017). Eine Studie aus dem Jahre 2014 von Lukesova et al. untersuchte prädiktive Parameter, welche eine Beteiligung der Mammaria interna – Lymphknotenstationen begünstigen und fand sechs ausschlaggebende Faktoren: Lage des Tumors zentral und in den medialen Quadranten ($p < 0.012$), Alter unter 50 Jahre ($p < 0.0313$), größere Primärtumoren ($p < 0.017$), positiver Her2neu-Status ($p < 0.025$), Progesteron Rezeptor positive Karzinome und Beteiligung von axillären Lymphknoten ($p < 0.01$) (Lukesova et al., 2014). Die weitaus größte Menge (rund 85%) des lymphatischen Abflusses aller Quadranten der Brustdrüse erfolgt in die axillären Lymphknotenstationen, welche je nach Lage in Bezug auf den M. pectoralis minor in drei Levels unterteilt werden (Harlow, 2017; Margenthaler, 2017). Oft wird beim Level III der axillären Lymphknoten auch vom infraclaviculären Drainageweg gesprochen.

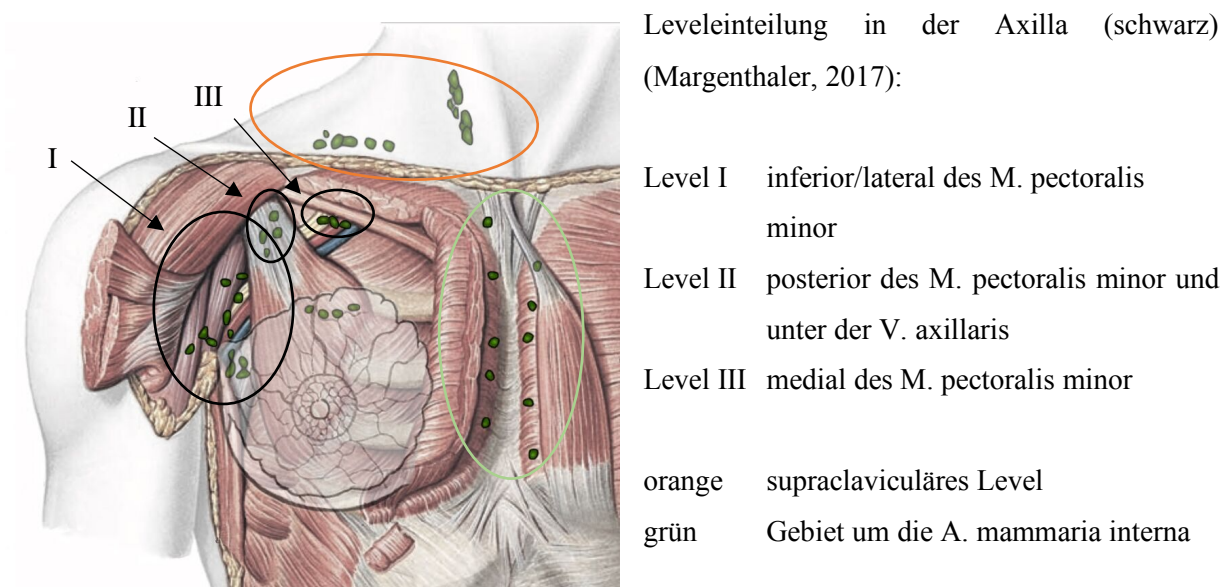


Abbildung 4 Lymphatische Drainagewege der Mamma: schematische Darstellung der Lymphknotenverteilung beim Mammakarzinom – orientierend bei den axillären Levels ist der M. pectoralis minor (modifizierte Abbildung aus: Paulsen, F., Waschke, J. (2010). Sobotta – Atlas der Anatomie des Menschen: Allgemeine Anatomie und Bewegungsapparat²³ (S.116). München: Elsevier.)

Wie auch in anderen Bereichen des Körpers gibt es auch in der Brust verschiedene „Etagen“ im Lymphabflusssystem. So gibt es zum einen das oberflächliche System, welches die Haut und oberflächliche Anteile der Mamma einschließen und meist in Lymphknoten hinter dem M. pectoralis minor drainieren. Des Weiteren gibt es die tiefer gelegenen Abflusswege, welche in die Axilla drainieren und mit dem Perforanssystem in Verbindung stehen. Dieses hat Anschluss an die Lymphknoten entlang der Aa. mammariae internae. Diese Erkenntnisse wurden durch Injektionsversuche bestätigt (Harrison, 2018).

Die Kenntnis der verschiedenen Möglichkeiten des Lymphabflusses ist für die Strahlentherapie von großer Bedeutung, da die Wahl des Zielvolumens damit maßgeblich einhergeht. Der prozentuale Anteil der klinisch gesicherten pathologischen Lymphknoten axillär in der Primärsituation beträgt 30% (Pigorsch, 2017).

Diagnostisch von großer Bedeutung und für die Planung der weiteren Therapie beim Mammakarzinom essentiell ist der sogenannte Wächterlymphknoten bzw. Sentinellymphknoten (SLN). Zellen des Primärtumors, welche zuerst Zugang zu den Lymphabflusswegen erhalten, drainieren zunächst in einen bzw. mehrere wenige Lymphknoten, bevor sie weiter befallen (Weaver, 2000). Dieser erste „Filter“ wird verwendet, um einzuschätzen, ob weitere axilläre Lymphknoten befallen sind (Harrison, 2018). Die Lage des SLN ist individuell, kann aber durch pharmazeutische Substanzen sichtbar gemacht werden (Weaver, 2000).

2.7 Diagnostik

2.7.1 Mammographie zur Früherkennung

Die Mammographie ist ein bildgebendes Verfahren, bei dem die Mamma in zwei Ebenen aufgenommen wird (Rjosk-Dendorfer, 2017). Mit verschiedenen Screeningprogrammen versucht man aktuell in Deutschland und weltweit möglichst frühe Stadien der Mammakarzinome zu diagnostizieren und im weiteren Verlauf dadurch die Brustkrebsmortalität zu senken (Bleyer, 2012). Dabei handelt es sich in Deutschland einerseits um Untersuchungen von asymptomatischen Frauen zwischen 50 und 69 Jahren im Zweijahresintervall sowie um gezielte Untersuchungen von Frauen mit positiver Familienanamnese bezüglich Brust- und Eierstockkrebs (Perry et al., 2008; AGO, 2019d).

Diese Form der Reihenuntersuchung asymptomatischer Personen ist deutlich von der Abklärungsdiagnostik abzugrenzen, welche einer kurativen Intention nachgeht (Rjosk-Dendorfer, 2017).

2.7.2 Mammasonographie

Unter anderem zur Abklärung abnormer Tastbefunde in der klinischen Untersuchung oder durch die Patientin selbst oder bei Auffälligkeiten in der Mammografie etablierte sich die Mammasonographie als ein hilfreiches diagnostisches Tool in der Klinik, welches jedoch nach wie vor stark geräte- und untersucherabhängig ist (Paulinelli et al., 2016).

Zu den Charakteristika eines malignen Sonographiebefundes zählen ein hyperechogener Randsaum mit dagegen auffallend hypoechogener Binnenstruktur, asymmetrische und unscharfe Konturen, eine dorsale Schallauslöschung und der Einbruch in das umliegende Gewebe (Stavros et al., 1995). Da jedoch mit der Sonografie nicht bei allen Formen des Mammakarzinoms (z.B. besonders bei kleinen Läsionen) eine hohe Sensitivität (normalerweise >90%) erzielt werden kann, bedarf es für einen definitiven negativen Befund immer einer mammographischen Korrelation (Leconte et al., 2003).

2.7.3 Magnetresonanztomografie (MRT)

Das MRT wird in Verbindung mit anderen klinischen und radiologischen Verfahren (Röntgen Thorax, Skelettszintigraphie (AWMF, 2018b)) sowohl zur erweiterten Diagnostik etwa bei unklarer lokoregionaler Streuung, bei Bedarf als Screeningmethode bei Hochrisikopatienten oder auch zur prätherapeutischen Ausbreitungsdiagnostik bei gesichertem Mammakarzinom angewendet (Rjosk-Dandorfer, 2017). Zur Erfassung eines präoperativen Stagings ist die Magnetresonanztomografie schon seit einigen Jahren eine häufig angewendete Methode, da dadurch eine sehr klare Aussage über die Tumorlokalisierung und Ausbreitung getroffen werden kann. Dies ist entscheidend für die gewünschte R0-Resektion in der operativen Therapie des Mammakarzinoms (Kuhl et al., 2008).

2.7.4 Positronen-Emissions-Tomographie in Kombination mit Computertomographie (PET-CT)

2.7.4.1 Einführung:

Durch die Zusammenführung und Überlagerung von metabolischen und bildmorphologischen diagnostischen Verfahren ist das PET-CT ein einzigartiges Mittel zur Detektion von vitalem Tumorgewebe und findet bereits in verschiedenen Bereichen der Onkologie breite Anwendung (Krause et al., 2007). Es handelt sich um ein Kombinationsverfahren aus F-18 Fluorodeoxyglukose Positronenemissionstomographie (F18-FDG/PET) und der Computertomographie. Dabei erfolgt eine fast simultane Erfassung von räumlich einander entsprechenden PET- und CT Bildern. Es können auch retrospektiv separat erstellte Bilder zu einem FDG/PET-CT fusioniert werden. Durch die Einführung der PET-CT Diagnostik im Bereich der Onkologie konnten verschiedene Fortschritte verzeichnet

werden und heute ist das Verfahren ein wichtiger Teil des klinischen Alltags und der Forschung (Farwell et al., 2014).

2.7.4.2 Die Positronenemissionstomographie (PET)

Die Positronenemissionstomographie (PET) ist eine nuklearmedizinische Methode, basierend auf der Darstellung metabolischer Prozesse. Es können Radioaktivitätsverteilungen im Gewebe dreidimensional erfasst, dargestellt und quantifiziert werden. Sie ist eine sensitive Methode zur Erkennung, zum Staging und Restaging von Tumoren sowie zur Überprüfung des Therapieansprechens (Kapoor et al., 2004).

Konkret werden Substanzen wie beispielsweise Glukose als Tracer verwendet, welche mit Radioisotopen beladen werden, die beim Zerfall Positronen freisetzen. Die chemischen Eigenschaften des Tracermoleküls werden durch die Beladung mit Radioisotopen nicht maßgeblich verändert, sodass es im Körper auf normalem Wege metabolisiert werden kann. Im Rahmen dieses Prozesses kommt es zum Zerfall der Radioisotope, ein Positron wird freigesetzt und fusioniert mit einem Elektron in der Nähe (Annihilation). Daraus gehen zwei Photonen hervor (je 511 keV), die als so genannte Vernichtungsstrahlen in entgegengesetzte Richtungen emittiert werden (Mohnike W., 2016a).

Die Nuklearmedizin bedient sich dieses Prinzip: Beide Photonen legen jeweils dieselbe Distanz zurück bevor sie auf den PET-Detektor treffen. Durch Koinzidenzmessungen der Vernichtungsstrahlen aus diesem Zerfall kann die genaue Lage der ursprünglichen metabolischen Aktivität ermittelt und dargestellt werden.

Einige Radioisotope wie C-11, O-15 und N-13 werden in einem Teilchenbeschleuniger, dem Cyclotron, hergestellt. Zu diesen zählt auch das F-18, welches beim FDG/PET zur Anwendung kommt (Farwell, Pryma, and Mankoff, 2014). Das Tracermolekül ist dabei ein Glukoseanalogon (^{18}F -FDG), welches deshalb günstig ist, da in Tumoren aufgrund der erhöhten Aktivität des Glukosetransporters GLUT 1 und der Hexokinase Glukose vermehrt metabolisiert wird (Krause et al., 2007; Mohnike W., 2016a).

In jedem vitalen Gewebe erfolgt eine unabhängig vom Funktionszustand mehr oder weniger starke FDG Anreicherung.

In der Ganzkörperuntersuchung ist die Anreicherung im Gehirn relativ hoch, daher ist die Sensitivität für den Nachweis von Hirnmetastasen eingeschränkt. Neben neoplastischen Geweben zeigen auch entzündliche Veränderungen, Granulationsgewebe im Rahmen von Wundheilungen und Infektionsherde eine erhöhte FDG – Aktivität.

Speziell in der Diagnostik des Mammakarzinoms führen Fettgewebsnekrosen, Fibroadenome sowie Granulome an Silikonimplantaten zu falsch positiven Signalen (Adejolu et al., 2012). Schirrmeister et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen verschiedenen Tumorentitäten und den FDG - Signalen und beobachteten ein höheres Signal beim infiltrativ-duktalem Typ im Vergleich zur lobulären Form (Schirrmeister et al., 2001).

2.7.4.3 Die Computertomographie

Bei der Computertomographie wird eine externe Strahlenquelle in Form einer Röntgenröhre als Transmissionsquelle verwendet, ein gegenüberliegendes Detektorfeld misst die Strahlenabschwächung durch den Körper (Köhler, 2017). Dadurch entstehen räumlich hochauflösende Bilder mit anatomischen und morphologischen Informationen, die die Lokalisation und Ausdehnung pathologischer Prozesse ermöglichen.

2.7.4.4 Die PET-CT:

Die Hybridbildgebung FDG/PET-CT ist ein valides und etabliertes diagnostisches Verfahren, wobei es nicht nur die Zusammenfügung der zwei Modalitäten darstellt, sondern bei richtiger Anwendung weitere Zusatzinformationen liefert (von Schulthess, 2004).

Sowohl die Computertomographie als auch die PET haben sich in den letzten Jahrzehnten weiterentwickelt und wurden in den 1990er Jahren erstmals fusioniert (Mohnike W., 2016a).

Ein kombinierter PET-CT Tomograph ist eine gerätetechnische Kombination beider Methoden mit einer integrierten Patientenliege. Da der Patient gleich gelagert bleibt, ermöglicht die nahezu gleichzeitige Erfassung beider Untersuchungen die Koregistrierung beider Datensätze: Die Bildvolumina werden in einem fusionierten Datensatz erfasst (Krause, 2007).

Um z. B. maligne und benigne Läsionen differenzieren zu können, bedient man sich der Kombination aus typischen Anreicherungsmustern in Korrelation mit der CT – Bildgebung und der Krankengeschichte. Eine semiquantitative Abschätzung erlauben SUV Messungen (standardized uptake value) (Krause et al., 2007; Farwell, Pryma, and Mankoff, 2014). Dabei handelt es sich um einen Parameter, welcher die Anreicherungskonzentration der radioaktiven Substanz zu einem bestimmten Messzeitpunkt in einer Struktur quantitativ angibt. Dies erfolgt in Bezug zur zerfallskorrigierten Aktivität (Schlegel, 2018).

In der Primärdiagnostik spielt das PET-CT noch eine untergeordnete Rolle und wird auch bisher von den Leitlinien nicht empfohlen (AWMF, 2018b).

Jedoch kann es dann sehr hilfreich und von Bedeutung sein, wenn herkömmliche bildgebende Verfahren, in sich widersprüchlich beziehungsweise zu guter Letzt nicht zielführend sind (Cardoso et al., 2012).

In der aktuellen S3 Leitlinie zur Anwendung des PET-CT's beim Mammakarzinom ist die Indikation dann gegeben, wenn die Frage nach Fernmetastasierung bei symptomatischen Patienten im Raum steht und durch andere Techniken bisher weder bestätigt noch widerlegt werden konnten (AWMF, 2018b).

Als Follow up bei erfolgter Chemotherapie vermag das PET-CT durch eine mehr oder weniger starke Anreicherung des Tracergemisches schon früh Aussagen über das Therapieansprechen zu geben, da der

Metabolismus und die Tumorvitalität in diesem Bereich mit der Intensität der Anreicherung im PET-CT korreliert (Bender et al., 1997; Farwell, Pryma, and Mankoff, 2014; Eubank et al., 2004).

So besteht der Vorteil der Hybridbildgebung PET-CT darin, dass sich die Verfahren in verschiedenen Punkten gut ergänzen. So können durch eine alleinige Computertomographieuntersuchung Lymphknotendignitäten < 1cm nicht klar interpretiert werden, ein möglicher Therapieerfolg nicht klar evaluiert werden und keine Aussagen zum Stoffwechsel und der Proliferation im Gewebe getroffen werden. Bei einer ausschließlichen PET Untersuchung ist u.a. aufgrund mangelnder morphologischer Darstellung die Invasion von Nachbarorganen nicht klar ersichtlich und es können durch respiratorische Artefakte Fehllokalisationen von Lebermetastasen in die Lunge auftreten (Mohnike W., 2016b).

Es liegen in der Fachliteratur hauptsächlich vergleichende Studien zur Ganzkörper-Magnetresonanztomographie vor, welche belegen, dass die intrathorakale sowie lymphonoduläre Ausbreitung des Tumors im PET-CT klarer darstellbar sind. Dagegen werden hepatische und ossäre Absiedelungen durch beide diagnostischen Verfahren gleich bzw. zum Teil durch die Magnetresonanztomographie exakter detektiert (Schmidt et al., 2007; AGO, 2019e; Adler et al., 1993). Die Strahlenexposition ergibt sich aus der Summe der Strahlenbelastung durch das PET Radiopharmakon und durch das CT. Sie unterliegt der Strahlenschutzverordnung und sollte natürlich in jedem Fall möglichst niedrig gehalten werden. Im Falle des FDG-PET ist laut Strahlenschutzkommission eine Aktivität von 350 MBq FDG angemessen. Die Strahlenexposition durch das CT liegt bei einem low-dose CT bei 1-3mSv und bei einem diagnostischen CT um die 14 – 18 mSV. Auf eine sorgfältige Indikationsstellung ist stets zu achten (Krause et al., 2007; Strahlenschutzkommission, 2005).

2.7.5 Minimalinvasive Diagnostik

Zur histologischen Malignitätssicherung eines auffälligen Tastbefundes oder einer nur apparativ nachgewiesenen suspekten Läsion werden präoperativ als Goldstandard unter Hinzuziehung bildgebender Verfahren (Sonografie, stereotaktische Kontrolle, selten MRT) verschiedene minimalinvasive Biopsietechniken angewandt (Buchberger, 2002). Dazu gehören die Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie, die offene Exzisionsbiopsie und die Vakuumbiopsie für mehr Probenmaterial, welche sich mittlerweile als Methode der Wahl etabliert hat (Fahrbach et al., 2006). Die Feinnadelpunktion allein reicht laut S3 Leitlinien nicht aus, um eine sichere Diagnose eines malignen Geschehens zu stellen und wird in Deutschland vor allem bei Verdacht auf Mammazysten zur Abklärung und zum Ausschluss anderer Differentialdiagnosen verwendet (AWMF, 2018b; Rjosk-Dendorfer, 2017).

Die European Society of Breast Cancer Specialists führt außerdem in ihren Leitlinien auf, dass zumindest 90% der klinisch diagnostizierten Mammakarzinome präoperativ durch eine Biopsie gesichert werden sollten (EUSOMA, 2001).

2.8 Therapie

2.8.1 Operative Verfahren

2.8.1.1 Operationen an der Brustdrüse

Das operative Vorgehen stellt beim Mammakarzinoms eine wichtige Säule in der Therapie dar und ist bei der Behandlung des primären nicht metastasierten Mammakarzinoms unumgänglich (AWMF, 2018a).

Dabei gilt es eine individuell angepasste, leitlinienkonforme Behandlung anzustreben, welche das bestmögliche Outcome für die Patientin garantiert. Grob kann man zwei große Bereiche in der operativen Brustkrebstherapie unterscheiden:

Die BET (brusterhaltende Therapie) mit adjuvanter Radiotherapie sowie einer Begutachtung der lokoregionären Lymphknotenstationen (Sentinellymphknoten-Biopsie und/oder Axillardissektion) stellt eine Therapieoption dar, welche postoperativ eine ästhetisch möglichst unversehrte Brust zum Ziel hat. Dabei erfolgt eine Exzision des malignen Gewebes (R0) mit einem vorgegebenen Sicherheitsabstand (Fisher, 1994). Wissenschaftlichen Studien zufolge gab es weder in Hinblick auf das Rezidivrisiko noch für das Langzeitüberleben Nachteile für die Patienten (Christiansen et al., 2017). Das Tumorregister München verzeichnet eine BET-Rate von 76% im evaluierten epidemiologischen Einzugsgebiet, unabhängig vom TNM-Stadium und Alter des Patienten. Außerdem betrug die intramammäre Rezidivrate weniger als 10% (Dian, 2017).

Dem gegenüber steht die Mastektomie beziehungsweise die modifizierte radikale Mastektomie mit SLNB (sentinel lymph node biopsy) und/oder ALND (axillary lymph node dissection) als operatives Verfahren, welche für ca. ¼ der Betroffenen die einzig optimale Therapie darstellt. Dabei bedarf es aufgrund der psychischen Belastung für die Patientinnen oft einer sekundären Rekonstruktion der Brust durch die plastische Chirurgie (Voogd et al., 2001; Dian, 2017). Die Indikation zur Mastektomie besteht, wenn postoperativ Reste des Tumors in der Brust nach erfolgloser Nachresektion zurückbleiben (R1-Resektion), bei inflammatorischem Mammakarzinom, wenn BET und Bestrahlung kontraindiziert sind und wenn der Patient den Wunsch äußert (AWMF, 2018a).

2.8.1.2 Operatives Management der Lymphabflusswege

Die operative Vorgehensweise in der Axilla hängt maßgeblich von der onkologischen Gesamtsituation und dem geplanten multimodalen Therapiekonzept ab. Ein gründliches axilläres Staging ist entscheidend für eine optimale und möglichst schonende Therapie und sollte außer bei Nachweis von Fernmetastasen im Rahmen einer weit fortgeschrittenen Tumorerkrankung immer durchgeführt werden (AWMF, 2018a). Je nach klinischem und ggf. stanzbiptischem Befund kommen unterschiedliche Therapieoptionen in Frage.

Bei den operativen Vorgehensweisen in der Axilla gibt es zwei Möglichkeiten: die modernere minimalinvasivere Sentinellymphknotenbiopsie (SLNB) und die viele Jahre standardmäßig durchgeführte komplette axilläre Lymphknoten Dissektion (ALND). Bei der ALND werden im Rahmen der operativen Behandlung der Mamma zusätzlich mindestens zehn axilläre Lymphknoten in Level I und II mit entfernt. Bei der SLNB wird/werden der/die Sentinellymphknoten mittels Injektion einer radioaktiven Substanz aufgesucht, mit einer Gammasonde detektiert und zur histopathologischen Untersuchung entnommen (Krag et al., 2010).

Belmonte et al. verglichen Patienten nach einer ALND mit jenen nach einer alleinigen SLNB und konnten nach einem Follow up von 5 Jahren zeigen, dass bei der ALND – Gruppe signifikant mehr Bewegungseinschränkungen in der Schulter (38.7 vs. 13.6%, $p=0.012$) sowie eine erhöhte Rate an Lymphödemen (33.3 vs. 3.4%, $p<0.001$) im Vergleich zur SLNB Gruppe nachgewiesen werden konnten (Belmonte, 2018). Auch die American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) zeigte in ihrer prospektiven randomisierten Studie Z0011, dass 70% (278 von 399) der Gruppe SLNB + ALND axilläre Parästhesien, Lymphödem und Verletzungen des Plexus aufwiesen und nur 25% (103 von 411) der Patienten mit alleiniger SLNB ($P \leq .001$) (Lucci et al., 2007).

Man weiß seit 2010 durch die NSABP-B32 – Studie, dass die SLNB in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben, die Rezidivfreiheit und das Gesamtüberleben bei negativen Sentinellymphknoten der ALND gleichgestellt ist (Krag et al., 2010). Aktuelle Empfehlungen sprechen sich bei palpatorisch und sonographisch unauffälligen Lymphknoten für eine alleinige SLNB aus (AGO, 2019c). Klinisch suspekte, aber biptisch negative Lymphknoten sollen laut S3 Leitlinie bei einer SLNB mitentfernt werden. Bei ausschließlicher Mikrometastasierung in der Axilla wird von einer gezielten Therapie der Lymphabflusswege abgeraten (AWMF, 2018a).

Nach den Ergebnissen der Z0011 – Studie und der EORTC 10981-22023 AMAROS kann trotz einem oder zwei positiven Sentinellymphknoten unter bestimmten Bedingungen auf eine ALND verzichtet werden: bei pT1-pT2/cN0 Tumoren mit brusterhaltender Therapie, unauffälliger palpatorischer und sonographischer Axilla, perkutaner tangentialer Ganzbrustbestrahlung und leitlinienkonformer systemischer Therapie je nach Tumorbiologie (Donker et al., 2014; Giuliano et al., 2017). Werden diese Bedingungen nicht erfüllt oder bei Durchführung einer Mastektomie wird eine Axilladissektion oder eine Radiotherapie der Axilla empfohlen (Straver et al., 2010; AWMF, 2018a).

Nach erfolgter neoadjuvanter Chemotherapie (NACT) ist eine SLNB dann indiziert, wenn vor und nach der NACT klinisch N0 herrscht (Dian, 2017). Handelt es sich prätherapeutisch um einen stanzbiologisch gesicherten positiven Nodalstatus, so wird in der S3 Leitlinie auch bei klinisch negativem Befund nach erfolgter NACT (ycN0) zu einer ALND geraten. Dies gilt folglich auch für einen weiter positiven Befund nach NACT (AWMF, 2018a)

Die überarbeiteten Leitlinien der amerikanischen Gesellschaft für Onkologie (American Society of Clinical Oncology ASCO) von 2017 geben vor, eine SLNB wegen mangelnder Datenlage nicht bei Patienten mit sehr großem und ausgedehnten Tumor, bei inflammatorischem Brustkrebs, bei DCIS wenn einen BET geplant ist sowie in der Schwangerschaft durchzuführen (Lyman et al., 2017).

2.8.2 Systemtherapien

Die systemische medikamentöse Therapie des Mammakarzinoms ist nicht Gegenstand dieser Arbeit und soll an dieser Stelle nur kurz erwähnt werden. Je nach Stadium und Rezeptorstatus kommen folgende medikamentöse Therapieoptionen zur Anwendung:

- die klassische Chemotherapie, wobei stadienabhängig und je nach Intention (adjuvant, neoadjuvant, palliativ) verschiedene Zytostatika empfohlen werden; dazu zählen Taxane, Anthrazykline, Platine, Cyclophosphamid.
- die Immun- bzw. Antikörpertherapie mit den Substanzen Trastuzumab und Pertuzumab, die im Übrigen die Prognose der Her2neu-positiven Mammakarzinomen revolutioniert haben
- die Hormontherapie bei Oestrogen- und Progesteronrezeptor positiven Mammakarzinomen mit Präparaten wie Aromatasehemmern (Anastrozol, Letreazol) und Tamoxifen (Oestrogenrezeptormodulator)(Schmid, 2002)

3. Radioonkologie beim Mammakarzinom

3.1 Prinzipien und Zielsetzungen in der Radioonkologie

Die Radioonkologie ist ein medizinisches Fachgebiet, welches sich mit der strahlentherapeutischen Behandlung von benignen und malignen tumorösen Veränderungen beschäftigt. Die Zielsetzung gestaltet sich je nach Patienten individuell und kann kurativer oder palliativer Natur sein bzw. den Krankheitsverlauf stabilisieren und ein Fortschreiten verhindern. Zu Beginn einer radioonkologischen Behandlung wird eine klare Indikation gestellt, die individuellen Ziele festlegt, das Zielvolumen und die geeignete Technik definiert, sowie die passende Dosis und Fraktionierung gewählt (Christiansen, 2018). In der Therapie des Mammakarzinoms ist die Bestrahlung eine wichtige Säule im Behandlungskonzept, verbessert die lokoregionale Kontrolle und kann je nach gesamtem Risikoprofil das Gesamtüberleben verbessern (Bremer, 2018).

3.2 Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation

2011 veröffentlichte die Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) eine umfangreiche Metaanalyse über das Langzeitoutcome nach adjuvanter Bestrahlung bei über 10.000 Patienten nach BET. Die absolute Risikoreduktion durch eine adjuvante Bestrahlung nach BET bezüglich eines Rezidivs innerhalb von 10 Jahren sowie der krankheitsspezifischen Mortalität in einem Zeitraum von 15 Jahren wurden evaluiert: es ergab sich eine absolute Risikoreduktion für ein Rezidiv (lokal oder Fernmetastasen) von 15,7% und 3,8% in Bezug auf die krankheitsspezifische Mortalität. Vorteile einer Bestrahlung konnten für alle Subgruppen der Analyse gefunden werden (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative et al., 2011).

Die S3 Leitlinien wird eine Bestrahlung der betroffenen Brust nach BET grundsätzlich empfohlen.

Nur „bei begrenzter Lebenserwartung (<10 Jahre), einem kleinen (pT1), nodal-negativen (pN0), Hormon-rezeptorpositiven Her2neu-negativen Tumor mit endokriner adjuvanter Therapie, freie Schnittränder vorausgesetzt, kann unter Inkaufnahme eines erhöhten Lokalrezidivrisikos nach individueller Beratung auf die Strahlentherapie verzichtet werden“ (AWMF, 2018a). Da die Strahlentherapie auf das Gesamtüberleben bei älteren Patienten oft keinen Einfluss nimmt, kann bei Patienten über 70 Jahren im Zweifel auf eine Strahlentherapie verzichtet werden. Nichtsdestotrotz konnte auch in diesem Alterskollektiv eine signifikante Lokalrezidivreduktion verzeichnet werden, wodurch das Unterlassen einer Strahlentherapie auch in dieser Patientengruppe sehr kritisch hinterfragt werden sollte (Hughes et al., 2013).

3.3 Vorgehen und Fraktionierung

Routinemäßig wird bei komplikationslosem Verlauf eine radiotherapeutische Behandlung drei bis sechs, spätestens acht Wochen nach der operativen Intervention begonnen (AWMF, 2018a; Rochert, 2017). Die Reihenfolge bezüglich Chemotherapie und Radiotherapie ist nicht festgelegt, es wird aber eine sequentielle Vorgehensweise empfohlen. Sollte eine Chemotherapie zuerst erfolgen, kann 2-4 Wochen danach mit der Radiotherapie begonnen werden (AWMF, 2018a).

Es gibt verschiedene Möglichkeiten eine radioonkologische Behandlung durchzuführen. Die 3D-konformale Strahlentherapie mit tangentialen Gegenfeldern unter Verwendung computertomographischer Steuerung stellt eine Standardtechnik dar. Die Strahlenfelder werden dabei durch Linearbeschleuniger generiert, welche normalerweise Photonen niedriger Energie (4-6V) emittieren. Außerdem bedient man sich weiterer verschiedenster Techniken (VMAT, IMRT, Atemtriggerung) um bestmögliche risikoarme Ergebnisse zu generieren (Pigorsch, 2017)

Standard in der Behandlung des Mammakarzinoms ist eine hypofraktionierte Vorgehensweise an der Brust. Eine Gesamtdosis von 40-42,5 Gy wird in 15-16 Einzeldosen in ca. 3 bis 5 Wochen appliziert und zusätzlich ein Boost im Tumorbett verabreicht (AGO, 2019b).

Durch eine lokale Dosissteigerung im eigentlichen Tumorbett (Boost) versucht man das Rezidivrisiko zusätzlich zu senken, da häufig ein Wiederkehren des Tumors im Bereich des ursprünglichen Tumorbetts (70-80%) beobachtet wird (Pigorsch, 2017). Es konnte in Studien ein signifikanter Rückgang intramammärer Rezidive nach einer Boostbehandlung mit 10 bis 16 Gy verzeichnet werden (Vrieling et al., 2017; Romestaing et al., 1997). Bartelink et al. verzeichneten nach einem Follow up von 20 Jahren eine lokale Rezidivrate von 16,4% für die Gruppe ohne Boost und 12% für jene mit Boostbehandlung. Die größten Erfolge konnten bei jungen Patientinnen verzeichnet werden. Bei älteren Patientinnen sollte Nutzen gegen Risiko abgewogen werden, da eine so genannte Boost-Behandlung in diesem Kollektiv besonders häufig mit erhöhten Fibroseraten im Tumorbett und im umliegenden Gewebe assoziiert ist (Bartelink H, 2015).

Da aber kein signifikanter Vorteil in Bezug auf das Langzeitüberleben bewiesen wurde (Vrieling et al., 2017), empfehlen die Leitlinien eine Boost-Behandlung nur bei Patientinnen unter dem 50. Lebensjahr und bei älteren Patientinnen mit deutlichen Risikofaktoren für ein lokales Rezidiv (G3, HER2-positiv, tripelnegativ, >T1, EIC (extensive intraduktale Komponente)) (AGO, 2019b).

Die Dosisaufsättigung im Tumorbett erfolgt in normofraktionierten Intervallen mit einer jeweiligen Einzeldosis von 2 Gy (insgesamt 10-16 Gy/5-8 Fraktionen) (AWMF, 2018a). Dabei kann der Boost sequentiell oder simultan appliziert werden (Linares et al., 2016). Sequentiell bedeutet, dass der Boost im Anschluss an die Ganzbrustbestrahlung begonnen wird. Neben der sequentiellen Behandlung

besteht die Möglichkeit einer simultanen-integrierten-Boostbehandlung (SIB), wobei man die normalerweise nach der Gesamtbrustbestrahlung zusätzlich verabreichten 10-16 Gy (sequentielles Verfahren) nun auf die 25-28 Sitzungen der konventionell fraktionierten Bestrahlungsabfolge der Brust aufteilt und nur lokal am Tumorbett platziert. Die Durchführung einer SIB wird aktuell in normofraktionierten Intervallen empfohlen, die Hypofraktionierung wird diesbezüglich derzeit in Studien evaluiert (Krug, 2019). Es ist so gesehen eine leichte Hypofraktionierung, da sich die Dauer der Behandlung um circa eine Woche je nach Boostdosis verkürzt (Sedlmayer et al., 2013).

Neben der perkutanen Bestrahlung mit Photonen besteht darüber hinaus die Möglichkeit der Elektronen-Boost-Bestrahlung, der Brachytherapie sowie der intraoperativen Boostbestrahlung (IORT). Bei letzterer soll zur Minderung unerwünschter Nebenwirkungen eine Schonungszeit von mindestens sechs Wochen zwischen IORT und Restbrustbestrahlung eingehalten werden (Wenz F, 2010).

Die IORT (intraoperative Bestrahlung) kann in Form einer Teilbrustbehandlung, einer interstitiellen Multikathetertechnik oder einer 3D externen Teilbrustbestrahlung erfolgen (Shah et al., 2014).

Die anschließende Ganzbrustbestrahlung wird dann meist auf 46 Gy Gesamtdosis bei konventioneller Fraktionierung reduziert (Pigorsch, 2017).

Die Indikationen dafür beschränken sich aber auf wenige Fälle in einem Niedrigrisikokollektiv, wie unifokal liegende Tumore, < 3cm Gesamtgröße, Grading G1/G2 und Rezeptorpositivität (Gabani et al., 2017).

3.4 Strahlentherapie nach Mastektomie

Nach durchgeführter Mastektomie gibt es aktuell folgende Indikationen für eine adjuvante Radiotherapie der Brustwand (AGO, 2019b; AWMF, 2018a):

- pT4 Stadium (Tumorgröße > 2cm)
- bei pT3 pN0 R0 nur bei Vorliegen von sonstigen Risikofaktoren (Lymphgefäßinvasion, Grading G3, „Close resection margin“, Prämenopausalstatus, Alter <50 Jahre)
- bei R1/R2 Resektion ohne Möglichkeit einer sanierenden Nachresektion
- bei pN+ (> 3 Lymphknoten oder 1-3 Lymphknoten und zusätzlichen Risikofaktoren)

Nachweislich kann bei diesen Patientinnen das lokoregionäre Rezidivrisiko vermindert werden und das Gesamtüberleben bei Hochrisikopatientinnen verbessert werden (Clarke et al., 2005; Budach et al., 2015). Die Bestrahlung erfolgt in konventioneller Fraktionierung. Bei 1-3 positiven Lymphknoten

richtet sich wie in der pT3 Situation die Indikation einer Strahlentherapie nach den weiteren Risikofaktoren (AGO, 2019b).

Bei einer Bestrahlung der Lymphabflusswege wird die Brustwand in der Regel auch mitbestrahlt (EBCTCG, 2014).

3.5 Vorgehen nach primärer systemischer Therapie (PST)

Patienten, welche einer PST unterzogen werden, weisen ein Hochrisikoprofil auf. Für dieses Kollektiv ist eine adjuvante Strahlentherapie ein unverzichtbare Säule in der Behandlung des Mammakarzinoms. Die Indikationen stimmen mit jenen bei BET und Mastektomie überein und sind unabhängig vom klinischen und histopathologischen Ansprechen auf die PST. Daher sollte man genaue Kenntnis über das TNM Stadium vor einer erfolgten PST haben (Pigorsch, 2017; Buchholz et al., 2008).

3.6 Strahlentherapie nach Brustwiederaufbau

Bei einer Therapie mit Brustwiederaufbau gibt es verschiedene oft kontroverse Meinungen über den Zeitpunkt und die Art und Weise der Rekonstruktion in Verbindung mit der Strahlentherapie.

Fest steht, dass durch eine Radiotherapie der ästhetische Faktor durchaus beeinträchtigt werden kann und außerdem aktuell noch von einer Hypofraktionierung abgeraten wird (Whitfield et al., 2009). Dies wird derzeit jedoch versucht, in prospektiven Studien zu widerlegen (Khan AJ, 2017). Es wird eine gesteigerte Komplikationsrate nach einer Brustrekonstruktion mit darauffolgender oder vorangegangener Radiotherapie diskutiert (Nelson et al., 2017). Grundsätzlich sollte die Rekonstruktion mit Eigengewebe bevorzugt werden (Berry et al., 2010; Nelson and Disa, 2017). In mehrerer Studien, welche sich mit dem optimalen Zeitpunkt der Radiotherapie – also vor oder nach einer rekonstruktiven Operation – auseinandersetzten, konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich Langzeitoutcome und Komplikationsrate in den jeweiligen Patientenkollektiven festgestellt werden (Momoh et al., 2014). Jedoch sollte grundsätzlich aus psychologischen Gründen eine sofortige Rekonstruktion durchgeführt werden (Ho et al., 2012).

3.7 Indikationen zur Bestrahlung der Lymphabflusswege

Der Einsatz der Radiotherapie für die Lymphabflusswege wird sehr kontrovers diskutiert und ist Bestandteil großer randomisierter Studien, wie der kanadischen NCIC – CTG MA.20 Studie (Whelan, Olivotto, and Levine, 2015), der EORTC 22922-10925 (Poortmans et al., 2015) und der französischen Studie (Hennequin et al., 2013). Eine Metaanalyse von Budach et al. fasst die neuen Erkenntnisse dieser

Studien zusammen, welche die Bestrahlung der parasternalen sowie der medialen supraclaviculären Lymphknoten an großen Patientenkollektiven ($1000 < n < 4000$) untersucht haben. Insgesamt umfasste die Metaanalyse ein Patientenkollektiv von 7170 Patienten (Budach et al., 2015). Auch die neu herausgegebenen Richtlinien der AGO und AMWF von 2019 bzw. 2018 stützen ihre Empfehlungen auf diese genannten drei randomisierten Studien. Die Resultate der MA.20 Studie und der EORTC Studie zeigen eindeutige Vorteile für Patientinnen im Stadium I – III mit adjuvanter Radiotherapie der Lymphabflusswege (medial supraclaviculär und mamma interna) für das krankheits- und metastasenfreie Überleben und zusammen mit dem French trial sogar bezüglich des allgemeinen Langzeitüberlebens in den ersten drei Stadien. Nach einem 10-jährigen Follow up konnte die französische Studie einen 3,3%igen Überlebensvorteil nach Lymphabflussbestrahlung verzeichnen. Da aber in den drei Studien zum Teil verschiedene Subgruppen untersucht wurden, können keine klaren Aussagen darüber getroffen werden, welche Subgruppen am meisten von der Radiotherapie der lokoregionären Lymphknoten profitieren. So waren es in der MA.20 Studie vor allem die hormonrezeptornegativen Patienten, die von der Bestrahlung profitierten, in der EORTC Studie wurden hingegen keine Analysen in dieser Subgruppe durchgeführt. Somit ist die Vergleichbarkeit diesbezüglich eingeschränkt (Budach et al., 2015).

Die S3 Leitlinie von 2018 empfiehlt keine adjuvante Lymphknotenbestrahlung für nodal-negative (pN0 – dazu gehören auch Mikrometastasen) Patientinnen (LoE 3b, GR A) bei erfolgter ALND oder SLNB, es sei denn, es bestehen alle folgenden Risikofaktoren: G2-3, prämenopausal, Hormonrezeptornegativität oder eine medial/zentrale Tumorlokalisation. Die amerikanischen NCCN guidelines sprechen bei 1-3 positiven Lymphknoten eine sehr starke Empfehlung für die Radiatio der supra-/infraclaviculären Lymphknoten aus (Poortmans, 2014; Gradishar et al., 2016)

Eine Bestrahlung der supra-/infraklavikulären Lymphabflusswege wird immer empfohlen, wenn mehr als drei Lymphknoten befallen sind (AWMF, 2018a; AGO, 2019b).

3.7.1 Parasternale Lymphknotenbestrahlung

Der Empfehlungsgrad für die Bestrahlung der parasternalen Lymphknoten ist geringer, orientiert sich aber an den bereits erwähnten Richtlinien. Bei 1-3 befallenen Lymphknoten wird bei prämenopausalen Patientinnen, bei zentralem oder medialem Sitz und G2-3 oder ER/PgR-negativ eine Bestrahlung empfohlen. Bei mehr als 3 axillären Lymphknoten und Rezeptornegativität oder bei direktem parasternalen Befall sollten die Lymphknoten an der A. mamma interna auch bestrahlt werden (AWMF, 2018a). Erhöhte Vorsicht bei der Bestrahlung bedarf es bei einem hohen kardialen Risiko oder einer Therapie mit Trastuzumab (AGO, 2019b). Moderne Techniken wie die Anwendung der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMAT) mit zusätzlicher Atemtriggerung (breathing - adapted radiotherapy (BART)) und der VMAT versprechen aber eine bestmögliche Schonung des Normalgewebes und somit ein geringes Risiko (Pigorsch, 2017).

3.7.2 Axilläre Bestrahlung

Grundsätzlich schließt eine Bestrahlung der Brust bzw. der Thoraxwand in Rückenlage das Level I der Axilla ganz oder zumindest zum Teil ein. Ob eine gesonderte axilläre Bestrahlung durchgeführt werden soll, hängt von weiteren Faktoren ab und bedarf einer individuellen Entscheidung. Empfohlen wird eine axilläre Radiatio, wenn nach einer ALND noch Tumorreste im Körper nachgewiesen werden können (AGO, 2019b).

Auch bei einer Thoraxwandbestrahlung nach Mastektomie oder bei > 3 betroffenen Lymphknoten werden die axillären Lymphknoten in der Regel bestrahlt (Budach et al., 2015; Pigorsch, 2017; Donker et al., 2014).

Aus den Daten der ACOSOG Z0011 Studie geht nicht eindeutig hervor, ob der Benefit einer Bestrahlung im Vergleich zur ALND durch die direkte Lymphknotenbestrahlung erzielt wird oder durch die Mitbestrahlung im Rahmen der Ganz- bzw. Teilbrustbestrahlung. In dieser Studie wurden viele Patienten mit einer hohen Tangente bestrahlt (Giuliano et al., 2017). Demnach wird aktuell von der AGO eine Miteinbeziehung von Level I und II bis 5 mm unter die Vena axillaris bei <T3, klinisch negativen Lymphknoten, R0, 1-2 befallenen Sentinellymphknoten, keiner NACT und keinem extrakapsuläres Infiltrat in Studien empfohlen (AGO, 2019b). Sollten die Kriterien nicht zutreffen, soll auf die Empfehlungen der AMAROS Studie zurückgegriffen werden (Donker et al., 2014).

3.7.3 Fraktionierung

Die Bestrahlung der Lymphabflusswege ist in normofraktionierter Form empfohlen und soll eine Dosis von 50 Gy á 5 mal 1,8-2 Gy pro Woche nicht überschreiten, außerdem sollten im Bereich der Clavicula lediglich 1,8 Gy zum Einsatz kommen (AWMF, 2018a). Die Anwendung einer Hypofraktionierung wird zurzeit in Studien getestet und zeigt erste positive Ergebnisse im medianen 10 Jahres follow up unter Verwendung einer totalen Dosis von 40 Gy in 15-16 Fraktionen aufgeteilt auf drei bis fünf Wochen. In den großen START-A und START-B trials zur Hypofraktionierung bei Ganzbrustbestrahlung wurden immerhin 864 (14.7%) der 5861 Patienten einer Bestrahlung der Lymphknoten unterzogen und es wurden keine wesentlich höheren Spätfolgen am hypofraktionierten Kollektiv beobachtet. Es bedarf aber weiterer Untersuchungen, um die Hypofraktionierung als klare Empfehlung in die Leitlinien aufnehmen zu können (Haviland et al., 2018). Aktuell wird in der S3 Leitlinie von einer „kann“ Empfehlung gesprochen (AWMF, 2018a)

3.8 Strahlentoxizität

Akute Nebenwirkungen wie die sogenannte Radiodermatitis wird durch moderne Bestrahlungsmethoden nur noch selten und in milden Formen (Grad 1-2 = trockenen oder gerötete Haut, Grad 3 = Epitheliolysen) beobachtet (Parekh et al., 2018; Tortorelli et al., 2013).

Glücklicherweise sind Patientinnen mit Mammakarzinom im Gegensatz zu vielen anderen malignen Erkrankungen sehr häufig Langzeitüberlebende. Dies birgt aber den Nachteil, dass Spätfolgen der RT auch meist zur vollen Ausprägung kommen und die Lebensqualität einschränken. In Verbindung mit strahlentherapeutischen Behandlungen wird immer wieder die Gefahr kardialer Folgen sowie der allgemeinen Nebenwirkungen durch erhöhte Strahlenexposition (wie die sogenannte Strahlenpleuritis und Pneumonitis, Plexopathien, Lymphödemen sowie das erhöhte Risiko für Zweittumoren) verwiesen (Fekrmandi et al., 2019).

Eine Studie von Darby et al. im Jahre 2013 konnte bezüglich des kardialen Risikos eine deutliche Dosis-Wirkungs-Beziehung feststellen und zeigen, dass das Risiko für den Patienten aufgrund einer Radiotherapie ein koronares Event zu durchleben pro Gray Herzdosis um 7,4% steigt (Darby et al., 2013). Es konnte aber auch gezeigt werden, dass moderne Techniken, wie beispielsweise die VMAT, einen positiven Effekt bei der Bestrahlung linksseitiger Mammakarzinome aufweisen, die Herz- und Lungendosis gesenkt werden können und ein homogenes Feld im Tumor generieren können (Viren et al., 2015).

In dieser Arbeit sollen Erkenntnisse zur Optimierung der Zielvolumendefinition geschaffen werden, wodurch Nebenwirkungen durch eine Radiotherapie zusätzlich minimiert und das Outcome sowie die Lebensqualität der Patienten verbessert werden könnten.

Das Risiko für Zweittumoren besteht in geringem, aber signifikantem Maße (dabei handelt es sich bei der Mehrzahl um Bronchialkarzinome). Allerdings wird in der Fachliteratur dem Nutzen der Strahlentherapie (Rezidivvermeidung bei nahezu jeder vierten Patientin) deutlich mehr Gewicht beigemessen (Sautter-Bihl, 2013).

4. RTOG und ESTRO Guidelines und Atlanten

4.1 RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) Atlas

Die Radiation Therapy Oncology Group veröffentlichte im Jahr 2009 einen Atlas als Basis für die Bestrahlungsplanung bei Brustkrebspatienten und definierte klare anatomische Grenzen der einzelnen Lymphknotenstationen der Mamma durch eine detaillierte Beschreibung der zu Grunde liegenden Consensus Definitionen für das clinical target volume (CTV). Es handelt sich dabei um Patienten im primären kurativen Setting (M0).

Das clinical target volume (CTV) für die Brust nach BET bezieht sich auf die Darstellung der Mamma zum Zeitpunkt des Eingangs - CT's und schließt das gesamte sichtbare Brustdrüsengewebe mit ein. In der nachfolgenden Tabelle sind die dafür definierten anatomischen Grenzen aufgeführt (Tabelle 4). Das CTV der Lumpektomie wird hierbei miteinbezogen (das GTV (gross tumor volume) bei BET = Tumorfeld inklusive Serom und eventuelle Clips).

Das CTV der Thoraxwand nach Mastektomie besitzt auch vordefinierte anatomische Grenzen (Tabelle 4), sollte aber auch die Mastektomienarbe enthalten. Dies ist nicht realisierbar, wenn sie sich über die typischen Thoraxwandgrenzen hinaus erstreckt.

Die Grenzen des CTV's der lokoregionalen Lymphknoten sind von Fall zu Fall individuell zu betrachten, wobei sich die drei axillären Levels kranial und kaudal überlappen können. Als „Spitze der Axilla“ definiert man standardmäßig das Level III. Trotzdem gibt es auch dazu vordefinierte anatomische Grenzen (Tabelle 5) (White, 2009). In Abbildung 5 werden die Grenzen des RTOG Atlas graphisch dargestellt.

II. Theoretische Grundlagen

	kranial	kaudal	anterior	posterior	lateral	medial
Brust (nach BET für alleinige Brust- bestrahlung)	KR + 2. Rippenansatz (variabel)	KR + unteres Brustende im CT	Haut	ohne Mm. pectorales, TWM und Rippen	KR + MAL, ohne M. latissimus dorsi (variabel)	SRG (variabel)
Brust + Thoraxwand*	idem	idem	idem	mit Mm. pectorales, TWM, Rippen	idem	idem
Thoraxwand (CTV nach Mastektomie)	unteres Ende des Clavicula- köpfchens	KR + unteres Ende der kontralateralen Brust im CT	Haut	zwischen Rippen und Pleura (+alles oben Genannte)	KR + MAL, ohne MLD	SRG (nur bis zur Mittellinie, inkl. Narbe medial)

Tabelle 4 RTOG Atlas: Beschreibung der empfohlenen Grenzen durch die Radiation Therapy Oncology Group für die Brustbestrahlung bzw. die Bestrahlung der Thoraxwand nach Mastektomie (White, 2009)

KR = klinische Referenz; TWM = Thoraxwandmuskel; MAL = mittlere Axillarlinie; SRG = Sternum/Rippen – Grenze; MLD = M. latissimus dorsi

* bei lokal weit fortgeschrittenen Fällen mit Staging IIB, III mit neoadjuvanter Systemtherapie und BET oder bei Hochrisikopatienten

II. Theoretische Grundlagen

	kranial	kaudal	anterior	posterior	lateral	medial
SCLN	kaudal des Cricoidgelenks	Verbindung TBC und AV / untere Grenze des Claviculaköpfchens	MSCM	Vorderteil des M. scalenus	kranial: laterales Ende MSCM kaudal: Verbindung erste Rippe/Clav.	ohne Trachea und Schilddrüse
Level I	AV am lateralen Ende des MPMI	Rippenansatz des MPMA (klinisch an der VAL)	Oberfläche MPMA und lat. dorsi	Oberfläche M. subscapularis	medialer Rand des MLD	lateralen Rand MPMI
Level II	AV am medialen Ende des MPMI	AV am lateralen Ende MPMI	Oberfläche MPMI	Rippen, ICM	lateralen Rand des MPMI	medialen Rand des MPMI
Level III	Coracoidinsertion des MPMI	AV am medialen Ende des MPMI	Rückseite MPMA	Rippen und ICM	medialen Rand des MPMI	Thoraxapertur
IMN	medialer Oberrand der 1. Rippe	kranialer Rand der 4. Rippe	die Grenzen begleiten den Verlauf der Vasa mammaria interna und Vasa thoracica interna			

Tabelle 5 RTOG Atlas: Beschreibung der empfohlenen Grenzen durch die Radiation Therapy Oncology Group für die Bestrahlung der Lymphabflusswege supraclaviculär (SCLN), axillär und an der A. mammaria interna (IMN) (White, 2009)
 MSCM = M. sternocleidomastoideus; MPMI = M. pectoralis minor; MPMA = M. pectoralis major; TBC = Truncus brachiocephalicus; ICM = Intercostalmuskeln; VAL = vordere Axillarlinie; AV= axilläre Gefäße; SRG = Sternum/Rippen – Grenze

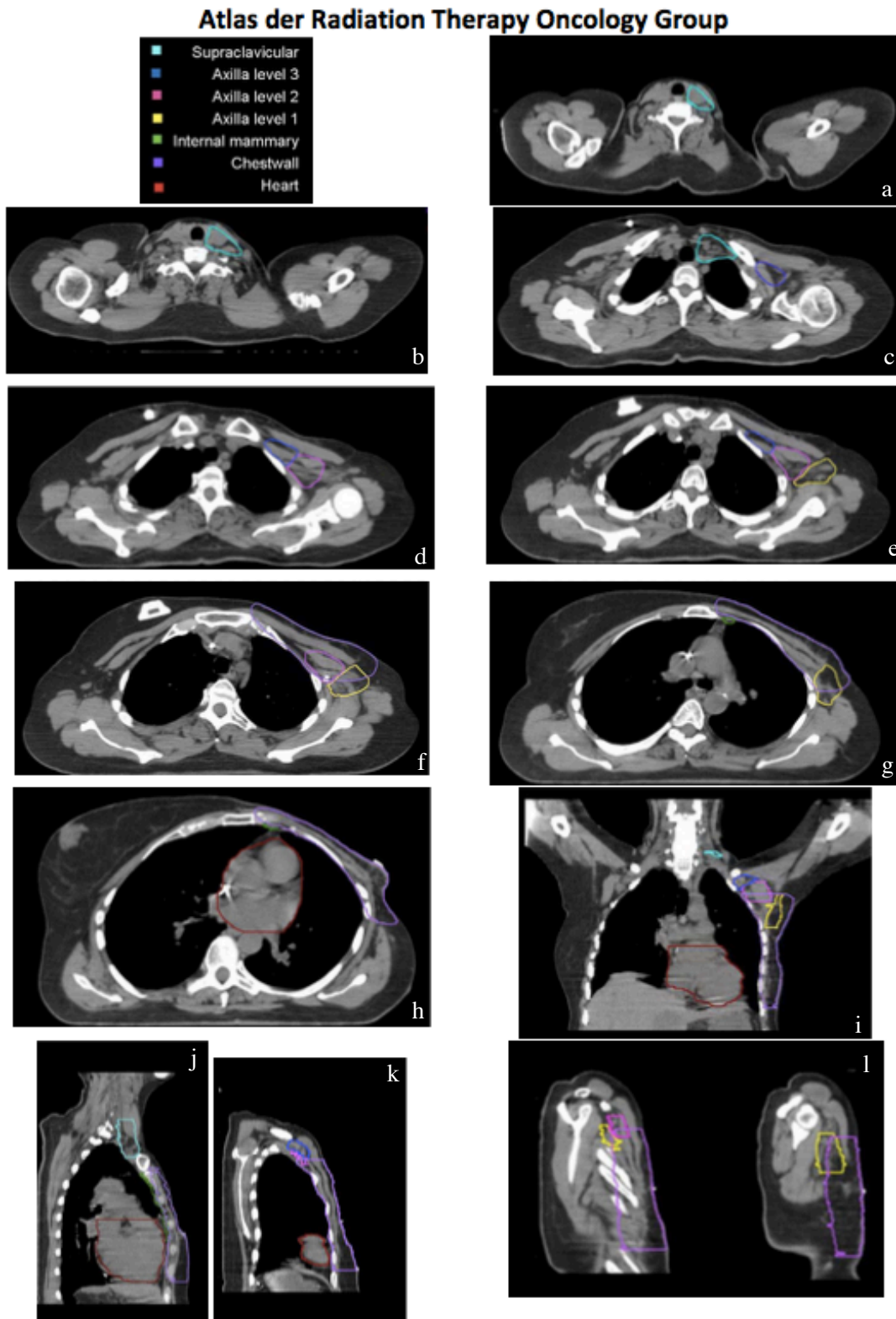


Abbildung 5 Auszüge aus dem Atlas der RTOG: Alle Regionen werden durch den Strahlentherapeuten Ebene für Ebene eingezeichnet. Neben den zu bestrahlenden Gebieten werden auch Risikoorgane wie das Herz konturiert um die Strahlentoxizität zu minimieren (White, 2009); die Abbildungen 5a-h stellen axiale CT-Schnittbilder dar, davon ist in a-c das supraclaviculäre Level konturiert, in 5d-h sind neben der axillären Levels auch die Thoraxwand und das Herz eingezeichnet; 5i zeigt einen koronalen Schnitt, 5j-l stellen Sagittalschnitte dar

4.2 ESTRO Atlas

Im Jahr 2015 publizierte die European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) erstmals eine Consensus Guideline zur Definierung der Grenzen und Zielvolumina bei Bestrahlung des Mammakarzinoms im Frühstadium. Ein Update dazu folgte im Jahr 2016.

Mit der Begründung, dass bereits bestehende Guidelines und Atlanten ein oft sogar größeres CTV im Vergleich zur konventionellen Radiotherapie vorsehen, wurde mit Hilfe einer breiten Gruppe europäischer Radioonkologen neue Leitlinien zur Bestrahlung herausgegeben. Länderübergreifend wurden in verschiedenen Workshops Fälle mit den teilnehmenden Experten diskutiert und die Ergebnisse an andere Teams zur Beurteilung und Ausarbeitung weitergegeben, wodurch ein Konsens mit breiter internationaler Beteiligung gefunden werden konnte (Offersen et al., 2015). Der Atlas bezieht sich auf das Frühstadium des Mammakarzinoms, was durchaus die kleiner gewählten Zielvolumina erklärt (Chang et al., 2017). Die ESTRO warnt davor, diese Grenzen für fortgeschrittenere Stadien zu verwenden, da dort eine individuelle Anpassung unbedingt notwendig ist. Im Gegensatz zu den bereits bestehenden konventionellen Bestrahlungsplänen für die Brust und die Lymphknoten orientierte man sich hier vorwiegend an den umliegenden Gefäßverläufen und nicht – wie bisher – an den knöchernen Leitstrukturen.

Neben den Levels I, II, III und der Mammaria interna – Kette bezeichnete die ESTRO noch eine Region zwischen den Mm. pectorales als „Interpectorale Lymphknotenregion“. Das Areal in der Fossa supraclavicularis wurde als Level IV bezeichnet, da man den kontinuierlichen Übergang der Lymphabflusswege beim Mammakarzinom unterstreichen wollte und das Level somit klar von der supraclaviculären Zone der Kopf-Hals-Tumormetastasen abgegrenzt werden konnte (Abbildung 6). (genaue Tabelle im Anhang)

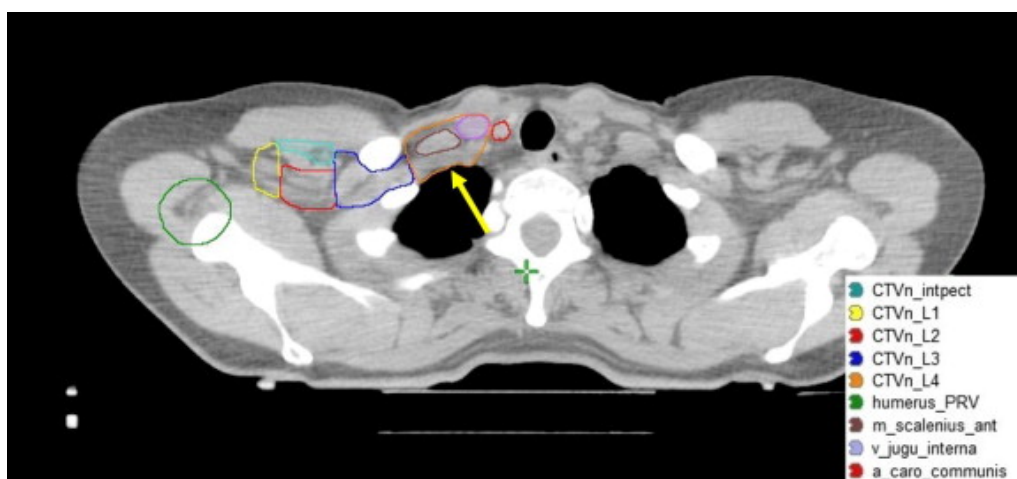


Abbildung 6 ESTRO Vorgaben: Überblick über die empfohlenen CTV's im Level 1, Level 2, interpectorales Level, Level 3 und Level 4 am Subclaviabogen (Pfeil), der grüne Kreis 1cm um den Humeruskopf dient als Hilfsstruktur für das Level 1 (Offersen et al., 2015)

4.3 Unterschiede der Atlanten

Die Beschreibungen der Grenzen erfolgen durch die ESTRO um einiges detaillierter und ausführlicher als durch die RTOG.

Schon in der Bezeichnung der Felder wählen die zwei Gesellschaften zum Teil unterschiedliche Namen; das supraclaviculäre Level im RTOG wird als Level IV bei der ESTRO bezeichnet, mit der Begründung, dass man es so von den supraclaviculären Regionen bei anderen Tumorarten unterscheiden könne. Außerdem benennt die ESTRO eine interpectorale Zone, welche zwischen den Mm. pectorales major bzw. minor liegt und die sogenannten Rotter Lymphknoten beinhaltet. Ein weiterer großer Unterschied liegt in der gewählten Größe der einzelnen Regionen. So wählt die ESTRO engere Grenzen als die RTOG mit der Begründung, dass die konventionellen Bestrahlungsgrenzen vollkommen ausreichend sind und so weniger Risikoorgane potentiell betroffen sein können.

Level IV endet im Vergleich zur supraclaviculären Region des RTOG Atlas etwas weiter kaudal und wird von der A. subclavia nach kranial abgeschlossen, wohingegen die RTOG als obere Grenze das Cricoidgelenk verwendet (Abbildung 7).

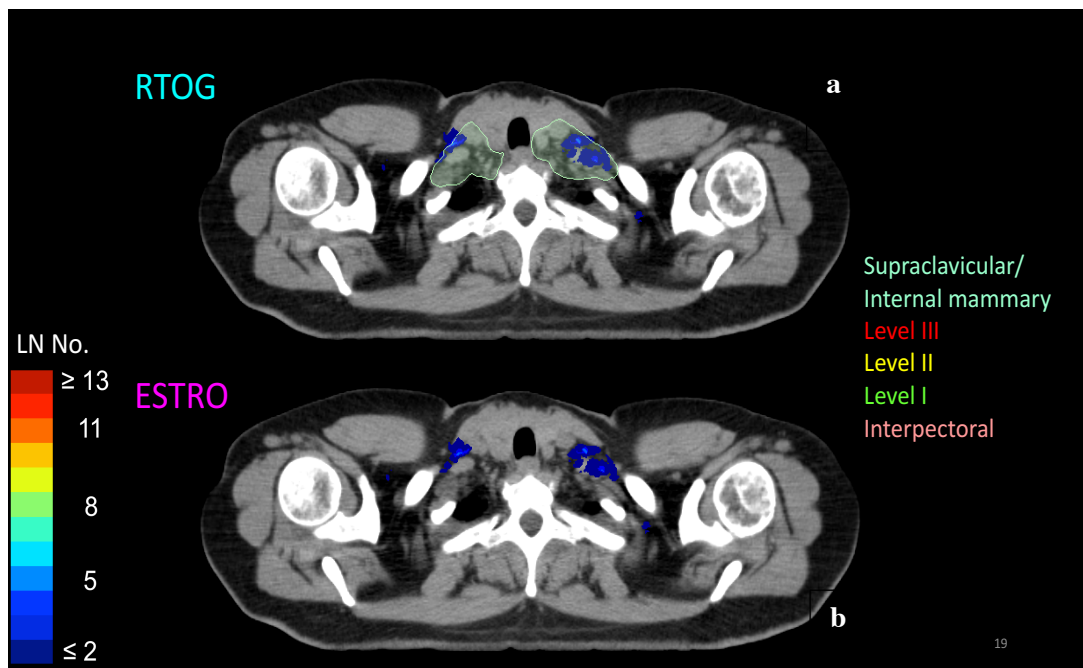


Abbildung 7 Vergleich RTOG (a) versus ESTRO (b): Auszug axialer CT-Schnittbilder aus dem in dieser Arbeit erstellten farbkodierten Atlas der FDG/PET-CT positiven Lymphknotenmetastasen in der supraclaviculären Region. Beispielfhaft sieht man hier, dass nach den Vorgaben der RTOG diese Schnittebene noch bestrahlt werden würde, die ESTRO inkludiert diese Höhe nicht mehr (Grenze des Level IV endet bereits weiter kaudal).

In Abbildung 8 ist erkennbar, dass auch das Level III beim RTOG Atlas weiter kranial (Ansatz des M. pectoralis minor am Coracoid) als in jenem der ESTRO (kranialer Umfang der A. subclavia) beginnt.

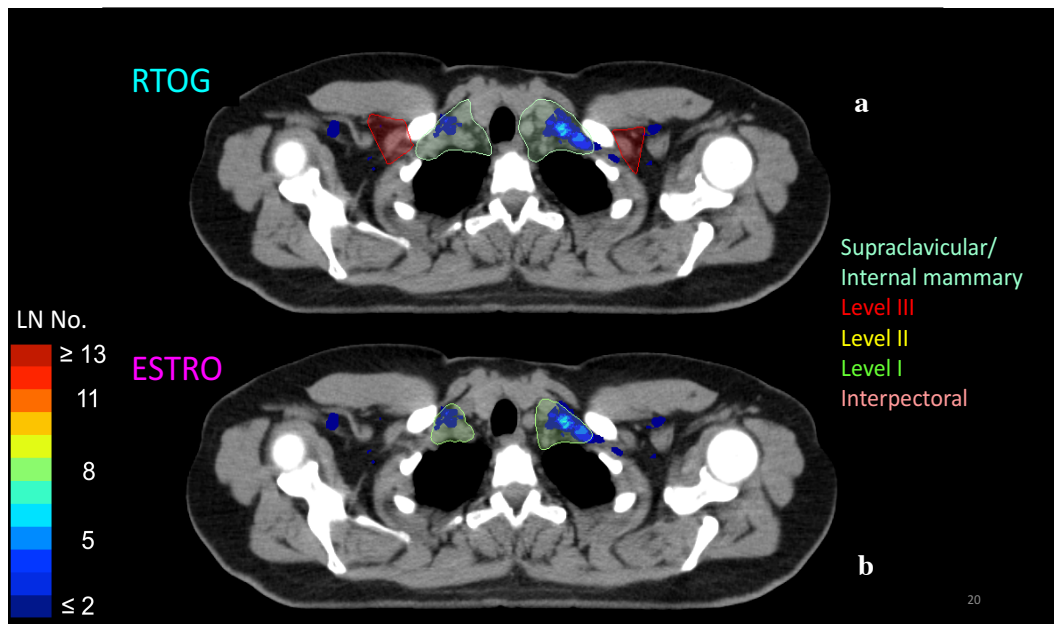


Abbildung 8 Vergleich RTOG (a) versus ESTRO (b): Auszug aus dem in dieser Arbeit erstellten farbkodierten Atlas der FDG/PET-CT positiven Lymphknotenmetastasen. Dargestellt sind das supraclaviculäre Level bzw. Level IV und Level III im RTOG Atlas

Klar erkennbar ist auch, dass das Level II im Atlas der RTOG den M. pectoralis minor miteinbezieht, jener der ESTRO jedoch nicht, wobei man dort eben noch zusätzlich das interpectoriale Feld erstellt (Abbildung 9).

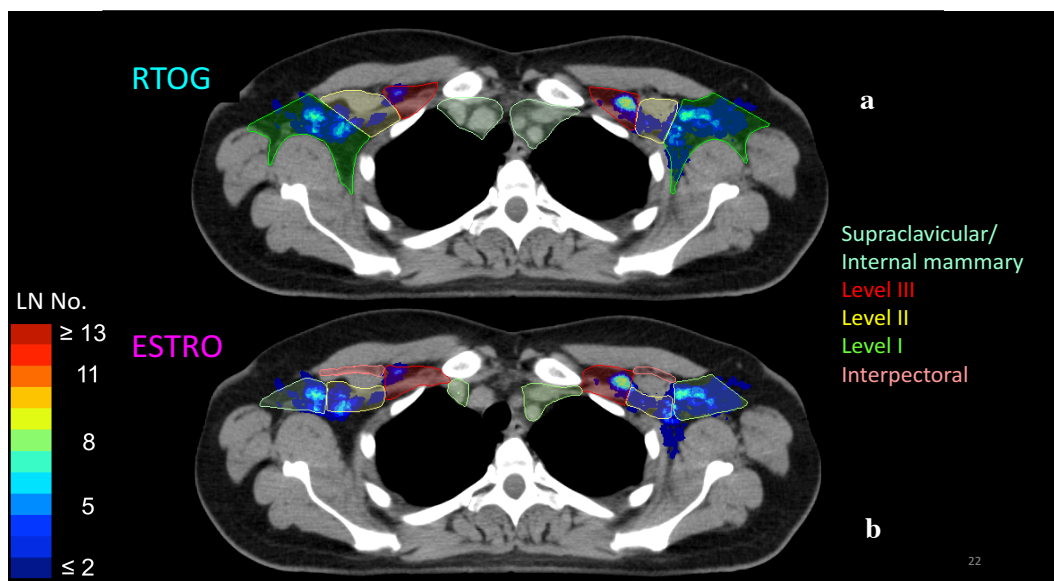


Abbildung 9 Vergleich RTOG (a) versus ESTRO (b): Auszug aus dem in dieser Arbeit erstellten farbkodierten Atlas der FDG/PET-CT positiven Lymphknotenmetastasen. Dargestellt sind Level I – III, IMN und interpectoriale Level (ESTRO)

Das Level I wurde im ESTRO Atlas weiter kranial gewählt und darf dort maximal bis zu 1cm unterhalb des Humeruskopfes reichen, die RTOG setzt die kraniale Grenze an die über das laterale Ende des M. pectoralis minor laufenden axillären Gefäße. Ansonsten lassen sich aber wie bereits erwähnt vor allem in der Ausdehnung der einzelnen Regionen deutliche Unterschiede erkennen (Abbildung 10).

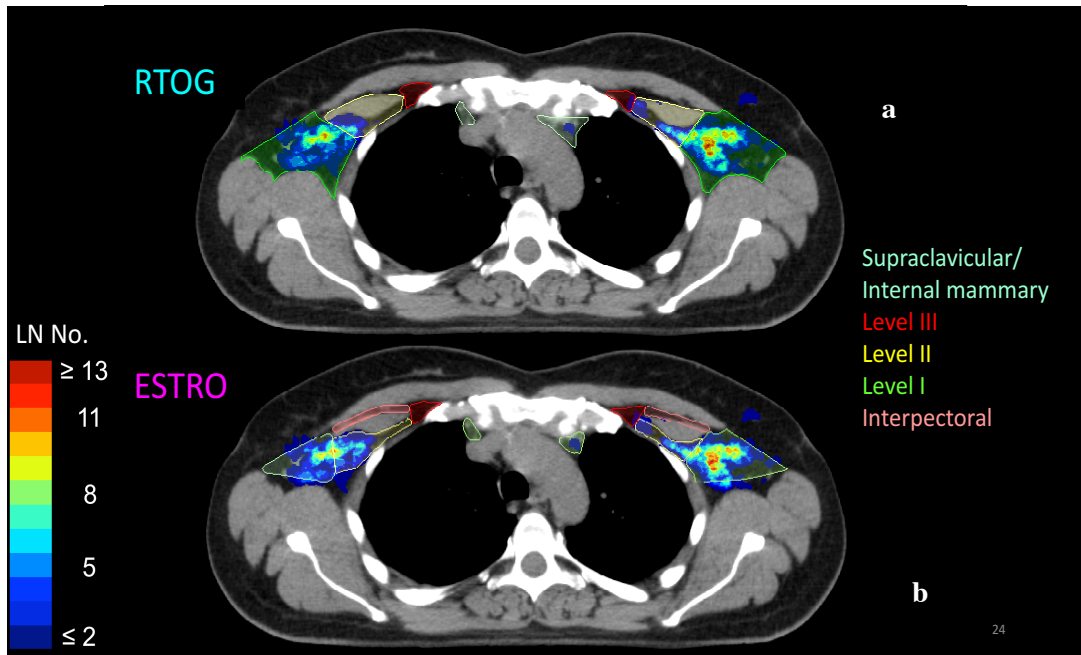


Abbildung 10 Vergleich RTOG versus ESTRO: Auszug aus dem in dieser Arbeit erstellten farbkodierten Atlas der FDG/PET-CT positiven Lymphknotenmetastasen. Dargestellt sind das Level I – III und der Bereich um die A. mammaria interna sowie das interpectorale Level der ESTRO Empfehlungen. Deutliche Unterschiede der Konturierung des Level I und II sind hier zu erkennen.

Die Zone der Mammaria Interna wurde durch beide Guidelines sehr ähnlich definiert, aber auch dort wählten die Atlanten z.T. unterschiedliche Referenzpunkte für die Begrenzungen: Die RTOG setzte die kraniale Grenze an den medialen Oberrand der ersten Rippe, die kaudale Grenze an den kranialen Rand der vierten Rippe. Die ESTRO stimmte in Bezug auf die kaudale Grenze mit der RTOG überein, nahm aber die V. subclavia mit 5 mm Saum als kraniale Grenze.

Bei den Grenzen der Brust nach BET bedienen sich beide Atlanten vorwiegend klinischer Referenzen und geben meist nur maximale Grenzbereiche an, die nicht überschritten werden sollten. Dasselbe gilt für die Bestrahlung der Thoraxwand, wobei man sich dabei stark an der kontralateralen noch erhaltenen Brust orientiert. Die RTOG Leitlinie beinhaltet außerdem noch den Fall der Bestrahlung von Brust und Thoraxwand unter anderem bei klinischem Stadium IIb, III mit neoadjuvanter Chemotherapie und BET.

Eine wissenschaftliche Arbeit von J.S. Chang et al. aus dem Jahr 2017 evaluierte mittels dreidimensionaler Analysetechniken die ESTRO Consensus Guidelines. Auf der Basis von CT-Bildern wurde untersucht, in wie weit die befallenen Lymphknoten bei vortherapierten Patienten (mit OP und mit/ohne RT) mit erstmals lokoregionären Rezidiven von den Begrenzungen der ESTRO Guidelines abgedeckt werden konnten. Man kam zum Ergebnis, dass im Frühstadium des Mammakarzinoms der Großteil (96%) der Lymphknoten innerhalb der Grenzen liegen und somit die Verwendung des ESTRO – CTV's gerechtfertigt ist (Chang et al., 2017). Jedoch beziehen sich diese Ergebnisse auf ein relativ enges Patientenprofil, wodurch weitere Untersuchungen notwendig sind, um die Guidelines zu bewerten.

III Fragestellung

Durch Metaanalysen und randomisierte Studien konnten die Vorteile der Bestrahlung der Lymphabflusswege mehrfach belegt werden, vor allem in puncto lokoregionale Kontrolle und verbessertes fernmetastasenfreies Überleben. Basierend auf diesen Daten wurde die nodale Bestrahlung in den letzten Jahrzehnten immer häufiger Bestandteil der Therapie (Nelson Leong, 2017). Die Kenntnis über die genaue Lokalisation der Lymphknoten bei Mammakarzinompatienten in verschiedenen Krankheitsstadien ist jedoch nach wie vor gering. Es existieren zwar diverse Atlanten, welche Grenzen der einzelnen Lymphknotenregionen vorgeben, aber diese Einteilungen wurden durch wissenschaftliche Untersuchungen noch nicht ausreichend verifiziert. Nur vereinzelt gibt es Analysen zur genauen Lage der positiven lokoregionären Lymphknoten. Zum Teil konnte nur ein kleines Patientenkollektiv untersucht werden und nicht immer wurden alle potentiell befallenen Lymphknotenregionen betrachtet. Unter Zuhilfenahme der FDG/PET-CT Bilddatensätze wollen wir eine exaktere Methode zur Detektion der pathologischen lokoregionären Lymphknotenmetastasen verwenden und auch frühere Stadien des Tumorbefalls miteinbeziehen. Durch rigide und nicht-rigide Registrierungstechniken soll ein standardisiertes Mapping einer großen Menge an Lymphknoten erfolgen. Dabei wird vor allem auf eine möglichst genaue Wiedergabe der Lokalisation von Lymphknoten geachtet, das bedeutet, es wird mit einer Software genauestmöglich versucht, die ursprüngliche Lage des Lymphknotens beim Patienten auf ein StandardCT zu übertragen. Da jeder Patient eine sehr variable Anatomie vorweist, bedarf es komplexer rigider und nicht-rigider Registrierungstechniken um den Anforderungen gerecht zu werden und die Untersuchung reproduzierbar zu machen. Die Lokalisation tatsächlich detektierter Lymphknotenmetastasen wird dann mit den Grenzen der Atlanten von RTOG und ESTRO verglichen.

Zusätzlich wird ein farbkodierter Atlas zur Veranschaulichung der Ergebnisse erstellt.

Die Fragestellungen im Einzelnen:

Wo sind FDG/PET-CT positive Lymphknoten beim Mammakarzinom lokalisiert und wo akkumulieren die Lymphknotenmetastasen („Hot Spots“)?

Haben Patienten bei Erstdiagnose bzw. im Rezidiv und mit bzw. ohne Fernmetastasierung ein anderes Muster des Lymphknotenbefalls?

Wie viel Prozent der Lymphknoten werden von den Atlanten der RTOG und ESTRO vollständig bzw. zum Teil abgedeckt?

Wo liegen die Lymphknoten außerhalb der jeweils vorgegebenen Grenzen?

IV Material und Methoden

1. Patientenkollektiv

Im Zeitraum zwischen 01/2010 und 03/2017 wurden in unserem Institut 1326 Patienten einer FDG/PET-CT Untersuchung unterzogen und die Bilder von erfahrenen Spezialisten der Nuklearmedizin und Radiologie ausgewertet. Aus dieser Gruppe wurden anhand der Patientenakten 235 Patienten mit FDG/PET-CT positiven Lymphknoten im Bereich der Axilla sowie supraclaviculär und im Stromgebiet der A. mammaria interna identifiziert. Da bei manchen Patienten mehrere FDG/PET-CT Befunde vorlagen, wurde stets jener FDG/PET-CT-Befund verwendet, welcher zum ersten Mal den Nachweis einer lokoregionären Lymphknotenmetastasierung eindeutig vorweisen konnte.

Jeder Patient erhielt eine individuelle Patienten-ID, zusammengesetzt aus dem Geburtsdatum und dem Anfangsbuchstaben des Familiennamens. Beispiel: Max Mustermann, geb. 01.01.1990 → 01011990M. In einer Tabelle wurden die aus den Befunden zur Verfügung stehenden Informationen zu den Patienten und der Tumorerkrankung erfasst (z.B. Alter der Patienten, Geschlecht und Datum der Erstdiagnose des Mammakarzinoms)

Anhand des Krankheitsstadium (Primärerkrankung vs. Rezidiv) und dem Vorliegen von Fernmetastasen wurde das Kollektiv in folgende vier Gruppen eingeteilt:

- Patienten mit primärer Tumormanifestation ohne Fernmetastasierung
- Patienten mit primärer Tumormanifestation mit Fernmetastasierung
- Patienten im Rezidiv ohne Fernmetastasierung
- Patienten im Rezidiv mit Fernmetastasierung

2. Konturierung der Lymphknoten

Alle FDG/PET-CT Bilddatensätze befanden sich im digitalen Verarbeitungs-, Verwaltungs- und Archivierungssystem PACS (Picture Archiving and Communication System) des Klinikums und wurden in eine Planungssoftware (Eclipse 13.0, Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) als DICOM-file importiert. Die im FDG/PET-CT als positiv diagnostizierten Lymphknoten wurden manuell in der Planungssoftware Ebene für Ebene konturiert (Abbildung 11b) und dem Patienten mit Hilfe der individuellen Patienten-ID und einer fortlaufenden Nummerierung der Lymphknoten eindeutig zugeordnet. Dabei wurden sehr große Lymphknotenkonglomerate (Volumen $> 20\text{cm}^3$) aus dieser wissenschaftlichen Arbeit ausgeschlossen, da hierfür keine klare Lokalisation und anatomische Korrelation ermittelt werden konnte.

Daten zu jedem einzelnen Lymphknoten (Seite, maximaler Durchmesser, Volumen, Seite, Lokalisation je nach Abflussregion) wurden in einer Tabelle dokumentiert.

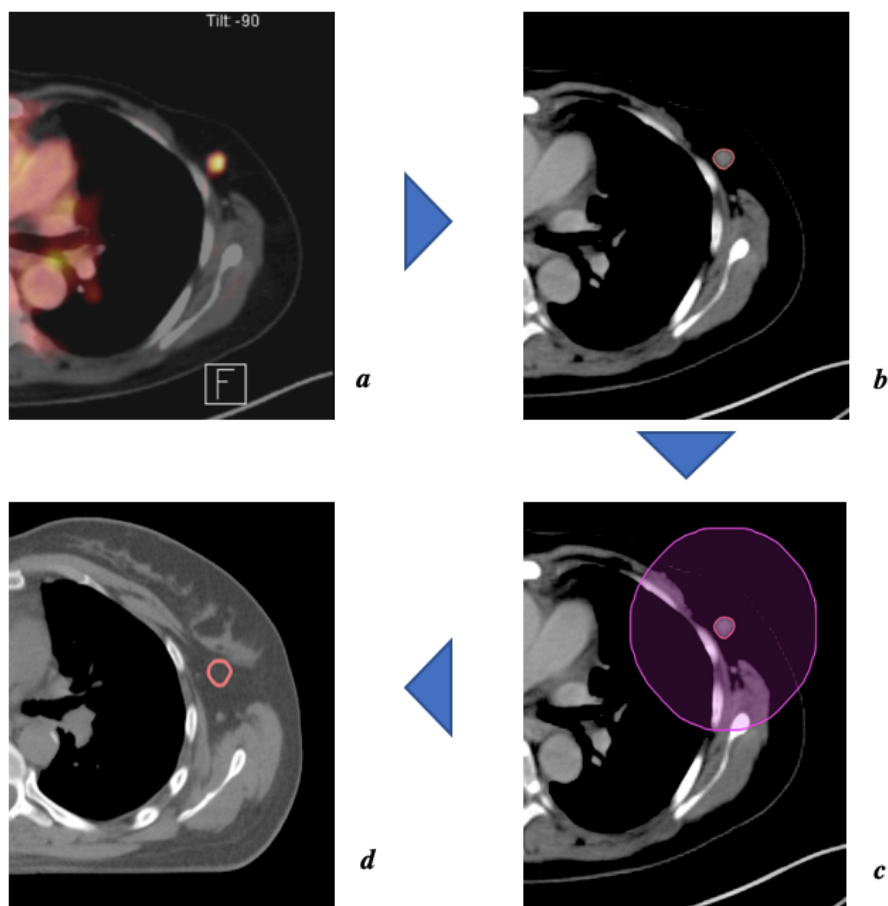


Abbildung 11 Arbeitsschritte a-d bis zur Übertragung des Lymphknotens auf das StandardCT.

a: Detektion eines FDG/PET positiven Lymphknoten, b: Konturierung des Lymphknotens in allen Ebenen des CT Datensatzes, c: Erstellung einer ROI um den Lymphknoten, d: Übertragung des Lymphknoten auf das StandardCT mittels rigider und nicht-rigider Registrierung

Bei jedem Patienten wurde um die Lymphknoten in einer jeweiligen anatomischen Region eine gemeinsame ROI (region of interest) gelegt. Diese ROI umfasste pro Patient alle Lymphknoten in einem Level mit einem zusätzlichen Saum von 5 cm rund um die Lymphknoten (siehe Abbildung 11c). Dies half bei der anschließenden rigiden und nicht-rigiden Registrierung die exakte Lage der Lymphknoten im Standard - CT zu reproduzieren. Diese ROI - Struktur musste den darin enthaltenen Lymphknoten exakt zuordenbar sein und wurde als „Support“ – Struktur bezeichnet. Alle Strukturen samt ROI wurden in einem nächsten Schritt aus der Planungssoftware exportiert und pro Patient ein Ordner mit den ganzen CT – Bildern und den konturierten Strukturen erstellt.

3. Rigide und nicht-rigide Registrierung

Zur Darstellung der Lymphknoten wurde eine Patientin mit „standard“ Anatomie (50 Jahre; BMI: 26.6; Brustumfang: 85 cm; Körbchengröße: B) ausgewählt und auf jenen CT-Datensatz alle konturierten Strukturen basierend auf rigiden und nicht-rigiden Registrierungstechniken transformiert.

Der gesamte neu entwickelte Algorithmus arbeitet dabei in drei aufeinanderfolgenden Schritten und wurde in MATLAB R2017b (The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts) implementiert.

Im ersten Schritt handelt es sich um eine globale rigide Registrierung des jeweiligen CT-Datensatzes auf die Standard-Anatomie. Im zweiten Schritt wird zunächst eine Maskierung der rigide registrierten Bilddaten über ROI's durchgeführt, welche als Region von 5cm Breite rund um jeden Lymphknoten definiert sind. Für diese maskierten Bildregionen erfolgt eine weitere rigide Registrierung.

Im letzten Schritt erfolgt eine sogenannte nicht-rigide Registrierung innerhalb der ROIs durch Einsatz des B-Spline-Algorithmus des Open Source Frameworks *plastimatch*, welcher über sechs Registrierungsphasen den mittleren quadratischen Fehler zwischen den Bilddaten minimiert.

Die Ergebnisse der verschiedenen Registrierungsschritte werden als sogenannte Deformierungsvektorfelder zusammengefasst und auf die konturierten Strukturen angewendet.

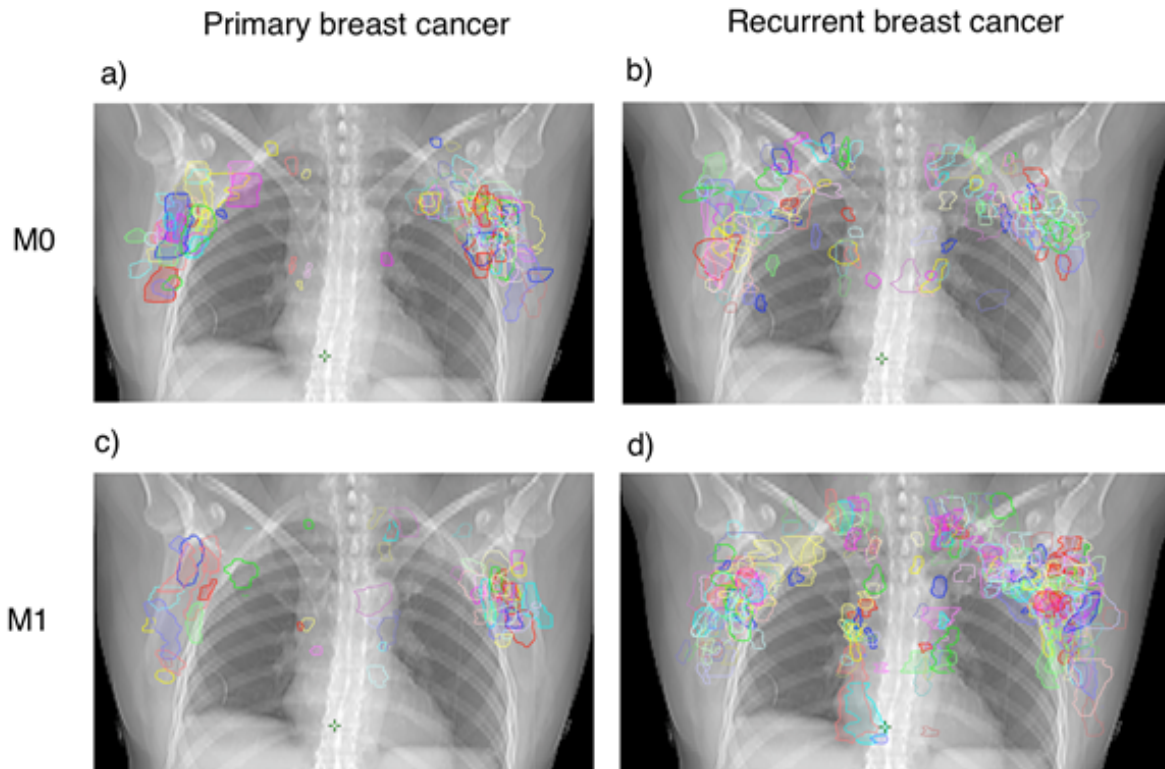


Abbildung 12 Gesamtheit der konturierten Lymphknoten: Übersicht über alle 580 konturierten Lymphknoten geordnet nach den vier Gruppen; a) Primärtumor ohne Fernmetastasen, b) Rezidivtumor ohne Fernmetastasen, c) Primärtumor mit Fernmetastasen, d) Rezidivtumor mit Fernmetastasen

4. Erstellung des 3D Atlas

Alle deformierten Strukturen wurden zurück ins Planungssystem übertragen und visuell bezüglich ihrer Form und Lokalisation beurteilt.

Die endgültig identifizierten und überprüften Lymphknoten wurden anschließend für die Erstellung eines 3D Atlas verwendet.

Um eine quantitative Darstellung der räumlichen Verteilung der Lymphknoten zu ermöglichen, wurden binäre Masken aus den transformierten Strukturen erstellt. Binäre Maske bezeichnet in diesem Zusammenhang eine 3D Matrix der Größe des CT - Datensatzes in welcher Voxel innerhalb einer Struktur mit einer 1 und Voxel außerhalb mit einer 0 codiert sind.

Durch Aufsummieren dieser binären Masken ergibt sich die räumliche Verteilung der Strukturen innerhalb der Referenzgeometrie. Die Anzahl der Lymphknoten ($n = 0-13$) pro Voxel wird mittels Farbcodierung dargestellt (Abbildung 13).

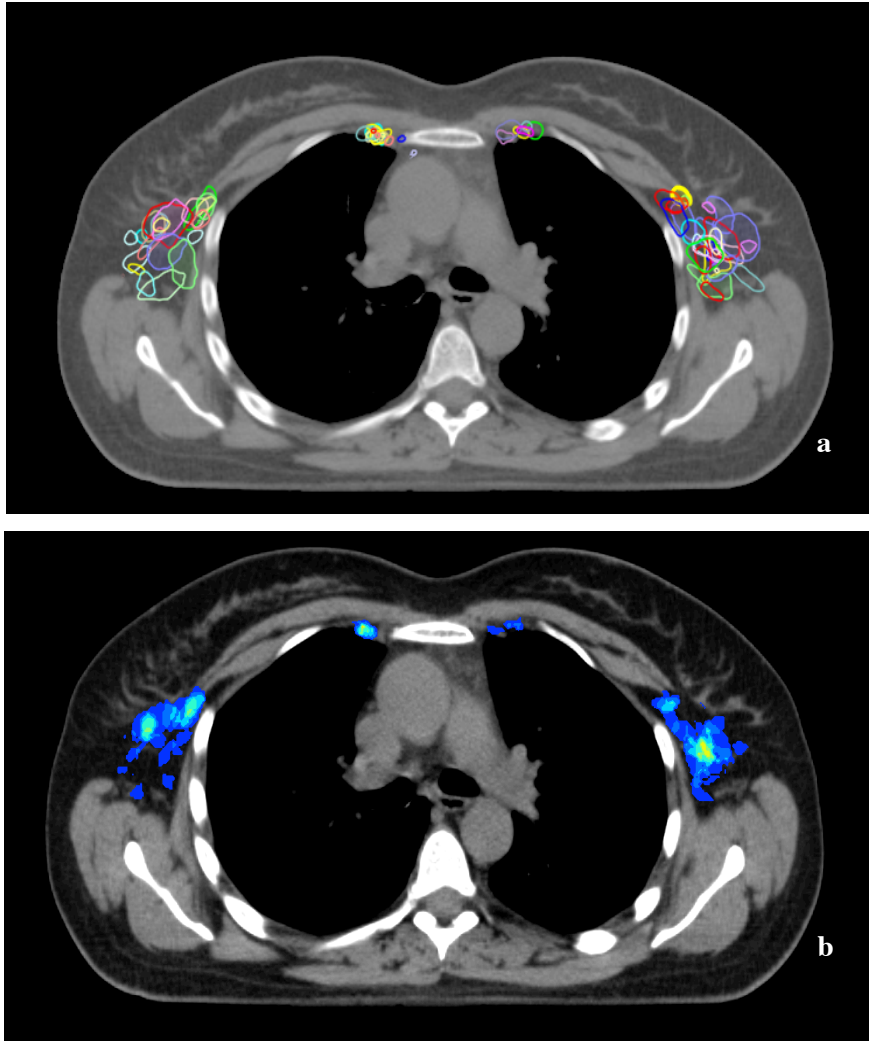


Abbildung 13 Vergleichende Darstellung: konturierte Lymphknoten (a) einzeln dargestellt auf einem ausgewählten Standard-CT, dazu korrespondierender farbkodierter Atlas (b)

Im Standard – CT wurden in einem nächsten Schritt die lokoregionären Abflussregionen der Mamma konturiert. Als Vorlage zur Konturierung der verschiedenen Lymphknotenlevels (axillär, supraclaviculär, mammaria interna) im CT der Standardpatientin wurden die Leitlinien der RTOG und jene der ESTRO verwendet. Dabei bediente man sich zum einen der frei verfügbaren PDF-Datei der RTOG (unter: <https://www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases/BreastCancerAtlas.aspx>) und zum anderen importierte und registrierte man die DICOM – Datei (verfügbar unter: <https://estro.box.com/s/wzetm8-rmd4tc09icowjluzoinur02o1z>) der ESTRO auf den Standardpatienten. Die konturierten Bereiche beinhalten: die Levels I-III der Axilla, die Region der A. mammaria interna beidseits parasternal, die supraclaviculäre Station (ESTRO synonym: Level IV) und die interpectorale Region, welche nur in den Leitlinien der ESTRO angeführt wird (Abbildung 14).

Um der Tatsache gerecht zu werden, dass eine Vielzahl der Lymphknoten nicht vollständig innerhalb oder außerhalb eines Levels bzw. einer Region liegen und um klar auswerten zu können, wurde unter Einsatz von MATLAB und den zuvor erstellten binären Masken ein sogenanntes überlappendes Volumen (OL, overlapping volume) für die Lymphknoten und die dazugehörigen Lymphknotenlevels ermittelt. Durch die Ergebnisse dieser Berechnungen konnte anschließend definiert werden, ob die Lymphknoten innerhalb (OL > 95%), teilweise innerhalb (OL 5-95%) oder außerhalb (OL < 5%) der Grenzen von RTOG und ESTRO liegen.

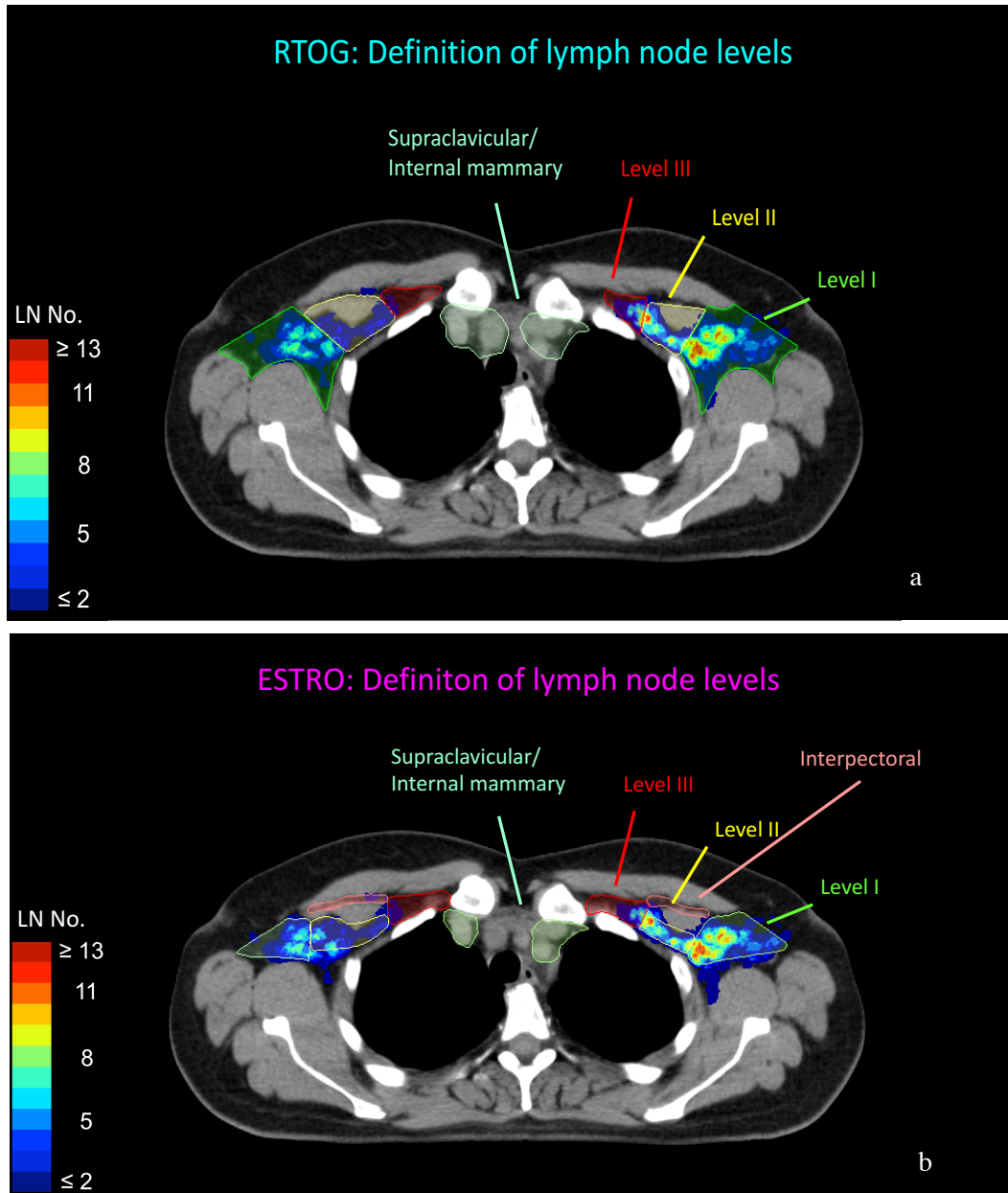


Abbildung 14 Konturierung der Grenzen der verschiedenen Atlanten: Nach den Beschreibungen und Empfehlungen der RTOG (a) und ESTRO (b) wurden die verschiedenen Regionen der Lymphabflusswege des Mammakarzinom auf dem erstellten farbkodierten Atlas konturiert

V Ergebnisse

1. Deskriptive Beschreibung des Patientenkollektivs

Bei den 235 Patienten ließen sich 601 FDG/PET-CT positive und somit pathologische Lymphknoten detektieren und manuell konturieren. 21 dieser Lymphknoten wiesen ein Volumen von mehr als 20 cm³ auf und wurden aus den Analysen ausgeschlossen. Die verbleibenden 580 Lymphknoten befanden sich im axillären und supraclaviculären Bereich sowie im Abflussgebiet der A. mammaria interna.

Die Patienten waren im Durchschnitt 61,37 Jahre alt und vorwiegend weiblich mit 97,4 % (229 Patientinnen) (Tabelle 6).

<i>Patientenmerkmale</i>	
weibliche Patienten (n)	229 (97,4 %)
männliche Patienten (n)	6 (2,6 %)
Patienten gesamt (n)	235 (100 %)
mittleres Alter (Jahre ± SD)	61,37 ± 12,7
rechte Brust (n)	79 (33,6 %)
linke Brust (n)	105 (44,7 %)
beidseits (n)	20 (8,5 %)
unbekannt	31 (13,2 %)

Tabelle 6 Anzahl, Geschlecht und Durchschnittsalter des Patientenkollektivs sowie Lokalisation des Tumors in der Mamma

Die Lokalisation des Primärtumors konnte bei insgesamt 204 Patienten (86,8 %) aus den vorliegenden Befunden ermittelt werden, bei den übrigen 31 Patienten fehlt diesbezüglich die Dokumentation. Bei 33,6 % (79 Patienten) der 204 Patienten befand sich der Primärtumor auf der rechten Seite, 44,7 % (105 Patienten) hatten einen linksseitig positiven primären Karzinombefund und 8,5 % (20 Patienten) wiesen beidseits ein Mammakarzinom auf, wobei die Erstdiagnosen der bilateralen Neoplasien auch zum Teil in zeitlichem Abstand erfolgt waren (Tabelle 6).

Die Einteilung der Patienten erfolgte je nachdem, ob es sich zum Zeitpunkt der FDG/PET-CT Aufnahme um einen Tumor bei Erstmanifestation oder in der Rezidivsituation handelte sowie nach dem Metastasierungsmuster: metastasiert versus nicht metastasiert. Die Fernmetastasierung M1 ist in dieser Arbeit definiert als Metastasen im Bereich der Lunge (PUL), der Leber (HEP), der Knochen (OSS) und des Gehirns (BRA). Andere Metastasen wie beispielsweise in kontralateralen regionären Lymphknoten bzw. in der Haut (SKIN) oder den Nebennieren (ADR) wurden hierbei nicht miteinbezogen.

Bei insgesamt 63 der 235 Patienten handelte es sich um einen Tumor in Erstmanifestation auf, davon 42 ohne jegliche Fernmetastasierung und entsprechend 21 mit nachweislichen Fernmetastasen. Folglich befanden sich 172 Patienten in einer Rezidivsituation des Mammakarzinoms, von denen 64 Patienten keinerlei Fernmetastasierung vorweisen konnten und die übrigen 108 Patienten im Rezidiv fernmetastasiert waren (Tabelle 7).

	M0	M1	Gesamt
Erstmanifestation	42	21	63
Rezidiv	64	108	172
Gesamt	106	129	235

Tabelle 7 Einteilung des Patientenkollektivs in vier Gruppen je nach Tumorart und Fernmetastasierung

1.1 Fernmetastasierung

Je nach Tumorart (primäre Tumormanifestation oder Rezidiv) unterschied sich auch das Muster der Fernmetastasierung der Patienten (Tabelle 8):

	PUL	HEP	BRA	OSS	gesamt
Erst- manifestation	7	5	0	18	30
	11,7 %	12,8 %	0,0 %	19,8 %	
	3,7 %	2,6 %	0,0 %	9,4 %	15,7 %
Rezidiv	53	34	1	73	161
	88,3 %	87,2 %	100,0 %	80,2 %	
	27,8 %	17,8 %	0,5 %	38,2 %	84,3 %
Gesamtsumme	60	39	1	91	191
	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	
	31,4 %	20,4 %	0,5 %	47,7 %	100,0 %

Tabelle 8 Anzahl und Verteilung der Fernmetastasen: Je nach Tumorart (Erstmanifestation und Rezidiv) werden die dabei verzeichneten Fernmetastasen in der Lunge (PUL), der Leber (HEP), dem Gehirn (BRA) und den Knochen (OSS) aufgelistet. Die Prozentzahlen in den grauen Feldern zeigen den Anteil der Metastasen in Bezug zur Gesamtsumme an.

Es wurden insgesamt 191 Fernmetastasen im gesamten Patientenkollektiv dokumentiert. Knapp die Hälfte (47,7 %) dieser Fernmetastasen wurden in den Knochen diagnostiziert, in etwa einem Drittel (31,4 %) war die Lunge betroffen. 80,2 % der ossären Metastasen und 88,3 % der pulmonalen Metastasen wurden in der Gruppe der Rezidivpatienten gefunden. Die Patienten in der Rezidivsituation zeigten mit 84,3 % der 191 insgesamt detektierten Fernmetastasen deutlich mehr maligne Absiedelungen in anderen Bereichen des Körpers als Patienten mit einer primären Tumormanifestation (15,7 %) (Tabelle 8).

	M1 (eine Lokalisation)	M1 (mehrere Lokalisationen)	gesamt M1
Erst- manifestation	13	8	21
	17,1 %	15,1 %	
	10,8 %	6,2 %	17,1 %
Rezidiv	63	45	108
	82,9 %	84,9 %	
	48,1 %	34,9 %	82,9 %
gesamt	76	53	129
	100,0 %	100,0 %	
	58,9 %	41,1 %	100,0 %

Tabelle 9 Darstellung der Menge der Fernmetastasierung: Die untersuchten Patienten wiesen an nur einer oder an mehreren Lokalisationen Fernmetastasen auf. Dies wurde je nach Tumorart (Erstmanifestation oder Rezidiv) ausgewertet.

In der Menge und Lokalisation der Fernmetastasen zeigten Patienten im Rezidiv ein wesentlich ausgeprägteres Fernmetastisierungsmuster. Von den insgesamt 129 metastasierten Patienten (Erstmanifestation und Rezidiv) hatten 53 (41,1%) an mehreren Lokalisationen Fernmetastasen. Davon stammen 45 aus der Gruppe der Rezidivierten und 8 aus der Gruppe mit Erstmanifestation. Auch bei den 76 Fällen mit Metastasen an einem Ort befand sich die Mehrheit der Patienten (82,9 %, also 63 Patienten) in der Rezidivsituation und nur 13 (17,1 %) Patienten wiesen bei Erstdiagnose Fernmetastasen an einem Ort auf. Insgesamt war also eine Fernmetastasierung an nur einer Lokalisation häufiger und betraf vor allem die Patienten in der Rezidivphase (Tabelle 9, Diagramm 1).

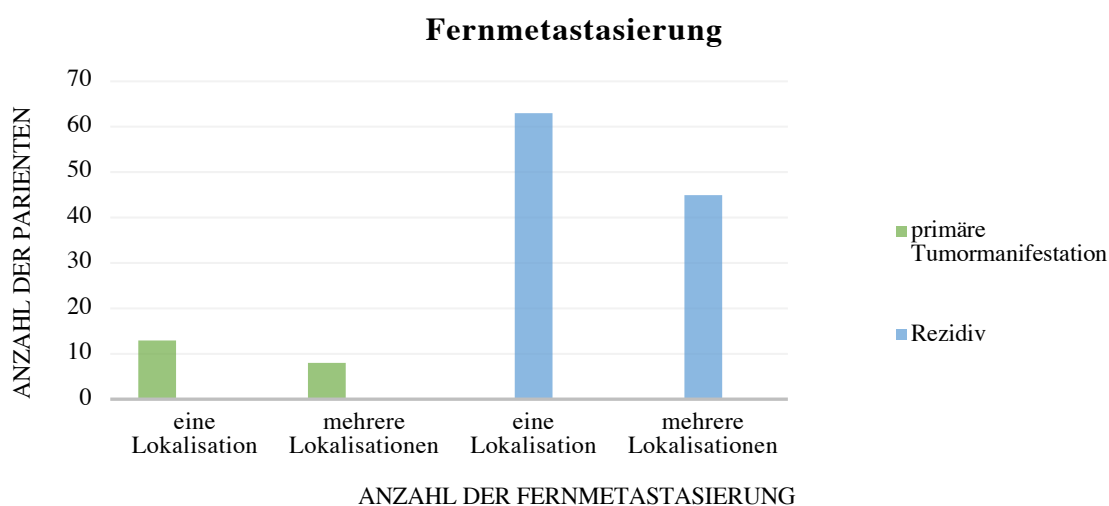


Diagramm 1 Fernmetastasierung an einer oder mehreren Lokalisationen: Die Ergebnisse aus der Tabelle 10 sind hier graphisch dargestellt.

2. Deskriptive Beschreibung der Lymphknoten

Insgesamt wurden 580 Lymphknoten ausgewertet und gemäß ihren Eigenschaften und Lokalisation in Bezug auf gängige Atlanten (siehe Abschnitt 4 – theoretische Grundlagen) in der Strahlentherapie beim Mammakarzinom analysiert. Dabei befanden sich 316 Lymphknoten im Level I, 57 im Level II und 58 wurden dem Level III zugeordnet. 80 Lymphknoten können dem Level IV zugeordnet werden, 55 im Abflussgebiet der Mammaria interna und 14 in anderen nicht näher definierten Bereichen. Das bedeutet, dass diese 14 Lymphknoten den lokoregionären Lymphabflusswegen der Mamma zugeordnet werden konnten, aber außerhalb der vorgegebenen Grenzen der verwendeten Atlanten lagen und somit keiner Lymphknotenregion eindeutig zugeordnet werden konnten (Tabelle 11).

Betrachtet man die Verteilung der Lymphknoten auf die Körperseiten in Tabelle 10, so erkennt man, dass sich mit 59,1 % deutlich mehr Lymphknoten auf der linken Seite als auf der rechten Seite (40,9 %) befanden. Dies liegt nahe, da auch mehr Primärtumore linksseitig zu finden waren.

Seite	Häufigkeit
rechts	237 40,9 %
links	343 59,1 %
gesamt	580 100,0 %

Tabelle 10 Verteilung der Lymphknotenmetastasen nach Körperseite und die prozentuale Verteilung

LKR	PT M0	PT M1	Rezidiv M0	Rezidiv M1	Total
Level I	76 (71,0 %)	43 (68,3 %)	59 (42,8 %)	138 (50,7 %)	316 (54,5 %)
Level II	11 (10,3 %)	4 (6,3 %)	17 (12,3 %)	25 (9,2 %)	57 (9,8 %)
Level III	11 (10,3 %)	5 (7,9 %)	23 (16,7 %)	19 (7,0 %)	58 (10,0 %)
SCLN	4 (3,7 %)	5 (7,9 %)	18 (13,0 %)	53 (19,5 %)	80 (13,8 %)
IMN	4 (3,7 %)	6 (9,5 %)	13 (9,4 %)	32 (11,8 %)	55 (9,5 %)
intramammär/ keine	1 (0,9 %)	0	8 (5,8 %)	5 (1,8 %)	14 (2,4 %)
gesamt	107	63	138	272	580

Tabelle 11 Verteilung der Lymphknoten: Gemäß der vier Hauptgruppen und der Regionen wurden die Anzahl der detektierten Lymphknoten jeweils aufgelistet und die prozentuale Verteilung hinzugefügt. LKR = Lymphknotenregion, PT = primäre Tumormanifestation

V. Ergebnisse

Tabelle 11 zeigt, dass die Anzahl der FDG/PET- CT positiven Lymphknoten zwischen den Gruppen deutlich variierte. So wurden die meisten Lymphknoten mit 46,9 % (n = 272) bei Patienten im Rezidiv mit Fernmetastasen detektiert und 23,8 % (n = 138) der insgesamt 580 Lymphknoten fielen auf die Patienten mit einem Rezidiv ohne Fernmetastasen. Insgesamt wurden bei den Patienten mit Tumorerstmanifestation ohne jegliche Fernmetastasierung deutlich mehr Lymphknoten – insgesamt 107 (18,4 %) – entdeckt, als bei jenen mit Fernmetastasen (n = 63; 10,9 %).

Durchschnittlich betrug der Durchmesser der FDG/PET – CT positiven Lymphknoten 13,2 mm, wobei der kleinste detektierte Lymphknoten 2,9 mm groß war und der größte mit 43,8 mm gemessen wurde (Tabelle 12). Im Durchschnitt ergaben sich ähnliche Werte für die mittleren Durchmesser der Lymphnoten in den verschiedenen Levels, wobei das Level II mit 14,9 mm Durchschnittsdurchmesser die größten Lymphknoten aufwies, gefolgt vom Level I mit 13,9 mm, dem Level III mit 12,5 mm und dem Level IV, der Mammaria interna-Lymphknoten und dem Rest mit jeweils 11,1 mm, 11,3 mm und 11,5 mm mittlerem Durchmesser.

Lokalisation	n	Durchmesser	Volumen
		Mittelwert (mm) ± SD	Mittelwert (cm ³) ± SD
Level I	316	13,89 ± 6,84	1,97 ± 2,73
Level II	57	14,86 ± 8,30	1,74 ± 2,93
Level III	58	12,50 ± 8,21	1,77 ± 3,34
SCLN	80	11,14 ± 4,68	1,01 ± 1,14
IMN	55	11,30 ± 6,35	1,37 ± 2,38
intramammär/ keine	14	11,50 ± 5,69	0,83 ± 1,02
Insgesamt	580	13,17 ± 6,92	1,71 ± 2,61
	Minimum	2,90	0,10
	Maximum	43,80	20,90

Tabelle 12 Informationen zum Durchmesser und Volumen der detektierten Lymphknoten inklusive Minimum und Maximum der Gesamtmenge aller Lymphknoten

Die Volumina der Lymphknoten in den einzelnen Regionen wurden ebenfalls gemessen und daraus ein Mittelwert mit Standardabweichung ermittelt. Die mittleren Volumina unterscheiden sich nicht sehr stark: mit 1,9 cm³ führten die Lymphknoten im Level I das Feld an, gefolgt von Level II und III mit 1,7 cm³ bzw. 1,8 cm³. Level IV, die Lymphknoten des A. mammaria interna Stromgebietes und die übrigen Lymphknoten, welche keiner Region zugeordnet werden konnten, wiesen Lymphknoten um etwa 1 cm³ auf (Tabelle 12).

Das mittlere Volumen der eingezeichneten Lymphknoten insgesamt wird ebenfalls in Tabelle 12 angeführt und zeigt, dass es im Durchschnitt 1,7 cm³ betrug, wobei sie sich in der Spannweite von minimal 0,1 cm³ und maximal 20,9 cm³ befanden.

Vergleichsweise größer sind die Unterschiede in Durchmesser und Volumen, wenn man die einzelnen Patientengruppen in Tabelle 13 betrachtet: Den größten mittleren Durchmesser sowie Volumen haben die Lymphknoten der Patienten bei Erstmanifestation und ohne Fernmetastasierung (d = 15,1 mm; V = 2,4 cm³), gefolgt von jenen bei erstmaligem Tumoraufreten und zusätzlicher Fernmetastasierung (d = 13,5 mm; V = 2,1 cm³).

In der Rezidivsituation waren die Lymphknoten im Durchschnitt kleiner und es ließen sich innerhalb dieser Gruppe zwischen M0 und M1 Patienten nicht so deutliche Unterschiede erkennen: M0 Patienten mit d = 12,9 mm; V = 1,3 cm³ im Durchschnitt bzw. M1 Patienten mit d = 12,5 mm; V = 1,5 cm³.

		n	Durchmesser Mittelwert (mm) ± SD	Volumen Mittelwert (cm³) ± SD
PT	M0	107	15,10 ± 8,46	2,44 ± 3,30
	M1	63	13,47 ± 6,96	2,07 ± 2,92
Rezidiv	M0	138	12,93 ± 7,20	1,37 ± 2,12
	M1	272	12,47 ± 5,90	1,51 ± 2,41
Insgesamt		580	13,17 ± 6,92	1,71 ± 2,61

Tabelle 13 Informationen zum Durchmesser und Volumen der Lymphknoten aufgeschlüsselt nach den vier Gruppen im Mittelwert mit dazugehöriger Standardabweichung (SD); PT = primäre Tumormanifestation

V. Ergebnisse

Legt man nun den Fokus nun auf Patienten mit Fernmetastasierung in Leber (HEP), Lunge (PUL), Gehirn(BRA) und Knochen (OSS) und schlüsselt sie gemäß der Lokalisation der Fernmetastasierung auf, so kann man folgende Erkenntnisse in Tabelle 14 gewinnen:

Gruppe PUL	n	Durchmesser (mm) ± SD	Volumen (cm³) ± SD
PT M1	25	14,49 ± 7,41	1,93 ± 2,55
Rezidiv M1	121	12,08 ± 6,47	1,65 ± 2,95
Insgesamt	146	12,49 ± 6,68	1,70 ± 2,88
Gruppe BRA	n	Durchmesser (mm) ± SD	Volumen (cm³) ± SD
PT M1	6	11,23 ± 3,22	0,72 ± 0,48
Rezidiv M1	1	8,90	0,90
Insgesamt	7	10,90 ± 3,07	0,74 ± 0,44
Gruppe HEP	n	Durchmesser (mm) ± SD	Volumen (cm³) ± SD
PT M1	19	16,53 ± 7,91	2,38 ± 2,45
Rezidiv M1	84	13,33 ± 7,11	1,69 ± 2,96
Insgesamt	103	13,92 ± 7,33	1,82 ± 2,87
Gruppe OSS	n	Durchmesser (mm) ± SD	Volumen (cm³) ± SD
PT M1	43	13,57 ± 7,29	2,37 ± 3,41
Rezidiv M1	191	12,56 ± 5,80	1,52 ± 2,34
Insgesamt	242	12,74 ± 6,08	1,67 ± 2,58

Tabelle 14 Gruppe M1: Je nach Lokalisation der Fernmetastasen werden mittlere Durchmesser und Volumina der lokoregionären Lymphknotenmetastasen aufgelistet. (n) ist jeweils die Anzahl der pathologischen Lymphknoten der Patientengruppen; da Patienten zum Teil Metastasen in mehreren Organen aufweisen, werden die Lymphknoten bei allen jeweils befallenen Orten angeführt. PT = primäre Tumormanifestation

Die Tabelle 14 stellt die Verbindung zwischen der Größe der Lymphknoten einerseits und dem Ort der Fernmetastasierung andererseits her. Es wurde analysiert, ob es je nach Lage der Fernmetastasen Unterschiede bei den Volumina und Durchmessern der jeweiligen Lymphknoten gab. Wie bereits erwähnt, wiesen die Patienten mit Erstdiagnose die durchschnittlich größeren Lymphknoten als in der Rezidivsituation auf. Dies konnte auch für jede Gruppe von Fernmetastasen gezeigt werden und wird in der weiteren Ausführung nicht mehr explizit erwähnt.

Die insgesamt größten lokoregionären Lymphknoten besaßen Patienten mit Fernmetastasen in der Leber (HEP), der Durchmesser betrug für Patienten mit Erstmanifestation im Durchschnitt 16,5 mm und für jene im Rezidiv 13,3 mm, das Volumen betrug 2,4 cm³ bzw. 1,7 cm³.

An zweiter Stelle bezüglich Durchmesser und Volumen standen die Patienten mit Metastasen in der Lunge (PUL): Lymphknoten von Erstdiagnosepatienten hatten einen durchschnittlichen Durchmesser von 14,5 mm, jene im Rezidiv 12,1 mm, das Volumen betrug jeweils 1,9cm³ bzw. 1,7 cm³

Insgesamt hatten sehr wenige Patienten zum Zeitpunkt der FDG/PET – CT Aufnahme nachgewiesene Metastasen im Gehirn (BRA). Traf dies zu, so hatten Patienten mit Erstdiagnose im Durchschnitt einen Lymphknotendurchmesser von 11,3 mm und jene im Rezidiv 8,9 mm, das Volumen umfasste 0,7 cm³ bzw. 0,9 cm³.

Bei Patienten mit Knochenmetastasen (OSS) ergab sich, dass Lymphknoten in der Gruppe mit Patienten bei Erstmanifestation einen durchschnittlichen Durchmesser von 13,6 mm hatten, jene im Rezidiv 12,6 mm und ein durchschnittliches Volumen von 2,4 cm³ bzw. 1,5 cm³ errechnet wurde.

3. Qualitative Evaluation des Atlas - ESTRO und RTOG

3.1 Analyse der einzelnen Lymphknotenregionen und deren Abdeckung durch die CTV's der ESTRO und RTOG Atlanten

Mithilfe der Daten der Tabelle 11 wird im Folgenden die Lage der detektierten Lymphknoten in Bezug zu den Vorgaben und Empfehlungen der ESTRO und RTOG ausgewertet und zusammen mit dem von uns erstellten farbkodierten Atlas (Abbildung 15) interpretiert und evaluiert.

Die Abbildung 15 zeigt den im Zuge dieser wissenschaftlichen Arbeit erstellten farbkodierten Lymphknotenatlas. Es werden sogenannte „hot spots“ innerhalb der Drainagewege basierend auf der binären Maskierung dargestellt und somit die quantitative Abstufung der Häufigkeit in der Lokalisation der Lymphknoten farblich wiedergegeben. In diesen rot dargestellten „hot spots“ befinden sich die meisten Lymphknoten (≥ 13).

In Level I umfasste die Zone der „hot spots“ ein Feld dorsolateral des M. pectoralis minor und 1-3 cm unterhalb der V. subclavia. Auch die Lymphknoten der Level II, III und IV lagen häufig nah der V. subclavia an. Rot gefärbte „hot spot“ Areale befinden sich dabei vor allem in den axillären Levels, welche insgesamt die am häufigsten befallenen Regionen darstellen.

Passend zu unseren Ergebnissen befinden sich in unserem Kollektiv mehr Lymphknoten linksseitig, was auch in der graphischen Darstellung ersichtlich ist.

Farbkodierter Atlas der FDG-PET/CT positiven Lymphknotenmetastasen

Number of detected lymph nodes (LN No.) in each area

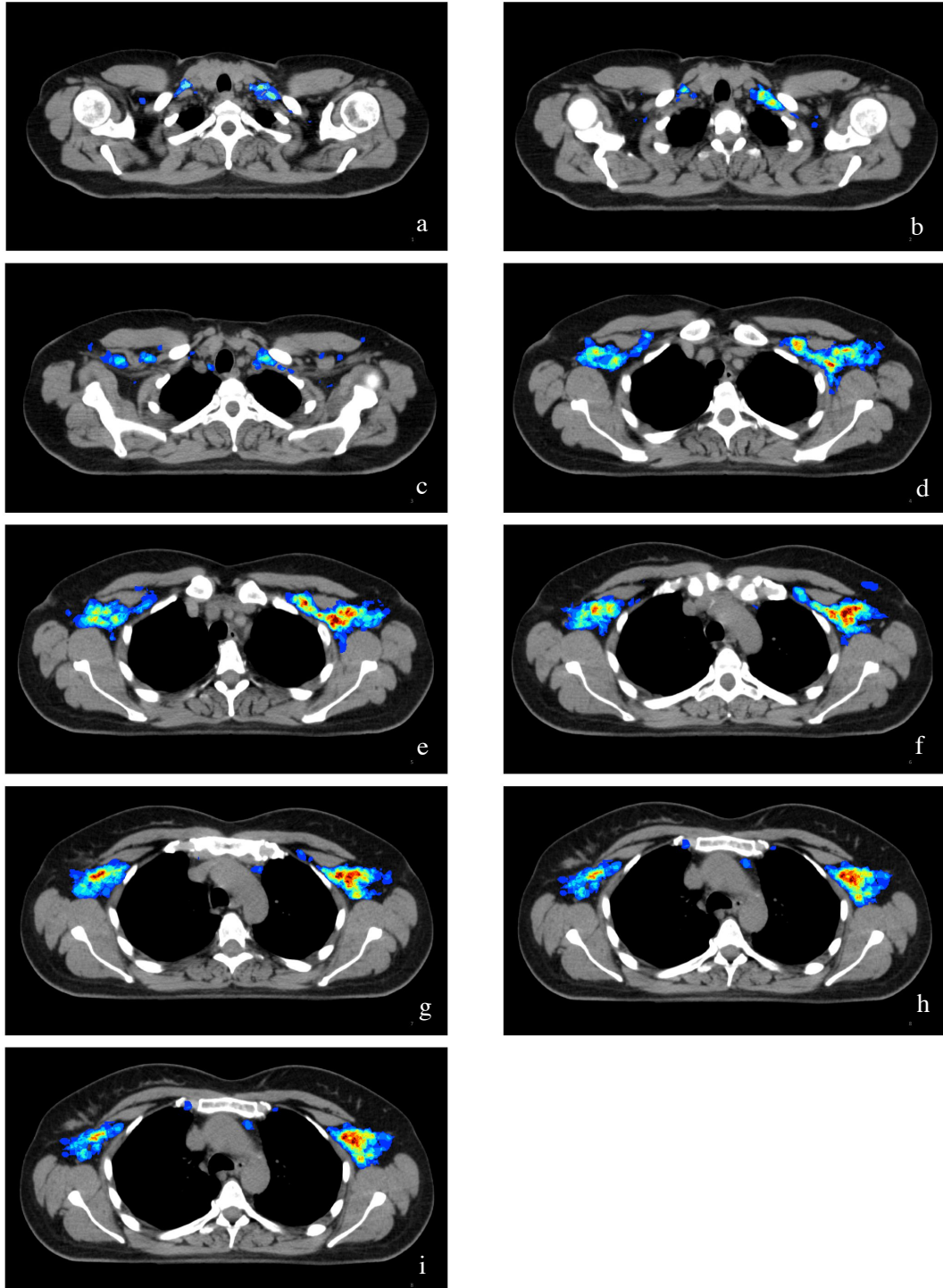
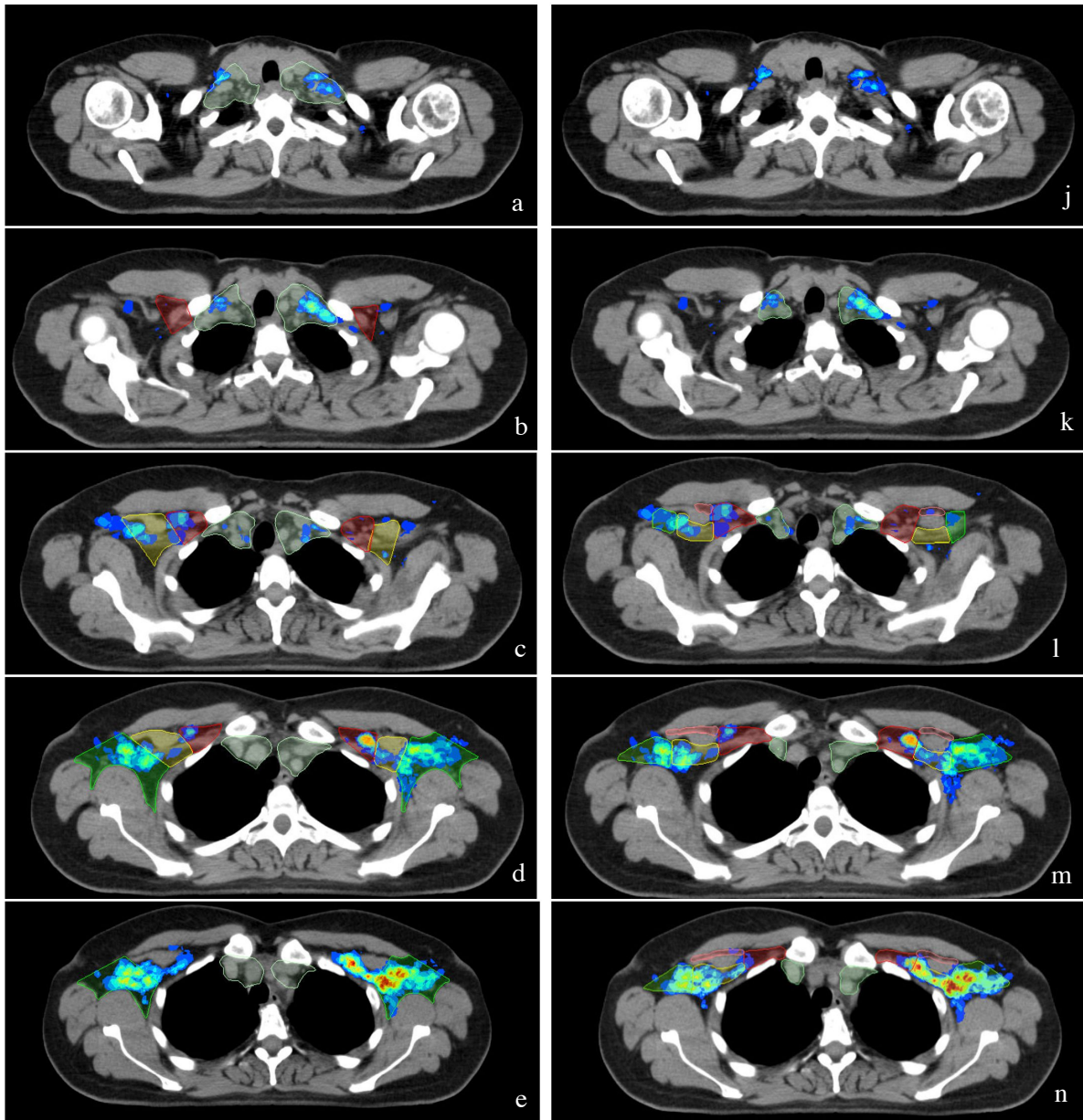
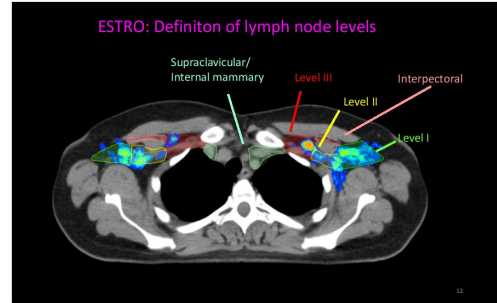
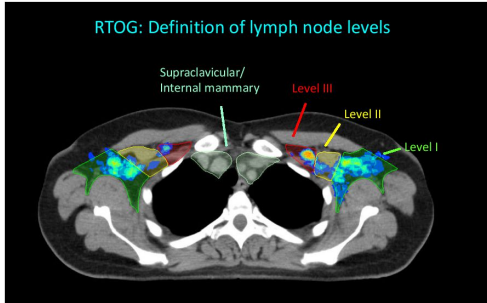
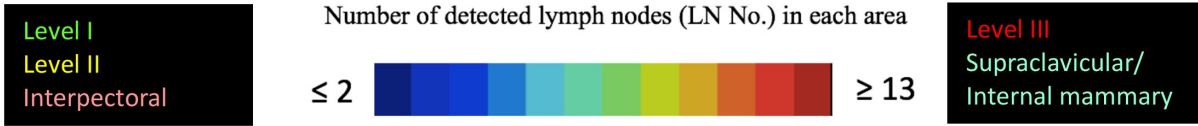


Abbildung 15 Farbkodierter Atlas der positiven Lymphknotenmetastasen: Aus allen 580 FDG/PET-CT positiven Lymphknotenmetastasen wurde ein farbkodierter Atlas erstellt. Abbildungen 15a-i zeigen axiale CT – Schnittbilder aus diesem Atlas, die „hot spots“ sind farblich kodiert darstellt. Die farbliche Abstufung wird am Balken oberhalb der Schnittbilder veranschaulicht. Die rot gefärbten Areale stellen die Gebiete mit den meisten Lymphknoten an einer Stelle dar.

Farbkodierter Atlas - Vergleich RTOG vs. ESTRO



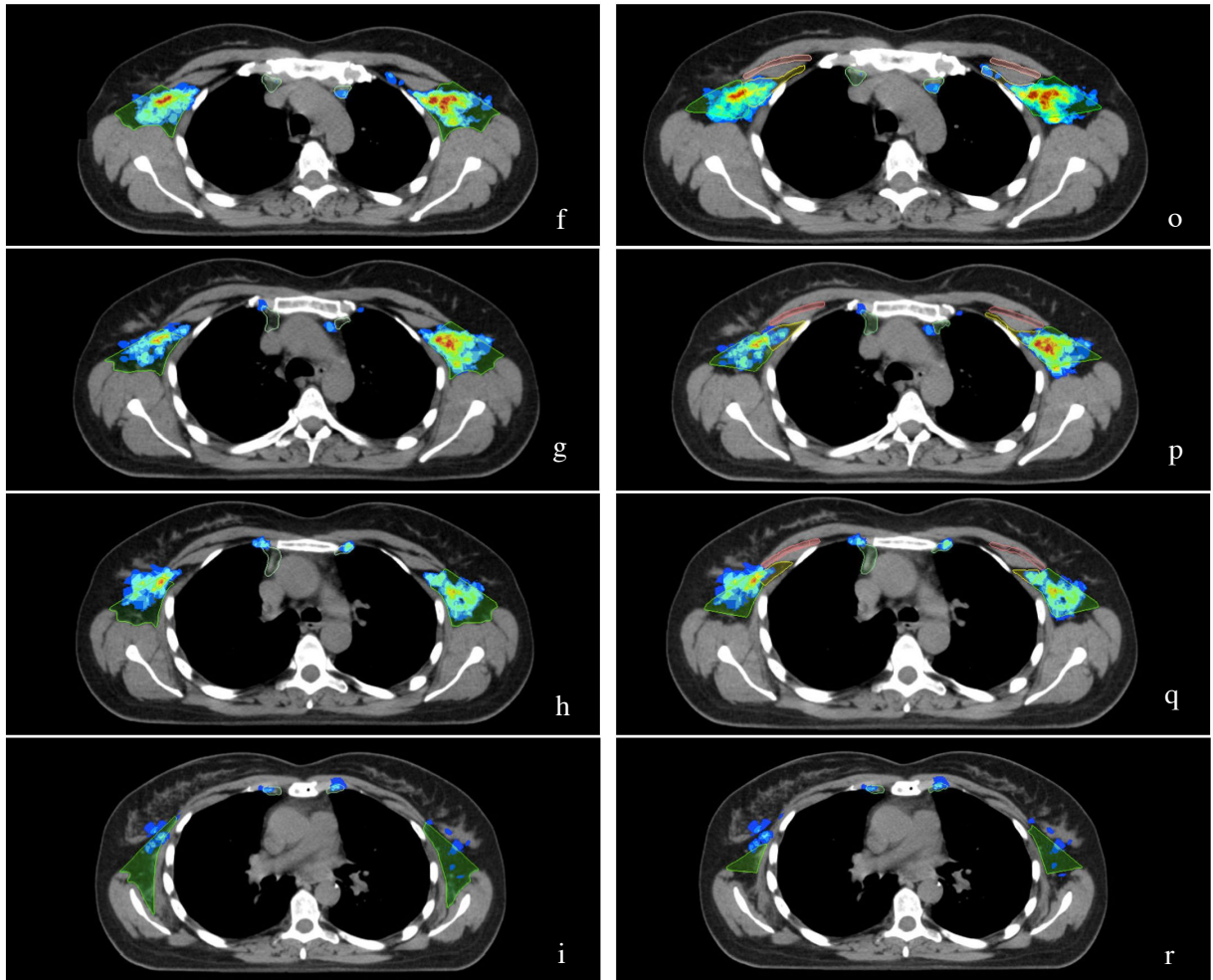


Abbildung 16 Konturierung nach den RTOG (16a-i) und ESTRO (16j-r) Leitlinien: Farbcodierter Atlas der positiven Lymphknotenmetastasen aus allen 580 FDG/PET-CT positiven Lymphknotenmetastasen mit links den vorgegebenen Levels der RTOG und vergleichend dazu rechts die Grenzen der ESTRO konturiert nach den offiziellen Vorgaben der jeweiligen Gesellschaft.

Abbildung 16 stellt unseren farbkodierten Atlas dar, der die CTV's der ESTRO bzw. der RTOG enthält und so im direkten Vergleich die Unterscheidung bezüglich der Lymphknotenabdeckung ermöglicht und graphisch darstellt.

LKR	N	ESTRO- guideline				RTOG- guideline			
		OL %	außerhalb	teilweise innerhalb	innerhalb	OL %	außerhalb	teilweise innerhalb	innerhalb
Level I	316	63,7 ± 37,8	52 (16,5 %)	154 (48,7 %)	110 (34,8 %)	72,3 ± 35,1	37 (11,7 %)	139 (44,0 %)	140 (44,3 %)
Level II	57	70,9 ± 35,5	8 (14,0 %)	34 (59,6 %)	15 (26,3 %)	29,0 ± 28,6	18 (31,6 %)	37 (64,9 %)	2 (3,5 %)
Level III	58	60,9 ± 36,6	9 (15,5 %)	36 (62,1 %)	13 (22,4 %)	49,9 ± 36,6	11 (19,0 %)	34 (58,6 %)	13 (22,4 %)
SCLN	80	35,6 ± 36,3	25 (31,3 %)	50 (62,5 %)	5 (6,3 %)	71,4 ± 36,3	10 (12,5 %)	41 (51,2 %)	29 (36,3 %)
IMN	55	38,5 ± 34,1	16 (29,1 %)	37 (67,3 %)	2 (3,6 %)	41,4 ± 32,0	11 (20,0 %)	42 (76,4 %)	2 (3,6 %)
gesamt *	580	56,4 ± 39,1	123 (21,2 %)	312 (53,8 %)	145 (25,0 %)	61,2 ± 39,7	99 (17,1 %)	293 (50,5 %)	188 (32,6 %)

Tabelle 15 Absolute und relative Anzahl ALLER Lymphknoten: innerhalb (OL > 95 %), zum Teil innerhalb (OL 5-95 %) und außerhalb (OL < 5 %) der definierten Levels; LKR = Lymphknotenregion; *14 Lymphknoten konnten keinem Level zugeordnet werden

21,2 % der konturierten Lymphknoten lagen außerhalb der durch die ESTRO vorgegebenen Grenzen der einzelnen Regionen, im Vergleich dazu befanden sich 17,1 % außerhalb der Grenzen des RTOG Atlas. Daraus ergibt sich ein durchschnittlich durch RTOG und ESTRO abgedecktes Lymphknotenvolumen (OL%) von $61,2 \pm 39,7$ % bzw. $56,4 \pm 39,1$ % ($p < 0,001$). Die Tabelle 15 fasst noch einmal die Lokalisation der Lymphknoten in jedem Level bezüglich der jeweiligen Grenzen und getrennt nach Guidelines zusammen.

Das Level I wurde von beiden Atlanten in etwa gleichermaßen abgedeckt, mit einem prozentual enthaltenen Volumen (OL %) von 63,7 % (ESTRO) bzw. 72,3 % (RTOG) (Tabelle 15).

Evaluiert man die Lage der farbkodierten Lymphknoten im Bereich des Level I auf den Bildern in Abbildung 17 wird klar, dass an der anterolateralen Seite des Level I die empfohlenen CTV Grenzen von einigen Lymphknoten überschritten werden und diese somit nicht die geplante Dosis erhalten würden. Dies gilt sowohl für die Vorgaben der RTOG, als auch für jene der ESTRO. Dies spiegelt sich in der ähnlichen Abdeckung des Volumens (OL %) der insgesamt 316 Lymphknoten im Level I durch die beiden Atlanten wieder.

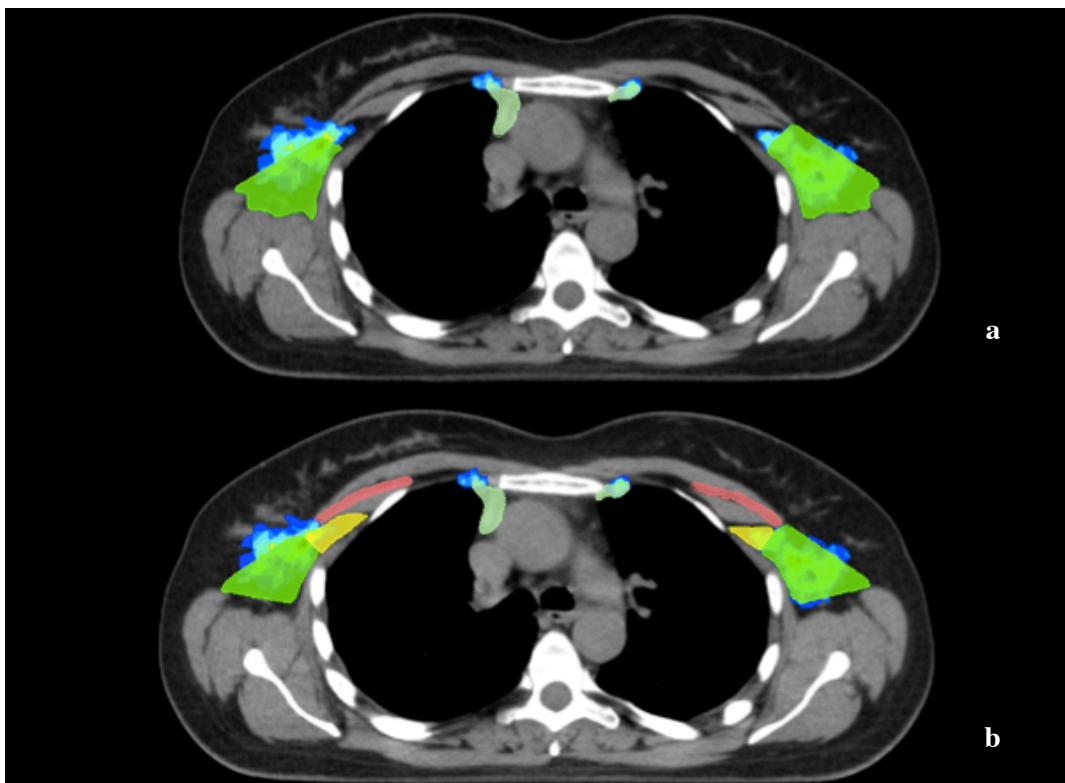


Abbildung 17 CTV Grenzen RTOG (a) versus ESTRO (b): Betrachtung des Level I (grün) und der Region um die A. mammaria interna (INM) in türkis; weitere abgebildete Levels: gelb = Level II, rosa = interpectorale Lymphknotenregion

Größere Unterschiede konnten im Level II gefunden werden. Von den insgesamt 57 detektierten Lymphknoten im Level II deckte die ESTRO durchschnittlich 70,9 % des Volumens aller Lymphknoten ab, 14,0 % (acht Lymphknoten) befanden sich komplett außerhalb der ESTRO Grenzen. Der RTOG Atlas verzeichnete lediglich 29,0 % Überschneidungen des Volumens im Durchschnitt, wobei aber viele (64,9 %) Lymphknoten zumindest teilweise enthalten waren, nur zwei (3,5 %) total innerhalb der Grenzen waren und 18 (31,6 %) Lymphknoten außerhalb des CTV's entdeckt wurden.

Abbildung 18 zeigt den direkten Vergleich zwischen RTOG und ESTRO aus unserem Atlas und die durch den RTOG Atlas nicht abgedeckten Lymphknotenbereiche.

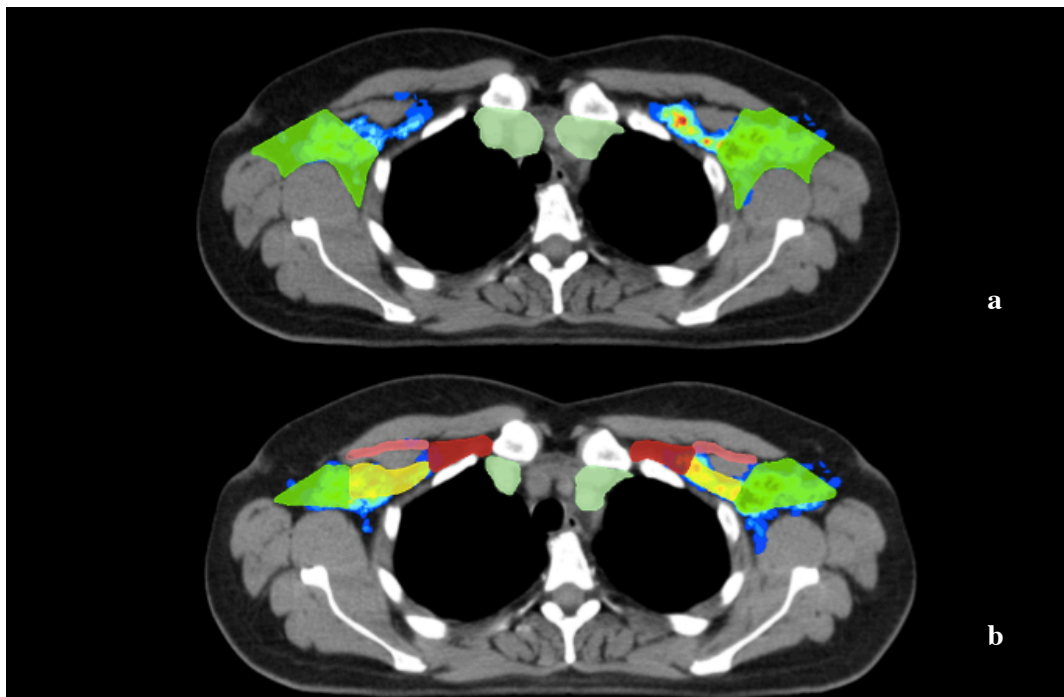


Abbildung 18 CTV Grenzen RTOG (a) versus ESTRO (b) - Betrachtung des Level II: Dargestellte Lymphknotenmetastasen im Level II werden auf dieser Höhe nicht vom RTOG-Atlas miteinbezogen, da das Level II in diesem Atlas weiter kranial bereits endet. Das Level II wird in der Abbildung in gelber Farbe dargestellt. Weitere dargestellte Levels: türkis = SCLN - Region, grün = Level I, rot = Level III, rosa = interpectorale Lymphknotenregion

58 Lymphknoten ergaben sich für das Level III. Hier waren sich ESTRO und RTOG wiederum ziemlich einig und erfassten beide jeweils 13 Lymphknoten (22,4 %) komplett im Zielvolumen, das Lymphknotenvolumen insgesamt wurde zu 60,9 % von der ESTRO Empfehlung und 49,9 % von jener der RTOG impliziert (Tabelle 15).

In der supraclaviculären Region (SCLN; auch: Level IV) fanden sich die größten Unterschiede bei der Abdeckung der konturierten Lymphknoten - dabei wurden durch die Grenzen der RTOG $71,4 \pm 36,3$ % der Lymphknoten eingefasst, durch jene der ESTRO lediglich $35,6 \pm 36,3$ % (Tabelle 15).

Hier zeigen die Atlanten auch die größten Unterschiede in der Wahl der CTV Grenzen, was in Abbildung 19 gezeigt wird:

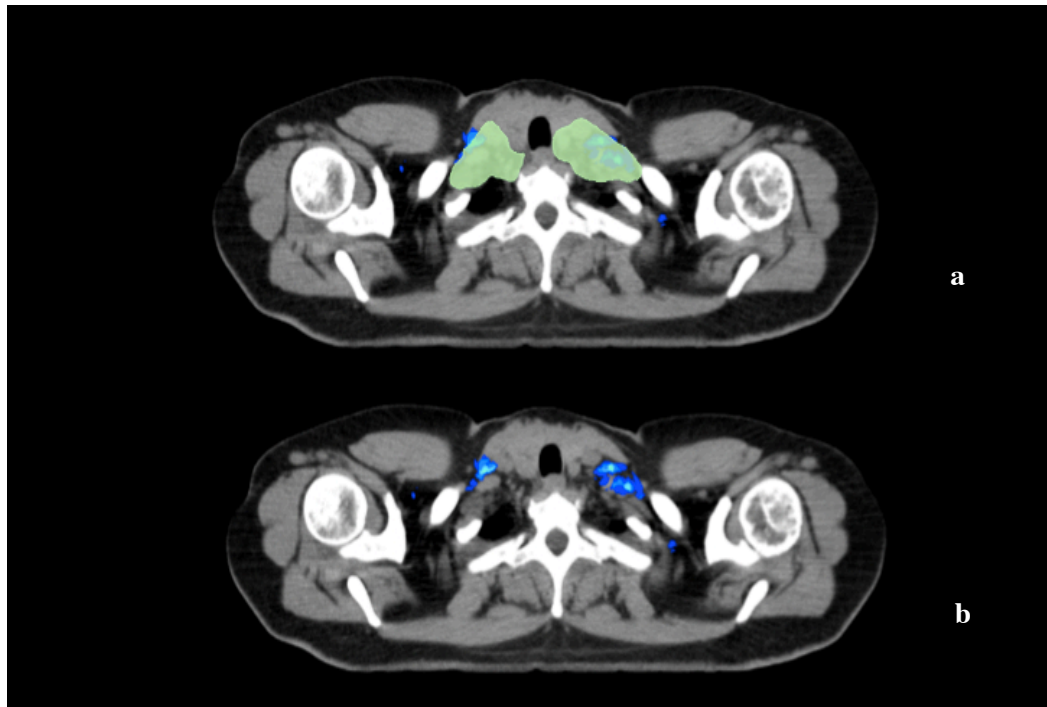


Abbildung 19 Fossa supraclavicularis (Auszug aus der Abbildung 16): Vergleich RTOG (a) und der ESTRO (b). Kraniale Grenzen der ESTRO wurden weiter kaudal gezogen die hier dargestellten Lymphknotenmetastasen sind nicht ins Zielvolumen miteingeschlossen. türkis = SCLN – Region

In der Mammaria interna – Region (IMN) zeigen beide Atlanten vergleichbare Ergebnisse, denn auch diese Region wird in den beiden Atlanten sehr ähnlich angegeben: 55 Lymphknoten wurden in dieser Region detektiert, davon wurden 38,5 % bzw. 41,4 % des Lymphknotenvolumens von der ESTRO bzw. der RTOG miteingeschlossen. Tabelle 15 zeigt, dass beide Atlanten nur 2 der 55 Lymphknoten vollständig erfassen konnten, 16 waren bei der ESTRO ganz außerhalb, 11 bei der RTOG. Der Rest wurde zumindest teilweise von den vorgeschlagenen CTV's erfasst. Die Mängel in der Konturierung lagen in diesem Bereich vor allem an der lateralen Grenze des Gebiets um die A. mammaria interna (Abbildung 16).

3.2 Vergleich von Patienten bei erstmaliger Tumorerstmanifestation mit jenen im Rezidiv und Analyse der Ergebnisse nach den vier verschiedenen Gruppen und deren Abdeckung durch die Vorgaben der ESTRO und RTOG

Farbkodierter Atlas - Vergleich Primärtumor versus Rezidiv (RTOG)

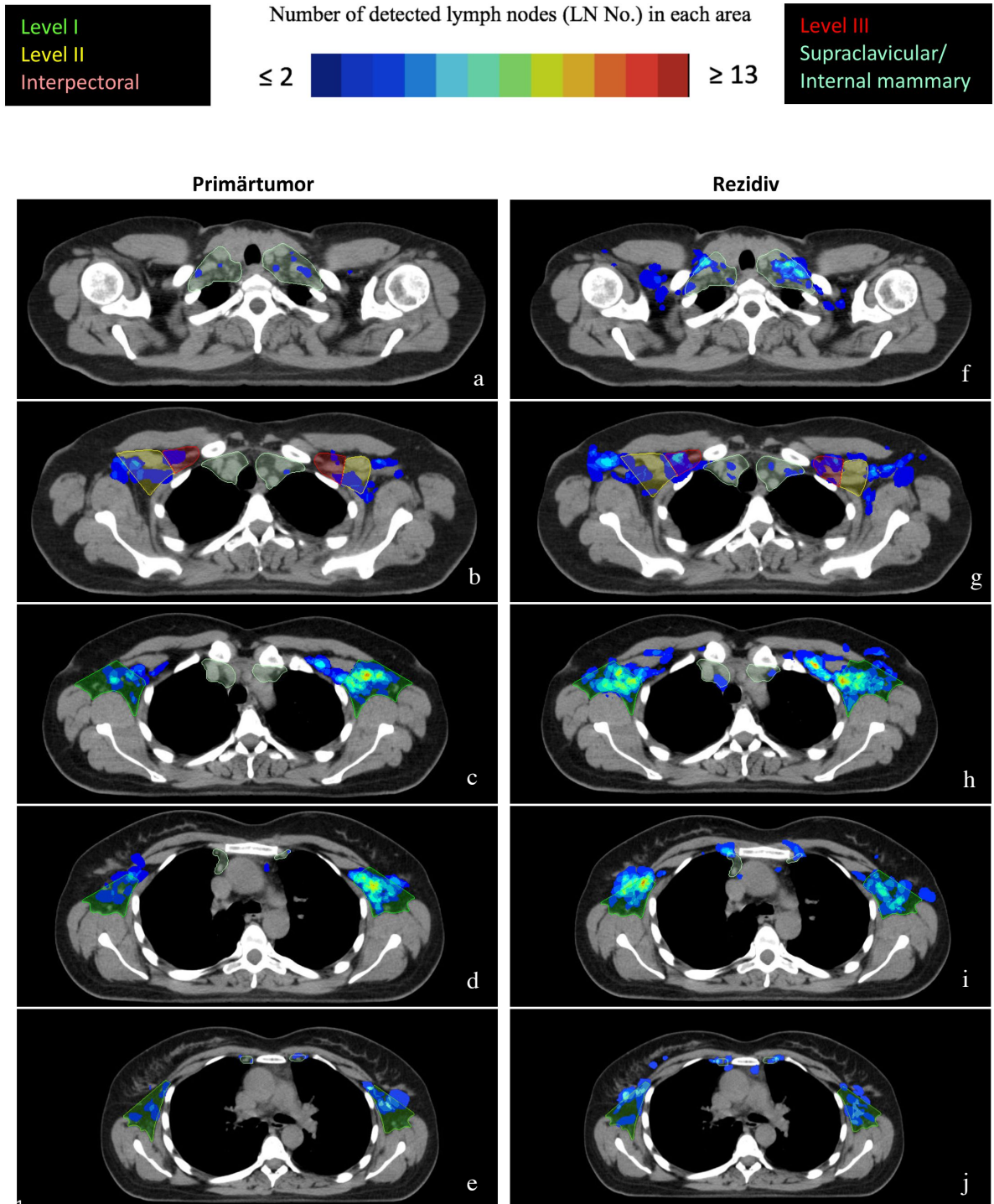


Abbildung 20 Farbkodierter Atlas – Tumor bei Erstmanifestation (20a-e) vs. Rezidiv (20f-j): Hier werden die Patientengruppe mit einer erstmaligen Tumormanifestation (hier: „Primärtumor“) mit jener in der Rezidivsituation verglichen. Die Levelgrenzen sind hier nach den Angaben im Atlas der RTOG eingezeichnet.

Erstdiagnose eines Mammakarzinoms (Patientenanzahl: 63)									
LKR	n	ESTRO - guideline				RTOG - guideline			
		OL %	außerhalb	teilweise innerh.	innerhalb	OL %	außerhalb	teilweise innerh.	innerhalb
Level I	119 70 %	72,2 ± 35,7	15 (12,6 %)	53 (44,5 %)	51 (42,9 %)	78,1 ± 32,4	9 (7,6 %)	46 (38,7 %)	64 (53,8 %)
Level II	15 8,8 %	80,4 ± 31,7	1 (6,7 %)	8 (53,3 %)	6 (40,0 %)	34,1 ± 34,1	4 (26,7 %)	9 (60,0 %)	2 (13,3 %)
Level III	16 9,4 %	67,6 ± 34,7	1 (6,3 %)	11 (68,8 %)	4 (25,0 %)	57,3 ± 33,7	0 (0 %)	11 (68,8 %)	5 (31,5 %)
SCLN	9 5,3 %	35,7 ± 38,7	2 (22,2 %)	6 (66,7 %)	1 (11,1 %)	68,7 ± 36,0	1 (11,1 %)	5 (55,6 %)	3 (33,3 %)
IMN	10 5,9 %	54,4 ± 32,5	1 (10,0 %)	8 (80,0 %)	1 (10,0 %)	55,4 ± 31,4	1 (10,0 %)	8 (80,0 %)	1 (10,0 %)
gesamt *	170	69,1 ± 36,3	21 (12,4 %)	86 (50,6 %)	63 (37,1 %)	69,8 ± 35,5	16 (9,4 %)	79 (46,5 %)	75 (44,1 %)

Tabelle 16 Ergebnisse bei den Patienten mit Erstdiagnose eines Mammakarzinoms: OL = overlap; also der prozentuale Anteil der Lymphknoten im jeweiligen Level, innerhalb (OL >95 %), teilweise enthalten (OL 5-95%), außerhalb (OL <5%) der definierten Levels; LKR = Lymphknotenregion * nicht gezeigt: 1 Patient, welcher keinem Level zugeordnet werden konnte

Mammakarzinom im Rezidiv (Patientenanzahl: 172)									
LKR	n	ESTRO- guideline				RTOG- guideline			
		OL %	außerhalb	teilweise innerh.	innerhalb	OL %	außerhalb	teilweise innerh.	innerhalb
Level I	197 48,0 %	58,6 ± 38,2	37 (18,8 %)	101 (51,3 %)	59 (29,9 %)	68,8 ± 36,6	28 (14,2 %)	93 (47,2 %)	76 (38,6 %)
Level II	42 10,2 %	67,5 ± 36,6	7 (16,7 %)	26 (61,9 %)	9 (21,4 %)	27,2 ± 26,6	14 (33,3 %)	28 (66,7 %)	0 (0,0 %)
Level III	42 10,2 %	58,3 ± 37,4	8 (19,0 %)	25 (59,5 %)	9 (21,4 %)	47,2 ± 37,3	11 (26,2 %)	23 (54,8 %)	8 (19,0 %)
SCLN	71 17,3 %	35,7 ± 36,3	23 (32,4 %)	44 (62,0 %)	4 (5,6 %)	71,7 ± 34,5	9 (12,9 %)	36 (50,7 %)	26 (36,6 %)
IMN	45 11 %	35,0 ± 33,8	15 (33,3 %)	29 (64,4 %)	1 (2,2 %)	38,4 ± 31,6	10 (22,2 %)	34 (75,6 %)	1 (2,2 %)
gesamt *	410	51,1 ± 39,1	102 (24,9 %)	226 (55,1 %)	82 (20,0 %)	57,6 ± 38,9	84 (20,5 %)	214 (52,2 %)	112 (27,3 %)

Tabelle 17 Ergebnisse bei den Patienten mit Rezidiv des Mammakarzinoms: OL = overlap; also der prozentuale Anteil der Lymphknoten im jeweiligen Level, innerhalb (OL >95 %), teilweise enthalten (OL 5-95 %), außerhalb (OL <5 %) der definierten Levels; LKR = Lymphknotenregion * nicht gezeigt: 13 Patienten, welche keinem Level zugeordnet werden konnten

Vergleicht man die Verteilungen der Lymphknoten bei Patienten mit Erstdiagnose eines Mammakarzinoms in Tabelle 16 mit jenen bei Patienten in der Rezidivsituation (Tabelle 17), so können deutliche Unterschiede in der mengenmäßigen Verteilung der Lymphknoten in Bezug auf die verschiedenen Levels ermittelt werden. Auch wenn sich in beiden Fällen die meisten Lymphknoten im Level I befanden, weisen die prozentualen Anteile große Unterschiede auf: Weniger als 50 % aller Lymphknoten in der Rezidivsituation lagen im Level I. Die übrigen 52 % verteilen sich mehr oder weniger gleichmäßig auf die übrigen Regionen (10,2 % je in Level II bzw. III und 11% in der mamma interna Region), verhältnismäßig häufig war die supraclaviculäre Region bei den Rezidivpatienten involviert mit 17,3 % aller Lymphknoten. Die 170 Lymphknoten bei den Patienten mit erstmaligem Mammakarzinom fanden sich deutlich vermehrt mit 70 % im Level I, die anderen Regionen waren in etwa zu ähnlichen Anteilen betroffen (Level II 8,8 %, Level III 9,4 %, supraclaviculär 5,3 %, mamma interna 5,9 %).

Vergleicht man die prozentualen Abdeckungen der Volumina der Lymphknoten bei Rezidivpatienten im Vergleich zu jenen mit einer Erstmanifestation des Mammakarzinoms, so lassen sich gewisse Unterschiede erkennen (Tabelle 16 und 17). Fast zwei Drittel des Volumens (69,1 %) der 170 Lymphknoten im primären Tumorstadium wurden von der ESTRO im Zielvolumen eingeschlossen, in der Rezidivsituation waren es die Hälfte (51,1 %). 37,1 % bzw. 20 % waren komplett innerhalb der Grenzen der ESTRO im Primärsituation bzw. im Rezidiv.

Die Unterschiede beim RTOG Atlas waren nicht so eindeutig. Mit 69,8 % Volumenabdeckung in der Patientengruppe mit erstmaliger Tumormanifestation lieferte der Atlas fast das gleiche Ergebnis wie die ESTRO. Bei den Lymphknoten im Rezidiv konnten die vorgeschlagenen CTV's des RTOG insgesamt mehr Volumen miteinschließen (57,6 %) als die ESTRO.

Betrachtet man die Daten der Lymphknoten bei Patienten mit Erstmanifestation in der Tabelle 16 genauer, so findet man für das Level I mit OL% von 72,2 % bzw. 78,1 % ähnliche Werte für die ESTRO bzw. die RTOG. Das Level II zeigt hingegen wieder große Unterschiede: Während die ESTRO das Lymphknotenvolumen in diesem Gebiet zu 80,4 % abdeckt, erreicht die RTOG nur 34,1 % in diesem Bereich. Es gilt anzumerken, dass 15 detektierte Lymphknoten keine große Menge darstellen und 60 % dieser zumindest teilweise im RTOG CTV enthalten sind.

Eine gegenteilige Situation findet man im Level IV bzw. supraclaviculären Level, wo nur 35,7 % des Volumens der insgesamt 9 Lymphknoten im Zielvolumen der ESTRO lag, 68,7 % waren es bei der RTOG. Beide Atlanten schlossen die meisten Lymphknoten der Region um die A. mamma interna nur teilweise in ihrem CTV ein (8 von 10 Lymphknoten) und lieferten somit in dieser Region die gleichen Ergebnisse.

Vergleicht man die Werte für die ESTRO und RTOG Vorgaben in Tabelle 17, welche die Gruppe der Patienten mit einem Rezidiv aufführt, so sind die Ergebnisse konkordant zu jenen in der Situation mit Erstdiagnose eines Mammakarzinoms. Hier wurde Level I mit 58,6 % bzw. 68,8 % von der ESTRO bzw. der RTOG erfasst, was eine etwas bessere Abdeckung des Volumens der Lymphknoten durch die RTOG Vorgaben in diesem Bereich zeigt. Level II konnte wiederum durch die RTOG mit nur 27,2 % umschlossen werden, die ESTRO Leitlinien erreichten 67,5 %. Von den 42 Lymphknoten im Level II konnte kein einziger Lymphknoten komplett vom CTV der RTOG umfasst werden, die ESTRO Grenzen beinhalteten immerhin 9 Lymphknoten. 66,7% erfasste die RTOG zumindest teilweise in dieser Region.

Level III wurde durch die ESTRO mit 58,3 % etwas besser erfasst als durch die RTOG mit 47,2 %, jedoch konnte die ESTRO im Level IV nur 35,7 % des Volumens der 71 Lymphknoten ins CTV einschließen und davon waren nur 4 komplett innerhalb der Grenzen. Die RTOG bedeckte 71,7 % der Lymphknoten in dieser Region. Die Lymphknoten um die A. mammaria interna wurden wiederum mit jeweils 35,0 % des Volumens für die ESTRO Richtlinien und 38,4 % bei der RTOG sehr ähnlich erfasst.

3.3 Analyse der Ergebnisse nach den vier verschiedenen Gruppen und deren Abdeckung durch die Vorgaben der ESTRO und RTOG – Vergleich von Patienten mit (M1) und ohne (M0) Fernmetastasen

Nicht metastasiertes Mammakarzinom (Patientenanzahl: 106)									
LKR	n	ESTRO- guideline				RTOG- guideline			
		OL %	außerhalb	teilweise innerh.	innerhalb	OL %	außerhalb	teilweise innerh.	innerhalb
Level I	135 55,1 %	67,3 ± 37,2	20 (14,8 %)	62 (45,9 %)	53 (39,3 %)	76,0 ± 33,1	10 (7,4 %)	63 (46,7 %)	62 (45,9 %)
Level II	28 11,4 %	71,9 ± 36,9	4 (14,3 %)	14 (50,0 %)	10 (35,7 %)	30,7 ± 34,2	11 (39,3 %)	15 (53,6 %)	2 (7,1 %)
Level III	34 13,9 %	57,9 ± 41,3	7 (20,6 %)	17 (50,0 %)	10 (29,4 %)	44,9 ± 35,5	6 (17,6 %)	22 (64,7 %)	6 (17,6 %)
SCLN	22 9 %	32,5 ± 33,9	8 (36,4%)	13 (59,1 %)	1 (4,5 %)	62,4 ± 37,6	5 (22,7 %)	13 (59,1 %)	4 (18,2 %)
IMN	17 6,9 %	48,2 ± 36,3	4 (23,5 %)	12 (70,6 %)	1 (5,9 %)	47,7 ± 36,0	4 (23,5 %)	12 (70,6 %)	1 (5,9 %)
gesamt *	245	59,6 ± 39,8	52 (21,2 %)	118 (48,2 %)	75 (30,6 %)	60,3 ± 39,2	45 (18,4 %)	125 (51,0 %)	75 (30,6 %)

Tabelle 18 Ergebnisse bei den Patienten ohne Fernmetastasen beim Mammakarzinom: OL = overlap; also der prozentuale Anteil der Lymphknoten im jeweiligen Level, innerhalb (OL >95 %), teilweise enthalten (OL 5-95 %), außerhalb (OL <5 %) der definierten Levels; LKR = Lymphknotenregion * nicht gezeigt: 9 Patienten, welche keinem Level zugeordnet werden konnten

Metastasiertes Mammakarzinom (Patientenanzahl: 129)									
LKR	n	ESTRO- guideline				RTOG- guideline			
		OL %	außerhalb	teilweise innerh.	innerhalb	OL %	außerhalb	teilweise innerh.	innerhalb
Level I	181 54 %	61,0 ± 38,1	32 (17,7 %)	92 (50,8 %)	57 (31,5 %)	69,5 ± 36,7	27 (14,9 %)	76 (42,0 %)	78 (43,1 %)
Level II	29 8,7 %	69,9 ± 34,7	4 (13,8 %)	20 (69 %)	5 (17,2 %)	27,4 ± 22,5	7 (24,1 %)	22 (75,9 %)	0 (0,0 %)
Level III	24 7,2 %	65,2 ± 29,1	2 (8,3 %)	19 (79,2 %)	3 (12,5 %)	57,1 ± 37,7	5 (20,8 %)	12 (50,0 %)	7 (29,2 %)
SCLN	58 17,3 %	36,9 ± 37,4	17 (29,3 %)	37 (63,8 %)	4 (6,9 %)	74,3 ± 33,2	5 (8,6 %)	28 (48,3 %)	25 (43,1 %)
IMN	38 11,3 %	34,2 ± 32,6	12 (31,6 %)	25 (65,8 %)	1 (2,6 %)	38,7 ± 30,1	8 (21,1 %)	29 (76,3 %)	1 (2,6 %)
gesamt *	335	54,0 ± 38,6	71 (21,2%)	194 (57,9 %)	70 (20,9 %)	61,8 ± 37,8	55 (16,4 %)	167 (49,9 %)	113 (337 %)

Tabelle 19 Ergebnisse bei den Patienten mit Fernmetastasen beim Mammakarzinom: OL = overlap; also der prozentuale Anteil der Lymphknoten im jeweiligen Level, innerhalb (OL >95 %), teilweise enthalten (OL 5-95 %), außerhalb (OL <5 %) der definierten Levels; LKR = Lymphknotenregion * nicht gezeigt: 5 Patienten, welche keinem Level zugeordnet werden konnten

Die Unterschiede zwischen den Gruppen ohne Fernmetastasen (M0) und mit Fernmetastasen (M1) waren nicht so groß wie jene zwischen Patienten mit erstmaliger Tumormanifestation und Patienten im Rezidiv. Die Gruppe mit Fernmetastasen in Tabelle 19 verzeichnete prozentual mehr Lymphknoten im supraclaviculären Bereich (17,3 % zu 9 % im M0) und im Bereich um die A. mammaria interna mit 11,3 % in der metastasierten Gruppe verglichen mit 6,9 % in jener ohne nachgewiesene Fernmetastasierung (Tabelle 18). Bei dieser Patientengruppe befanden sich 80,4 % aller Lymphknoten in den drei axillären Levels, vor allem im Level I (55,1 %).

Vergleicht man die Patienten mit und ohne Fernmetastasierung (M1 vs. M0) miteinander, so erkennt man keine großen Unterschiede in der Abdeckung des Volumens der Lymphknoten durch das CTV der ESTRO Gruppe. Tendenziell werden mehr Regionen besser im nicht metastasierten Stadium vom CTV erfasst. Auffallend ist in diesem Zusammenhang die Region der Mammaria interna – Lymphknoten, wo bei nicht fernmetastasierten Patienten das Lymphknotenvolumen in 48,2 % abgedeckt wurde, bei metastasierten Patienten hingegen nur in 34,2 %. Im M1 Stadium wurden aber auch absolut deutlich mehr Lymphknoten in dieser Region detektiert (38 verglichen mit 17 Lymphknoten in der M0 Gruppe). Der RTOG Atlas erzielte in der Einschließung der Lymphknotenvolumina aller Lymphknoten zusammen ein sehr ähnliches Ergebnis mit 61,8 % bei M1 Patienten und 60,3 % bei M0 Patienten. Die genauere Betrachtung der Daten können keine klaren Aussagen darüber getroffen werden, ob der Atlas in der M0 oder der M1 Situation bessere Ergebnisse liefern kann. Level I und II brachten keine großen Unterschiede.

Mit 57,1 % im metastasierten Stadium ergab sich eine bessere Erfassung der Lymphknoten im Level III verglichen mit 44,9 % für die M0 Gruppe. Supraclaviculär und in der Mammaria interna Region werden die Lymphknoten der Patienten ohne Fernmetastasierung besser erfasst, wobei anzumerken gilt, dass die Anzahl der Lymphknoten in diesen Regionen in der Rezidivsituation mit 58 im Vergleich zu 22 supraclaviculär bzw. 38 Lymphknoten zu 17 an der A. mammaria interna absolut deutlich größer ist.

VI Diskussion

In dieser wissenschaftlichen Arbeit konnte die bisher größte Anzahl an Lymphknotenmetastasen im Lymphabflussgebiet des Mammakarzinoms dargestellt werden.

Basierend auf FDG/PET-CT Datensätzen und „deformierbaren Registrierungsalgorithmen“ wurde ein umfangreicher Atlas erstellt, welcher die Verteilung von Lymphknotenmetastasen im Abflussgebiet der Mamma abbildet und Bereiche mit hohem Risiko für Lymphknotenmetastasen („hot spots“) farblich hervorhebt. Dabei wurde unter anderem deutlich, dass die Lage und das Ausmaß der lokoregionären Lymphknotenmetastasierung vom Zeitpunkt und dem Ausmaß bzw. dem Fortschritt der Erkrankung abhängig ist.

Das Hauptaugenmerk dieser Arbeit lag in der Analyse der Lage der Lymphknotenmetastasen in vier unterschiedlichen Patientengruppen sowie in der Evaluation der in der Strahlentherapie beim Mammakarzinom gängigen Atlanten der ESTRO und RTOG.

Nichtsdestotrotz fanden sich darüber hinaus weitere Beobachtungen, welche im Folgenden erläutert werden. Es fanden sich mit Abstand die meisten Fernmetastasen unseres Kollektivs in den Knochen (OSS), was mit den Erkenntnissen anderer Studien - beispielsweise mit Kennecke et al. übereinstimmt. Dort wurden alle Subtypen des Mammakarzinoms bezüglich des Fernmetastasierungsmusters ausgewertet und in allen (außer: basal – like Subtyp) eine klare Überlegenheit der ossären Metastasen festgestellt (Kennecke et al., 2010).

Es fiel außerdem auf, dass der größte mittlere Durchmesser sowie das Volumen der Lymphknoten bei Patienten mit einer Erstmanifestation eines Mammakarzinoms auftraten. Dabei fanden sich bei jenen ohne Fernmetastasierung die größten Lymphknoten ($d = 15,1 \text{ mm}$; $V = 2,4 \text{ cm}^3$), gefolgt von jenen mit primärer Tumormanifestation und zusätzlicher Fernmetastasierung ($d = 13,5 \text{ mm}$; $V = 2,1 \text{ cm}^3$). Die Begründung kann beispielsweise die noch fehlende bzw. nicht vollständige Tumorthherapie zum Zeitpunkt der FDG/PET-CT Aufnahme sein.

Betrachtet man nun die allgemeine Situation der Lymphknotenmetastasierung, so ließ sich ermitteln, dass bei Patienten mit Rezidivkrankung häufiger Lymphknoten in der supraclaviculären Region (SCLN) sowie im Bereich der A. mammaria interna (IMN) auftraten verglichen mit neuerkrankten Patienten.

Weder die empfohlenen Grenzen der Levels im Atlas der ESTRO noch jene der RTOG beinhalteten zuverlässig die gesamten detektierten Lymphknoten in den verschiedenen Regionen.

Sowohl die RTOG als auch die ESTRO unterteilten die Level I, II und III gemäß der medialen und lateralen Grenze des M. pectoralis minor (Offersen et al., 2015; Gentile et al., 2015). Die Vorgaben der RTOG und ESTRO unterscheiden sich vorwiegend in den kranialen, kaudalen und dorsalen Grenzen der axillären (vor allem Level II und III) und der supraclaviculären Regionen.

Es finden sich nur wenige Studien, welche die Lymphknotenmetastasen beim Mammakarzinom dargestellt haben. In den meisten Studien rund um die Evaluation der ESTRO und RTOG Atlanten wurden entweder nur Lymphknotenmetastasen vor Therapiebeginn betrachtet oder nur jene in der Rezidivsituation (Chang et al., 2017; Brown et al., 2015; Gentile et al., 2015; Jing et al., 2015).

Unsere Studie inkludierte beide Aspekte und zeigte klare Unterschiede im Metastasierungsmuster auf. Zusätzlich wurden die Patienten in Gruppen mit Fernmetastasierung (M1) bzw. ohne (M0) eingeteilt, was in anderen Studien, wenn, nur für einen Teil der Lymphknotenregionen ausgewertet wurde (z.B. Chang et al.)

Gentile et al. (Gentile et al., 2015) detektierten die axillären Lymphknotenmetastasen von 30 Mammakarzinompatienten vor Beginn einer neoadjuvanten Chemotherapie und werteten anhand von CT – Datensätzen deren Lage in Bezug zu den Grenzen des RTOG Atlas aus. Die ESTRO Guidelines wurden in dieser Arbeit nicht mit einbezogen. Im Level I wiesen 80 % der Patienten Lymphknoten außerhalb der kranialen Grenze und 83 % außerhalb der anterioren Grenze auf. Demnach empfehlen die Autoren eine Erweiterung der kranialen und anterioren Grenzen um > 3 cm.

Diese Ergebnisse stimmen mit unseren Auswertungen überein, welche zeigten, dass Lymphknotenmetastasen sowohl bei Erstdiagnose als auch im Rezidiv die anterolateralen sowie kranialen Grenzen überschreiten. In unseren Analysen traf dies gleichermaßen sowohl für die Empfehlungen der ESTRO und als auch für jene der RTOG zu.

Gentile et al. stellte ebenfalls eine Überschreitung der kaudalen Grenze von Level II bei 80 % der Patienten fest. Sie vermerken in ihrer Arbeit, dass die kaudale Überschreitung des Levels II nicht zwingend ein Risikogebiet für mögliche Rezidive darstellen muss, da dieser Bereich unter Umständen durch die Tangenten der Felder bei einer Ganzbrustbestrahlung erfasst werden kann (Gentile et al., 2015). Nichtsdestotrotz empfehlen die Autoren vor allem bei Patienten mit einer geplanten neoadjuvanten Chemotherapie, wo die lokale Metastasierung unbekannt ist, bei inkompletter ALND mit Restmetastasen sowie bei einer IMRT die Grenzen der CTV's entsprechend anzupassen.

Unsere Studie zeigte, dass offensichtlich sogenannte „hot spots“ mit ≥ 13 Lymphknoten nicht ins Bestrahlungsfeld der kaudalen Grenzen von Level II und III des RTOG Atlas miteinbezogen werden konnten, was einen großen Einfluss auf die strahlentherapeutische Erfassung der Lymphknoten in diesen Levels hat und je nach Patient individuell angepasst werden sollte.

Es gilt anzumerken, dass die Grenzen der Level II und III je nach muskuloskelettaler Anatomie und Verlauf der axillären Gefäße des Patienten variieren können.

Für das Level II konnten bezüglich ESTRO Guidelines andere Ergebnisse erzielt werden: In unserer Analyse konnten mehr Lymphknoten durch deren empfohlenes CTV im Level II erfasst werden. Tabelle 20 stellt die Grenzen von Level II der Atlanten gegenüber und zeigt, dass die Grenzen des Level II in den Vorgaben der RTOG weiter kranial enden als jene der ESTRO, welche den ganzen M. pectoralis minor miteinfassen. Dadurch kann die bessere Abdeckung des Level II durch die ESTRO Vorgaben erklärt werden.

LEVEL II	KRANIAL	KAUDAL
RTOG	dort wo die axillären Gefäße am medialen Ende den M. pect. minor kreuzen	dort wo die axillären Gefäße am lateralen Ende den M. pectoralis minor kreuzen (dieselbe Grenze wie die kraniale des Level I)
ESTRO	beinhaltet die kraniale Ausbreitung der axillären Gefäße (5mm kranial der V. axillaris)	kaudale Grenze des M. pectoralis minor, eventuell orientierend an den Maßnahmen bei ALND

Tabelle 20 Level II: Direkter Vergleich der empfohlenen Grenzen der Atlanten explizit für das Level II (White, 2009; Offersen et al., 2015)

Chang et al. (Chang et al., 2017) erstellten eine 3D Analyse neu aufgetretener lokoregionärer Rezidive bei Patienten mit der Erstdiagnose Brustkrebs nach BET bzw. Mastektomie – mit oder ohne adjuvanter Bestrahlung. Sie stellten die Epizentren der Lymphknoten manuell auf einem „Referenz“-CT als 5 mm große Kugeln dar. Die Ergebnisse wurden dann mit den vorgegebenen Zielvolumina der ESTRO und RTOG verglichen. In diese Studie wurden 129 Patienten inkludiert mit insgesamt 235 detektierten Rezidiven. Dabei handelte es sich um 92 Lokalrezidive und 143 lokoregionäre Lymphknotenrezidive. Es befanden sich 17,5 % außerhalb des von der RTOG vorgeschlagenen CTV und 31,5 % wurden vom Zielvolumen der ESTRO nicht abgedeckt. Somit lagen insgesamt 14 % außerhalb der ESTRO Grenzen aber innerhalb der RTOG. Unsere Ergebnisse ergaben in Bezug auf die Gesamtzahl aller Lymphknotenmetastasen insgesamt 21,2 % außerhalb der ESTRO Grenzen und 17,1 % außerhalb der RTOG Grenzen. In unserer Auswertung befand sich der größte Teil der Lymphknoten nur zum Teil innerhalb der vorgeschriebenen Grenzen. So waren insgesamt 53,8 % der Lymphknoten teilweise in den ESTRO guidelines enthalten, 50,5 % zum Teil in den Vorgaben der RTOG. Dies könnte ein Grund

für die nicht so eindeutigen Ergebnisse im Vergleich zu jenen von Chang et al. sein. Die alleinige Darstellung der Epizentren bei Chang et al. und die bedeutend geringere Anzahl an Strukturen könnten beeinflussende Faktoren darstellen.

Ähnliche Ergebnisse einer unzureichenden Abdeckung der Lymphknotenmetastasen lassen sich auch im Level IV beobachten: In der Arbeit von Chang et al. ergaben sich im Level IV der ESTRO vor allem Schwächen im dorsolateralen Grenzbereich. Im Zuge dessen wurde darauf hingewiesen, dass dies vermehrt bei Patienten mit Fernmetastasierungsstatus (M1) auftrat: 37% im Vergleich zu 13 % bei nicht metastasierten Patienten.

In unserer Analyse lagen insgesamt 31,3 % der Lymphknoten im Level IV außerhalb der ESTRO Empfehlungen und 12,5 % außerhalb des vorgegebenen CTV's der RTOG. Betrachtet man dazu die graphische Darstellung am farbkodierten Atlas, so fällt vor allem kranial und zum Teil auch dorsolateral des Level IV der ESTRO Guidelines eine unzureichende Abdeckung der dort detektierten Lymphknoten auf (Abbildung 16j).

Die ESTRO orientiert sich im Level IV an der kranialen Grenze nicht am Ringknorpel des Larynx, sondern an der weiter kaudal gelegenen A. subclavia unter Aussparung der A. carotis (Tabelle 21), was ein flächenmäßig kleineres CTV zur Folge hat. Daraus resultiert in Anbetracht unserer Ergebnisse eine unzureichende Abdeckung der Lymphknotenmetastasen im kranialen supraclaviculären Bereich.

SCLN REGION / LEVEL IV	KRANIAL	KAUDAL
RTOG	kaudales Ende der Cartilago cricoidea	Verbindung Truncus brachiocephalicus und axilläre Gefäße / untere Grenze des Claviculaköpfchens
ESTRO	beinhaltet die kraniale Ausbreitung der A. subclavia (d.h. 5mm kranial der V. subclavia)	5 mm kaudal der V. subclavia und eventuell beziehend zur ALND

Tabelle 21 SUPRACLVICULÄRE REGION BZW. LEVEL IV: Direkter Vergleich der empfohlenen Grenzen der Atlanten von RTOG und ESTRO (Offersen et al., 2015; White, 2009)

Die kraniale Ausdehnung des Level IV im Atlas der RTOG ist mit dem Ringknorpel des Larynx viel großzügiger gewählt. Zudem erfasst das supraclaviculäre Level der RTOG Vorgaben auch dorsolateral ein größeres Gebiet im Vergleich zur ESTRO mit ein. Dadurch kann die bessere Abdeckung durch die Grenzen der RTOG in dieser Region erklärt werden. Abbildung 21 aus der Arbeit von Chang et al. stellt diese Tatsache graphisch dar (Chang et al., 2017).

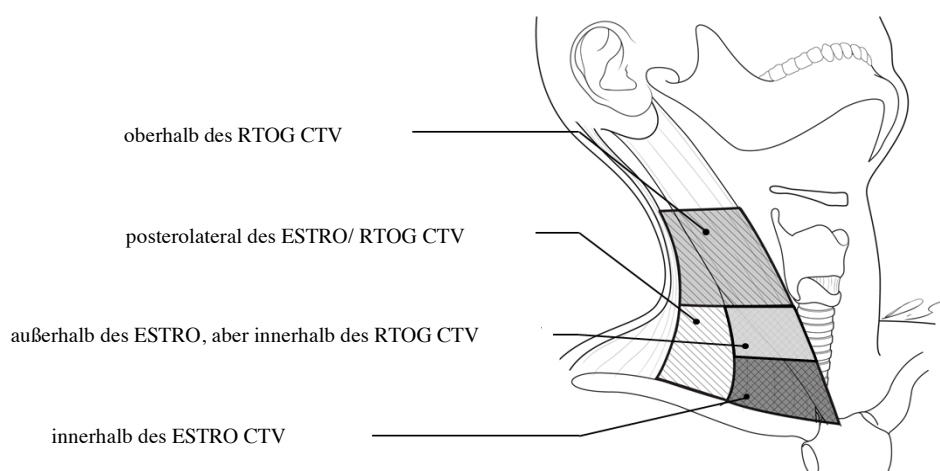


Abbildung 21 Zonen in der supraclaviculären Region: Darstellung des supraclaviculären Level bzw. Level IV und die dort empfohlenen CTV's der RTOG und ESTRO; zusätzlich die posterolaterale und kraniale Region in der Fossa supraclavicularis, welche nicht von den Zielvolumina erfasst werden (modifizierte Abbildung aus (Chang et al., 2017) aus „Supplementary Figure6.“

Die graphische Analyse der supraclaviculären Region in unseren Ergebnissen ergab ein dorsolaterales Defizit für den RTOG Atlas vor allem bei Rezidivpatienten (Abbildung 20f), was auf ein verändertes Metastasierungsmuster in der Rezidivsituation hinweist.

Zwei weitere Studien setzten sich ebenfalls mit den Grenzvorgaben für die supraclaviculäre Region auseinander, betrachteten dabei allerdings nur den RTOG Atlas: Brown et al. bzw. Jing et al. konnten zeigen, dass nur 59 % bzw. 62,6 % der supraclaviculären Lymphknoten innerhalb der Grenzen des RTOG Atlas zu finden waren (Brown et al., 2015; Jing et al., 2015). Unsere Untersuchungen ergaben 36,3 % aller supraclaviculären Lymphknoten vollständig innerhalb der RTOG Grenzen und 51,2 % teilweise innerhalb.

Brown et al. befassten sich mit 44 Patienten und deren 161 Lymphknoten in der supraclaviculären Region, 117 der Lymphknoten bei Patienten mit Erstdiagnose eines Mammakarzinoms und 44 Lymphknoten bei Rezidivpatienten.

18 Patienten wiesen bei Erstdiagnose insgesamt 47 supraclaviculäre Lymphknoten auf. 40 % der Lymphknoten lagen außerhalb des RTOG Zielvolumens – auch hier wurden vor allem die kranialen und posterolateralen Grenzen überschritten (Brown et al., 2015). Unsere Daten zeigen bei Patienten mit Erstmanifestation nur 11,1 % außerhalb der RTOG Grenzen. Dies kann dadurch erklärt werden, dass auffallend viele der außerhalb gelegenen Lymphknoten (42/47) bei der Untersuchung von Brown et al. bei Patienten mit multiplen supraclaviculären Metastasen vorzufinden waren und dadurch möglicherweise allgemein ein höheres Risikoprofil als bei unseren Patienten angenommen werden kann. Es wurden in unserem Kollektiv nur insgesamt 9 positive Lymphknotenmetastasen in der supraclaviculären Region bei Patienten mit Erstmanifestation detektiert, wodurch ein Vergleich der Ergebnisse nur schwer möglich ist.

In der Rezidivsituation lagen 34 % der 44 Lymphknoten bei Brown et al. außerhalb der RTOG Referenzen. 12,9 % unserer 71 Lymphknoten bei Rezidivpatienten in der supraclaviculären Region wurden nicht erfasst. Da laut Brown et al. vermehrt Patienten mit ausgedehnter maligner Lymphknotenbesiedelung im supraclaviculären Bereich in ihrer Arbeit betrachtet wurden, erklärt sich die unzureichende Abdeckung des CTV's durch die RTOG in dieser Region und sollte laut den Autoren individuellen Anpassungen zugeführt werden.

Jing et al. betrachteten bei 55 „high-risk“ Patienten mit insgesamt 524 lokoregionären Metastasen in der Fossa supraclavicularis und verglichen die CTV-Grenzen von vier Atlanten – u.a. jenen der RTOG. Im Schnitt ergeben sich daraus neun Lymphknoten pro Patient, was dafür spricht, dass vor allem Hochrisikopatienten häufig multiple lokoregionäre Metastasierung aufweisen können (Jing et al., 2015). Ähnlich wie bei Chang et al. (Chang et al., 2017) verwendete man hier auch zur Auswertung nur die Epizentren der Zielstrukturen und zeichnete diese manuell ein. Der RTOG Atlas bedeckte bei 25,5 % Patienten alle Lymphknoten. Aus der Sicht aller gesammelten Lymphknoten insgesamt konnte der RTOG Atlas knapp zwei Drittel in das Zielvolumen miteinschließen. Auch hier verzeichneten die Autoren die meisten Defizite an den lateralen und posterioren Grenzen.

Betrachtet man die Ergebnisse rund um das Abflussgebiet der A. mammaria interna kamen Chang et al. zu Ergebnis, dass sich nur wenige Lymphknoten (etwa 10 %) außerhalb der Grenzen der RTOG und ESTRO befanden (Chang et al., 2017). Unsere Daten ergaben 29,1 % außerhalb der ESTRO Grenzen und 20 % Überschreitung der RTOG Empfehlungen im Abflussgebiet der A. mammaria interna.

Die Tatsache, dass in unserer Studie im Abflussgebiet rund um die A. mammaria interna mehr Lymphknoten außerhalb der vorgegebenen Grenzen lagen, als in der Arbeit von Chang et al lässt sich wie folgt begründen: Anstelle einer 5 mm großen Kugel als Repräsentation des Epizentrums stellt unsere Studie die eigentliche Ausdehnung des Lymphknotens dar. So kamen wir zum Schluss, dass die aktuellen Bestrahlungsvorgaben in diesem Bereich nicht alle Lymphknotenmetastasen ausreichend abdecken können.

Die Ergebnisse unserer Arbeit können einen großen Einfluss auf die Planung einer radiotherapeutischen Intervention haben. Die Bestrahlung der lokoregionären Lymphknoten hat zum Ziel mikroskopische (für die Diagnostik noch unsichtbare) Tumorzellen innerhalb der Lymphabflusswege zu beseitigen. Deshalb ist die Kenntnis über die Ausbreitung der Lymphabflusswege und über die Regionen mit hohem Risiko für vermehrten Lymphknotenbefall von essentieller Bedeutung.

Es wurde klar, dass Patienten im Rezidiv und jene mit Fernmetastasen häufiger positive Lymphknoten in der supraclaviculären Region und rund um die A. mammaria interna aufwiesen. Außerdem lagen vermehrt Lymphknoten von Rezidivpatienten außerhalb der Grenzbereiche der RTOG und ESTRO. Dies lässt vermuten, dass die verschiedenen Therapiemaßnahmen bei einer Brustkrebserkrankung, wie Radiotherapie, Chemotherapie und die operative Entfernung des malignen Gewebes zu einer Veränderung des Lymphabflussweges führen oder den Aufbau der Lymphknoten durch zum Beispiel einen fibrotischen Umbauprozess beeinflussen und so die Entstehung der Mikrometastasen verhindern. In Folge dessen kommt es möglicherweise zu Lymphknotenmetastasen an ungewöhnlichen Lokalisationen außerhalb der vorgegebenen CTV's. Hierfür bedarf es weiterer Studien um die Bedeutung für die Therapie dieser Beobachtungen zu überprüfen.

Die ESTRO und RTOG veröffentlichten ihre Empfehlungen für Patienten mit einer Ersterkrankung an Brustkrebs vor allem im kurativen Stadium (M0). Somit ist es notwendig, die Empfehlungen für Patienten im fortgeschrittenen Stadium und in der Rezidivsituation zu evaluieren und mögliche Unterschiede im Metastasierungsmuster aufzuzeigen um eine optimale Behandlung zu garantieren. Durch die Betrachtung von Patienten, welche sich im Rezidiv oder in einem fortgeschrittenen metastasierten Stadium befinden, ist es möglich in diesen Stadien öfters befallene Regionen zu ermitteln und die Therapie frühzeitig dahingehend zu optimieren. Wir vermuten nämlich, dass in diesen

Bereichen schon früh mikroskopische Malignität vorhanden ist, welche früher erkannt und therapiert werden kann.

Fehlende klare Vorgaben für die Konturierung und Dosisverteilung der Lymphabflusswege in verschiedenen Stadien einer Krankheit haben zur Folge, dass die Planung und Durchführung einer Bestrahlung der lokoregionären Lymphknoten bei der Definierung des CTV der Lymphabflusswege stark vom behandelnden Strahlentherapeuten abhängig ist (Interobserver - Variabilität) und die Vergleichbarkeit und Objektivierung des Verfahrens erschwert wird. Durch die stetige Weiterentwicklung von Therapie- und Planungsverfahren (u.a. 3D-konformale Strahlentherapie oder intensitätsmodulierte Strahlentherapie) nimmt die Komplexität der Definition von Zielvolumina sowie die der Behandlungsplanung gleichermaßen zu. Deshalb bedarf es reproduzierbarer Leitlinien. Die Schwierigkeit der Festlegung solcher Leitlinien besteht darin, dass die Zielvolumina zwar verlässlich das Lymphabflusssystem umfassen sollen aber dies nicht zwingend bedeuten muss, dass die Felder so ausgedehnt sein müssen, wie es ursprünglich im Rahmen der 2D Strahlentherapieplanung vorgesehen war.

So hat die Evaluation der gängigen Atlanten eine große Relevanz für die klinische Praxis einerseits, aber andererseits auch für die wissenschaftliche Entwicklung, denn die ESTRO und RTOG Guidelines wurden bereits in früheren und werden auch in laufenden Studien verwendet, um die Dosisverteilung auf die einzelnen Lymphknotenregionen während einer Ganzbrustbestrahlung zu ermitteln (Borm et al., 2018; Aguiar et al., 2015; Belkacemi et al., 2014; Leite et al., 2016).

Dieses Wissen ist von großer Bedeutung, da durch die akzidentielle Mitbestrahlung der Lymphknoten die dort vorhandenen Metastasen eliminiert werden können. Beispielsweise könnte die im Rahmen der tangentialen Ganzbrustbestrahlung durchgeführte Axillabestrahlung ursächlich für die so guten Ergebnisse der American College of Surgeons Oncology Group Z0011 Studie sein (Giuliano et al., 2017; Jagsi et al., 2014). Man untersuchte dabei den unterschiedlichen Effekt der SLNB und ALND und wollte herausfinden, ob eine ALND notwendig ist um eine adäquate Therapiekontrolle zu erreichen. Insgesamt 856 Patienten im frühen Tumorstadium (cT1-T2) mit M0 und ohne tastbarer Lymphknotenpathologie aber mit 1-2 positiven Sentinellymphknoten wurden miteingeschlossen. Die Patienten wurden einer BET sowie adjuvant einer Ganzbrustbestrahlung und einer systemischen Therapie unterzogen und entweder eine ALND oder SLNB durchgeführt. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Outcome für das Gesamtüberleben der Patienten und die Nebenwirkungen waren bei jenen mit SLNB deutlich geringer. Die Ganzbrustbestrahlung und die automatische Mitbestrahlung lokoregionären Lymphknoten trugen wohl zu den guten Ergebnissen bei.

Die Evaluation der Dosisverteilung auf die Lymphknotenregionen während einer tangentialen Brustbestrahlung gemäß den Vorgaben der RTOG bzw. ESTRO geschieht je nach Studie unter

verschiedenen Bedingungen und mit verschiedenen Techniken, wie zum Beispiel der deep inhalation breath hold (DIBH) – Methode. Borm et al. konnten durch die Bestimmung der Dosisverteilungen und Dosisveränderungen bei Patienten mit Radiotherapie unter DIBH und unter freier Spontanatmung zeigen, dass es zu einer signifikanten Dosisreduktion im Zuge einer Tangentialfeldbestrahlung im Level I bei der DIBH Methode kommt, Level II und III sind weniger betroffen. Dies gilt es zu berücksichtigen, wenn bei Patienten mit nodalem Befall diese Technik angewendet werden soll (Borm et al., 2018). Eine andere Studie beurteilte die Dosisabdeckung der axillären Levels je nach Form und Größe der bestrahlten Brust und bemerkte eine insgesamt inadäquate Dosis unabhängig von der Konstitution der Brust (Aguiar et al., 2015). Belkacemi et al. untersuchten die Dosisverteilung im SLNB Areal, welches intraoperativ mit Clips markiert wurde um die Platzierung der Radiotherapie zu optimieren. Dabei wurde bei 48 % der Patienten die SLNB Region im Rahmen einer Ganzbrustbestrahlung komplett miteinbezogen (Belkacemi et al., 2014).

Nicht nur die axillären, sondern auch jene um die A. mammaria interna werden mehr oder weniger intensiv im Rahmen der Ganzbrustbestrahlung mit einbezogen. Leite et al. verglich den Einfluss der 2D gegenüber jenem der 3D Ganzbrustbestrahlung in Bezug auf die Lymphknoten rund um die A. mammaria interna und achtete auf die Dosisverteilung in verschiedenen Zielvolumina. Die Autoren wiesen darauf hin, dass keine der Techniken ausreichend Dosis im Bereich der Mammaria interna - Lymphknoten applizieren konnte, um subklinische Mikrometastasen erfolgreich zu eliminieren. Dies zeigt wiederum die Notwendigkeit einer separaten zuverlässigen Bestrahlung der Lymphknoten im Abflussgebiet des Mammakarzinoms und folge dessen die Kenntnis der genauen Lymphknotenposition (Leite et al., 2016).

In Anbetracht solcher und ähnlicher Studien wird klar, dass es von Bedeutung ist, zu eruieren, ob denn die vorgegebenen Grenzen der ESTRO bzw. der RTOG auch wirklich die Lymphabflusswege der Mammakarzinompatienten verlässlich abdecken.

Nach den Ergebnissen unserer Studie, hat die Analysierung der Dosisverteilungen mit Hilfe der existierenden Atlanten nur eine eingeschränkte Aussagekraft, da von diesen bestehenden Vorgaben wohl nicht das ganze lymphatische Drainagesystem der Mamma abgedeckt werden kann. Unser farbkodierter Atlas soll hilfreiche Informationen über die quantitative Verteilung von Lymphknotenmetastasen liefern und die „hotspots“ bzw. Hochrisikoareale in jedem Level darstellen. Grundsätzlich erfassen beide evaluierten Atlanten (ESTRO und RTOG) den Großteil der Lymphknotenmetastasen im lokoregionären Bereich des Mammakarzinoms. Trotzdem wurde ein nicht zu vernachlässigender Teil der Lymphknoten außerhalb der Grenzen detektiert. Die Evaluation der Konturierungsguidelines kann dazu führen, dass in Zukunft auf Basis dieser Überlegungen die Empfehlungen und dann auch die Planung von Zielvolumina weiter optimiert werden können. Wohlgermerkt impliziert dies nicht zwingend die Vergrößerung der einzelnen CTV's. Die Änderung

einzelner CTV's muss immer gut durchdacht und Risiko gegen Nutzen abgewogen werden, da kleinste Verschiebungen der Grenzen große Dosiserhöhungen in Risikoorganen ergeben können.

In der wissenschaftlichen Praxis ist die Evaluierung von CTV's durch die Konturierung von rezidivierenden Lymphknotenmetastasen in CT-Datensätzen etabliert (Chang et al., 2017; Brown et al., 2015; Jing et al., 2015). Die Evaluation der Lage der Lymphknotenmetastasen mittels FDG/PET-CT Datensätzen bringt zusätzliche Informationen zu den morphologischen Korrelaten in der Computertomographie und vermag auch Metastasen < 1 cm als maligne zu detektieren (Antoch, 2004). Eine mögliche Limitation unserer Studie stellt die Annahme dar, dass die Lage der makroskopisch im CT bzw. FDG/PET-CT detektierten Metastasen auch jene der mikroskopisch vorhandenen Metastasen suggerieren. Es bleibt unklar, ob die Behandlung des gesamten Abflusssystems unter Einbezug aller möglichen Bereiche mit Lymphknotenmetastasen einen Benefit in der onkologischen Therapie mit sich bringt. In manchen Settings können lokoregionäre und entfernte Metastasen trotz adäquater Bestrahlung des gesamten Lymphknotensystems nicht vermieden werden, beispielsweise aufgrund fehlender Strahlensensibilität (Nielsen et al., 2015).

Die nicht invasive Detektion von Lymphknotenmetastasen mittels FDG/PET-CT ist jener durch alleinige Verwendung von CT bzw. MRT und Ultraschall überlegen (Antoch, 2004; Ergul et al., 2015; Riegger et al., 2012; Heusner et al., 2009). Zum ersten Mal wurden in dieser Studie FDG/PET-CT Datensätze verwendet und die dort erfassten positiven Lymphknoten mittels verschiedener rigider und nicht-rigider Registrierungstechniken geographisch in einem Atlas dargestellt. Dadurch gelingt eine genauere graphische Zuordnung und ermöglicht Vergleichbarkeit durch Verringerung anatomischer und lagerungsabhängiger Abweichungen. Durch die Miteinbeziehung der gesamten Lymphknotenstruktur anstelle des alleinigen Epizentrums wird versucht eine realitätsnahe Abbildung zu schaffen und nützliche Erkenntnisse für die Praxis zu generieren.

VII Schlussfolgerung

In dieser Studie wurde ein umfangreicher Lymphknotenatlas erstellt, welcher die bisher größte Menge an Lymphknotenmetastasen zusammenfasst. Durch eine quantitative Analyse der FDG/PET-CT positiven Metastasen war es uns möglich, die verschiedenen Lokalisationen der malignen Lymphknoten in diversen Krankheitsstadien des Mammakarzinoms zu ermitteln und Regionen mit einem tendenziell höheren Risiko für Lymphknotenmetastasen einzugrenzen. Diese sind im Atlas als „hot spot“-Regionen (≥ 13 Lymphknoten) sichtbar. Die Mehrzahl der detektierten Lymphknoten wurde sowohl von der ESTRO als auch von der RTOG in den Zielvolumina erfasst. Trotzdem ergaben sich im Lymphabflussweg der Mamma einige Lücken, die von den CTV's nicht ausreichend erfasst werden konnten.

Konkret konnten durch die Analyse der vorliegenden Daten verschiedene Regionen detektiert werden, in denen die Abdeckung durch die CTV's der beiden evaluierten Atlanten gewisse Mängel aufweist.

Die Patienten mit einer weiter fortgeschrittenen Erkrankung - sich demnach im Rezidiv befinden oder Fernmetastasen aufweisen - haben eine höhere Wahrscheinlichkeit Lymphknoten im supraclaviculären Level und in der Region um die A. mammaria interna zu entwickeln. Da die aktuell verwendeten Atlanten der RTOG und ESTRO ihre CTV-Vorgaben nach den Untersuchungen von Patienten mit Mammakarzinom im Frühstadium verfasst haben, ist eine individuelle Anpassung der Grenzen in fortgeschrittenen Stadien zu empfehlen.

In Anbetracht dessen gilt es vor allem das Level IV der ESTRO Leitlinien (entspricht der supraclaviculären Lymphknotenregion) zu erwähnen. Die Ausdehnungen des CTV der ESTRO wurden dort sehr sparsam gewählt und reichen zur Erfassung der Lymphknoten vor allem im höheren Krankheitsstadium nicht aus. Vor allem die dorsolateralen und kranialen Grenzen erfüllen die Anforderungen für eine adäquate Abdeckung der sich dort befindenden Lymphknotenmetastasen nicht.

Unabhängig vom Tumorstadium kam man im Zuge der Auswertung des selbst erstellten farbkodierten Atlas außerdem zum Ergebnis, dass sowohl die Vorgaben der RTOG als auch jene der ESTRO die Lymphknoten-„hotspots“ im anterolateralen und kranialen Bereich des Level I nicht zur Gänze einschließen.

Bei der Auswertung des RTOG Zielvolumens für das Level II fiel auf, dass die Lymphknoten im kaudalen Bereich nicht erfasst werden konnten.

Ob die Zielvolumina nun so weit ausgedehnt werden sollten um das ganze lymphatische Drainagesystem zu bedecken und was das für Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf hat, gilt es in weiteren Studien zu klären.

VIII Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung

Das lymphogene Metastasierungsmuster beim Mammakarzinom sowohl im Primärtumorstadium als auch im Rezidiv und fortgeschrittenen Stadium ist derzeit noch unzureichend verstanden. Nichtsdestotrotz erlangt die Bestrahlung der Lymphabflusswege immer mehr an klinischer Bedeutung. Um einerseits adäquate Zielvolumina bei einer lokalen Lymphknotenbestrahlung festlegen zu können und andererseits die applizierte Dosis auf die Lymphknoten während einer Ganzbrustbestrahlung zu ermitteln, bedarf es detaillierter Kenntnisse über die Lage der lokoregionären Lymphknoten in verschiedenen Stadien des Mammakarzinoms. Sowohl die Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 2009, als auch die European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO) 2015, publizierten Empfehlungen für die lokale Bestrahlung der Lymphabflusswege beim Mammakarzinom. Ziel dieser Studie war es lokoregionäre Lymphknotenmetastasen anhand von FDG/PET-CT Datensätzen exakt zu lokalisieren und auf diese Weise Informationen über das Metastasierungsmuster beim Mammakarzinom zu gewinnen. Anhand unserer Daten sollen die Empfehlungen der RTOG und ESTRO evaluiert werden, um einzuschätzen, ob die Grenzen der CTV's für unser Kollektiv adäquat sind, sodass möglichst viele Lymphknotenmetastasen in der Bestrahlung erfasst werden können.

Material und Methoden

Aus einer Datenbank mit 1326 Patienten mit Mammakarzinom, die zwischen 01/2014 und 03/2017 ein FDG/PET-CT in unserer Klinik zum Staging erhalten hatten, wurden alle primären Mammakarzinome mit lokoregionärer Lymphknotenmetastasierung eingeschlossen. 235 Patienten wurden ermittelt und in vier Gruppen eingeteilt: Patienten mit primärer Tumormanifestation ohne Fernmetastasierung, Patienten mit primärer Tumormanifestation mit Fernmetastasierung, Patienten im Rezidiv ohne Fernmetastasierung, Patienten im Rezidiv mit Fernmetastasierung. Die vorhandenen FDG/PET-CT Datensätze wurden in die Planungssoftware (Eclipse 13.0; Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) importiert und alle malignitätssuspekten Lymphknoten und – falls vorhanden - der Primärtumor konturiert sowie die Lymphabflusswege entsprechend dem RTOG Atlas bzw. der ESTRO Leitlinien eingezeichnet. Mittels nicht-rigider Registrierung wurden alle konturierten Strukturen auf einer Patientin mit „standard Anatomie“ übertragen. Die Lymphknotenmetastasen wurden hinsichtlich ihrer Größe und Lokalisation analysiert. Um eine quantitative Darstellung der räumlichen Verteilung der Lymphknoten zu ermöglichen, wurden binäre Masken aus den transformierten Strukturen erstellt und daraus ein farbkodierter Atlas der detektierten Lymphknotenmetastasen mit so genannten „hot spots“ erstellt. Unter Einsatz von MATLAB und den binären Masken wird ein sogenanntes überlappendes

Volumen (OL = overlapping volume) für die Lymphknoten und die dazugehörigen Lymphknotenlevels ermittelt. So wurde unterschieden je nachdem, ob die Lymphknoten innerhalb (OL > 95%), teilweise innerhalb (OL 5-95%) oder außerhalb (OL < 5%) der Grenzen von RTOG und ESTRO liegen.

Ergebnisse

63 Patienten hatten eine primäre Tumormanifestation, 172 befanden sich im Rezidiv. Von den insgesamt 235 Patienten waren zum Zeitpunkt der FDG/PET-CT Untersuchung 106 ohne und 129 mit Fernmetastasen. Insgesamt wurden 580 malignitätssuspekte Lymphknoten erfasst. Durchschnittlich betrug der Durchmesser $13,2 \pm 6,9$ mm und das Volumen im Schnitt $1,7 \pm 2,6$ cm³.

In der Primärsituation ohne Fernmetastasen wurden 107 Lymphknoten erfasst, von denen lagen 98 Lymphknoten axillär und jeweils vier supraclaviculär bzw. im Bereich der Mammaria interna.

63 Lymphknoten wurden der Gruppe mit Primärtumor und Fernmetastasen zugeordnet. 52 wurden axillär kontuiert, fünf im supraclaviculären Level und sechs Lymphknoten entfielen auf das Gebiet um die A. mammaria interna.

In der Rezidivgruppe waren es 138 Lymphknoten bei den Patienten ohne Fernmetastasierung, 272 bei jenen mit Fernmetastasen. Letztere teilten sich wie folgt auf: 182 axillär, 53 supraclaviculär und 32 befanden sich in der A. mammaria interna Region. Von 138 Lymphknoten der „Rezidiv M0“-Gruppe lagen 99 axillär, 18 supraclaviculär und 13 wurden im Areal der A. mammaria interna detektiert.

In der Auswertung der Daten in Bezug auf die Atlanten der ESTRO und RTOG konnten einige Unterschiede erkannt werden. Fast zwei Drittel des Volumens (69,1%) der 170 Lymphknoten im Primärtumorstadium wurden von der ESTRO im Zielvolumen eingeschlossen, in der Rezidivsituation waren es die Hälfte (51,1%). 37,1% bzw. 20% waren komplett innerhalb der Grenzen der ESTRO im Primärstadium bzw. im Rezidiv.

Die Unterschiede beim RTOG Atlas waren nicht so eindeutig. Während dieser mit 69,8% Volumenabdeckung im Primärstadium fast das gleiche Ergebnis wie die ESTRO lieferte, konnten die vorgeschlagenen CTV's der RTOG bei den Lymphknoten im Rezidiv insgesamt mehr Volumen miteinschließen (57,6%) als die ESTRO.

Tendenziell werden durch die ESTRO mehr Regionen besser im nicht metastasierten Stadium erfasst. In der Region der Mammaria interna wurde bei nicht fernmetastasierten Patienten das Lymphknotenvolumen zu 48,2% abgedeckt, bei metastasierten Patienten hingegen nur zu 34,2%. Der RTOG Atlas erzielte in der Einschließung der Lymphknotenvolumina bezüglich Metastasierungsmuster ein sehr ähnliches Ergebnis mit 61,8% bei M0 Patienten und 60,3% bei M1 Patienten.

Schlussfolgerung

Laut unseren Ergebnissen reichen die RTOG und ESTRO-Leitlinien in einigen Fällen nicht aus um die beteiligten Lymphknotenregionen adäquat zu erfassen. Vor allem im anterolateralen und kranialen Bereich des Level I und in der Fossa supraclavicularis wurden Defizite beider Atlanten entdeckt. Wichtig scheint die Reevaluation der bestehenden Atlanten vor allem im fortgeschrittenen Tumorstadium, wobei die Grenzen individuell angepasst werden müssen.

Literaturverzeichnis

- Adejolu, M., L. Huo, E. Rohren, L. Santiago, and W. T. Yang. 2012. 'False-positive lesions mimicking breast cancer on FDG PET and PET/CT', *AJR Am J Roentgenol*, 198: W304-14.
- Adler, L. P., J. P. Crowe, N. K. al-Kaisi, and J. L. Sunshine. 1993. 'Evaluation of breast masses and axillary lymph nodes with [F-18] 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET', *Radiology*, 187: 743-50.
- AGO, DGGG e.V., DKG e.V. 2019a. "Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome." In *Optionen der primären Prävention*.
- AGO, DGGG e.V., DKG e.V. 2019b. "Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome." In *Adjuvante Strahlentherapie*.
- AGO, DGGG e.V., DKG e.V. 2019c. "Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome." In *Operative Therapie des Mammakarzinoms unter onkologischen Aspekten*.
- AGO, DGGG e.V., DKG e.V. 2019d. "Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome." In *Diagnostik und Früherkennung*.
- AGO, DGGG e.V., DKG e.V. 2019e. "Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome." In *Prognostische und prädiktive Faktoren*.
- Aguiar, A., H. Gomes Pereira, I. Azevedo, and L. Gomes. 2015. 'Evaluation of axillary dose coverage following whole breast radiotherapy: variation with the breast volume and shape', *Radiother Oncol*, 114: 22-7.
- Antoch, G., Saoudi, N., Kuehl, H., Dahmen, G., Mueller, S. P., Beyer, T., Bockisch, A., Debatin, J. F., Freudenberg, L. S. 2004. 'Accuracy of whole-body dual-modality fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) for tumor staging in solid tumors: comparison with CT and PET', *J Clin Oncol*, 22: 4357-68.
- AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft e. V., Deutsche Krebshilfe e.V. 2018a. 'Interdisziplinäre S3-Leitlinie für Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 4.1', *Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Brustkrebs*.
- AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft e. V., Deutsche Krebshilfe e.V. 2018b. 'Interdisziplinäre S3-Leitlinie für Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 4.1', *Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Brustkrebs*.
- Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, Schinagl D, Oei B, Rodenhuis C, Horiot JC, Struikmans H, Van Limbergen E, Kirova Y, Elkhuizen P, Bongartz R, Miralbell R, Morgan D, Dubois JB, Remouchamps V, Mirimanoff RO, Collette S, Collette L; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology and

- Breast Cancer Groups. 2015. 'Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial.', *The Lancet Oncology*, 47-56.
- Belkacemi, Y., V. Bigorie, Q. Pan, R. Bouaita, F. Pigneur, E. Itti, H. Badaoui, E. Assaf, P. Caillet, E. Calitchi, and R. Bosc. 2014. 'Breast radiotherapy (RT) using tangential fields (TgF): a prospective evaluation of the dose distribution in the sentinel lymph node (SLN) area as determined intraoperatively by clip placement', *Ann Surg Oncol*, 21: 3758-65.
- Belmonte, R.; Messaggi-Sartor, M.; Ferrer, M.; Pont, A.; Escalada, F. 2018. 'Prospective study of shoulder strength, shoulder range of motion, and lymphedema in breast cancer patients from pre-surgery to 5 years after ALND or SLNB', *Support Care Cancer*, 26: 3277-87.
- Bender, H., J. Kirst, H. Palmedo, A. Schomburg, U. Wagner, J. Ruhlmann, and H. J. Biersack. 1997. 'Value of 18fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in the staging of recurrent breast carcinoma', *Anticancer Res*, 17: 1687-92.
- Berry, T., S. Brooks, N. Sydow, R. Djohan, B. Nutter, J. Lyons, and J. Dietz. 2010. 'Complication rates of radiation on tissue expander and autologous tissue breast reconstruction', *Ann Surg Oncol*, 17 Suppl 3: 202-10.
- Bleyer, A., Welch, H. G. 2012. 'Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence', *N Engl J Med*, 367: 1998-2005.
- Bogdanova, N. 2018. *Strahlentherapie und Radioonkologie aus interdisziplinärer Sicht* (Lehmanns Media GmbH: Berlin).
- Borm, K. J., M. Oechsner, S. E. Combs, and M. N. Duma. 2018. 'Deep-Inspiration Breath-Hold Radiation Therapy in Breast Cancer: A Word of Caution on the Dose to the Axillary Lymph Node Levels', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 100: 263-69.
- Brierley, James D.; Gospodarowicz, Mary K.; Wittekind, Christian. 2016. ***TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition*** (Wiley-Blackwell).
- Brown, L. C., F. E. Diehn, J. C. Boughey, S. K. Childs, S. S. Park, E. S. Yan, I. A. Petersen, and R. W. Mutter. 2015. 'Delineation of Supraclavicular Target Volumes in Breast Cancer Radiation Therapy', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 92: 642-9.
- Bruzzaniti, V., A. Abate, P. Pinnaro, M. D'Andrea, E. Infusino, V. Landoni, A. Soriani, C. Giordano, A. Ferraro, and L. Strigari. 2013. 'Dosimetric and clinical advantages of deep inspiration breath-hold (DIBH) during radiotherapy of breast cancer', *J Exp Clin Cancer Res*, 32: 88.
- Buchberger, W., Niehoff, A., Obrist, P. et al. 2002. 'Ultraschallgezielte Stanzbiopsie der Mamma: Technik, Ergebnisse, Indikationen.', *Der Radiologe.*, 42: 25-32.
- Buchholz, T. A., C. D. Lehman, J. R. Harris, B. A. Pockaj, N. Khouri, N. F. Hylton, M. J. Miller, T. Whelan, L. J. Pierce, L. J. Esserman, L. A. Newman, B. L. Smith, H. D. Bear, and E. P. Mamounas. 2008. 'Statement of the science concerning locoregional treatments after

- preoperative chemotherapy for breast cancer: a National Cancer Institute conference', *J Clin Oncol*, 26: 791-7.
- Budach, W., E. Bolke, K. Kammers, P. A. Gerber, C. Nestle-Kramling, and C. Matuschek. 2015. 'Adjuvant radiation therapy of regional lymph nodes in breast cancer - a meta-analysis of randomized trials- an update', *Radiat Oncol*, 10: 258.
- Cardoso, F., N. Harbeck, L. Fallowfield, S. Kyriakides, E. Senkus, and Esmo Guidelines Working Group. 2012. 'Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up', *Ann Oncol*, 23 Suppl 7: vii11-9.
- Chang, J. S., H. K. Byun, J. W. Kim, K. H. Kim, J. Lee, Y. Cho, I. J. Lee, K. C. Keum, C. O. Suh, and Y. B. Kim. 2017. 'Three-dimensional analysis of patterns of locoregional recurrence after treatment in breast cancer patients: Validation of the ESTRO consensus guideline on target volume', *Radiother Oncol*, 122: 24-29.
- Christiansen, Hans. 2018a. *Strahlentherapie und Radioonkologie aus interdisziplinärer Sicht* (Lehmanns Media GmbH: Berlin).
- Christiansen, Hans. 2018b. *Strahlentherapie und Radioonkologie aus interdisziplinärer Sicht* (Lehmanns Media GmbH: Berlin).
- Christiansen, P., S. L. Carstensen, B. Ejlersen, N. Kroman, B. Offersen, A. Bodilsen, and M. B. Jensen. 2017. 'Breast conserving surgery versus mastectomy: overall and relative survival-a population based study by the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG)', *Acta Oncol*: 1-7.
- 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.
- 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.
- Deutschen Krebsgesellschaft e.V., Deutschen Krebshilfe e.V.; AWMF. 2012. ' Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms', *Leitlinienprogramm Onkologie* 127.
- Dian, D.; Anthuber, C.; Bauerfeind, I.; Fink, V.; Gabka C. . 2017. 'Operative Therapie und Rekonstruktionsverfahren bei primärem Mammakarzinom.' in W. Zuckschwerdt-Verlag (ed.), *Mammakarzinom. MANUAL Empfehlungen, Diagnostik, Therapie und Nachsorge* (Tumorzentrum München: München).

- Donker, M., G. van Tienhoven, M. E. Straver, P. Meijnen, C. J. van de Velde, R. E. Mansel, L. Cataliotti, A. H. Westenberg, J. H. Klinkenbijn, L. Orzalesi, W. H. Bouma, H. C. van der Mijle, G. A. Nieuwenhuijzen, S. C. Veltkamp, L. Slaets, N. J. Duez, P. W. de Graaf, T. van Dalen, A. Marinelli, H. Rijna, M. Snoj, N. J. Bundred, J. W. Merkus, Y. Belkacemi, P. Petignat, D. A. Schinagl, C. Coens, C. G. Messina, J. Bogaerts, and E. J. Rutgers. 2014. 'Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial', *Lancet Oncol*, 15: 1303-10.
- EBCTCG, McGale, P., Taylor, C., Correa, C., Cutter, D., Duane, F., Ewertz, M., Gray, R., Mannu, G., Peto, R., Whelan, T., Wang, Y., Wang, Z., Darby, S. 2014. 'Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials', *Lancet*, 383: 2127-35.
- Ergul, N., H. Kadioglu, S. Yildiz, S. B. Yucel, Z. Gucin, E. B. Erdogan, M. Aydin, and M. Muslumanoglu. 2015. 'Assessment of multifocality and axillary nodal involvement in early-stage breast cancer patients using 18F-FDG PET/CT compared to contrast-enhanced and diffusion-weighted magnetic resonance imaging and sentinel node biopsy', *Acta Radiol*, 56: 917-23.
- Eubank, W. B., and D. A. Mankoff. 2004. 'Current and future uses of positron emission tomography in breast cancer imaging', *Semin Nucl Med*, 34: 224-40.
- EUSOMA, E. J. Th. Rutgers for the Consensus Group of the. 2001. 'Position Paper EUSOMA Guidelines. Quality control in the locoregional treatment of breast cancer.', *European Journal of Cancer*, 37: 447-53.
- Fahrbach, K., I. Sledge, C. Cella, H. Linz, and S. D. Ross. 2006. 'A comparison of the accuracy of two minimally invasive breast biopsy methods: a systematic literature review and meta-analysis', *Arch Gynecol Obstet*, 274: 63-73.
- Farwell, M. D., D. A. Pryma, and D. A. Mankoff. 2014. 'PET/CT imaging in cancer: current applications and future directions', *Cancer*, 120: 3433-45.
- Fekrmandi, F., T. Panzarella, R. E. Dinniwell, J. Helou, and W. Levin. 2019. 'Predictive factors for persistent and late radiation complications in breast cancer survivors', *Clin Transl Oncol*.
- Ferlay, J., M. Colombet, I. Soerjomataram, T. Dyba, G. Randi, M. Bettio, A. Gavin, O. Visser, and F. Bray. 2018. 'Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018', *Eur J Cancer*, 103: 356-87.
- Fisher, B., Anderson, S. 1994. 'Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project', *World J Surg*, 18: 63-9.

- Freund, U., Harms, W. 2006. *Strahlentherapie* (Springer Verlag).
- Gabani, P., A. E. Cyr, J. E. Zoberi, L. L. Ochoa, M. A. Matesa, M. A. Thomas, J. Garcia, J. A. Margenthaler, M. J. Naughton, C. Ma, S. Sanati, and I. Zoberi. 2017. 'Long-term outcomes of APBI via multicatheter interstitial HDR brachytherapy: Results of a prospective single-institutional registry', *Brachytherapy*.
- Gentile, M. S., A. A. Usman, E. I. Neuschler, V. Sathiaseelan, J. P. Hayes, and W. Small, Jr. 2015. 'Contouring Guidelines for the Axillary Lymph Nodes for the Delivery of Radiation Therapy in Breast Cancer: Evaluation of the RTOG Breast Cancer Atlas', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 93: 257-65.
- Giersiepen, K.; Heitmann, C.; Janhsen, K; Lange, C;. 2005. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Brustkrebs*.
- Giuliano, A. E., K. V. Ballman, L. McCall, P. D. Beitsch, M. B. Brennan, P. R. Kelemen, D. W. Ollila, N. M. Hansen, P. W. Whitworth, P. W. Blumencranz, A. M. Leitch, S. Saha, K. K. Hunt, and M. Morrow. 2017. 'Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial', *JAMA*, 318: 918-26.
- Goldhirsch, A., W. C. Wood, A. S. Coates, R. D. Gelber, B. Thurlimann, H. J. Senn, and members Panel. 2011. 'Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011', *Ann Oncol*, 22: 1736-47.
- Gradishar, W. J., B. O. Anderson, R. Balassanian, S. L. Blair, H. J. Burstein, A. Cyr, A. D. Elias, W. B. Farrar, A. Forero, S. H. Giordano, M. Goetz, L. J. Goldstein, C. A. Hudis, S. J. Isakoff, P. K. Marcom, I. A. Mayer, B. McCormick, M. Moran, S. A. Patel, L. J. Pierce, E. C. Reed, K. E. Salerno, L. S. Schwartzberg, K. L. Smith, M. L. Smith, H. Soliman, G. Somlo, M. Telli, J. H. Ward, D. A. Shead, and R. Kumar. 2016. 'Invasive Breast Cancer Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology', *J Natl Compr Canc Netw*, 14: 324-54.
- Harbeck, N., Wuerstlein, R. 2013. 'Mammakarzinom - Individualisierte Therapiekonzepte', *Der Internist*: 194-99.
- Harlow, S.P, Weaver, D.L. 2017. 'Management of the regional lymph nodes in breast cancer - UpToDate', ed. UpToDate, Accessed November 19, 2017.
https://www.uptodate.com/index.html#!/contents/management-of-the-regional-lymph-nodes-in-breast-cancer?source=search_result&search=lymphknoten%20mammakarzinom&selectedTitle=1~150.

- Harrison, B. T., Brock, J. E. 2018. 'Contemporary Evaluation of Breast Lymph Nodes in Anatomic Pathology', *Am J Clin Pathol*, 150: 4-17.
- Haviland, J. S., M. Mannino, C. Griffin, N. Porta, M. Sydenham, J. M. Bliss, J. R. Yarnold, and Start Trialists' Group. 2018. 'Late normal tissue effects in the arm and shoulder following lymphatic radiotherapy: Results from the UK START (Standardisation of Breast Radiotherapy) trials', *Radiother Oncol*, 126: 155-62.
- Hennequin, C., N. Bossard, S. Servagi-Vernat, P. Maingon, J. B. Dubois, J. Datchary, C. Carrie, B. Rouillet, J. P. Suchaud, E. Teissier, A. Lucardi, J. P. Gerard, A. Belot, J. Iwaz, R. Ecochard, and P. Romestaing. 2013. 'Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 86: 860-6.
- Heusner, T. A., S. Kuemmel, S. Hahn, A. Koeninger, F. Otterbach, M. E. Hamami, K. R. Kimmig, M. Forsting, A. Bockisch, G. Antoch, and A. Stahl. 2009. 'Diagnostic value of full-dose FDG PET/CT for axillary lymph node staging in breast cancer patients', *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 36: 1543-50.
- Ho, A., P. Cordeiro, J. Disa, B. Mehrara, J. Wright, K. J. Van Zee, C. Hudis, A. McLane, J. Chou, Z. Zhang, S. Powell, and B. McCormick. 2012. 'Long-term outcomes in breast cancer patients undergoing immediate 2-stage expander/implant reconstruction and postmastectomy radiation', *Cancer*, 118: 2552-9.
- Hughes, K. S., L. A. Schnaper, J. R. Bellon, C. T. Cirrincione, D. A. Berry, B. McCormick, H. B. Muss, B. L. Smith, C. A. Hudis, E. P. Winer, and W. C. Wood. 2013. 'Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343', *J Clin Oncol*, 31: 2382-7.
- Jagsi, R., M. Chadha, J. Moni, K. Ballman, F. Laurie, T. A. Buchholz, A. Giuliano, and B. G. Haffty. 2014. 'Radiation field design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) Trial', *J Clin Oncol*, 32: 3600-6.
- Jing, H., S. L. Wang, J. Li, M. Xue, Z. K. Xiong, J. Jin, W. H. Wang, Y. W. Song, Y. P. Liu, H. Ren, H. Fang, Z. H. Yu, X. F. Liu, and Y. X. Li. 2015. 'Mapping Patterns of Ipsilateral Supraclavicular Nodal Metastases in Breast Cancer: Rethinking the Clinical Target Volume for High-risk Patients', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 93: 268-76.
- Kapoor, V., B. M. McCook, and F. S. Torok. 2004. 'An introduction to PET-CT imaging', *Radiographics*, 24: 523-43.
- Kennecke, H., R. Yerushalmi, R. Woods, M. C. Cheang, D. Voduc, C. H. Speers, T. O. Nielsen, and K. Gelmon. 2010. 'Metastatic behavior of breast cancer subtypes', *J Clin Oncol*, 28: 3271-7.
- Khan AJ, Poppe MM, Goyal S, Kokeny KE, Kearney T, Kirstein L, Toppmeyer D, Moore DF, Chen C, Gaffney DK, Haffty BG. 2017. 'Hypofractionated Postmastectomy Radiation Therapy Is

- Safe and Effective: First Results From a Prospective Phase II Trial.', *Journal of Clinical Oncology*: 2037-43.
- Köhler, Mandy. 2017. 'Eine neue Generation der CT – das Somatom Force', *Radiopraxis*, 10: 157-66.
- Krag, D. N., S. J. Anderson, T. B. Julian, A. M. Brown, S. P. Harlow, J. P. Costantino, T. Ashikaga, D. L. Weaver, E. P. Mamounas, L. M. Jalovec, T. G. Frazier, R. D. Noyes, A. Robidoux, H. M. Scarth, and N. Wolmark. 2010. 'Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial', *Lancet Oncol*, 11: 927-33.
- Krause, B. J., T. Beyer, A. Bockisch, D. Delbeke, J. Kotzerke, V. Minkov, M. Reiser, and N. Willich. 2007. '[FDG-PET/CT in oncology. German Guideline]', *Nuklearmedizin*, 46: 291-301.
- Krause, BJ., Buck, A., Schwaiger, M. 2007. 'Nuklearmedizinische Onkologie', *Landsberg: Ecomed Medizin*.
- Krebsforschungszentrum, Deutsche. 2017. 'Risikofaktoren für Brustkrebs', Deutsches Krebsforschungszentrum - Krebsinformationsdienst, Accessed 14.08.2015 <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/brustkrebs/brustkrebsrisiken-uebersicht.php>.
- Krebsinformationsdienst, Deutsches Krebsforschungszentrum. 2018. 'Einteilung nach UICC: In welchem Stadium befindet sich der Brustkrebs?', Accessed 17.08. Quelle: www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/brustkrebs/stadieneinteilung.php.
- Krug, D.; Olbrich, D.; Vonthein, R.; Illen, A.; König, IR.; Dellas, K.; Dunst, J. 2019. 'Fraktionierung und Prognosefaktoren in der HYPOSIB-Studie – Hypofraktionierung mit simultan-integriertem Boost versus Standard-Fraktionierung beim Mammakarzinom', *Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie*, 16(02): 72-146.
- Kuhl, C. K., and M. Braun. 2008. '[Magnetic resonance imaging in preoperative staging for breast cancer: pros and contras]', *Radiologe*, 48: 358-66.
- Lakhani, SR; Sunil, R. 2012. *WHO classification of tumours of the breast* (Internat. Agency for Research on Cancer: Lyon).
- Leconte, I., C. Feger, C. Galant, M. Berliere, B. V. Berg, W. D'Hoore, and B. Maldague. 2003. 'Mammography and subsequent whole-breast sonography of nonpalpable breast cancers: the importance of radiologic breast density', *AJR Am J Roentgenol*, 180: 1675-9.
- Leite, E. T., R. T. Ugino, M. A. Santana, D. V. Ferreira, M. R. Lopes, E. L. Pelosi, J. L. da Silva, and A. Carvalho Hde. 2016. 'Incidental irradiation of internal mammary lymph nodes in breast cancer: conventional two-dimensional radiotherapy versus conformal three-dimensional radiotherapy', *Radiol Bras*, 49: 170-5.

- Linares, I., M. I. Tovar, M. Zurita, R. Guerrero, M. Exposito, and R. Del Moral. 2016. 'Hypofractionated Breast Radiation: Shorter Scheme, Lower Toxicity', *Clin Breast Cancer*, 16: 262-8.
- Lucci, A., L. M. McCall, P. D. Beitsch, P. W. Whitworth, D. S. Reintgen, P. W. Blumencranz, A. M. Leitch, S. Saha, K. K. Hunt, A. E. Giuliano, and Group American College of Surgeons Oncology. 2007. 'Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011', *J Clin Oncol*, 25: 3657-63.
- Lukesova, L., D. Vrana, J. Gatek, P. Koranda, K. Cwiertka, L. Radova, B. Melichar, Z. Prouzova, V. Sramek, and I. Svach. 2014. 'Predictive parameters for internal mammary node drainage in patients with early breast cancer', *Tumori*, 100: 254-8.
- Lukong, K. E. 2017. 'Understanding breast cancer - The long and winding road', *BBA Clin*, 7: 64-77.
- Ly, D., Forman, D., Ferlay, J., Brinton, L. A., Cook, M. B. 2013. 'An international comparison of male and female breast cancer incidence rates', *Int J Cancer*, 132: 1918-26.
- Lyman, G. H., M. R. Somerfield, L. D. Bosserman, C. L. Perkins, D. L. Weaver, and A. E. Giuliano. 2017. 'Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update', *J Clin Oncol*, 35: 561-64.
- Makki, J. 2015. 'Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance', *Clin Med Insights Pathol*, 8: 23-31.
- Margenthaler, J MD. 2017. 'Technique of axillary lymph node dissection - UpToDate', UpToDate, Accessed November 19, 2017. https://www.uptodate.com/index.html#!/contents/technique-of-axillary-lymph-node-dissection?source=search_result&search=axill%C3%A4re%20lymphknoten%20levels%20mammakarzinom&selectedTitle=5~150.
- Mayr, D.; Schmoeckel, E. 2015. 'Pathologie der Mammakarzinome und der intraepithelialen Proliferationen der Mamma.' in W. Zuckschwerdt-Verlag (ed.), *Mammakarzinom. MANUAL Empfehlungen, Diagnostik, Therapie und Nachsorge* (Tumorzentrum München: München).
- Mohnike W., Hör G., Hertel A., Schelbert H. 2016a. *PET/CT-Atlas - Interdisziplinäre PET/CT- und PET/MR-Diagnostik und Therapie* (Springer-Verlag GmbH Berlin Heidelberg).
- Mohnike W., Hör G., Hertel A., Schelbert H. 2016b. *PET/CT-Atlas - Interdisziplinäre PET/CT- und PET/MR-Diagnostik und Therapie* (Springer-Verlag GmbH Berlin Heidelberg).
- Momoh, A. O., R. Ahmed, B. P. Kelley, O. Aliu, K. M. Kidwell, J. H. Kozlow, and K. C. Chung. 2014. 'A systematic review of complications of implant-based breast reconstruction with preconstruction and postreconstruction radiotherapy', *Ann Surg Oncol*, 21: 118-24.
- Nelson, J. A., and J. J. Disa. 2017. 'Breast Reconstruction and Radiation Therapy: An Update', *Plast Reconstr Surg*, 140: 60S-68S.

- Nelson Leong, MD, FRCPC, Pauline T. Truong, MD, CM,y Keith Tankel, MD,z Winkle Kwan, MB,x Lorna Weir, MD,k and Ivo A. Olivotto, MD. 2017. 'Hypofractionated Nodal Radiation Therapy for Breast Cancer Was Not Associated With Increased Patient-Reported Arm or Brachial Plexopathy Symptoms', *International Journal of Radiation Oncology, biology physics*, 99: 1166-72.
- Nielsen, H. M., and B. V. Offeresen. 2015. 'Regional recurrence after adjuvant breast cancer radiotherapy is not due to insufficient target coverage', *Radiother Oncol*, 114: 1-2.
- Offeresen, B. V., L. J. Boersma, C. Kirkove, S. Hol, M. C. Aznar, A. Biete Sola, Y. M. Kirova, J. P. Pignol, V. Remouchamps, K. Verhoeven, C. Weltens, M. Arenas, D. Gabrys, N. Kopek, M. Krause, D. Lundstedt, T. Marinko, A. Montero, J. Yarnold, and P. Poortmans. 2015. 'ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer', *Radiother Oncol*, 114: 3-10.
- Parekh, A., A. D. Dholakia, D. J. Zabransky, F. Asrari, M. Camp, M. Habibi, R. Zellars, and J. L. Wright. 2018. 'Predictors of radiation-induced acute skin toxicity in breast cancer at a single institution: Role of fractionation and treatment volume', *Adv Radiat Oncol*, 3: 8-15.
- Paulinelli, R. R., L. F. Oliveira, R. Freitas-Junior, and L. R. Soares. 2016. 'The accuracy of the SONOBREAST statistical model in comparison to BI-RADS for the prediction of malignancy in solid breast nodules detected at ultrasonography', *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 196: 1-5.
- Perry, N., M. Broeders, C. de Wolf, S. Tornberg, R. Holland, and L. von Karsa. 2008. 'European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document', *Ann Oncol*, 19: 614-22.
- Pigorsch, SU; Bauerfeind, I; Engel, J; Combs, SE; Lindner, H; Lück, A; Riepl, M; Rosskopf, BR; Schaffer, P; Sommer, H; Winkler, C; Wypior, HJ. 2017. 'Radioonkologische Behandlung ' in, *Mammakarzinom. MANUAL Empfehlungen, Diagnostik, Therapie und Nachsorge* (Tumorzentrum München: München).
- Poortmans, P. 2014. 'Postmastectomy radiation in breast cancer with one to three involved lymph nodes: ending the debate', *Lancet*, 383: 2104-6.
- Poortmans, P. M., S. Collette, C. Kirkove, E. Van Limbergen, V. Budach, H. Struikmans, L. Collette, A. Fourquet, P. Maingon, M. Valli, K. De Winter, S. Marnitz, I. Barillot, L. Scandolaro, E. Vonk, C. Rodenhuis, H. Marsiglia, N. Weidner, G. van Tienhoven, C. Glanzmann, A. Kuten, R. Arriagada, H. Bartelink, W. Van den Bogaert, EORTC Radiation Oncology, and Groups Breast Cancer. 2015. 'Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer', *N Engl J Med*, 373: 317-27.

- Rechts der Isar München, Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie. 2019. '3D-konformale Strahlentherapie', Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie <https://www.radonc.med.tum.de/3drt>.
- Riegger, C., A. Koeniger, V. Hartung, F. Otterbach, R. Kimmig, M. Forsting, A. Bockisch, G. Antoch, and T. A. Heusner. 2012. 'Comparison of the diagnostic value of FDG-PET/CT and axillary ultrasound for the detection of lymph node metastases in breast cancer patients', *Acta Radiol*, 53: 1092-8.
- Rjosk-Dandorfer, D.; Dathe, O.; Difliff, C.; de Waal, J. C.; Heywang-Köbrunner, S.H.; Perlet, C. 2017. 'Bildgebende und interventionelle Diagnostik' in W. Zuckschwerdt-Verlag (ed.), *Mammakarzinom. MANUAL Empfehlungen, Diagnostik, Therapie und Nachsorge* (Tumorzentrum München: München).
- Rjosk-Dandorfer, D.; Dathe, O.; de Waal, J.C.; Difliff, C.; Heywang-Köbrunner, S.H.; Perlet, C. 2017. *Bildgebende und Interventionelle Diagnostik* (Tumorzentrum München: München).
- Robert-Koch-Institut. 2017. 'Brustkrebs (Mammakarzinom) ICD-10 C50', Zentrum für Krebsregisterdaten, Accessed 19.08.2019. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html?sessionid=C6983DBE70AD4149CA0598C204CC8590.1_cid363.
- Rochert, Dr. med. Nathalie; Harms, Prof. Dr. med. Wolfgang. 2017. 'Strahlentherapie bei Brustkrebs – Strahlentherapie der Brust, der Brustwand und der Lymphabflusswege'. <https://www.gynecology-guide.com/brustkrebs/strahlentherapie/#ablauf-der-strahlentherapie-bei-brustkrebs>.
- Romestaing, P., Y. Lehingue, C. Carrie, R. Coquard, X. Montbarbon, J. M. Ardiet, N. Mamelle, and J. P. Gerard. 1997. 'Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France', *J Clin Oncol*, 15: 963-8.
- Sautter-Bihl, M.-L., Sedlmayer, F. 2013. 'Zweitmaligome nach Strahlentherapie beim Mammakarzinom', *Strahlentherapie und Onkologie*, 10: 902-03.
- Schirrmeister, H., T. Kuhn, A. Guhlmann, C. Santjohanser, T. Horster, K. Nussle, K. Koretz, G. Glatting, A. Rieber, R. Kreienberg, A. C. Buck, and S. N. Reske. 2001. 'Fluorine-18 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET in the preoperative staging of breast cancer: comparison with the standard staging procedures', *Eur J Nucl Med*, 28: 351-8.
- Schlegel, W.; Karger, C. P.; Jäkel, O. 2018. *Medizinische Physik* (Springer Spektrum: Wiesbaden).
- Schmid, P., Possinger, K. 2002. 'Adjuvante und neoadjuvante systemische Therapie des Mammakarzinoms', *Der Internist.*, 43: 341–53.
- Schmidt, G. P., H. Kramer, M. F. Reiser, and C. Glaser. 2007. 'Whole-body magnetic resonance imaging and positron emission tomography-computed tomography in oncology', *Top Magn Reson Imaging*, 18: 193-202.

- Schrodi, S.; Engel, J.; Schubert-Fritschle, G. 2017. 'Epidemiologie.' in W. Zuckschwerdt-Verlag (ed.), *Mammakarzinom. MANUAL Empfehlungen, Diagnostik, Therapie und Nachsorge* (Tumorzentrum München: München).
- Sedlmayer, F., M. L. Sautter-Bihl, W. Budach, J. Dunst, P. Feyer, R. Fietkau, W. Haase, W. Harms, C. Rodel, R. Souchon, F. Wenz, R. Sauer, and Oncology Breast Cancer Expert Panel of the German Society of Radiation. 2013. 'Is the simultaneously integrated boost (SIB) technique for early breast cancer ready to be adopted for routine adjuvant radiotherapy? Statement of the German and the Austrian Societies of Radiooncology (DEGRO/OGRO)', *Strahlenther Onkol*, 189: 193-6.
- Shah, C., S. Badiyan, S. Berry, A. J. Khan, S. Goyal, K. Schulte, A. Nanavati, M. Lynch, and F. A. Vicini. 2014. 'Cardiac dose sparing and avoidance techniques in breast cancer radiotherapy', *Radiother Oncol*, 112: 9-16.
- Sinn, HP., Helmchen, B., Heil, J. et al. 2014. 'Lobuläre Neoplasie und invasives lobuläres Mammakarzinom', *Pathologe*, 35: 45.
- Solbach, C. . 2015. 'Brustdrüse (Mamma) - Maligne Mammatumore.' in, *Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe* (Georg Thieme Verlag Stuttgart).
- Stavros, A. T., D. Thickman, C. L. Rapp, M. A. Dennis, S. H. Parker, and G. A. Sisney. 1995. 'Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions', *Radiology*, 196: 123-34.
- Steil, Volker. 2015. 'Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT)', Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg <http://www.radiation-oncology.de/index.php?page=VMAT>.
- Strahlenschutzkommission, Geschäftsstelle der. 2005. "Strahlenschutz bei der Anwendung der Positronen-Emissions-Tomographie/ Computer-Tomographie (PET/CT). Stellungnahme der Strahlenschutzkommission." In, 5. Strahlenschutzkommission.
- Straver, M. E., P. Meijnen, G. van Tienhoven, C. J. van de Velde, R. E. Mansel, J. Bogaerts, G. Demonty, N. Duez, L. Cataliotti, J. Klinkenbijn, H. A. Westenberg, H. van der Mijle, C. Hurkmans, and E. J. Rutgers. 2010. 'Role of axillary clearance after a tumor-positive sentinel node in the administration of adjuvant therapy in early breast cancer', *J Clin Oncol*, 28: 731-7.
- Thilmann, C., Oelfke, U., Sterzing, F. 2013. *Strahlentherapie - Intensitätsmodulierte Strahlentherapie* (Springer Verlag: Berlin, Heidelberg).
- Tortorelli, G., L. Di Murro, R. Barbarino, S. Cicchetti, D. di Cristino, M. D. Falco, D. Fedele, G. Ingrosso, D. Janniello, P. Morelli, A. Murgia, E. Ponti, S. Terenzi, B. Tolu, and R. Santoni. 2013. 'Standard or hypofractionated radiotherapy in the postoperative treatment of breast cancer: a retrospective analysis of acute skin toxicity and dose inhomogeneities', *BMC Cancer*, 13: 230.

- Viren, T., J. Heikkila, K. Myllyoja, K. Koskela, T. Lahtinen, and J. Seppala. 2015. 'Tangential volumetric modulated arc therapy technique for left-sided breast cancer radiotherapy', *Radiat Oncol*, 10: 79.
- von Schulthess, Gustav K. 2004. 'Maximising the benefit of integrated PET/CT: the road ahead', *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 31: 1462-3.
- Voogd, A. C., M. Nielsen, J. L. Peterse, M. Blichert-Toft, H. Bartelink, M. Overgaard, G. van Tienhoven, K. W. Andersen, R. J. Sylvester, J. A. van Dongen, Research Danish Breast Cancer Cooperative Group. Breast Cancer Cooperative Group of the European Organization for, and Cancer Treatment of. 2001. 'Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials', *J Clin Oncol*, 19: 1688-97.
- Vrieling, C., E. van Werkhoven, P. Maingon, P. Poortmans, C. Weltens, A. Fourquet, D. Schinagl, B. Oei, C. C. Rodenhuis, J. C. Horiot, H. Struikmans, E. Van Limbergen, Y. Kirova, P. Elkhuisen, R. Bongartz, R. Miralbell, D. A. Morgan, J. B. Dubois, V. Remouchamps, R. O. Mirimanoff, G. Hart, S. Collette, L. Collette, H. Bartelink, Research European Organisation for, Radiation Oncology Treatment of Cancer, and Groups Breast Cancer. 2017. 'Prognostic Factors for Local Control in Breast Cancer After Long-term Follow-up in the EORTC Boost vs No Boost Trial: A Randomized Clinical Trial', *JAMA Oncol*, 3: 42-48.
- Wannenmacher, M.; Debus, J.; Wenz, F.; Bahnsen, J. 2013. *Strahlentherapie - Allgemeine Grundlagen* (Springer Verlag: Berlin, Heidelberg).
- Weaver, Donald L.; Krag, David N.; Ashikaga, Takamaru; Harlow, Seth P.; O'Connell Maureen. 2000. 'Pathologic analysis of sentinel and nonsentinel lymph nodes in breast carcinoma', *Cancer (American Cancer Society)*, 88: 1099-107.
- Wenz F, Welzel G, Blank E, Hermann B, Steil V, Sütterlin M, Kraus-Tiefenbacher U. 2010. 'Intraoperative radiotherapy as a boost during breast-conserving surgery using low-kilovoltage X-rays: the first 5 years of experience with a novel approach.', *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*: 1309-14.
- Werner, M. 2018. *Strahlentherapie und Radioonkologie aus interdisziplinärer Sicht* (Lehmanns Media GmbH: Berlin).
- Whelan, T. J., I. A. Olivotto, and M. N. Levine. 2015. 'Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer', *N Engl J Med*, 373: 1878-9.
- White, J, An Tai, Douglas Arthur, Thomas Buchholz, Shannon MacDonald, Lawrence Marks, Lori Pierce, Abraham Recht, Rachel Rabinovitch, Alphonse Taghian, Frank Vicini, Wendy Woodward, X. Allen Li. 2009. 'Breast Cancer Atlas for Radiation Therapy Planning: Consensus Definitions', RTOG Foundation Ing., Accessed 10.03.2019.
<https://www.rtog.org/LinkClick.aspx?fileticket=vzJFhPaBipE%3d&tabid=236>.

- Whitfield, G. A., G. Horan, M. S. Irwin, C. M. Malata, G. C. Wishart, and C. B. Wilson. 2009. 'Incidence of severe capsular contracture following implant-based immediate breast reconstruction with or without postoperative chest wall radiotherapy using 40 Gray in 15 fractions', *Radiother Oncol*, 90: 141-7.
- Wittekind, H.-P. SinnB. HelmchenC.H. 2010. 'TNM-Klassifikation beim Mammakarzinom', *Der Pathologe*, 31: 361-66.
- Yuveo, Klinik. 2019. 'Brust-OP / Brustoperation', Accessed 10.03.2019.
<https://www.yuveo.de/op/brust-op/>.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Volumenbegriffe in der Strahlentherapie 10

Abbildung 2 Veranschaulichung der Bestrahlungsplanung 14

Abbildung 3 Quadranteneinteilung der weiblichen Brust 20

Abbildung 4 Lymphatische Drainagewege der Mamma 24

Abbildung 5 Auszüge aus dem Atlas der RTOG 43

Abbildung 6 ESTRO Vorgaben 44

Abbildung 7 Vergleich RTOG versus ESTRO 45

Abbildung 8 Vergleich RTOG versus ESTRO: supraclaviculäres Level, Level III 46

Abbildung 9 Vergleich RTOG (a) versus ESTRO: Level I – III, IMN und interpectorales Level 46

Abbildung 10 Vergleich RTOG versus ESTRO: Level I – III, IMN, interpectorales Level 47

Abbildung 11 Arbeitsschritte a-d bis zur Übertragung des Lymphknotens auf das StandardCT. 51

Abbildung 12 Gesamtheit der konturierten Lymphknoten nach den vier Gruppen 53

Abbildung 13 Vergleichende Darstellung: konturierte Lymphknoten und farbkodierter Atlas 54

Abbildung 14 Konturierung der Grenzen der verschiedenen Atlanten 55

Abbildung 15 Farbkodierter Atlas der positiven Lymphknotenmetastasen 65

Abbildung 16 Konturierung nach den RTOG und ESTRO Leitlinien: Farbkodierter Atlas 67

Abbildung 17 CTV Grenzen RTOG versus ESTRO: Betrachtung Level I und INM 69

Abbildung 18 CTV Grenzen RTOG versus ESTRO: Betrachtung des Level II 70

Abbildung 19 Fossa supraclavicularis: Vergleich RTOG und ESTRO 71

Abbildung 20 Farbkodierter Atlas – Tumor bei Erstmanifestation vs. Rezidiv 72

Abbildung 21 Zonen in der supraclaviculären Region 84

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Molekulare Subtypen	19
Tabelle 2 TNM Klassifikation “TNM 8“, 2016	23
Tabelle 3 Anteil klassischer Prognosefaktoren in Abhängigkeit von der pT-Kategorie	23
Tabelle 4 RTOG Atlas: Brust und Thoraxwand.....	41
Tabelle 5 RTOG Atlas: Lymphabflusswege	42
Tabelle 6 Anzahl, Geschlecht, Durchschnittsalter und Lokalisation des Primärtumors.....	56
Tabelle 7 Einteilung des Patientenkollektivs in vier Gruppen	57
Tabelle 8 Anzahl und Verteilung der Fernmetastasen	57
Tabelle 9 Darstellung der Menge der Fernmetastasierung	58
Tabelle 10 Verteilung der Lymphknotenmetastasen nach Körperseite	59
Tabelle 11 Verteilung der Lymphknoten – nach den Gruppen und der Region	59
Tabelle 12 Informationen zum Durchmesser und Volumen der Lymphknoten.....	60
Tabelle 13 Informationen zum Durchmesser und Volumen der Lymphknoten der Gruppen.....	61
Tabelle 14 Gruppe M1: Je nach Lokalisation, Durchmesser und Volumina der Lymphknoten	62
Tabelle 15 Absolute und relative Anzahl aller Lymphknoten	68
Tabelle 16 Ergebnisse bei den Patienten mit Erstdiagnose eines Mammakarzinoms	73
Tabelle 17 Ergebnisse bei den Patienten mit Rezidiv des Mammakarzinoms.....	74
Tabelle 18 Ergebnisse bei den Patienten ohne Fernmetastasen beim Mammakarzinom	77
Tabelle 19 Ergebnisse bei den Patienten mit Fernmetastasen beim Mammakarzinom	78
Tabelle 20 Level II: Direkter Vergleich der empfohlenen Grenzen der Atlanten: Level II.....	82
Tabelle 21 Supraclaviculäre Region/Level IV: direkter Vergleich der Atlanten	83

Diagrammverzeichnis

Diagramm 1 Fernmetastasierung an einer oder mehreren Lokalisationen 58

Anhang

Empfehlungen der ESTRO (Offersen et al., 2015)

Table 1

ESTRO delineation guidelines for the CTV of lymph node regions, breast and postmastectomy thoracic wall for elective irradiation in breast cancer (see figures).

Borders per region	Axilla level 1 CTVn_L1	Axilla level 2 CTVn_L2	Axilla level 3 CTVn_L3	Lymph node level 4 CTVn_L4	Internal mammary chain CTVn_IMN	Interpectoral nodes CTVn_interpectoralis	Residual breast CTVp_breast	Thoracic wall CTVp_thoracic wall
Cranial	Medial: 5 mm cranial to the axillary vein Lateral: max up to 1 cm below the edge of the humeral head, 5 mm around the axillary vein	Includes the cranial extent of the axillary artery (i.e. 5 mm cranial of axillary vein)	Includes the cranial extent of the subclavian artery (i.e. 5 mm cranial of subclavian vein)	Includes the cranial extent of the subclavian artery (i.e. 5 mm cranial of subclavian vein)	Caudal limit of CTVn_L4	Includes the cranial extent of the axillary artery (i.e. 5 mm cranial of axillary vein)	Upper border of palpable/visible breast tissue; maximally up to the inferior edge of the sterno-clavicular joint	Guided by palpable/visible signs; if appropriate guided by the contralateral breast; maximally up to the inferior edge of the sterno-clavicular joint
Caudal	To the level of rib 4 – 5, taking also into account the visible effects of the sentinel lymph node biopsy	The caudal border of the minor pectoral muscle. If appropriate: top of surgical ALND	5 mm caudal to the subclavian vein. If appropriate: top of surgical ALND	Includes the subclavian vein with 5 mm margin, thus connecting to the cranial border of CTVn_IMN	Cranial side of the 4th rib (in selected cases 5th rib, see text)	Level 2's caudal limit	Most caudal CT slice with visible breast	Guided by palpable/visible signs; if appropriate guided by the contralateral breast
Ventral	Pectoralis major & minor muscles	Minor pectoral muscle	Major pectoral muscle	Sternocleidomastoid muscle, dorsal edge of the clavicle	Ventral limit of the vascular area	Major pectoral muscle	5 mm under skin surface	5 mm under skin surface
Dorsal	Cranially up to the thoraco-dorsal vessels, and more caudally up to an imaginary line between the anterior edge of the latissimus dorsi muscle and the intercostal muscles	Up to 5 mm dorsal of axillary vein or to costae and intercostal muscles	Up to 5 mm dorsal of subclavian vein or to costae and intercostal muscles	Pleura	Pleura	Minor pectoral muscle	Major pectoral muscle or costae and intercostal muscles where no muscle	Major pectoral muscle or costae and intercostal muscles where no muscle
Medial	Level 2, the interpectoral level and the thoracic wall	Medial edge of minor pectoral muscle	Junction of subclavian and internal jugular veins –>level 4	Including the jugular vein without margin; excluding the thyroid gland and the common carotid artery	5 mm from the internal mammary vein (artery in cranial part up to and including first intercostal space)	Medial edge of minor pectoral muscle	Lateral to the medial perforating mammarian vessels; maximally to the edge of the sternal bone	Guided by palpable/visible signs; if appropriate guided by the contralateral breast
Lateral	Cranially up to an imaginary line between the major pectoral and deltoid muscles, and further caudal up to a line between the major pectoral and latissimus dorsi muscles	Lateral edge of minor pectoral muscle	Medial side of the minor pectoral muscle	Includes the anterior scalene muscles and connects to the medial border of CTVn_L3	5 mm from the internal mammary vein (artery in cranial part up to and including first intercostal space)	Lateral edge of minor pectoral muscle	Lateral breast fold; anterior to the lateral thoracic artery	Guided by palpable/visible signs; if appropriate guided by the contralateral breast. Usually anterior to the mid-axillary line

ALND = axillary lymph node dissection.

Danksagung

Mein Dank gilt Frau PD Dr. med. Nona Marciana Duma für ihre Unterstützung und die Möglichkeit in der Abteilung für Strahlentherapie und Radioonkologie am Klinikum Rechts der Isar promovieren zu dürfen. Ihre Begeisterung für das Fach ist ansteckend und hat mich zu jeder Zeit sehr inspiriert.

Des Weiteren möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Dr. med. Kai Joachim Borm und Herrn Mathias Düsberg für die exzellente wissenschaftliche Betreuung bedanken. Beide standen mir während meiner Promotion mit Begeisterung, viel Positivität und Expertise stets zur Seite.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern Marlene und Albin. Ich möchte mich bei ihnen für all das bedanken, was sie mir ermöglicht haben und danke ihnen für ihre Unterstützung und Hilfe, auf die ich mich immer verlassen konnte und kann. Meinem Freund Martin möchte ich auch danken, für die Zeit, die Geduld und die tägliche Unterstützung und Motivation. In diesem Sinne möchte ich mich auch bei Lucia bedanken. Sie war und ist meine moralische Unterstützung und hat immer ein offenes Ohr.

Bedanken möchte ich mich nicht zuletzt auch bei allen anderen Mitarbeitern der Abteilung für Strahlentherapie und Radioonkologie am Klinikum Rechts der Isar, die mir bei der Durchführung und Ausarbeitung meiner wissenschaftlichen Arbeit geholfen haben.