

Optimierung der PTV-Sicherheitssäume bei der adjuvanten Bestrahlung der Mammaria Interna Region

Christopher Hofmann

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen Universität
München zur Erlangung eines

Doktors der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Lutz Renders

Prüfende der Dissertation:

1. Prof. Dr. Stephanie Elisabeth Combs
2. apl. Prof. Dr. Rickmer Braren

Die Dissertation wurde am 21.05.2024 bei der Technischen Universität München eingereicht und
durch die TUM School of Medicine and Health am 05.02.2025 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
1. Einleitung	8
1.1 Stellenwert der Strahlentherapie in der Behandlung des Mammakarzinoms	8
1.2 Die adjuvante postoperative Bestrahlung des Mammakarzinoms	8
1.3 Bestrahlung der Lymphabflusswege der Mamma	9
1.4 Bestrahlung der Lymphabflussgebiete entlang der Arteria mammaria interna	11
1.5 Toxizität bei der Bestrahlung des Mammakarzinoms	14
1.6. Zielvolumendefinition	15
1.7 Bestrahlungstechniken	18
1.8 Image-Guided Radiation Therapy	19
1.9 Bestrahlung in tiefer Inspiration	20
1.10 Bildregistrierungen	21
1.11 Hintergrund der Fragestellung	22
2. Material und Methoden	23
2.1 Patientenkollektiv	23
2.2 Dosisrekonstruktions-Workflow	23
2.2.1 Konturierung	26
2.2.2 Erstellung der neuen Bestrahlungspläne	28
2.2.3 Berechnung der Fraktionsdosis auf jedem CBCT	29
2.2.4 Dosisakkumulation	29
2.2.5 Analysen der Bestrahlungspläne	30
2.3 Statistische Auswertung	31
3. Ergebnisse	33
3.1 Patientenkollektiv	33

3.2 Quantitativer Vergleich der IMN-PTVs	33
3.3 Geplante Strahlenbelastung in den OARs	35
3.4 Geplante Strahlendosis im IMN-CTV	38
3.5 Tatsächliche Dosis im IMN-CTV	39
4. Diskussion	42
4.1 Das Standard IMN-PTV	42
4.2 Unterdosierung im IMN-CTV bei Anwendung eines lungenreduzierten PTVs.....	43
4.3 Die Folgen einer IMN-CTV Unterdosierung	44
4.4 Die Notwendigkeit eines ausreichenden PTVs trotz IGRT.....	45
4.5 Messung der CTV-Dosis	46
4.6 Alternative Möglichkeiten der OARs-Schonung.....	47
5. Schlussfolgerung.....	50
6. Zusammenfassung.....	52
Literaturverzeichnis.....	54
Danksagung	66

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Skizze einer anatomischen Präparation der lymphatischen Abflusswege der weiblichen Mamma	10
Abbildung 2. Skizze einer anatomischen Präparation der IMA und der begleitenden Lymphknoten.....	12
Abbildung 3. Sicherheitssäume bei der Bestrahlungsplanung.....	16
Abbildung 4. Sicherheitssäume bei der Bestrahlung des Mammakarzinoms in Transversaldarstellung ...	17
Abbildung 5. Sicherheitssäume bei der Bestrahlung des Mammakarzinoms in Sagittaldarstellung.....	17
Abbildung 6. Drei Generationen an Bestrahlungstechniken.....	19
Abbildung 7. Ablauf des Dosisrekonstruktions-Workflows.....	24, 25
Abbildung 8. Konturierung der CTV und OARs auf einem Planungs-CT.....	26
Abbildung 9. Standard-PTV und PTV-ExLung	27
Abbildung 10. Bestrahlungsplan IMN-STD-PTV.....	28
Abbildung 11. Dosisvergleich mit DVHs	31
Abbildung 12. Grafische Darstellung der Volumenänderung zwischen STD-PTV und ExLung-PTV	35
Abbildung 13. Dosisreduktion in den OARs als Boxplots	37
Abbildung 14. Relative Reduktion der geplanten Strahlenbelastung in den OARs durch Benutzung eines lungenreduzierten IMN-PTVs.	38
Abbildung 15. IMN-CTV _{Accu} -Dosisabdeckung nach Dosisrekonstruktions-Workflow als Boxplots.....	41

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Deskriptive Analyse der Studienpopulation. In Teilen erstveröffentlicht in (Borm 2021).	33
Tabelle 2. Deskriptiver Vergleich von STD-IMN-PTV und ExLung-IMN-PTV	34
Tabelle 3. Strahlenbelastung OARs.	36
Tabelle 4. Geplante IMN-CTV-Dosisabdeckung in den Bestrahlungsplänen.....	39
Tabelle 5. IMN-CTV-Dosen nach Umsetzung des Dosisrekonstruktions-Workflows.	40

Abkürzungsverzeichnis

Accu.....	Akkumuliert
BET.....	Brusterhaltende Therapie
CBCT.....	Cone-Beam Computed Tomography
CTV.....	Clinical Target Volume
DCIS.....	Ductales Carcinoma in situ
DIBH.....	Deep Inspiration Breath Hold
D_{max}	Maximaldosis
D_{mean}	Mittlere Dosis
D_{median}	Mediandosis
D_{min}	Minimaldosis
DVF.....	Deformation Vector Field
DVHs.....	Dose Volume Histograms
ESTRO.....	European Society for Therapeutic Radiology and Oncology
ExLung-Plan.....	Bestrahlungsplan mit ExLung-PTV
GTV.....	Gross Tumor Volume
ICRU.....	International Commission on Radiation Units and Measurements
IGRT.....	Image-Guided Radiation Therapy
IM.....	Internal Margin
IMA.....	Arteria mammaria interna
IMN.....	Internal Mammary Lymph Nodes
IMN-CTV _{Accu}	IMN-CTV nach Dosisrekonstruktion
IMNI.....	Internal Mammary Node Irradiation
IMRT.....	Intensity Modulated Radiotherapy
LAD.....	Left Anterior Descending Artery
MAD.....	Mittlere absolute Abweichung
MVCT.....	Megavoltage CT

OARs Organs at Risk
OS Overall Survival
PTV Planning Target Volume
PTV-ExLung Modifiziertes PTV ohne Lungengewebe
PTV-STD Standard-PTV
RTOG Radiation Therapy Oncology Group
SABR Stereotactic Ablative Radiotherapy
SD Standardabweichung
SM Set-up Margin
STD-Plan Bestrahlungsplan mit Standard-PTV
V20 Volumenprozent, welches 20 Gy Dosis erhält
V90% Volumenprozent, welches 90% der verschriebenen Dosis erhält
V95% Volumenprozent, welches 95% der verschriebenen Dosis erhält
VMAT Volumetric Arc Therapy

1. Einleitung

1.1 Stellenwert der Strahlentherapie in der Behandlung des Mammakarzinoms

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung der Frau. In Deutschland erhält jede achte Frau im Laufe ihres Lebens eine Brustkrebsdiagnose. Auch wenn die Mortalität seit Jahren abnimmt, sind Malignome der Brustdrüse nach wie vor der häufigste Grund für Krebs-assoziierte Todesfälle bei Frauen (Erdmann 2021).

Die Behandlung des Mammakarzinoms erfolgt interdisziplinär mit aufeinander abgestimmten Therapiesäulen. Die Strahlentherapie stellt neben der Operation und Chemo-/Hormontherapie einen der Grundpfeiler der Therapie (AWMF 2022). Entsprechend der Stadien und Ausbreitungsformen, die diese Krebserkrankung annehmen kann, sind auch die Anwendungsgebiete einer Bestrahlung vielfältig: Von der adjuvanten Radiatio eines Ductalen Carcinoma in situ (DCIS) bis hin zur palliativen Therapie von Fernmetastasen (AWMF 2022). Fast ein Drittel aller strahlentherapeutischen Behandlungen in Deutschland stehen in Verbindung mit einer bösartigen Neubildung der Mamma (Popp 2021).

1.2 Die adjuvante postoperative Bestrahlung des Mammakarzinoms

Bei einem lokal fortgeschrittenen Mammakarzinom werden in kurativer Absicht der Tumor und ggf. die umliegenden Lymphknoten operativ entfernt. Zusätzlich müssen (neo-)adjuvante Maßnahmen ergriffen werden, um das Risiko eines Rezidivs zu minimieren (Moran 2014, Lovelace 2019, AWMF 2022). Neben systemischen (neo-)adjuvanten Therapien, hat die postoperative Bestrahlung einen festen Stellenwert (Speers and Pierce 2016, Pondé 2019). Seit den 1990er Jahren hat die brusterhaltende Therapie (BET) die Mastektomie als operative Methode der Wahl abgelöst (Fisher 1989, Fisher and Redmond 1992, AWMF 2022). In prospektiven Studien, die eine postoperative Restbrustbestrahlung nach BET untersuchten, führte eine anschließende Radiatio bei allen Subgruppen zu einer signifikant verbesserten

lokoregionären Tumorkontrolle (Clarke 2005, Pötter 2007, Darby 2011, Hughes 2013, AWMF 2022). Meta-Analysen wiesen nach, dass nicht nur das Risiko für Lokal- und Fernrezidive erheblich sank, sondern auch in den meisten Patientenuntergruppen die Mortalität reduziert werden konnte (Clarke 2005, Darby 2011). Die postoperative Bestrahlung nach BET erfolgt daher standardmäßig und ist in nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen (AWMF 2022, NCCN 2022).

Mit einer Dosisaufsättigung (Boost) im Bereich des ehemaligen Tumorgebiets kann eine weitere Reduktion der lokalen Rezidivrate bewirkt werden. Dieser Effekt ist vor allem bei jüngeren Patientinnen ausgeprägt (Antonini 2007, AWMF 2022). Das Langzeitüberleben verändert sich dadurch nicht (Bartelink 2015). Ein Boost sollte daher leitliniengerecht bei prämenopausalen Frauen bzw. bei postmenopausalen Frauen nur bei Vorliegen von Risikofaktoren eingesetzt werden (AWMF 2022).

Ist eine Mastektomie indiziert, sollte bei Vorliegen von Risikofaktoren und/oder dem Nachweis von befallenen regionalen Lymphknoten eine anschließende adjuvante postoperative Radiatio erfolgen. In Risikogruppen lässt sich dadurch die Gefahr eines Lokalrezidivs senken sowie ein verbessertes tumorspezifisches Überleben und Gesamtüberleben erzielen (McGale 2014, AWMF 2022).

1.3 Bestrahlung der Lymphabflusswege der Mamma

Der lymphatische Abfluss der weiblichen Mamma erfolgt in die Axilla, die infra- und supraklavikuläre Regionen und entlang der Arteria mammaria interna (IMA, englisch für Internal Mammary Artery) (Estourgie 2004, van der Ploeg 2010). Eine Darstellung der anatomischen Lymphabflussverhältnisse findet sich in Abbildung 1. Die Lymphabflusswege im Drainageareal eines Tumors sind prädisponiert, frühzeitig mikroskopische Tumorabsiedlungen aufzuweisen (Natarajan 2005). Eine Mitbehandlung der Lymphabflusswege im Rahmen einer adjuvanten Tumorthherapie kommt daher erwartungsgemäß eine prognostische Bedeutung zu (Carter 1989, Dowlatshahi 1997). Prospektive Studien und Meta-Analysen konnten nachweisen, dass bei

Patientinnen mit ungünstiger Tumorlokalisation, befallenen regionären Lymphknoten oder unvorteilhaftem Tumorgrading durch eine adjuvante Radiatio der Lymphabflusswege eine signifikante Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens, der Überlebenszeit ohne Fernmetastasierung und des Gesamtüberlebens erzielt werden kann. Zudem verbessert sich die lokoregionäre Tumorkontrolle (Budach 2015, Poortmans 2015, Whelan 2015). Entsprechend enthalten nationale und internationale Leitlinien die Empfehlung zur adjuvanten Bestrahlung der supra-/infraklavikulären und IMA Lymphknoten bei Risikosubpopulationen und bei nachweislich befallenen axillären Lymphknoten (AWMF 2022, NCCN 2022). Liegen befallene Sentinellymphknoten vor, kann nach interdisziplinärer Entscheidung gegen eine axilläre Dissektion eine erweiterte axilläre Bestrahlung erwogen werden (AWMF 2022).

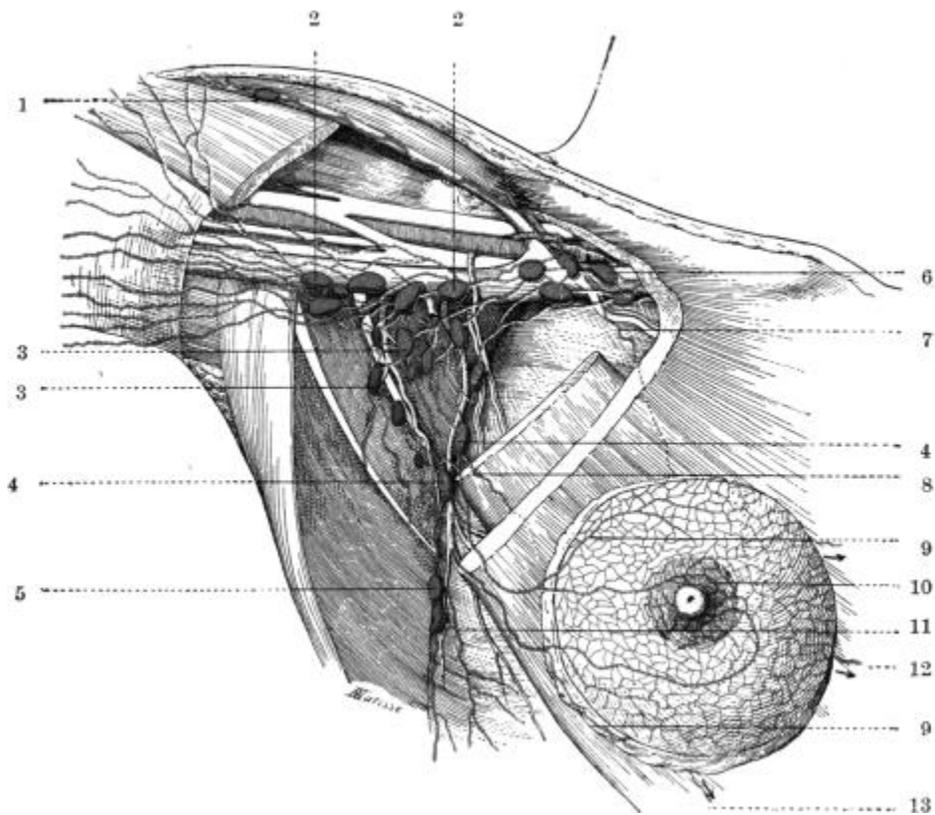


Abbildung 1. Skizze einer anatomischen Präparation der lymphatischen Abflusswege der weiblichen Mamma. Im Folgenden werden die heute noch geläufigen anatomischen Strukturen benannt. 1 = NII. deltapectorales, 2 = NII. axillares centrales, 3 = NII. axillares subscapulares, 4 = NII. axillares pectorales, 5 = NII. axillares laterals, 6/7 = NII. Axillares apicales. Übernommen aus (Delamere 1903).

1.4 Bestrahlung der Lymphabflussgebiete entlang der Arteria mammaria interna

Die Lymphgefäße entlang der IMA werden im Englischen als Internal Mammary Lymph Nodes (IMN) bezeichnet. Sie verlaufen zumeist lateral von der IMA und werden von den zwei parallelen Venae thoracicae internae flankiert. Dabei ziehen sie parasternal an der Innenseite der Brustwand, unterhalb der Rippen und Muskulatur und über der parietalen Pleura entlang, um über den rechten Ductus lymphaticus und den Ductus thoracicus wieder ins Venensystem zu münden (Loukas 2007, Barros 2016, Urano 2018, Harisinghani 2021). In Abbildung 2 findet sich die beschriebene Anatomie in Präparation dargestellt. Potenziell kann jedes Mammakarzinom, unabhängig von seiner Primärlokalisierung, in die IMN drainieren und metastasieren. Mehrere Studien konnten jedoch zeigen, dass von Tumoren in den medialen Brustquadranten ein stärkerer Lymphabfluss in die IMN ausgeht, was zu einem erhöhten Metastasierungsrisiko in diesem Areal führt. (Hultborn 1955, Paganelli 2002, Estourgie 2004, Chen 2008, Huang 2008).

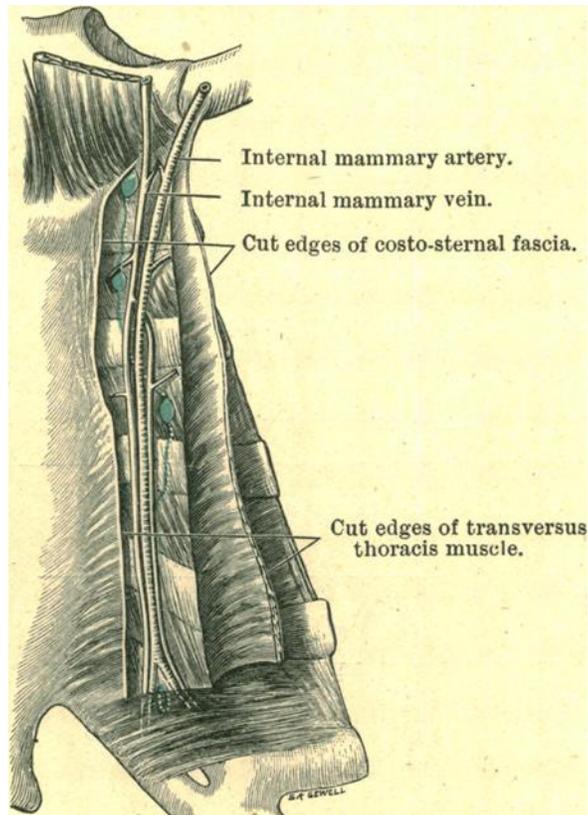


Abbildung 2. Skizze einer anatomischen Präparation der IMA und der begleitenden Lymphknoten. Internal mammary artery = Arteria mammaria interna, Internal mammary vein = Vena mammaria interna, Cut edges of costo-sternal fascia = Schnittränder der costo-sternalen Faszie, Cut edges of transversus thoracis muscle = Schnittränder des Musculus transversus thoracis. In grün sind die IMN dargestellt. Übernommen aus Stibbe (1918).

Die Relevanz der IMN-Beteiligung für die Prognose des Mammakarzinoms ist seit Mitte des 20. Jahrhunderts bekannt (Donegan 1977). In den 50er Jahren konnte eine chirurgische Studie bei 33 % aller Patientinnen mit Mammakarzinom einen Befall der IMN nachweisen. Waren zusätzlich axilläre Lymphknoten befallen oder lag eine mediale Tumorlokalisation vor, erhöhte sich die IMN-Befallsrate weiter auf 44 % bzw. 54 % (Handley and Thackray 1954). Diese Ergebnisse führten temporär dazu, dass bei erweiterten Mastektomien eine chirurgische Dissektion der IMN mitvorgesehen wurde. In Vergleichsstudien ließ sich dadurch jedoch kein signifikanter Überlebensvorteil erzielen, weshalb diese Praxis im Verlauf wieder beendet wurde. Unabhängig davon konnten diese Studien nachweisen, dass ein IMN-Befall mit einer verkürzten

krankheitsfreien Überlebenszeit und erhöhter Mortalität verbunden war (Lacour 1983, Veronesi 1999, Sugg 2000).

In einer 1997 veröffentlichten dänischen Studie zur postoperativen Bestrahlung der Lymphabflusswege nach Mastektomie bei Mammakarzinom zeigte sich eine verbesserte lokoregionäre Krankheitskontrolle sowie eine erhöhte 10-Jahres-Überlebensrate (Overgaard 1997). Da keine Subgruppenanalyse im Hinblick auf Bestrahlung der IMN (IMNI, englisch für Internal Mammary Node Irradiation) erfolgt war, konnte deren Anteil an dem positiven Endergebnis nicht bewertet werden (Overgaard 1997, Veronesi 1999). In den letzten Jahren wurden weitere umfangreiche, prospektive Studien durchgeführt, die den Nutzen einer adjuvanten Bestrahlung der Lymphabflusswege nach erfolgter Operation quantifizieren konnten. Im Besonderen sind hier die MA.20 und EORTC 22922/10925-Studie zu nennen, die bei ähnlichem Studiendesign die Effekte einer adjuvanten Bestrahlung der Lymphabflusswege (inkl. IMN) bei mehr als 5800 Patientinnen evaluierten. Beide Studien und diverse kleinere Untersuchungen konnten nachweisen: Durch Bestrahlung der Lymphabflusswege inklusive IMNI sank das Risiko für ein Lokal- oder Fernrezidiv und die krankheitsfreie Überlebenszeit nahm zu (3 – 5 %). Das „Overall Survival“ (OS) stieg numerisch an, wies jedoch nur in Subgruppen Signifikanz auf (Stemmer 2003, Poortmans 2015, Whelan 2015, Cong 2017). Eine ältere französische Studie um Henning et al. fand kein verbessertes OS bei Postmastektomie-Patientinnen nach IMNI. Die Studie verwendete dabei veraltete 2D-Bestrahlungstechniken (Hennequin 2013). Die DBCG-IMN-Studie der Danish Breast Cancer Group konnte bei mehr als 3000 eingeschlossenen Patientinnen nachweisen, dass eine postoperative IMNI bei nodal-positiven Patientinnen ein längeres 8-Jahres-Überleben (75,9 % vs. 72,2 %), weniger Fernmetastasen (27,4 % vs. 29,7 %) und eine niedrigere Brustkrebsmortalität (20,9 % vs. 23,4 %) bewirkt. In Risikogruppen waren die positiven Effekte noch ausgeprägter (Thorsen 2016). Eine erst kürzlich erschienene und ähnlich gestaltete koreanische Studie konnte bei Patientinnen nach erhaltener IMNI nur eine numerische, aber nicht signifikante Verbesserung des krankheitsfreien 7-Jahres-Überleben nachweisen (85,3 % vs. 81,9 %). In der Subgruppe der Patientinnen mit medio-zentralem Tumorsitz zeigt sich jedoch ein signifikant verbessertes krankheitsfreies 7-Jahres-Überleben (91,8 % vs. 81,6 %) (Kim 2022).

Die reproduzierbaren Ergebnisse veränderten nicht nur die klinische Praxis, sondern auch nationale und internationale Leitlinien. Patientinnen mit spezifischen Risikofaktoren wie medialer/zentraler Tumorlokalisation, unvorteilhaftem Tumorgrading und nachgewiesenem Befall der axillären Lymphknoten sollten demnach standardmäßig eine IMNI erhalten (Level of Evidence: 2b) (AWMF 2022, NCCN 2022).

1.5 Toxizität bei der Bestrahlung des Mammakarzinoms

Bei der adjuvanten Bestrahlung des Mammakarzinoms muss, wie bei jeder Form der Strahlentherapie, die mögliche Akut- und Spättoxizität auf umgebende Organe berücksichtigt werden. Bei Bestrahlung des Primärtumors und der Lymphabflusswege können, anatomisch bedingt, umliegende strahlensensible Organe ungewollt Strahlendosen ausgesetzt werden (De Ruyscher 2019). Bei der Bestrahlungsplanung müssen diese - terminologisch als Organs at Risk (OARs) bezeichneten – Organe berücksichtigt werden (Kong 2011). Vor allem die Lungen und das Herz sind bei der Bestrahlung des Mammakarzinoms gefährdet (De Ruyscher 2019). Während man bei den Lungen mit Nebenwirkungen wie der akuten Strahlenpneumonitis und der später einsetzenden Lungenfibrose rechnen muss, äußert sich die Kardiotoxizität zumeist als Klappenerkrankung, Herzinsuffizienz oder als akuter Myokardinfarkt (De Ruyscher 2019). Die IMN liegen anatomisch nah an der Lunge und linksseitig in direkter Nachbarschaft zum Herzen. Bei einer adjuvanten IMNI erhalten diese Organe damit noch eine zusätzliche Strahlenexposition (Borm 2020c). Ältere Arbeiten berichten über eine erhöhte nicht-krebsassoziierte Mortalität sowie zusätzlicher Kardiotoxizität nach adjuvanter Radiatio des Mammakarzinoms und der Lymphabflusswege. Vor allem bei linksseitiger Tumorlokalisation und nach einem längeren Beobachtungszeitpunkt (>15 Jahre) ließ sich dies beobachten. Ob eine IMNI erfolgte oder welchen Anteil diese an der zusätzlichen Toxizität hatte, wurde in der Regel nicht evaluiert (Freedman 2000, Harris 2006, Hoening 2007). Die im März 2000 gestartete MA.20 Studie untersuchte die Auswirkungen der Inklusion regionaler Lymphknoten (inkl. IMN) in der adjuvanten Bestrahlung. Im 5-jährigen Beobachtungszeitraum zeigte sich weder ein signifikanter Anstieg kardialer Komplikationen noch ein vermehrtes Auftreten von Zweitmalignomen. Jedoch

kam es zu einem signifikanten Anstieg an Fällen akuter Pneumonitiden (1,2 % vs. 0,2 %) (Whelan 2015). In der ähnlich aufgebauten EORTC-Studie kam es bei Probandinnen der Interventionsgruppe nach 10 Jahren Beobachtungszeitraum zu einem vermehrten Auftreten von Lungenfibrosen (4,4 % vs. 1,7 %). Zusätzlich kam es zu mehr Fällen von Zweitmalignomen. Die kardiale Toxizität erhöhte sich dagegen nicht signifikant. Auch in diesen Studien lässt sich der isolierte Einfluss der IMNI auf die Toxizität nicht quantifizieren, da die Probandinnen in der Regel zeitgleich eine Bestrahlung anderer Lymphabflussregionen erhielten (Poortmans 2015, Whelan 2015).

1.6. Zielvolumendefinition

Die Festlegung des Zielvolumens ist ein wichtiger Bestandteil der Bestrahlungsplanung. Die International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) definierte 1993 drei Zielvolumina: In das Gross Tumor Volume (GTV) werden bildmorphologisch sichtbare Tumorgebiete aufgenommen. Umrandet wird das GTV durch das Clinical Target Volume (CTV), das um das GTV einen Sicherheitssaum hinzufügt, der potenzielle mikroskopische Tumorausbreitungen miteinschließen soll. Diese zwei Volumina werden anhand anatomischer und biologischer Gegebenheiten definiert. Die Voraussetzungen zur technischen Umsetzbarkeit der Bestrahlung werden im Planning Target Volume (PTV) berücksichtigt (Jaffray 1999, Landberg 1999, Coles 2005). Die ICRU definiert das PTV als ein "geometrisches Konzept", das sicherstellen soll, dass die verschriebene Dosis im CTV tatsächlich appliziert wird (Landberg 1999). In seiner Funktion soll es eine Reihe externer Faktoren kompensieren: Der Internal Margin (IM) des PTVs berücksichtigt anatomische und physiologische Veränderungen des Körpers und der Organe, die einen Einfluss auf die Positionierung ausüben können. Dabei kann es sich um interfraktionelle Differenzen wie eine unterschiedlich gefüllte Harnblase, aber auch um intrafraktionelle Variationen, z. B. Atembewegungen handeln. Der Set-up Margin (SM) komplettiert das PTV und adressiert sämtliche externe Unwägbarkeiten wie unterschiedliche Positionierungen auf dem Bestrahlungstisch, veränderte Einstellungen der Gerätschaften und menschliche Fehler. Eine Rücksichtnahme auf OARs ist in der Erstellung des PTVs nicht vorgesehen (Jaffray 1999,

Landberg 1999). Die verschiedenen Sicherheitssäume finden sich schematisch in Abbildung 3 dargestellt. Eine Anwendung an einem praktischen Beispiel wird in Abbildung 4 und 5 demonstriert.

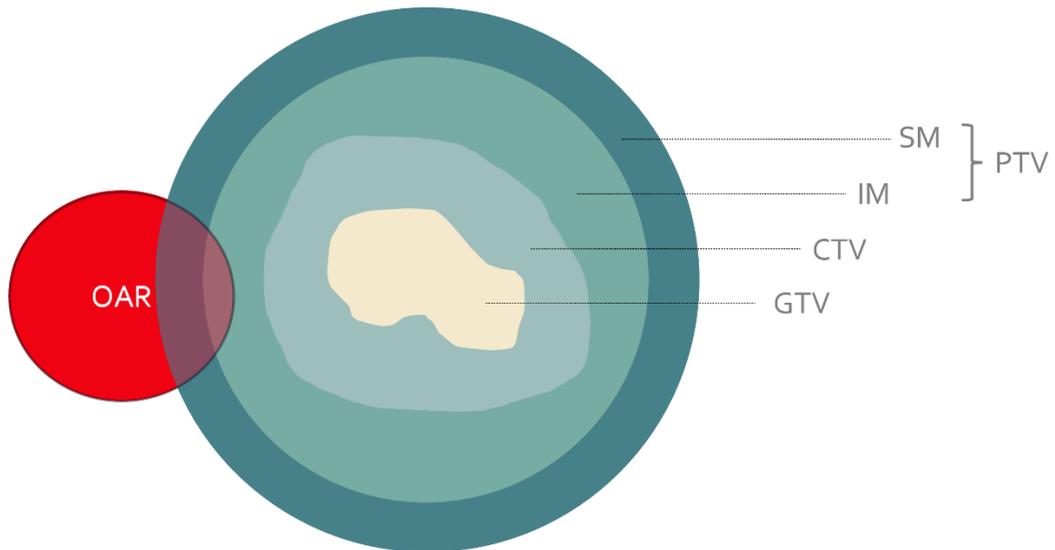


Abbildung 3. Sicherheitssäume bei der Bestrahlungsplanung. Entsprechend der Vorgaben des ICRU von 1993 (Landberg 1999). GTV = Gross Tumor Volume, CTV = Clinical Target Volume, IM = Internal Margin, SM = Set-up Margin, PTV = Planning Target Volume, OAR = Organ at Risk. Schematisch wird verdeutlicht, dass das PTV keine Rücksicht auf OARs nimmt. Eigene Abb.

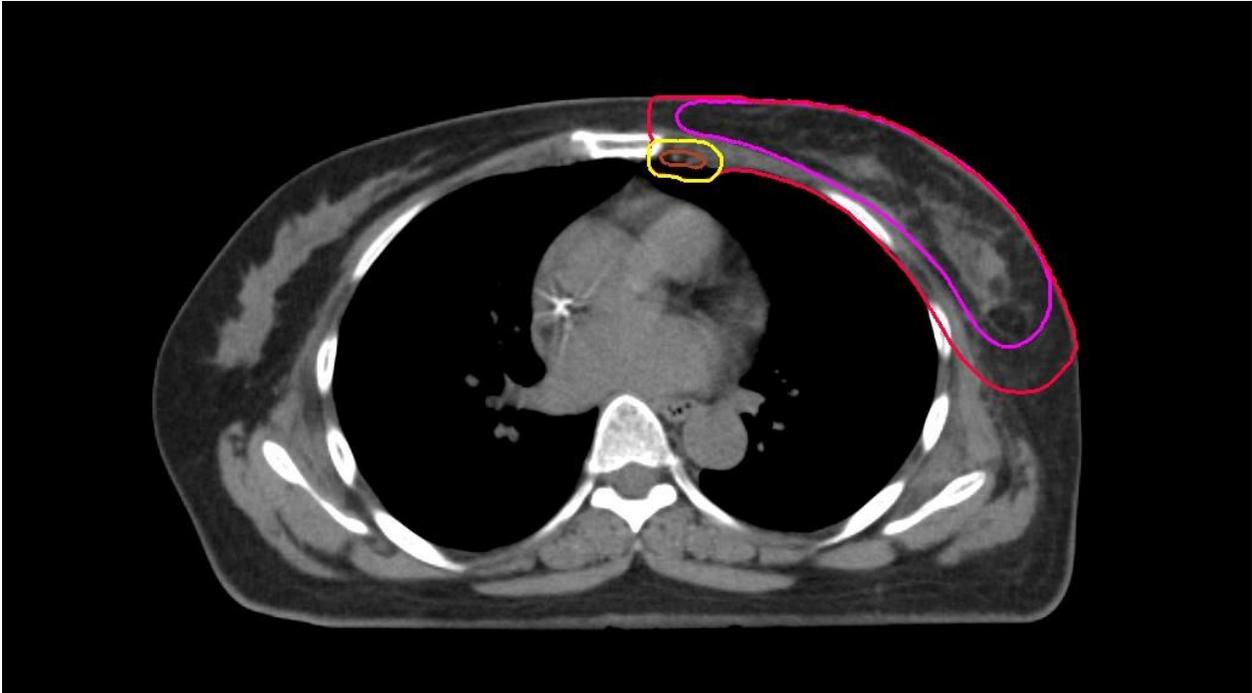


Abbildung 4. Sicherheitssäume bei der Bestrahlung des Mammakarzinoms in Transversaldarstellung. Die Patientin ist an einem linksseitigen Mammakarzinom erkrankt und erhält eine adjuvante Bestrahlung der Brust inkl. IMA nach BET. Im Transversalschnitt sind als Volumina definiert: CTV-Mamma (lila), PTV-Mamma (rot), IMN-CTV (braun), IMN-PTV (gelb). Erstellt in Varian Eclipse 15.6 (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA). Eigene Abb.

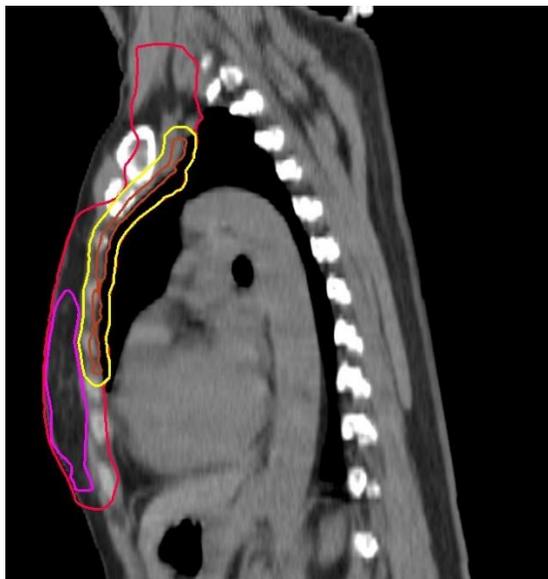


Abbildung 5. Sicherheitssäume bei der Bestrahlung des Mammakarzinoms in Sagittaldarstellung. Die Patientin ist an einem linksseitigen Mammakarzinom erkrankt und erhält eine adjuvante Bestrahlung der Brust inkl. IMA nach BET. Im Sagittalschnitt sind als Volumina definiert: CTV-Mamma (lila), PTV-Mamma (rot), IMN-CTV (braun), IMN-PTV (gelb). Erstellt in Varian Eclipse 15.6 (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA). Eigene Abb.

1.7 Bestrahlungstechniken

Die 3DCRT kann unter Verwendung multipler Bestrahlungswinkel und -richtungen komplex geformte Tumore erfassen (Zimmermann and Molls 1998, Schlegel 2000). Darauf aufbauend nutzt die Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) Abstufungen in der Strahlfluenz, um in Bestrahlungsgebieten unterschiedliche Intensitäten zu erzeugen. Liegen in Strahlrichtung Risikoorgane, kann die Intensität entsprechend reduziert werden, um anschließend aus einem anderen Winkel mit erhöhter Intensität die Zieldosis im Zielbereich zu erreichen (Thilmann 2013). Die VMAT (Volumetric Arc Therapy) nutzt zusätzlich eine sich um den Patienten drehende Gantry, die eine Strahlenquelle enthält. Während der Bestrahlung kann die Geschwindigkeit der Gantry-Drehung, die Kollimatoreinstellungen und die Bestrahlungsintensität moduliert werden (Teoh 2011, Njeh 2012). VMAT und IMRT zeigen in den meisten vergleichenden Planungsstudien ähnliche Dosis- und Volumenabdeckungen (Teoh 2011). Die verschiedenen Bestrahlungstechniken finden sich in Abbildung 6 gegenübergestellt: Ein identisches Zielvolumen wird jeweils mit 3DCRT-, IMRT- und VMAT-Technik bestrahlt. Auffällig ist bei den moderneren Techniken eine homogenere Dosisverteilung im Zielgebiet. Durch den Einsatz von mehr Einstrahlwinkeln bei der VMAT erhält mehr Umgebungsgewebe eine geringe Dosis an Strahlung (Popescu 2010, Zhao 2015, Munshi 2017).

Die adjuvante Ganzbrustbestrahlung bei Mammakarzinom erfolgt regelhaft in konventioneller Technik mit tangentialen Keilfilter-Stehfeldern oder in tangentialen 3DCRT-Feldern (Bartelink 2001, NCCN 2022). Der Einsatz von IMRT und VMAT erfolgt in der Regel bei Spezialfällen wie bei Vorliegen einer Trichterbrust. In solchen Fällen lässt sich die verschriebene Zieldosis unter verbessertem Schutz der OARs applizieren (Haertl 2013, Hof 2013, AWMF 2022). Bei Mitbestrahlung der IMN profitieren Patienten vor allem im Hochdosisbereich vom Einsatz der VMAT-Technik. In dosimetrischen Studien erzielten VMAT und IMRT vergleichbare Dosisabdeckungen. Bei Einsatz von VMAT kam es allerdings zu einer signifikant verringerten Strahlenbelastung der OARs - vornehmlich Herz, Lunge und kontralaterale Brust (Johansen 2009, Popescu 2010, Qiu 2010, Osman 2014, Ranger 2018).

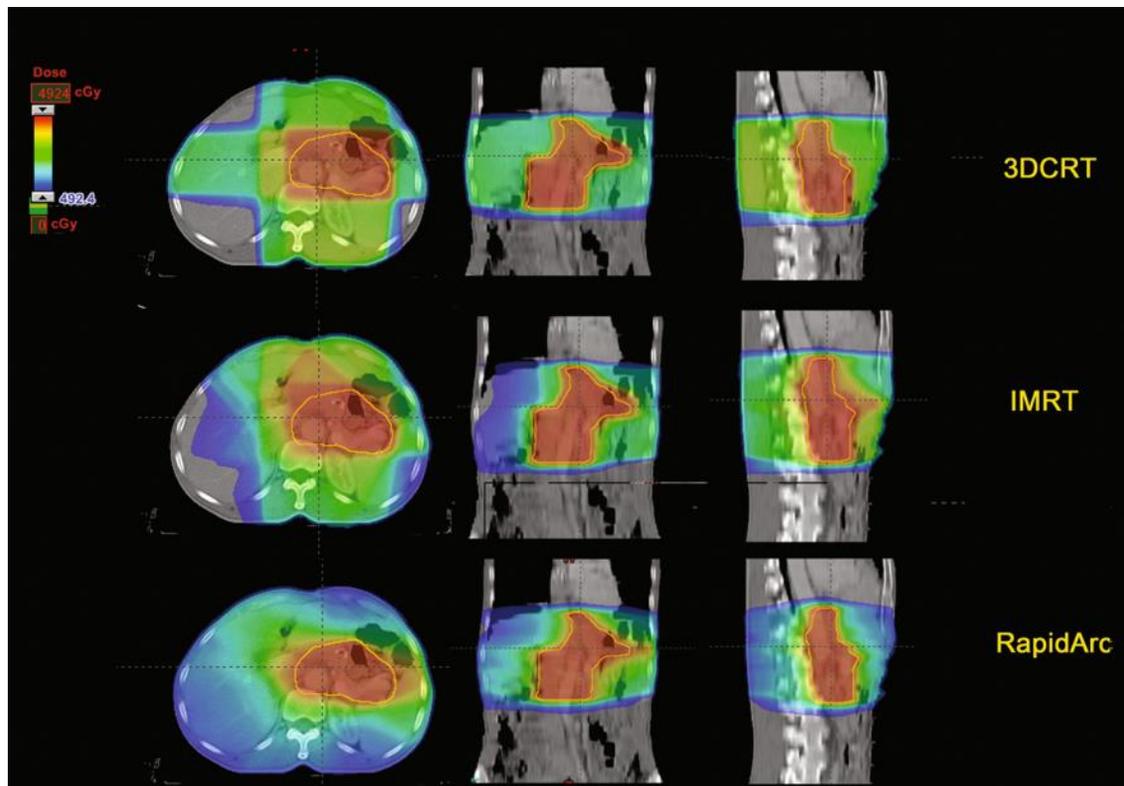


Abbildung 6. Drei Generationen an Bestrahlungstechniken. Dargestellt wird die Bestrahlung eines identischen Zielvolumens mittels 3 Generationen an Bestrahlungstechniken. Farbkodiert präsentiert sich die Dosis in Gy. Mit IMRT- und RapidArc-Technik (einer Form der VMAT) zeigen sich homogenere Felder mit reduzierter Belastung der OARs. Übernommen von (Zhang 2015).

1.8 Image-Guided Radiation Therapy

Die adjuvante Bestrahlung der Brust erfolgt regelhaft in Hypofraktionierung (15-16 Fraktionen mit einer Gesamtdosis von 40-42,5 Gy). Erfolgt zugleich eine Bestrahlung der Lymphabflusswege, sollte dagegen vorzugsweise in Normofraktionierung (28 Fraktionen á 1,8 Gy) bestrahlt werden (AWMF 2022). Unabdingbar kommt es zwischen den einzelnen Fraktionen zu interfraktionären Divergenzen in der Positionierung. Anatomische und physiologische Faktoren wie die Stellung des Zwerchfells, Ödembildung oder Veränderungen des Tumors selbst verändern die Platzierung der Zielgebiete und OARs (Mohan 2005, Njeh 2012, Motegi 2014). Unterdosierung im Zielgewebe und Fehlbestrahlung des Umgebungsgewebes sind die Folge (Jaffray 1999, Ma 2018). Um diesen Abweichungen zu begegnen, wird neben konventionellen

Positionsmarkierungen die Image-Guided Radiation Therapy (IGRT) eingesetzt. Dies umfasst verschiedene Bildgebungsmodalitäten zur Positionskontrolle vor und während der Behandlung (Verellen 2008, Boda-Heggemann 2011). Neben den verbreitetsten Techniken, die auf Röntgenstrahlung basieren, wird Ultraschall, 3D-Oberflächenerkennung mit Kameras oder Magnetresonanztomographie zur Positionskontrolle eingesetzt (De Los Santos 2013). Eine Umfrage unter deutschen Strahlentherapeuten aus dem Jahr 2019 ergab, dass bei Bestrahlung der Lymphabflusswege der Mamma die Mehrheit der Ärzte Systeme mit Röntgenstrahlung zur Positionskontrolle einsetzt. Mit 47 % wird dabei der sogenannte Cone-Beam Computed Tomograph (CBCT) am häufigsten verwendet (Qian 2010, Borm 2020a). Dieses am Therapiegerät angebrachte CT-Gerät arbeitet im Kilovolt-Bereich und kann bei akzeptabler zusätzlicher Strahlenbelastung hochauflösende Schnittbilder erzeugen. Beim Vergleich mit dem ursprünglichen CT-Dataset lassen sich Deviationen von der geplanten Referenzposition detektieren und vor der Bestrahlung (online) ausgleichen (Wallace 2008, Boda-Heggemann 2011, Sterzing 2011).

1.9 Bestrahlung in tiefer Inspiration

Durch Einsatz von Bestrahlung in tiefer Inspiration lässt sich die ungewollte Strahlenbelastung in Herz und Lunge signifikant reduzieren (Bergom 2018, Duma 2019). Bei Inspiration wird durch Abflachung des Zwerchfells das Herz von der Brustwand entfernt und erleidet dadurch weniger Exposition. Gleichzeitig expandiert das Lungengewebe und verzeichnet dadurch ebenfalls weniger Strahlenbelastung (Krauss 2005, Latty 2015, Bergom 2018).

Bei der Technik des Deep Inspiration Breath Hold (DIBH) atmet der Patient auf Kommando tief ein und hält anschließend die Luft für die Dauer der Bestrahlung an. Der Patient muss bei diesem Verfahren aktiv mitarbeiten (Latty 2015). Im sogenannten Gating-Verfahren wird von außen der Atemzyklus überwacht und jeweils automatisch in der richtigen Atemphase die Bestrahlung gestartet. Damit werden die OARs so weit wie möglich aus dem Bestrahlungsfenster eliminiert (Mageras and Yorke 2004).

Bei der Bestrahlung des Mammakarzinoms und der umgebenden Lymphabflusswege sind Herz und Lunge in direkter anatomischer Nähe. Ein korrekt durchgeführter DIBH während der Behandlung führt zu einer signifikanten Reduktion der Strahlenbelastung in diesen Organen. Die Studienlage belegt eine Reduktion der medianen Strahlendosis in der Lunge um 66 % sowie 35 % - 94 % im Herzen (Korreman 2005, Korreman 2006, Duma 2019, Simonetto 2019). Bei Mitbestrahlung der IMN zeigt sich ein signifikant positiver Effekt des DIBH auf OARs (Reduktion der medianen Herzdosis: 56 % - 81 %, Reduktion der medianen Lungendosis: 79 %) (Remouchamps 2003, Nguyen 2018, Borm 2020c).

1.10 Bildregistrierungen

Mit Bildregistrierungen lassen sich Bilder, die beispielsweise mit unterschiedlichen Bildgebungsmodalitäten oder zu verschiedenen Zeitpunkten angefertigt wurden, miteinander vergleichen. Eine Bildregistrierung versucht dabei die Transformation zu finden, die ein Ursprungsbild in ein korrespondierendes Bild überführt (Brown 1992, Chetty and Rosu-Bubulac 2019). Grundsätzlich lassen sich gängige Bildregistrierungsalgorithmen anhand ihrer räumlichen Transformation in drei Klassen einteilen: rigide (auch euklidische genannt), affine und nicht-rigide (deformierbare). Rigide Transformationen erlauben lediglich Translation und Rotation des kompletten Bildes. Affine Transformationen nutzen zusätzlich Krümmung und Skalierung (Chetty and Rosu-Bubulac 2019). Bei nicht-rigiden Registrierungen können auf einzelne Teile des Bildes unterschiedliche Deformierungen angewandt werden. Dabei reicht die Bandbreite von erweiterten affinen Deformierungen bis hin zu Modellen, in denen sich ein Voxel komplett unabhängig bewegen und seinen korrespondierenden Partner finden kann (Kessler 2006). Bildregistrierungen verschiedenster Art werden in der modernen Strahlentherapie im klinischen Alltag regelmäßig eingesetzt. Sie sind unter anderem in der Bestrahlungsplanung, der Bestrahlungsdurchführung und beim Ausgleich inter- und intrafraktioneller Lageabweichungen unerlässlich (Kessler 2006, Brock 2017).

1.11 Hintergrund der Fragestellung

Die Strahlentherapie bewegt sich stets auf dem schmalen Grat zwischen Wirkung und Nebenwirkung. Dem Wunsch, ausreichend Dosis in die Zielvolumina zu applizieren, steht die Sorge um Toxizität in dem umgebenden gesunden Gewebe entgegen. Die Konstruktion und Planung der Sicherheitssäume sind eine Möglichkeit, mit der der Strahlentherapeut Einfluss auf dieses Verhalten nehmen kann (van Herk 2004).

Die hier vorliegende Arbeit setzt sich zum Ziel, die Sicherheit und Effektivität verschiedener PTV-Sicherheitssäume bei der adjuvanten Bestrahlung der Mammaria Interna Region zu untersuchen. Dabei soll der von der Mehrzahl der Strahlentherapeuten benutzte „Standard-PTV-Saum“ evaluiert werden. Zusätzlich beabsichtigt diese Studie, die Sicherheit eines alternativen, modifizierten PTV-Saums zu bewerten.

Eine 2019 durchgeführte Umfrage unter deutschen Strahlentherapeuten ergab, dass die Mehrheit einen 5 mm CTV-PTV Sicherheitssaum um die IMN konstruiert (Borm 2020a). Durch die anatomische Nähe reicht das PTV dabei häufig bis ins Lungengewebe. Überschneidungen des PTVs und des Lungengewebes wurden von 39 % der Befragten nachträglich aus dem PTV entfernt, um dadurch die Strahlenbelastung der Lunge zu reduzieren (Borm 2020a). Bisher wurde dieser modifizierte PTV-Saum in der Literatur weder beschrieben noch untersucht, was eine relevante Forschungslücke darstellt, insbesondere in Bezug auf Sicherheitsaspekte. Wenn durch dieses Verfahren die Dosisabdeckung im Zielgebiet nicht mehr gewährleistet ist, könnte sich dies negativ auf den Erfolg der Bestrahlung auswirken und die möglichen positiven Effekte der verringerten Lungentoxizität bedeutungslos machen.

Die verschiedenen PTV-Pläne werden im Folgenden mithilfe eines Dosisrekonstruktionsworkflows in ihrer Anwendung verglichen. Die Rekonstruktion und Aufsummierung der Strahlendosen erfolgt dabei durch Verwendung des CBCT-Bildmaterials von 20 Patientinnen mit linksseitig lokalisiertem Mammakarzinom. Ein abschließender Vergleich der Dosisabdeckungen im IMN-CTV erlaubt eine Bewertung der Sicherheit der verschiedenen IMN-PTVs.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Retrospektiv wurde ein Patientenkollektiv mit 20 am linksseitigen Mammakarzinom erkrankten Patientinnen ausgewählt, die nach vorangegangener Operation eine adjuvante Bestrahlung der Brust- bzw. Brustwand und regionaler Lymphknotengebiete (inkl. IMN) erhalten hatten. Während der Bestrahlung erhielten alle Patientinnen regelmäßige CBCT-Aufnahmen (n = 20-28). Das operative Verfahren im Vorfeld der Bestrahlung war bei 11 Patientinnen die brusterhaltende Therapie und bei den übrigen 9 die vollständige Mastektomie (Borm 2021).

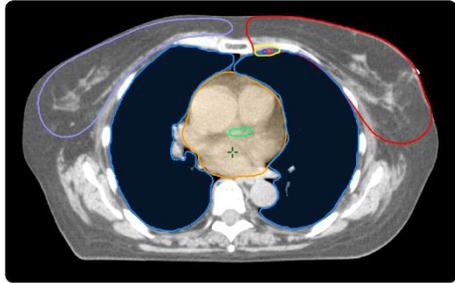
2.2 Dosisrekonstruktions-Workflow

Der Workflow für den gesamten Ablauf findet sich in Abbildung 7 grafisch veranschaulicht. Auf die einzelnen Punkte wird im Folgenden weiter eingegangen.

1. Einschluss geeigneter Patientinnen. Voraussetzungen: linksseitiges Mammakarzinom, stattgehabte adjuvante Bestrahlung mit regelmäßigen CBCTs



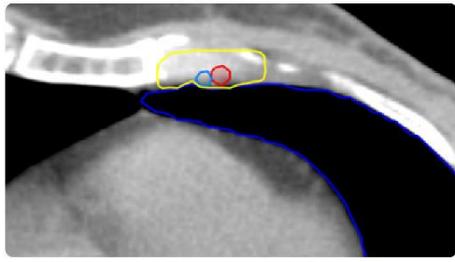
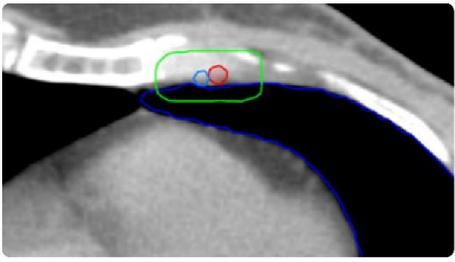
2. Konturierung der CTVs und OARs auf dem Planungs-CT



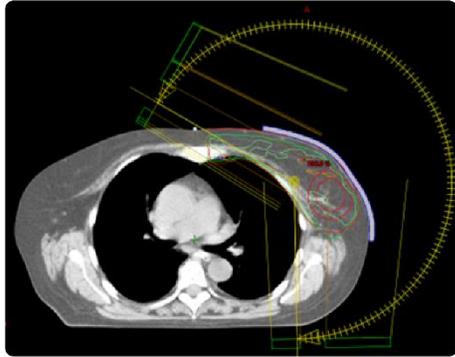
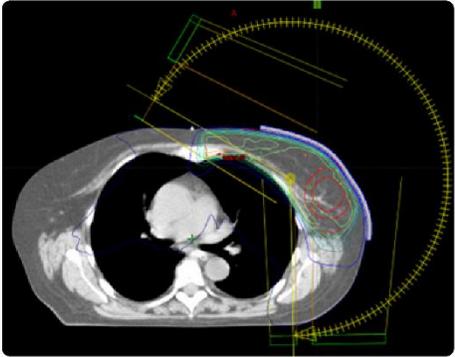
Standard

ExLung

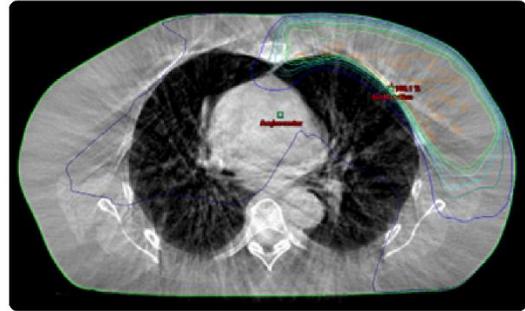
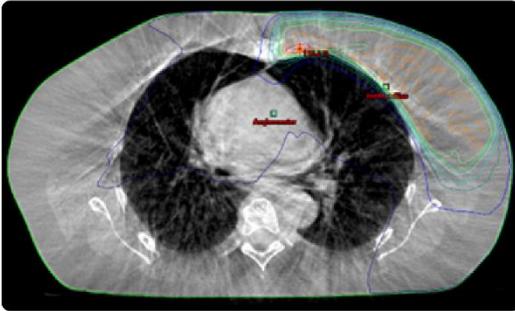
3. Erstellung der unterschiedlichen PTVs



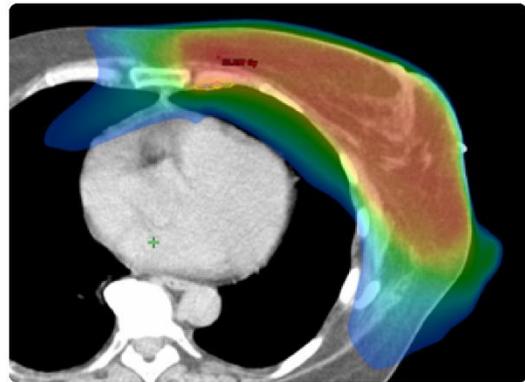
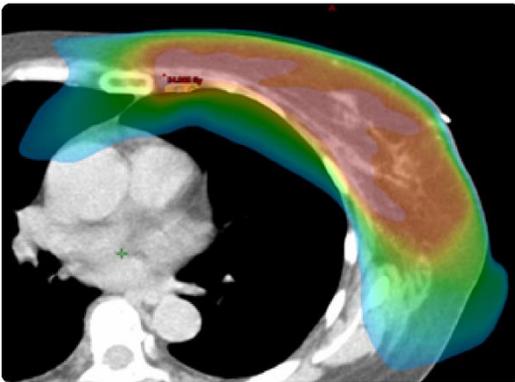
4. Erstellung der Bestrahlungspläne



5. Dosiskalkulation auf jedes CBCT



6. Dosisakkumulation



7. Vergleich

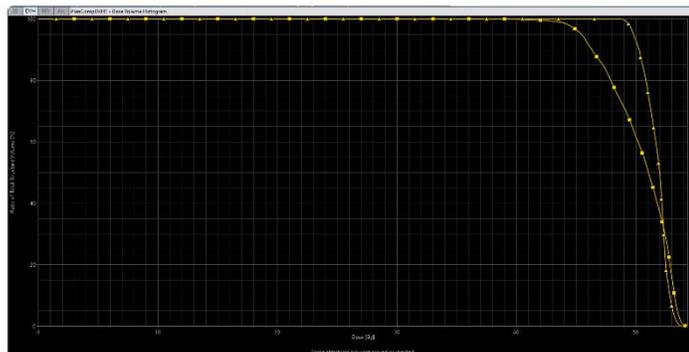


Abbildung 7. Ablauf des Dosisrekonstruktions-Workflows. Erstellt in Varian Eclipse 15.6 (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) (Borm 2021). Eigene Abb.

2.2.1 Konturierung

Für jede Patientin lag zur Bestrahlungsplanung ein CT-Dataset vor, welches in Freiatemtechnik mit einem Somatom Emotion 16 Scanner (Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) aufgenommen worden war. In jedem Dataset wurden nachträglich die relevanten OARs konturiert: Das Herz inklusive der Left Anterior Descending Artery (LAD), die Lungen und die kontralaterale Brust. Nach Konturierungsempfehlungen der European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) wurden IMN-CTVs erstellt (Offersen 2015, Borm 2021). In dieser Empfehlung wird als kraniale Grenze das Lymphknoten-Level IV definiert und als kaudale Grenze die vierte Rippe. Die ventrale Begrenzung wurde bis zum Gefäßumfang und die dorsale Begrenzung bis zur Pleura konturiert. Die medialen und lateralen Grenzen wurden jeweils 5 mm von der approximierten Vena mammaria interna festgelegt (Offersen 2015). Abbildung 8 veranschaulicht exemplarisch die konturierten OARs und das IMN-CTV.

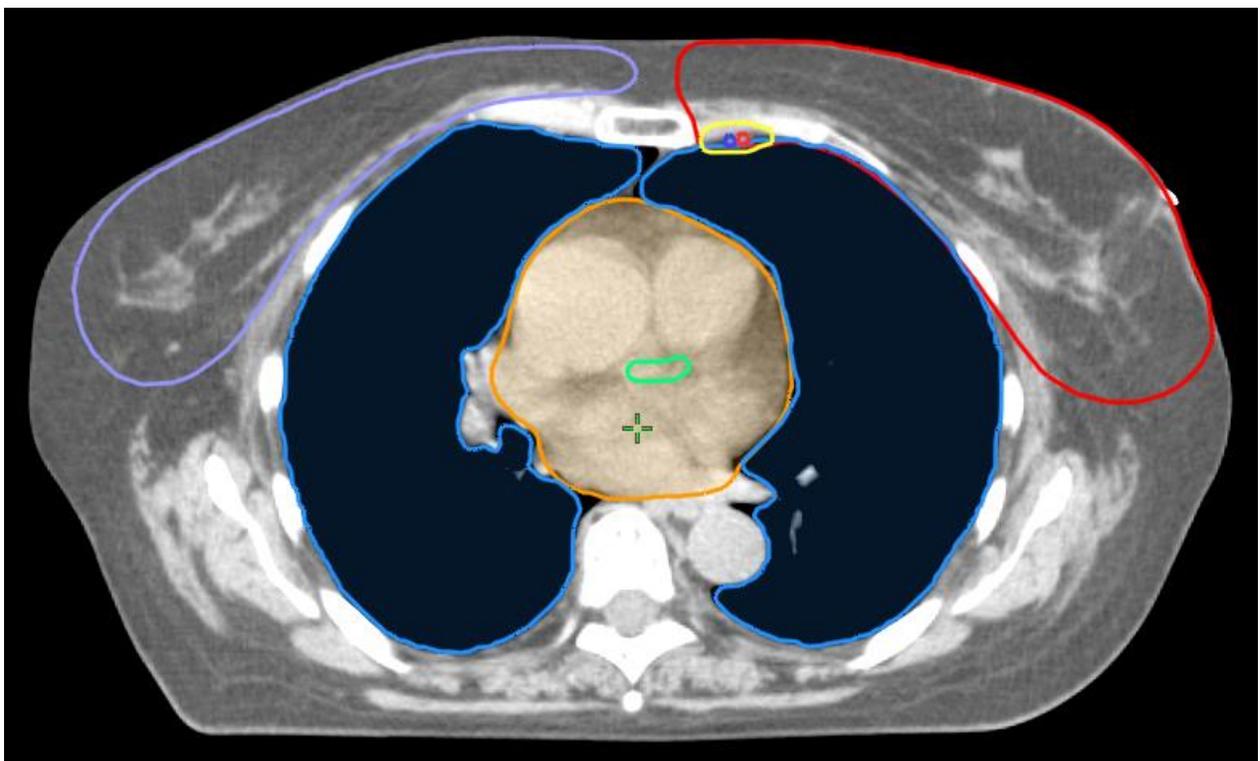


Abbildung 8. Konturierung der CTV und OARs auf einem Planungs-CT. Als OARs wurden die kontralaterale Mamma (lila), die Lungen (blau), das Herz (orange) und die LAD (grün) eingezeichnet. Als Zielgebiete konturiert wurden die IMA (rot), die Vena thoracica interna (blau) sowie eine STD-IMN-PTV (gelb). Ein Brust-PTV (rot) inkludiert neben der Mamma das IMN-PTV. Erstellt in Varian Eclipse 15.6 (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA). Eigene Abb.

Zur Behandlung der Fragestellung wurden zwei unterschiedliche Zielvolumina erstellt (abgebildet in Abbildung 9) (Borm 2021):

1. Standard-PTV (PTV-STD):

IMN-CTV + 5mm Sicherheitssaum in alle Richtungen

2. Modifiziertes PTV (PTV-ExLung):

(IMN-CTV + 5mm Sicherheitssaum) – Überschneidungen des Lungenvolumens

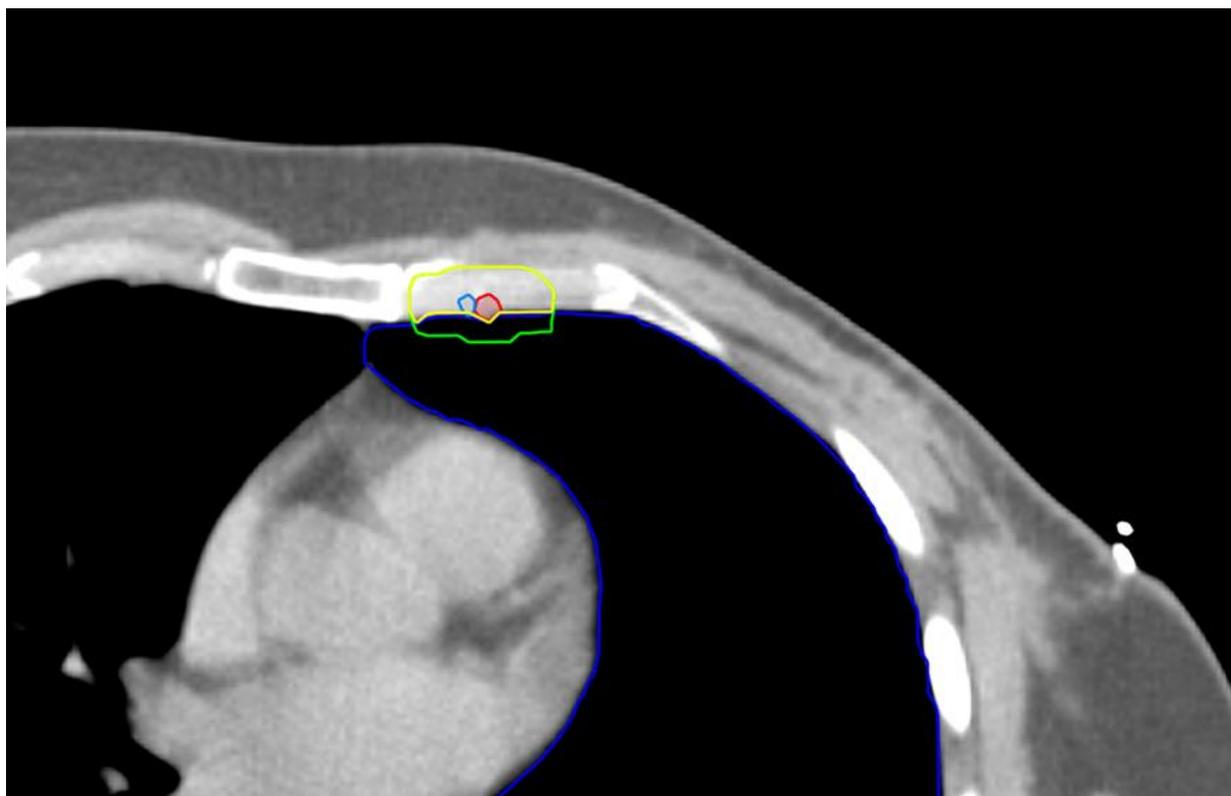


Abbildung 9. Standard-PTV und PTV-ExLung. Das PTV-STD (grün) ragt in das Lungengewebe (blau) hinein, während das PTV-ExLung (gelb) dieses streng ausspart. Erstellt in Varian Eclipse 15.6 (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA). Eigene Abb.

2.2.2 Erstellung der neuen Bestrahlungspläne

Auf Basis der beiden Zielvolumina (PTV-STD und PTV-ExLung) wurden für jede Patientin zwei Bestrahlungspläne erstellt (n=40). Diese erhielten analog zu ihren PTVs die Bezeichnungen STD-Plan und ExLung-Plan. Die Pläne wurden mithilfe des Planungssystems Eclipse 15.6 (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) und in VMAT-Technik erstellt. Als Zieldosis im IMN-PTV wurden 50,4 Gy in Normofraktionierung (Einzeldosis 1,8 Gy, 5 Fraktionen/Woche) verschrieben. Weitere Zielvorgaben waren, dass 95 % des PTV 90 % der verschriebenen Dosis erhalten sollte und 95 % des IMN-CTV-Volumens 95 % der verschriebenen Dosis. Die Dosismaxima sollten stets unter 110 %, vorzugsweise unter 107 % bleiben. Dabei wurde angestrebt, die Strahlenbelastung in den OARs so niedrig wie möglich zu halten, während gleichzeitig eine bestmögliche Abdeckung der Zielvolumina gewährleistet wurde (Borm 2021).

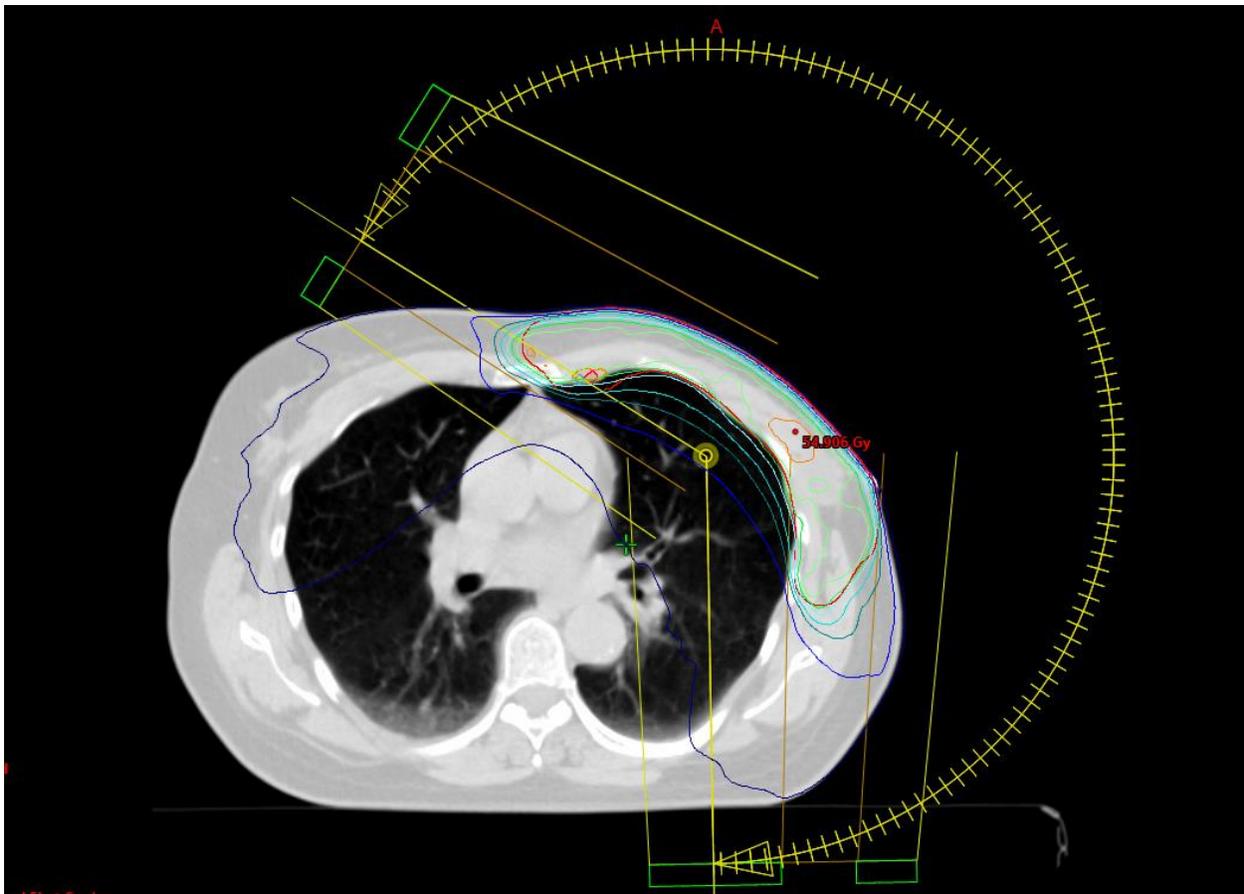


Abbildung 10. Bestrahlungsplan IMN-STD-PTV. Abgebildet findet sich ein Bestrahlungsplan für ein IMN-STD-PTV in Rapid-Arc-Technik. Erstellt in Varian Eclipse 15.6 (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA). Eigene Abb.

2.2.3 Berechnung der Fraktionsdosis auf jedem CBCT

Die Nachberechnung der Fraktionsdosis erfolgte auf jedem CBCT unter Verwendung der rigiden Transformation aus der manuellen Registrierung am Bestrahlungsgerät (Onlinematch). Durch Anwendung dieses Onlinematches als Verschiebevektor auf das Plan-Iso-Zentrum konnte die Dosisverteilung auf jedem einzelnen CBCT nachgerechnet werden. Auf diese Weise konnten die tatsächlich verabreichten Dosisverteilungen als Eingangsdaten für die nachfolgende Dosisakkumulation generiert werden. Damit wurde die Set-up Leistung in der tatsächlichen Dosisverteilung berücksichtigt.

2.2.4 Dosisakkumulation

Für die Dosisakkumulation erfolgte eine nicht-rigide Registrierung jedes CBCTs auf das initiale Planungs-CT. Das Ergebnis dieser Registrierung, das sogenannte Deformation Vector Field (DVF), beschreibt die voxelweise Projektion jedes CBCT-Voxels auf das Planungs-CT. Auf Basis dieses DVF konnten die nachgerechneten Fraktionsdosen auf die Geometrie des Planungs-CTs projiziert und anschließend akkumuliert werden. Dies erlaubte im Anschluss einen Vergleich zwischen geplanter und verabreichter Dosis.

Die einzelnen angewendeten Arbeitsschritte lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Für jedes CBCT wurde mithilfe einer nicht-rigiden Registrierung ein DVF errechnet, das die voxelweise Projektion auf das Planungs-CT beschreibt.
2. Die bereits durch das Onlinematch verschobene Dosisverteilung (siehe 2.2.3) auf den CBCTs wurde anschließend voxelweise gemäß dem DVF der nicht-rigiden Registrierung deformiert.
3. Die resultierende Dosisverteilung wurde auf die Größe und Voxeldimensionen des Planungs-CTs interpoliert.
4. Wiederholung der Schritte 1 und 2 für jedes CBCT.
5. Aufsummierung aller CBCTs. Waren keine 28 CBCTs vorliegend, wurden die fehlenden Dosisverteilungen aus den vorhandenen CBCTs extrapoliert.

6. Anpassung der Dicom-Metadaten, um die aufsummierten Dosisverteilungen in Varian Eclipse 15.6 auslesbar zu machen.

Die Registrierung, Dosisberechnung und Auswertung erfolgten in Varian Eclipse 15.6 (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA). Der Workflow für die Transformation und Akkumulation der Dosisverteilungen wurde in *MATLAB* 2019b (The MathWorks Inc., Natick, Massachusetts, USA) unter Einsatz des Open-Source-Bildverarbeitung-Frameworks *plastimatch* 1.8 (The General Hospital Corporation Inc., Natick, Massachusetts, USA) umgesetzt (Borm 2021).

2.2.5 Analysen der Bestrahlungspläne

Die erzeugten Daten wurden abschließend extrahiert und umfassenden Analysen hinsichtlich der Strahlendosis, -belastungen und -verteilungen unterzogen. Hierfür wurden die entsprechenden Dose Volume Histograms (DVHs) exportiert und mit Hilfe von „R“ (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Austria) statistisch ausgewertet. Neben diversen Dosisparametern (D_{\max} = Maximaldosis, D_{\min} = Minimaldosis, D_{mean} = Mittlere Dosis, D_{median} = Mediane Dosis), wurden auch Kontrollparameter zur Dosisabdeckung (V90%, V95%) ermittelt. Zur Kontrolle der Strahlenbelastung der Lungen wurde der Anteil an Volumen bestimmt, welcher einer Dosis von 20 Gy (V20) ausgesetzt war. Nach der Akkumulation der Dosen über alle CBCTs wurde aus den Gesamtdosen dieselben Werte analog zu den Bestrahlungsplänen extrahiert und ausgewertet (Borm 2021).

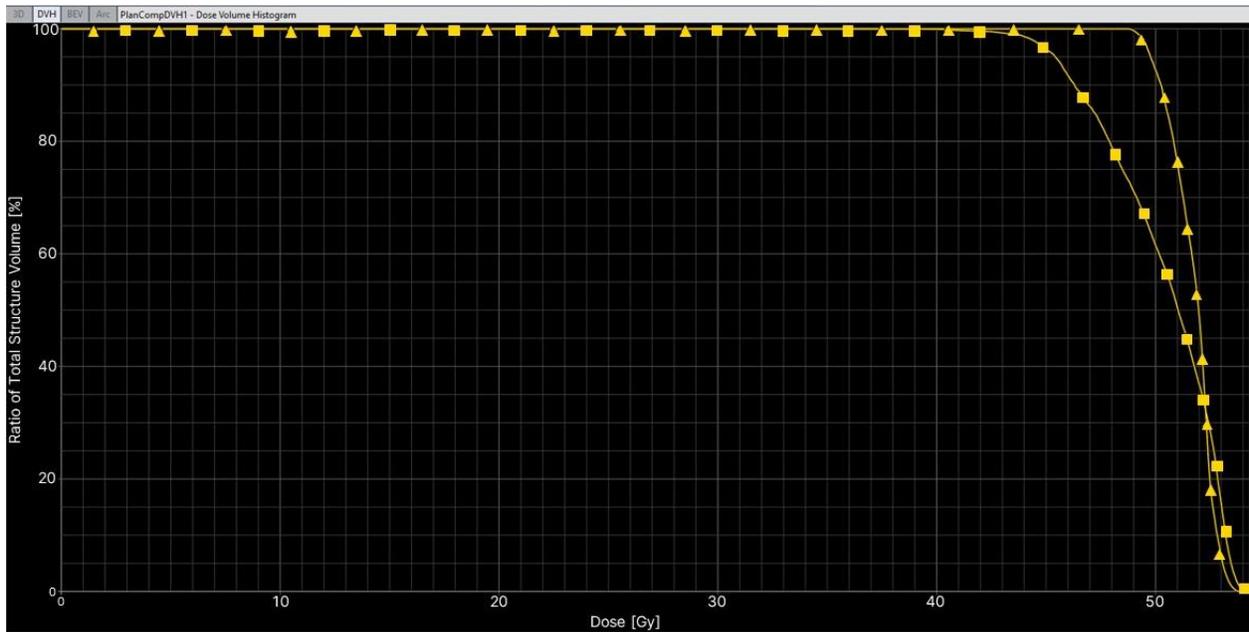


Abbildung 11. Dosisvergleich mit DVHs. Dargestellt werden die Dosisverteilungen in den IMN-CTVs unter Nutzung der zwei IMN-PTVs. Auf der y-Achse wird der prozentuale Anteil des IMN-CTV-Volumens gegen die erhaltene Dosis (X-Achse in [Gy]) aufgetragen. Das IMN-CTV mit dem STD-PTV ist durch die dreieck-markierte Linie dargestellt. Die Dosisverteilung des IMN-CTVs mit dem ExLung-PTV wird durch die viereck-markierte Linie dargestellt. Erstellt in Varian Eclipse 15.6 (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) (Borm 2021).

2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Datenanalyse erfolgte mithilfe der Software „R“ (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Austria) und RStudio (Posit Software, Boston, MA, USA). In der deskriptiven Statistik wurden die Parameter Minimalwert, Maximalwert, Arithmetisches Mittel und Median angegeben. Das Arithmetische Mittel wurde dabei mit Standardabweichung (SD), der Median mit der mittleren absoluten Abweichung (MAD) als Streuungsmaß aufgeführt. Die Vergleiche der Strahlenbelastung der OARs sowie der Dosisabdeckung in den IMN-CTVs erfolgte mittels t-Test bzw. dem Wilcoxon-Rangsummentest.

Bei einem „Student“ t-Test wird grundsätzlich getestet, ob sich die Mittelwerte einer Stichprobe nur zufällig unterscheiden. Dabei wird vorausgesetzt, dass das Untersuchungsmerkmal X normalverteilt ist, während die Varianz nicht bekannt sein muss. Je nach Szenario können

einseitige oder zweiseitige Fragestellungen untersucht werden (Timischl 2013). Für diese Arbeit wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0.05$ gewählt.

Der Wilcoxon-Rangsummentest, auch Mann-Whitney-U-Test genannt, ist ein nicht parametrischer Test, der keine Verteilungshypothese der zu Grunde liegenden Daten annimmt. Dementsprechend kann er für Zweistichprobenexperimente verwendet werden, bei denen die Normalverteilungsannahme oder die Varianzhomogenität als Voraussetzung für andere statistische Testverfahren, wie etwa den t-Test, nicht erfüllt sind. Hierbei wird geprüft, ob die Unterschiede in den zwei Gruppen, hinsichtlich einer abhängigen Variablen, zufällig oder bedingt durch einen oder mehrere systematische Einflüsse entstanden sind. Um diese Analyse durchführen zu können, wird jedem der Messwerte ein sogenannter Rang zugewiesen. Dieses Verfahren ermöglicht auch die Auswertung ordinalskalierteter Daten (Cohen 1992, Rasch 2014). Auch hier wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0.05$ festgelegt.

Signifikanzwerte wurden in Abbildungen mit * dargestellt. Dabei bedeutete kein *: $p > 0,05$, *: $p \leq 0,05$, **: $p \leq 0,01$, ***: $p \leq 0,001$ und ****: $p \leq 0,0001$.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

In die Studie wurden insgesamt 20 Patientinnen eingeschlossen. Neben den ursprünglichen Bestrahlungsplänen und den CBCTs wurden aus den Patientenakten zusätzlich folgende Variablen erfasst: die Körpergröße der Patientinnen in cm, ihr Gewicht in kg, die Brustgröße der rechten Brust in cm³, sowie das Alter der Patientinnen bei der Bestrahlung. Eine Übersicht über die Variablen findet sich in Tabelle 1. Die mediane Körpergröße lag bei 168 cm (155-181 cm), das Mediangewicht bei 70 kg (47,5-98 kg) bei einem medianen BMI von 26.4 kg/m² (19,5-31,3 kg/m²) (Borm 2021).

Variable	Minimalwert	Maximalwert	Mittelwert (SD)	Median (MAD)
Körpergröße [cm]	155,1	181,0	166,9 (± 7,4)	168,0 (± 7,4)
Gewicht [kg]	47,50	98,00	70,58 (± 12,81)	70,10 (± 14,08)
BMI [kg/m²]	19,49	31,25	25,32 (± 3,56)	26,37 (± 4,63)
Brustgröße [cm³]	356,0	1622,0	960,2 (± 418,7)	903,1 (± 519,6)
Alter [Jahre]	25	79	56 (± 14)	56 (± 11)

Tabelle 1. Deskriptive Analyse der Studienpopulation. In Teilen erstveröffentlicht in (Borm 2021).

3.2 Quantitativer Vergleich der IMN-PTVs

Die nachträgliche Subtraktion von Lungengewebe aus dem STD-IMN-PTV führte regelmäßig zu einer signifikanten Volumenreduktion. Ein durchschnittliches STD-IMN-PTV wies ein Volumen

von 37,4 cm³ auf, während das durchschnittliche ExLung-IMN-PTV noch 25,4 cm³ betrug. Dies entspricht einer durchschnittlichen prozentualen Reduktion von 32,4 %. Jedes einzelne ExLung-IMN-PTV wies im Vergleich zu seinem korrespondierenden STD-IMN-PTV Volumen ein reduziertes Volumen auf, wobei es in Extremfällen zu Verkleinerungen von bis zu 41 % kam. Lediglich fünf ExLung-IMN-PTVs zeigten eine Volumenreduktion von weniger als 30 %, wobei die kleinste Reduktion 16,4 % betrug. Eine detaillierte Aufstellung der Daten findet sich in Tabelle 2. Die Volumenreduktion wird grafisch in Abbildung 12 dargestellt.

Variable	Minimalwert	Maximalwert	Mittelwert (SD)	p-Wert
STD-IMN-PTV [cm³]	25,5	60,5	37,4 [± 9,9]	-
ExLung-IMN-PTV [cm³]	15,5	42,2	25,4 [± 7,8]	-
Differenz [cm³]	-4,5	-18,3	-11,9 [± 3,2]	9,6 · 10 ⁻⁵
Differenz [%]	-16,4	-41,1	-32,4 [± 0,1]	9,6 · 10 ⁻⁵

Tabelle 2. Deskriptiver Vergleich von STD-IMN-PTV und ExLung-IMN-PTV. Die Testung auf Signifikanz erfolgte mit dem Wilcoxon Rangsummentest.

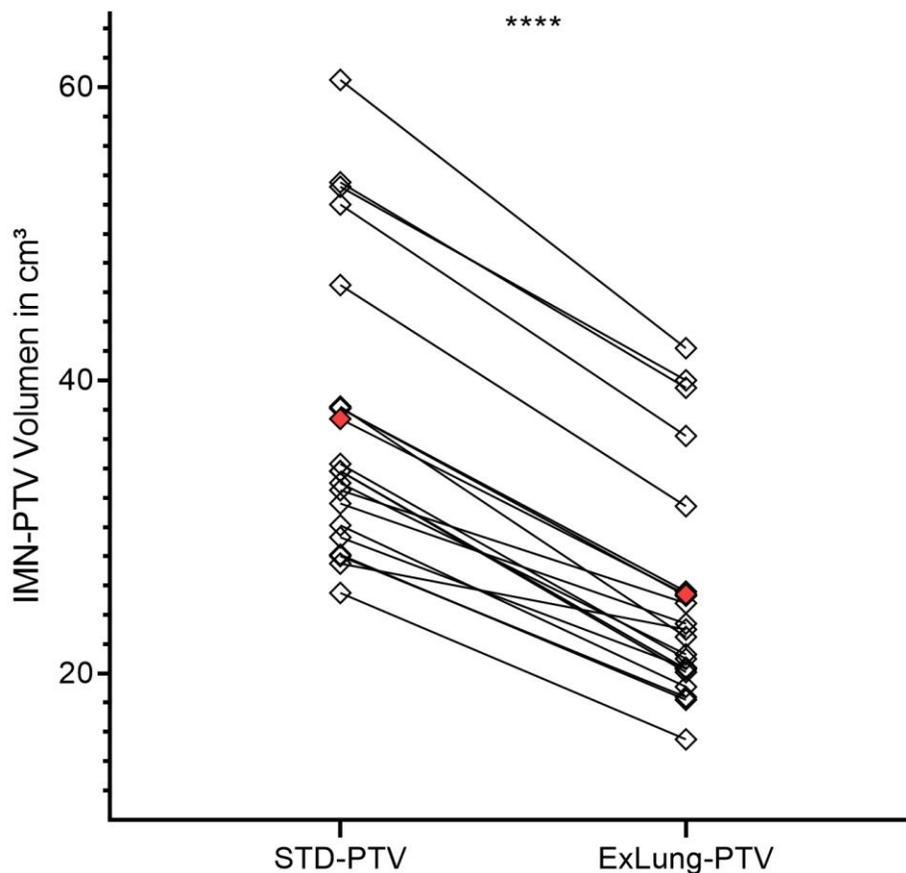


Abbildung 12. Grafische Darstellung der Volumenänderung zwischen STD-PTV und ExLung-PTV. Der Durchschnittswert des jeweiligen Volumens ist mit einer roten Raute markiert. ****: $p \leq 0,0001$. Die Testung auf Signifikanz erfolgte mit dem Wilcoxon Rangsummentest.

3.3 Geplante Strahlenbelastung in den OARs

In allen analysierten Organen (Herz, LAD, ipsilaterale Lunge, gesamte Lunge und kontralaterale Brust) wurden im ExLung-Plan, im Vergleich zum STD-Plan, signifikant niedrigere Dosiswerte festgestellt (vergleiche Tabelle 3 und Abbildung 13). Die mediane Strahlendosis im Herzen war bei reduziertem Sicherheitssaum um die IMA um 0,42 Gy (7,3 %), die LAD um 0,82 Gy (6,1 %) und die kontralaterale Brust um 1,10 Gy (10,5 %) reduziert. In der ipsilateralen Lunge ließ sich

eine um 0,65 Gy (4,9 %) verminderte mittlere Belastung nachweisen, verbunden mit einer Verringerung des V20 von 22,6 % auf 20,6 % (Borm 2021). Die relative Reduktion der Strahlenbelastung in den einzelnen OARs ist in Abbildung 14 dargestellt.

Obwohl die entsprechenden OARs in jedem CBCT konturiert wurden, war eine zuverlässige Auswertung der Strahlenbelastung über einen Bestrahlungszyklus mithilfe des Dosisrekonstruktions-Workflows nicht möglich. Die CBCTs bildeten ein OAR meist nicht vollständig ab, wodurch in der Kumulation keine geometrische Addition des kompletten Organs möglich war. Damit ließ sich keine Aussage zu Strahlenbelastungen treffen. Die IMN als Zielgebiet waren dagegen in jedem CBCT vollständig abgebildet und konnten analysiert werden.

OAR	STD-Plan (\pm MAD)	ExLung-Plan (\pm MAD)	Δ	p-Wert
D_{mean} Herz [Gy]	5,70 \pm 1,00	5,19 \pm 0,92	0,42 \pm 0,37	4,768 \cdot 10 ⁻⁵
D_{mean} LAD [Gy]	13,51 \pm 4,06	11,21 \pm 3,71	0,83 \pm 1,00	2,613 \cdot 10 ⁻⁴
D_{mean} kontralaterale Brust [Gy]	4,87 \pm 1,12	4,38 \pm 0,99	0,51 \pm 0,31	0,0230
D_{mean} ipsilaterale Lunge [Gy]	13,19 \pm 2,51	12,28 \pm 1,92	0,65 \pm 0,51	1,907 \cdot 10 ⁻⁶
V20 ipsilaterale Lunge	22,62% \pm 5,60%	20,60% \pm 3,93%	1,90% \pm 1,10%	5,722 \cdot 10 ⁻⁶
D_{mean} gesamte Lunge [Gy]	9,92 \pm 2,21	9,22 \pm 2,22	0,43 \pm 0,50	3,223 \cdot 10 ⁻⁴
V20 gesamte Lunge	11,80% \pm 2,05%	10,32% \pm 2,74%	1,02% \pm 0,91%	8,202 \cdot 10 ⁻⁵

Tabelle 3. Strahlenbelastung OARs. Aufgeführt finden sich die Strahlenbelastung der einzelnen OARs in den Bestrahlungsplänen unter Einsatz der beiden Bestrahlungspläne (STD-Plan und ExLung-Plan). Die Belastungen sind als Median der mittleren Dosis (D_{mean}) in Gy oder im Fall des Lungengewebes als Median des V20 objektiviert. Als Streuungsmaß wurde der MAD gewählt. Die Testung auf Signifikanz erfolgte mit dem Wilcoxon Rangsummentest. In Teilen erstveröffentlicht in (Borm 2021).

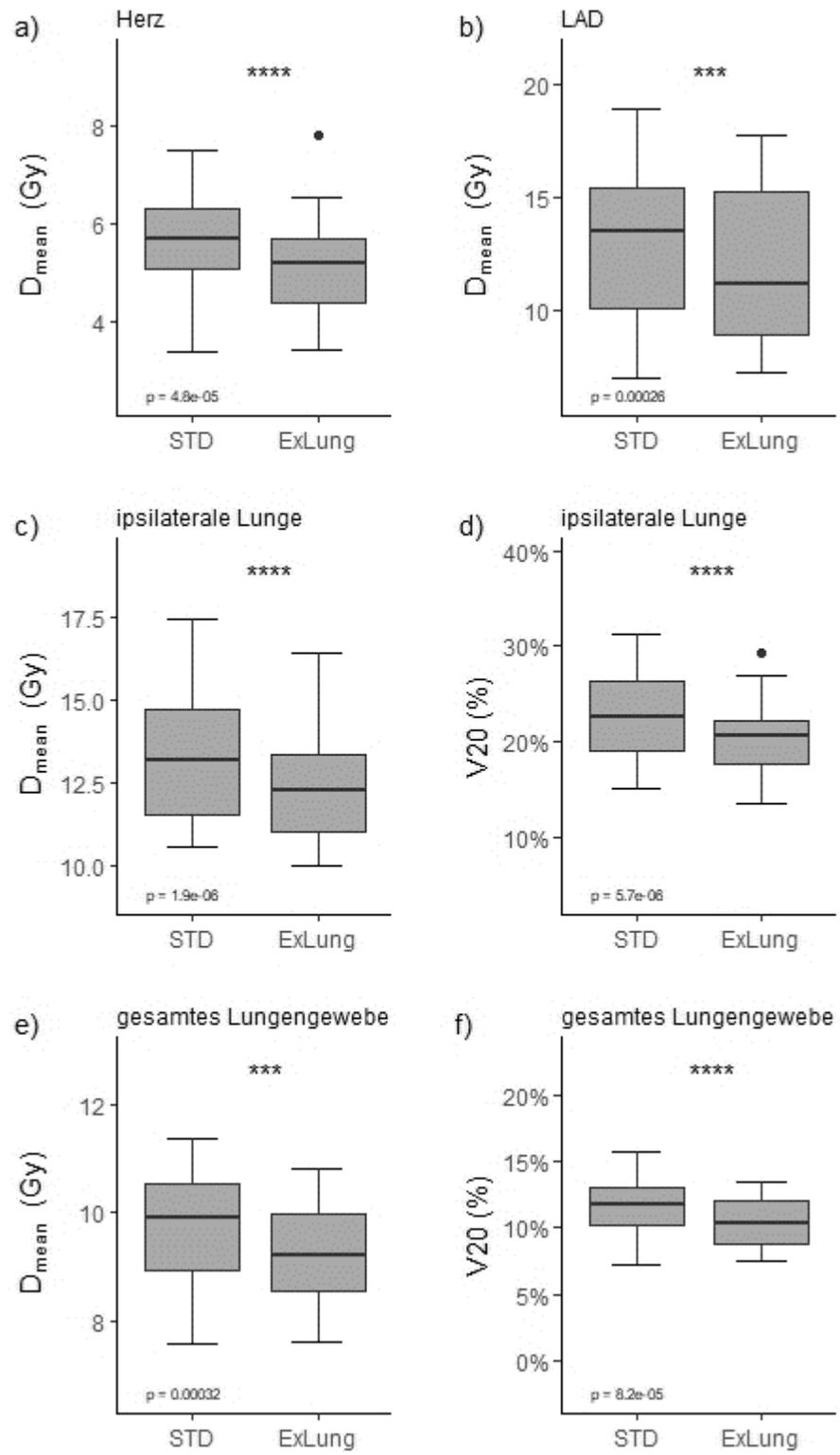


Abbildung 13. Dosisreduktion in den OARs als Boxplots. ***: $p < 0,001$, ****: $p < 0,0001$. Die Testung auf Signifikanz erfolgte mit dem Wilcoxon Rangsummentest. In Teilen erstveröffentlicht in (Borm 2021).

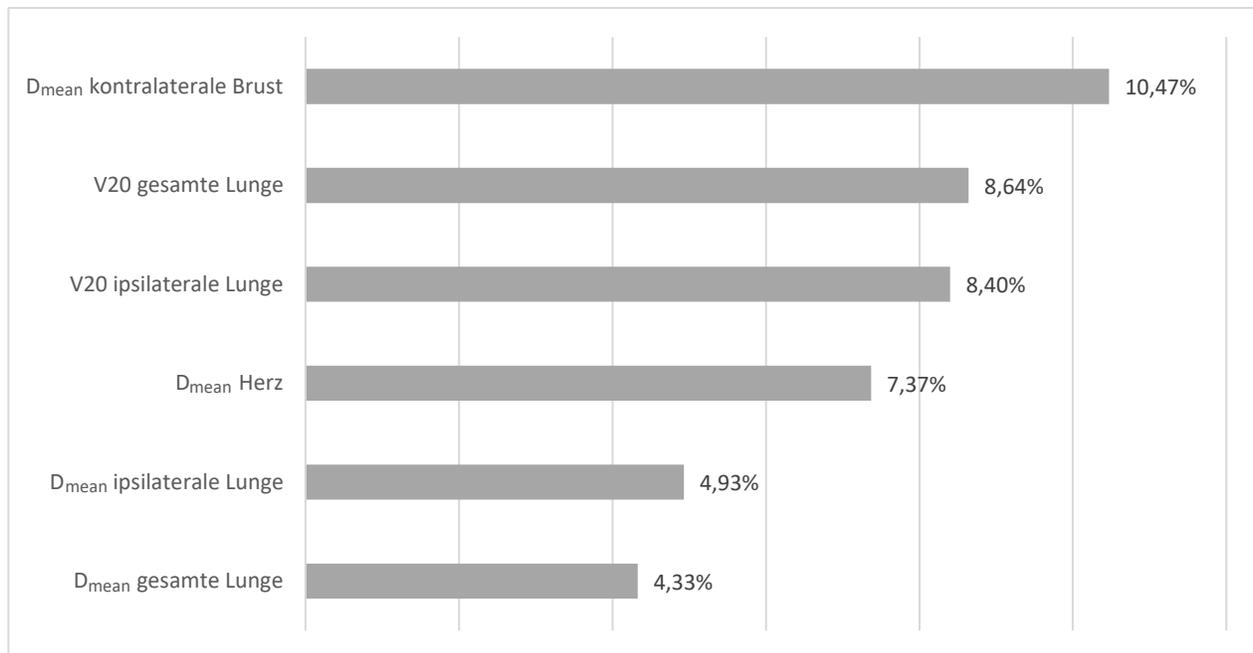


Abbildung 14. Relative Reduktion der geplanten Strahlenbelastung in den OARs durch Benutzung eines lungenreduzierten IMN-PTVs.

3.4 Geplante Strahlendosis im IMN-CTV

Bei Erstellung der Bestrahlungspläne wurde im IMN-PTV eine Gesamtdosis von 50,4 Gy (in 1,8 Gy Einzeldosis) auf den Median verschrieben. Nach Erstellung der STD-Pläne betrug hier die mittlere Dosis im IMN-CTV $51,7 \pm 1,1$ Gy. Die V95% erreichte $99,8 \pm 0,3$ % und die V90% 100 ± 0 % des Volumens. In den ExLung-Plänen betrug die durchschnittliche IMN-CTV-Dosis $51,4 \pm 0,5$ Gy. Die V95% im Ex-Lung-Plan betrug $96,4 \pm 2,7$ % und die V90% $99,8 \pm 0,3$ % (siehe Tabelle 4) (Borm 2021).

	STD-Plan (\pm SD)	ExLung-Plan (\pm SD)	Δ (\pm SD)	p-Wert
Durchschn. IMN-CTV Dosis in Gy	51,7 \pm 1,1	51,4 \pm 0,5	0,1 \pm 1,2	0,3019
V95% des IMN-CTV	99,8 \pm 0,3%	96,4 \pm 2,7%	3,4% \pm 2,6%	1,248 \cdot 10 ⁻⁵
V90% des IMN-CTV	100 \pm 0%	99,8 \pm 0,3%	0,2 \pm 0,3%	0,01676

Tabelle 4. Geplante IMN-CTV-Dosisabdeckung in den Bestrahlungsplänen. Tabellarische Darstellung der geplanten IMN-CTV-Dosisabdeckung in den Bestrahlungsplänen unter Verwendung der beiden Bestrahlungspläne STD-Plan und ExLung-Plan. Angegeben wurden jeweils die Mittelwerte mit SD. Die Testung auf Signifikanz erfolgte mit Student's t-Test. In Teilen erstveröffentlicht in (Borm 2021).

3.5 Tatsächliche Dosis im IMN-CTV

Mithilfe des Dosisrekonstruktions-Workflows ließ sich für die unterschiedlichen IMN-CTVs die tatsächliche Dosisverteilung unter Berücksichtigung der interfraktionellen Bewegung durch Dosisakkumulation der einzelnen CBCTs ermitteln. Die daraus resultierenden Dosen und Volumina tragen die Zusatzbezeichnung „Accu“.

Im STD-Plan um das STD-PTV zeigten sich in den akkumulierten IMN-CTV_{Accu} eine mittlere Dosisabdeckung von 51,4 \pm 1,5 Gy bei einer V95% von 95,6 \pm 7,4 % und einer V90% von 99,1 \pm 2,7 %. Im Gegensatz dazu verzeichneten die IMN-CTV_{Accu} der ExLung-Pläne signifikant schlechtere Dosisabdeckungen: Mittlere Dosis: 49,7 \pm 1,9 Gy, V95%: 76,6 \pm 22,9 %, V90%: 89,6 \pm 13,2 %) (vergleiche Tabelle 5 und Abbildung 15) (Hofmann 2020, Borm 2021, Hofmann 2021).

	STD-Plan (\pm SD)	ExLung-Plan (\pm SD)	Δ (\pm SD)	p-Wert
Durchschn. IMN-CTV_{Accu} Dosis in Gy	51,43 \pm 1,52	49,72 \pm 1,86	1,71 \pm 1,80	4,295 \cdot 10 ⁻⁴
V95% des IMN-CTV_{Accu}	95,59% \pm 7,42%	76,75% \pm 22,94%	18,84% \pm 19,69%	4,042 \cdot 10 ⁻⁴
V90% des IMN-CTV_{Accu}	99,12% \pm 2,73%	89,63% \pm 13,23%	9,49% \pm 11,89%	2,05 \cdot 10 ⁻³

Tabelle 5. IMN-CTV-Dosen nach Umsetzung des Dosisrekonstruktions-Workflows. Die Dosisverteilungen im IMN-CTV der beiden Pläne (STD-Plan und ExLung-Plan) werden nach Akkumulation aller Dosen über alle CBCTs (=IMN-CTV_{Accu}) miteinander verglichen. Angegeben wurden jeweils die Mittelwerte mit SD. Die Testung auf Signifikanz erfolgte mit Student's t-Test. In Teilen erstveröffentlicht in (Borm 2021, Hofmann 2020, Hofmann 2021).

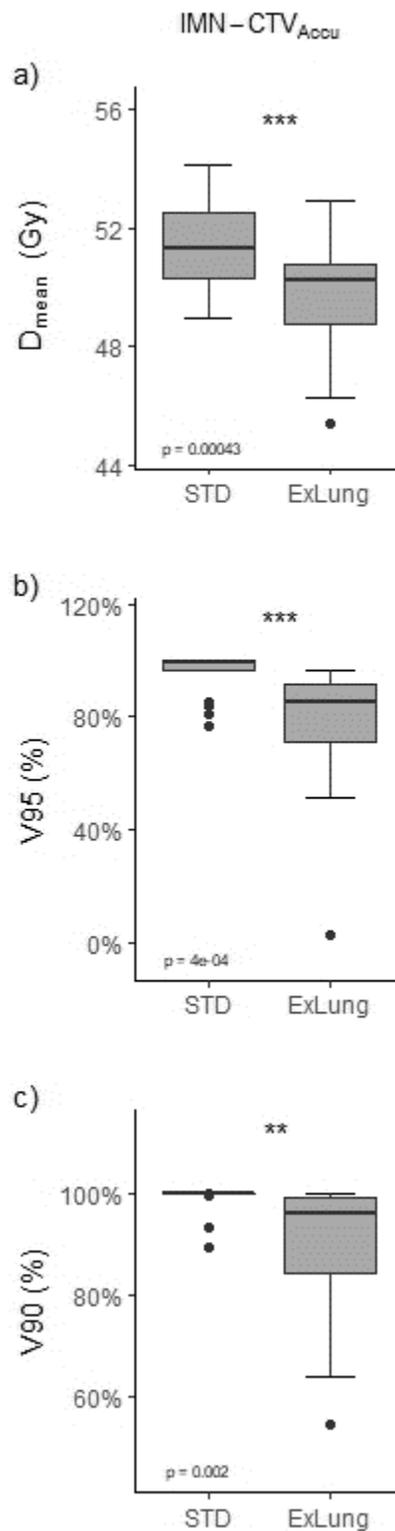


Abbildung 15. IMN-CTV_{Accu}-Dosisabdeckung nach Dosisrekonstruktions-Workflow als Boxplots. Verglichen wird jeweils STD-Plan mit ExLung-Plan. **: $p \leq 0,01$, ***: $p \leq 0,001$ (in Teilen erstveröffentlicht in Borm 2021, Hofmann 2020, Hofmann 2021).

4. Diskussion

4.1 Das Standard IMN-PTV

Ein PTV orientiert sich als geometrisches Konzept nicht an anatomischen Grenzen. Es kann damit auch außerhalb des Patienten liegen (Burnet 2004, Hodapp 2012, Tudor 2020). Das Konzept des PTV-Saumes sieht keine Kürzung oder Schonung in Richtung Risikoorgane vor. Der ICRU-Report 62 empfiehlt bei Überschneidungen von PTV und OARs eine Reevaluation der Dosis und Volumina und wenn notwendig eine Reduzierung der verschriebenen Dosis (Jaffray 1999, Landberg 1999). In gängigen Leitwerken finden sich für die Erstellung von IMN-CTV-PTV-Säume keine konkreten Empfehlungen. Im Besonderen geben weder die ESTRO noch die Konturierungsempfehlungen der RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) klare Vorgaben. Die ESTRO erwähnt lediglich, dass der PTV-Saum aus den jeweiligen Messungen der „Set-up-Leistung“ abgeleitet werden sollte (Offersen 2015, Borm 2021).

In der Literatur finden sich wenige Arbeiten, die sich thematisch mit CTV-PTV-Sicherheitssäumen bei der Radiatio des Mammakarzinoms auseinandersetzen. Hlavka et al. ermittelten anhand von 184 Patientinnen, die regelmäßig mit kv-Röntgen, Hautmarkierung und intraoperativ gesetzten Clipmarkierungen eine IGRT erhielten, einen erforderlichen PTV-Saum von 6 mm bei der Bestrahlung des Tumorbettes nach BET (Hlavka 2018). In einer ähnlichen Studie ermittelten Mouawad et al. bei 62 Patientinnen, die eine neoadjuvante Bestrahlungen der Teilbrust mittels SABR (Stereotactic Ablative Radiotherapy) und IGRT mit kv-Röntgen erhalten hatten, einen notwendigen PTV-Sicherheitssaum von 5 mm (Mouawad 2021). Feng et al. untersuchten die PTV-Säume bei 613 Behandlungsfractionen adjuvant bestrahlter postmastektomierter Frauen. Bei regelmäßiger IGRT mit kv-Röntgen waren PTV-Säume von mindestens 4-8 mm erforderlich, um sämtliche Lageunsicherheiten auszugleichen (Feng 2015). Shah et al. verwendeten bei 50 Patientinnen, die eine adjuvante Ganzbrustbestrahlung erhielten, dreidimensionale Oberflächenbildgebung, um lagerungsbedingte Set-up-Fehler auszugleichen. Dabei wurden durchschnittliche Abweichungen von 4.1 ± 2.6 mm über 1258 Fractionen festgestellt (Shah 2013). Vor dem Hintergrund dieser ermittelten Sicherheitssäume

erscheint der 5 mm CTV-PTV Sicherheitssaum, wie ihn die meisten deutschsprachigen Strahlentherapeuten um die IMN konstruieren, angemessen (Borm 2020a). Diese Arbeit kann diese Annahme bestätigen. Sämtliche vorher definierte Zielkriterien zur Zieldosis und Dosisabdeckung wurden damit erreicht. Ein 5 mm CTV-PTV Sicherheitssaum um die IMN ist damit sicher und zielführend.

In der Literatur finden sich bisher keine umfassenden Arbeiten, die Sicherheitssäume und im Speziellen die CTV-PTV-Sicherheitssäume um die IMN, in praktischer Anwendung evaluieren. Auch die hier vorliegende Arbeit ist retrospektiv angelegt. Es besteht jedoch Bedarf an prospektiven Studien, die sowohl Therapieerfolg als auch mögliche Umgebungstoxizität evaluieren, um noch definiertere Empfehlungen für CTV-PTV-Sicherheitssäume aussprechen zu können. Solche Studien sollten auch den Einsatz moderner Werkzeuge wie CBCTs sowie fortschrittliche Behandlungsmethoden wie VMAT und SIB auf PTV-Sicherheitssäume beurteilen.

4.2 Unterdosierung im IMN-CTV bei Anwendung eines lungenreduzierten PTVs

Durch die Verwendung deformierbarer Bildrekonstruktionsalgorithmen konnte bei 20 Patientinnen retrospektiv die Bestrahlung der IMN unter Verwendung von zwei unterschiedlichen IMN-PTVs simuliert werden. Die zwei PTVs unterschieden sich im Lungengewebe, welches im ExLung-PTV nachträglich entfernt wurde. In den geplanten Dosisverteilungen (STD-Plan und ExLung-Plan) zeigten sich im IMN-CTV keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Plänen (siehe Tabelle 3). Nach Simulation der tatsächlichen Dosisverteilung mithilfe eines Dosisrekonstruktions-Workflows auf CBCTs ergaben sich im ExLung-Plan signifikante Dosisbrüche in den IMN-CTV_{Accu} (vergleiche Tabelle 4).

Mit der hier vorliegenden Arbeit konnte erstmals der Einsatz eines um das Lungengewebe reduziertes PTV bei der IMN auf seine Sicherheit untersucht werden. Durch die Verwendung von CBCT-Bildmaterial konnte der Bestrahlungszyklus inklusive interfraktioneller Veränderungen in der akkumulierten Dosisverteilung simuliert werden, was einer realen Bestrahlungssituation nahekommt. Die Dosisbrüche im ExLung-Plan sind durchgehend signifikant, sodass die Sicherheit der Bestrahlung als kompromittiert angesehen werden muss.

Sämtliche untersuchten ExLung-PTVs zeigten nach Reduktion des überschneidenden Lungengewebes eine signifikante Volumenreduktion. In Extremfällen machte das subtrahierte Gewebe bis zu 41 % des STD-PTVs aus. Regelmäßig wurde an der lungenzugewandten Seite der CTV-PTV-Saum auf 0 mm reduziert. Es ist davon auszugehen, dass dies in Kombination mit inter- und intrafraktionellen Lagevariabilitäten zu den ermittelten Unterdosierungen im IMN-CTV führte.

In Zusammenschau der Ergebnisse kann der Einsatz eines lungenreduzierten IMN-PTV bei IMNI nicht als Standard-Technik empfohlen werden. Zum Schutz der OARs sollten weiterhin wissenschaftlich belegte protektive Bestrahlungstechniken wie die VMAT und Atempositionsmanövern wie der DHIB eingesetzt werden (Duma 2019, Borm 2020c, Hofmann 2020, Borm 2021, Hofmann 2021).

4.3 Die Folgen einer IMN-CTV Unterdosierung

In mehreren prospektiven Studien zum Thema IMNI fiel in anschließenden Kontrollen auf, dass die verschriebenen Zieldosen im IMN-CTV oftmals nicht erreicht wurden. Thorsen et al. führten im Rahmen der DBCG-IMN-Studie Qualitätskontrollen durch und evaluierten mithilfe von Rekonstruktionsalgorithmen die tatsächlich applizierte Gesamtdosis im IMN-CTV. Bei einer geplanten Gesamtdosis von 48 Gy wurden je nach Technik nur V90%-Werte zwischen 73,4 % und 86,9 % erreicht (Thorsen 2013, Thorsen 2016, Borm 2021). Borm et al. übertrugen die Planungsprotokolle der EORTC und MA.20 Studien auf 3D-CT Planungssets. Dabei zeigte sich, dass bei einer Standardpatientin mit einer verschriebenen Dosis von 50 Gy tatsächlich nur Durchschnittswerte von 41,8 Gy (EORTC) bzw. 37,7 Gy (MA.20) in den IMN erreicht wurden (Borm 2020b, Borm 2021). Weder die EORTC-, noch die MA.20-Studie konnten einen signifikanten Überlebensvorteil durch IMNI nachweisen (Poortmans 2015, Whelan 2015, Borm 2021). Welchen Einfluss dabei die Verfehlung der verschriebenen Dosis im IMN-CTV auf das OS hatte, lässt sich anhand der vorliegenden Daten nicht bewerten. Es existieren jedoch Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen IMN-CTV-Dosis und Überlebenszeit bei Hochrisiko-Patientinnen. Diese Patientinnen, bei denen beispielsweise ein nachgewiesener Befall der IMN

vorliegt, profitieren von höheren Dosen in den IMN. In einer Studie von Yang et al. führte eine verschriebene IMN-CTV-Dosis von $\geq 63,6$ Gy im Vergleich zur Kontrollgruppe (50 Gy - $<63,6$ Gy) zu einem signifikant verlängerten krankheitsfreien Überleben (Yang 2020).

In Zusammenschau birgt eine IMN-CTV Unterdosierung ein nicht-kalkulierbares Risiko. In Anbetracht des ohnehin schlechten Planungsdosis-Applikationsdosis-Verhältnisses sollten Maßnahmen vermieden werden, die die tatsächlich im IMN-CTV verabreichte Dosis weiter reduzieren. Darunter fällt auch die Reduktion des IMN-PTVs um das Lungengewebe (Borm 2021).

4.4 Die Notwendigkeit eines ausreichenden PTVs trotz IGRT

Das PTV hat gemäß seiner Definition die Aufgabe, neben den Ungenauigkeiten des Linearbeschleunigers und der Bestrahlungsplanung auch intrafraktionelle Lageveränderungen zu kompensieren (Landberg 1999). Bei der Bestrahlung des Mammakarzinoms kommt es während der Behandlung unabdingbar zu Lagevariationen: Mithilfe eines 3D-Oberflächenscanners untersuchten Reitz et al. die intrafraktionellen Lageveränderungen bei 104 Brustkrebspatientinnen (2028 Bestrahlungen). Sie ermittelten eine durchschnittliche Maximaldeviation des Abweichungsvektors von $1,93 \text{ mm} \pm 1,14 \text{ mm}$ (Reitz 2018). Yue et al. maßen die intrafraktionellen Lageveränderungen von 21 Brustkrebspatientinnen anhand intraoperativ implantierter Marker und Landmarken der Knochenanatomie mittels kV-Röntgen. Die durchschnittlichen intrafraktionellen Abweichungen betrugen je nach Messtechnik 4,2 mm und 2,6 mm (Yue 2011).

Eine IGRT mittels CBCT stellt ein modernes Verfahren zur effektiven Kontrolle interfraktioneller Varianzen sowie der Lagerungskontrolle dar. Es wird regelmäßig in der Bestrahlung multipler Entitäten eingesetzt und ermöglicht die Anwendung schmalerer Sicherheitssäume und unterstützt bei komplexen Bestrahlungssituationen (Yeung 2009, Schwarz 2012, Sun 2017, Kearney 2020). Alle Patientinnen in der hier vorliegenden Studie erhielten eine regelmäßige Positionskontrolle mittels CBCTs. Trotz dieser engmaschigen Kontrolle kam es bei Nutzung des

ExLung PTV-Sicherheitssaums zu einer unzufriedenstellenden Dosisapplikation im Ziel-CTV. Dies verdeutlicht, dass auch eine konsequente IGRT mittels CBCT nicht in der Lage ist, den stellenweise 0 mm betragenen ExLung PTV-Sicherheitssaum zu kompensieren. Ein ausreichender PTV-Saum bleibt nach wie vor essenzieller Bestandteil einer sicheren Bestrahlungsplanung.

Dazu kommt, dass in der klinischen Praxis Patientinnen im Rahmen der adjuvanten Bestrahlung des Mammakarzinoms meistens nur wöchentlich eine Lagekontrolle mit CBCT erhalten (Nabavizadeh 2016, Borm 2020a). Es kann deshalb davon ausgegangen werden, dass die Patientinnen der Studiengruppe während der Bestrahlung insgesamt besser positioniert wurden, als dies bei der durchschnittlichen Brustkrebspatientin der Fall ist. Wenn es daher unter Nutzung eines lungenreduzierten IMN-PTVs bereits bei Patientinnen der Studiengruppe zu kritischen Unterdosierungen im IMN-CTV kommt, muss damit gerechnet werden, dass bei Durchschnittspatientinnen mit deutlich selteneren CBCT-Kontrollen, die tatsächliche Unterdosierung im klinischen Alltag nochmals kritischer ausfällt. Auch hier wird nochmal die Notwendigkeit eines ausreichenden PTV-Sicherheitssaum in der klinischen Praxis unterstrichen.

4.5 Messung der CTV-Dosis

Um Bestrahlungstechniken und -pläne auf ihre Sicherheit in der Anwendung untersuchen zu können, müssen sich die tatsächlich applizierten Dosen verlässlich messen lassen. In der Praxis gestaltet sich dies technisch herausfordernd. Eine direkte Messung am Patienten ist schwierig und erlaubt darüber hinaus keine retrospektive Änderung von Plänen oder Volumina. Eine Alternative stellen Studien an Phantommodellen, die naturgemäß Limitationen in der Abbildung der menschlichen Anatomie und Darstellung inter-/intrafraktioneller Veränderungen haben (Xu 2014). Ein anderer Ansatz ist die Extrapolation der applizierten Dosis mittels mathematischer Modelle. Van Herk et al. teilten dafür geometrische Abweichungen im Zielgebiet in zufällige und systemische Fehler ein und konnten damit die Wahrscheinlichkeit der Dosisverteilung valide abschätzen (van Herk 2000).

Mit dem zunehmenden Einsatz von IGRT war es möglich, Dosisrekonstruktions-Workflows zu entwickeln, die auf On-line Bildmaterial komplette Bestrahlungszyklen simulieren. Auch die hier vorliegende Arbeit nutzt dieses Verfahren. Etabliert wurden die Verfahren in den 1990er Jahren mit Dosisrekonstruktionen auf Megavoltage CTs (MVCT) bei der Tomotherapie (Kapatoes 1999, Langen 2005). Qian et al. gelang es mit der damals neuen VMAT-Technologie CTV-Abdeckungen retrospektiv zu bestimmen (Qian 2010). Eine Arbeitsgruppe um Onozato et al. untersuchte die Zuverlässigkeit retrospektiver Dosisrekonstruktionen und fand Dosisunterschiede von < 1 % im Vergleich zu Untersuchungen an Phantommodellen (Onozato 2014). Qin et al. entwickelten ein CBCT-basierendes Dosis-Überwachungssystem, welches retrospektiv nach jeder Fraktion die applizierte Bestrahlung maß und bei intolerablen Abweichungen Alarm schlug (Qin 2018).

Das Dosisrekonstruktionsverfahren bietet eine Reihe von Vorteilen. Ohne das Risiko einer zusätzlichen Strahlenbelastung lassen sich Fragestellungen ungeachtet der Tumorentität oder Bestrahlungsmodalität retrospektiv untersuchen. Voraussetzung ist ein vorliegendes Set regelmäßiger On-Board-Bildgebungen, vorzugsweise mittels CBCTs. Veränderungen bei Bestrahlungsvolumina lassen sich so schnell und valide auf ihre Sicherheit überprüfen. Dieses Verfahren kann keine prospektive Studie ersetzen, kann jedoch ein Werkzeug darstellen, um Veränderungen in der Planung schnell und niederschwellig zu bewerten.

4.6 Alternative Möglichkeiten der OARs-Schonung

Die Strahlentherapeuten, die in einer Umfrage von 2019 angaben, nachträglich Lungengewebe aus dem IMN-PTV zu entfernen, begründeten dies mit der Intention, Umgebungstoxizität zu vermeiden (Borm 2020a, Borm 2021). In Betracht ziehend, dass Patientinnen im Median mit nur 64 Jahren an einem Mammakarzinom erkranken, stellt dies einen nachvollziehbaren Grund dar. Denn bei einer 10-Jahres-Überlebensrate von 82 % erreichen viele Patientinnen nach wie vor ein hohes Lebensalter und werden in dieser Zeit mit den möglichen Akut- und Spätfolgen einer Radiatio leben müssen (Erdmann 2021). Verschiedene Studien konnten nachweisen, dass eine Bestrahlung der Lymphabflusswege zu einer zusätzlichen Umgebungstoxizität führt, die sich auch als kardiale oder pulmonale Komplikationen äußern können (Hooning 2007, Poortmans

2015, Whelan 2015, Cong 2017). Es existieren in der Literatur jedoch keine Arbeiten, die explizit die Toxizität der IMNI untersuchen.

Eine Limitation dieser Arbeit und des verwendeten Dosisrekonstruktions-Workflows besteht darin, dass es nicht möglich war, den Einfluss, den die Exklusion von Lungengewebe aus dem IMN-PTV auf die OARs hatte, zu bestimmen. Die OARs waren auf den CBCTs meistens nicht in Gänze abgebildet, sodass sich mit dem Rekonstruktions-Workflow kein aufsummiertes Gesamtorgan erstellen ließ. Dennoch zeigte der Vergleich der zwei geplanten Bestrahlungspläne (STD-Plan, ExLung-Plan) für jede Patientin eine signifikant verminderte Strahlenbelastung in den OARs (vgl. Tabelle 2). Die größte relative Reduktion der Strahlenbelastung wurde in der kontralateralen Mamma (10,47 %) festgestellt, während die LAD in absoluten Zahlen die größte Reduktion mit 0,83 Gy aufwies. Die Belastung in der Lunge verringerte sich um 8,4 % gemessen an der V20-Dosis.

Der in dieser Arbeit entwickelte Dosisrekonstruktions-Workflow eignet sich grundsätzlich auch für Untersuchungen hinsichtlich der Auswirkung verschiedener PTVs auf die Strahlenbelastung in OARs. Die Voraussetzung dafür wäre die vollständige Abbildung der OARs in den CBCTs. In der klinischen Praxis ist dies vor allem bei großen Organen in der Regel nicht der Fall. Eine mögliche zukünftige Studie mit kompletter Abbildung der OARs auf den CBCTs könnte dieses Problem lösen, würde jedoch zu einer vermehrten Strahlenbelastung führen. Dies wäre gegen den möglichen Nutzen abzuwägen.

Um OARs besser zu schützen, wäre es prinzipiell überlegenswert, gemäß den Empfehlungen des ICRU-Reports 62, die verschriebene Gesamtdosis zu reduzieren. Nach einer vorherigen Risikostratifizierung käme dies jedoch höchstens für Patientinnen mit niedrigem Risiko in Frage. Hochrisikopatientinnen, beispielsweise bei nachgewiesenem Lymphknotenbefall in den IMN, profitieren dagegen prognostisch von höheren Dosen, was den möglichen Schutz der OARs überwiegen dürfte (Yang 2020). Insgesamt ist eine Reduktion der verschriebenen Strahlendosis ein unzufriedenstellendes Verfahren, vor allem, wenn sicherere Alternativen existieren, um Gewebetoxizität zu reduzieren (Borm 2021).

Bei der Bestrahlung von Brustkrebspatientinnen stehen etablierte Techniken und Methoden wie DIBH, Bauchlagerung, Teilbrustbestrahlung und moderne Bestrahlungstechniken wie der VMAT zur Verfügung, die nachweislich zum Schutz der OARs beitragen. Den größten Nutzen lässt sich mit dem DIBH erzielen, der bei korrekter Anwendung Gewebetoxizität deutlich reduzieren kann (Duma 2019, Borm 2021).

5. Schlussfolgerung

Diese Arbeit liefert nach bisherigem Kenntnisstand die erste empirische Auseinandersetzung mit den PTV-Sicherheitssäumen bei der adjuvanten Bestrahlung der Mammaria Interna Region. In Abwesenheit offizieller Konturierungsempfehlungen nutzt eine Mehrzahl von Strahlentherapeuten für die PTV-Planung einen 5 mm Sicherheitssaum um das IMN-CTV (Borm 2020a). Durch die anatomische Nähe kommt es dabei regelmäßig zu Überschneidungen des PTV mit Lungengewebe. Mit der Intention, die Strahlenbelastung in den OARs möglichst gering zu halten, wird häufig das IMN-PTV nachträglich manipuliert, indem beispielsweise das überschneidende Lungengewebe subtrahiert wird.

Diese Arbeit bewertet die verschiedenen PTV-Sicherheitssäume mithilfe eines Dosisrekonstruktions-Workflows auf den Bestrahlungsdaten von 20 Patientinnen: Grundsätzlich zeigt sich, dass der 5 mm CTV-PTV-Sicherheitssaum eine sichere Applikation der verschriebenen Dosis im IMN-CTV sicherstellt. Sowohl die durchschnittliche Dosis als auch die Dosisabdeckung sind damit zufriedenstellend erreichbar. Eine Manipulation des IMN-PTVs durch eine nachträgliche Subtraktion des überschneidenden Lungengewebes reduziert den Sicherheitssaum stellenweise auf 0 mm, was erhebliche negative Auswirkungen auf die Dosisapplikation zur Folge hat. Diese Arbeit ermittelt hier bei einer verschriebenen Dosis von 50,4 Gy eine tatsächlich applizierte mittlere Dosis von durchschnittlich 49,7 Gy. Die Dosisabdeckung zeigt sich noch stärker kompromittiert mit einer V95% von nur noch 76,6 % (Hofmann 2020, Borm 2021, Hofmann 2021).

Basierend auf den Daten dieser Studie muss davon ausgegangen werden, dass ein ExLung-IMN-PTV ein erhebliches Risiko für Unterdosierungen im IMN-CTV darstellt. Es besteht Bedarf an zukünftiger Forschung, die prospektiv die notwendigen IMN-CTV-Zieldosen ermittelt und das Risiko von Unterdosierungen, insbesondere im Hinblick auf Mortalität und dem Auftreten von Rezidiven quantifizieren kann.

Vor diesem Hintergrund sollte die Exklusion von Lungengewebe aus dem IMN-PTV bei hohem Risiko, unklarem Nutzen und vorhandener Alternativen, wie beispielsweise dem DIBH, nicht

regelmäßig zum Schutz der OARs angewendet werden (Hofmann 2020, Borm 2021, Hofmann 2021). Der Standard 5 mm PTV-Sicherheitssaum ermöglicht dagegen eine sichere Applikation der verschriebenen Dosis im Zielgebiet.

6. Zusammenfassung

Bei der adjuvanten Bestrahlung des Mammakarzinoms profitieren Patientinnen mit bestimmten Risikofaktoren von der Mitbestrahlung der IMN. Im Zuge der Planung der Bestrahlung soll die Konstruktion eines IMN-CTV-PTV Sicherheitssaums sicherstellen, dass die verschriebene Zieldosis trotz Lagevariationen des Patienten und technischer Varianzen zuverlässig appliziert wird. Auch in Abwesenheit offizieller Richtangaben verwenden die meisten Strahlentherapeuten dabei einen 5 mm breiten PTV-Sicherheitssaum.

Aufgrund der anatomischen Lage der IMN an der Brustwand besteht die Gefahr einer ungewollten Mitbestrahlung der umgebenden OARs, vornehmlich der Lunge und des Herzens. Im Bestreben, diese Umgebungstoxizität zu verringern, entfernen manche Strahlentherapeuten nachträglich das überschneidende Lungengewebe aus dem IMN-PTV. Dieses Vorgehen ist bisher weder beschrieben noch auf seine Sicherheit untersucht worden.

Die hier vorliegende Studie wurde konzipiert, um den konventionellen 5 mm PTV-Saum und den modifizierten, lungengewebereduzierten PTV-Saum auf Funktion und Sicherheit zu untersuchen. Dabei wurden 20 Patientinnen mit linksseitigem Mammakarzinom rekrutiert, die eine adjuvante Bestrahlung der Lymphabflusswege erhalten hatten. Für jede Patientin wurden zwei verschiedene IMN-PTVs erstellt: ein übliches Standard-PTV mit 5 mm Sicherheitssaum in alle Richtungen und ein modifiziertes PTV, in dem das Lungengewebe nachträglich entfernt wurde. Für beide PTVs wurden VMAT-Bestrahlungspläne erstellt. Mithilfe eines Dosisrekonstruktions-Workflows konnte auf dem vorliegenden CBCT-Bildmaterial die Fraktionsdosis und schließlich die Gesamtdosen in den einzelnen Volumina ermittelt werden. Dadurch war es möglich, einen realistischen Bestrahlungszyklus zu simulieren und die Auswirkungen der Anwendung der beiden unterschiedlichen PTVs zu vergleichen.

Dabei zeigte sich, dass der gängig verwendete 5 mm PTV-Sicherheitssaum eine sichere und verlässliche Applikation der Dosis im IMN-CTV zulässt. In der simulierten Dosisverteilung unter Verwendung des modifizierten PTV im IMN-CTV zeigten sich jedoch signifikante Dosisinbrüche und eine kompromittierte Dosisabdeckung.

Eine Bewertung der Benutzung der verschiedenen PTV-Sicherheitsräume auf Strahlenbelastung in den OAR war durch den Rekonstruktionsworkflow nicht möglich, da dafür die Organe auf den CBCTs nicht vollständig genug abgebildet worden waren.

Zum Schutz der OARs sollten daher weiter die klassischen Ansätze, wie der Einsatz moderner Bestrahlungstechniken, Atemtechniken (DIBH) und Positionskontrollen mittels CBCTs genutzt werden. Eine Reduktion des PTVs um das Lungengewebe zum Schutz der umgebenden OARs führt zu Dosisbrüchen im IMN-CTV und ist im klinischen Alltag nicht zu empfehlen. Der klassische 5 mm PTV-Sicherheitsraum stellt dagegen eine sichere und präferable Option (Hofmann 2020, Borm 2021, Hofmann 2021).

Literaturverzeichnis

Antonini, N., H. Jones, J. C. Horiot, P. Poortmans, H. Struikmans, W. Van den Bogaert, I. Barillot, A. Fourquet, J. Jager, W. Hoogenraad, L. Collette, M. Pierart, G. Hart and H. Bartelink (2007). "Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882." *Radiother Oncol* 82(3): 265-271. DOI: 10.1016/j.radonc.2006.09.014

AWMF (2022) "Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms." <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> abgerufen am: 10.06.2022

Barros, A. C., L. J. Mori, D. Nishimura and A. L. Jacomo (2016). "Surgical anatomy of the internal thoracic lymph nodes in fresh human cadavers: basis for sentinel node biopsy." *World J Surg Oncol* 14: 135. DOI: 10.1186/s12957-016-0897-2

Bartelink, H., J.-C. Horiot, P. Poortmans, H. Struikmans, W. Van den Bogaert, I. Barillot, A. Fourquet, J. Borger, J. Jager, W. Hoogenraad, L. Collette and M. Pierart (2001). "Recurrence Rates after Treatment of Breast Cancer with Standard Radiotherapy with or without Additional Radiation." *New England Journal of Medicine* 345(19): 1378-1387. DOI: 10.1056/NEJMoa010874

Bartelink, H., P. Maingon, P. Poortmans, C. Weltens, A. Fourquet, J. Jager, D. Schinagl, B. Oei, C. Rodenhuis, J.-C. Horiot, H. Struikmans, E. Van Limbergen, Y. Kirova, P. Elkhuzen, R. Bongartz, R. Miralbell, D. Morgan, J.-B. Dubois, V. Remouchamps, R.-O. Mirimanoff, S. Collette and L. Collette (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* 16(1): 47-56. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71156-8

Bergom, C., A. Currey, N. Desai, A. Tai and J. B. Strauss (2018). "Deep Inspiration Breath Hold: Techniques and Advantages for Cardiac Sparing During Breast Cancer Irradiation." *Front Oncol* 8: 87. DOI: 10.3389/fonc.2018.00087

Boda-Heggemann, J., F. Lohr, F. Wenz, M. Flentje and M. Guckenberger (2011). "kV Cone-Beam CT-Based IGRT." *Strahlentherapie und Onkologie* 187(5): 284-291. DOI: 10.1007/s00066-011-2236-4

Borm, K., C. Hofmann, M. Düsberg, M. Oechsner, H. Dapper, M. Devecka and U. P. D. S. Combs (2021). "Excluding Lung Tissue from the PTV during Internal Mammary Irradiation. A Safe Technique for OAR-Sparing?" *Cancers* 13: 1951. DOI: 10.3390/cancers13081951

Borm, K. J., K. Kessel, M. Devecka, S. Muench, C. Straube, K. Schiller, L. Schüttrumpf, H. Dapper, B. Wöller, S. Pigorsch and S. E. Combs (2020a). "Variability in lymph node irradiation in patients with breast cancer-results from a multi-center survey in German-speaking countries." *Strahlenther Onkol* 196(1): 15-22. DOI: 10.1007/s00066-019-01537-3

Borm, K. J., M. Oechsner, M. Düsberg, G. Buschner, W. Weber, S. E. Combs and M.-N. Duma (2020b). "Irradiation of regional lymph node areas in breast cancer – Dose evaluation according to the

Z0011, AMAROS, EORTC 10981-22023 and MA-20 field design." *Radiotherapy and Oncology* 142: 195-201. DOI: 10.1016/j.radonc.2019.08.021

Borm, K. J., C. Simonetto, P. Kundrát, M. Eidemüller, M. Oechsner, M. Düsberg and S. E. Combs (2020c). "Toxicity of internal mammary irradiation in breast cancer. Are concerns still justified in times of modern treatment techniques?" *Acta Oncologica* 59(10): 1201-1209. DOI: 10.1080/0284186X.2020.1787509

Brock, K. K., S. Mutic, T. R. McNutt, H. Li and M. L. Kessler (2017). "Use of image registration and fusion algorithms and techniques in radiotherapy: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 132." *Medical Physics* 44(7): e43-e76. DOI: <https://doi.org/10.1002/mp.12256>

Brown, L. G. (1992). "A survey of image registration techniques." *ACM Comput. Surv.* 24(4): 325–376. DOI: 10.1145/146370.146374

Budach, W., E. Bölke, K. Kammers, P. A. Gerber, C. Nestle-Krämling and C. Matuschek (2015). "Adjuvant radiation therapy of regional lymph nodes in breast cancer - a meta-analysis of randomized trials- an update." *Radiation Oncology* 10(1): 258. DOI: 10.1186/s13014-015-0568-4

Burnet, N. G., S. J. Thomas, K. E. Burton and S. J. Jefferies (2004). "Defining the tumour and target volumes for radiotherapy." *Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society* 4(2): 153-161. DOI: 10.1102/1470-7330.2004.0054

Carter, C. L., C. Allen and D. E. Henson (1989). "Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases." *Cancer* 63(1): 181-187. DOI: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19890101\)63:1<181::AID-CNCR2820630129>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19890101)63:1<181::AID-CNCR2820630129>3.0.CO;2-H)

Chen, R. C., N. U. Lin, M. Golshan, J. R. Harris and J. R. Bellon (2008). "Internal Mammary Nodes in Breast Cancer: Diagnosis and Implications for Patient Management—A Systematic Review." *Journal of Clinical Oncology* 26(30): 4981-4989. DOI: 10.1200/JCO.2008.17.4862

Chetty, I. J. and M. Rosu-Bubulac (2019). "Deformable Registration for Dose Accumulation." *Seminars in Radiation Oncology* 29(3): 198-208. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2019.02.002>

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 and Y. Wang (2005). "Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials." *Lancet* 366(9503): 2087-2106. DOI: 10.1016/s0140-6736(05)67887-7

Cohen, J. (1992). "A power primer." *Psychological Bulletin* 112(1): 155-159. DOI: 10.1037/0033-2909.112.1.155

Coles, C. E., A. M. Moody, C. B. Wilson and N. G. Burnet (2005). "Reduction of radiotherapy-induced late complications in early breast cancer: the role of intensity-modulated radiation therapy and partial breast irradiation. Part II--Radiotherapy strategies to reduce radiation-induced late effects." *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 17(2): 98-110. DOI: 10.1016/j.clon.2004.08.010

Cong, B.-B., X.-S. Cao, L. Cao, H. Zhu, Y.-S. Yu, J.-M. Yu and Y.-S. Wang (2017). "Internal mammary lymph nodes radiotherapy of breast cancer in the era of individualized medicine." *Oncotarget* 8(46).

Darby, S., P. McGale, C. Correa, C. Taylor, R. Arriagada, M. Clarke, D. Cutter, C. Davies, M. Ewertz, J. Godwin, R. Gray, L. Pierce, T. Whelan, Y. Wang and R. Peto (2011). "Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials." *Lancet* 378(9804): 1707-1716. DOI: 10.1016/s0140-6736(11)61629-2

De Los Santos, J., R. Popple, N. Agazaryan, J. E. Bayouth, J.-P. Bissonnette, M. K. Bucci, S. Dieterich, L. Dong, K. M. Forster, D. Indelicato, K. Langen, J. Lehmann, N. Mayr, I. Parsai, W. Salter, M. Tomblyn, W. T. C. Yuh and I. J. Chetty (2013). "Image Guided Radiation Therapy (IGRT) Technologies for Radiation Therapy Localization and Delivery." *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 87(1): 33-45. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.02.021

De Ruysscher, D., G. Niedermann, N. G. Burnet, S. Siva, A. W. M. Lee and F. Hegi-Johnson (2019). "Radiotherapy toxicity." *Nature Reviews Disease Primers* 5(1): 13. DOI: 10.1038/s41572-019-0064-5

Delamere, G., P. Poirier and B. Cuneo (1903). The lymphatics. In: Charpy PP eds. A treatise of human anatomy. Archibald Constable.

Donegan, W. L. (1977). "The influence of untreated internal mammary metastases upon the course of mammary cancer." *Cancer* 39(2): 533-538. DOI: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197702\)39:2<533::AID-CNCR2820390222>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197702)39:2<533::AID-CNCR2820390222>3.0.CO;2-V)

Dowlatshahi, K., M. Fan, H. C. Snider and F. A. Habib (1997). "Lymph node micrometastases from breast carcinoma." *Cancer* 80(7): 1188-1197. DOI: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19971001\)80:7<1188::AID-CNCR2>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19971001)80:7<1188::AID-CNCR2>3.0.CO;2-H)

Duma, M.-N., R. Baumann, W. Budach, J. Dunst, P. Feyer, R. Fietkau, W. Haase, W. Harms, T. Hehr, D. Krug, M. D. Piroth, F. Sedlmayer, R. Souchon, R. Sauer and O. Breast Cancer Expert Panel of the German Society of Radiation (2019). "Heart-sparing radiotherapy techniques in breast cancer patients: a recommendation of the breast cancer expert panel of the German society of radiation oncology (DEGRO)." *Strahlentherapie und Onkologie* 195(10): 861-871. DOI: 10.1007/s00066-019-01495-w

Erdmann, F., C. Spix, A. Katalinic, M. Christ, J. Folkerts, J. Hansmann, K. Kranzhöfer, B. Kunz, K. Manegold and A. Penzkofer (2021). "Krebs in Deutschland für 2017/2018."

Estourgie, S. H., O. E. Nieweg, R. A. Olmos, E. J. Rutgers and B. B. Kroon (2004). "Lymphatic drainage patterns from the breast." *Ann Surg* 239(2): 232-237. DOI: 10.1097/01.sla.0000109156.26378.90

Feng, C. H., E. Gerry, S. J. Chmura, Y. Hasan and H. A. Al-Hallaq (2015). "An image-guided study of setup reproducibility of postmastectomy breast cancer patients treated with inverse-planned intensity modulated radiation therapy." *International journal of radiation oncology, biology, physics* 91(1): 58-64. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.09.007

Fisher, B. and C. Redmond (1992). "Lumpectomy for breast cancer: an update of the NSABP experience. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project." *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*(11): 7-13.

Fisher, B., C. Redmond, R. Poisson, R. Margolese, N. Wolmark, L. Wickerham, E. Fisher, M. Deutsch, R. Caplan and Y. Pilch (1989). "Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy

and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer." *New England Journal of Medicine* 320(13): 822-828.

Freedman, G. M., B. L. Fowble, N. Nicolaou, E. R. Sigurdson, M. H. Torosian, M. C. Boraas and J. P. Hoffman (2000). "Should internal mammary lymph nodes in breast cancer be a target for the radiation oncologist?" *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* 46(4): 805-814. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(99\)00481-2](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(99)00481-2)

Haertl, P. M., F. Pohl, K. Weidner, C. Groeger, O. Koelbl and B. Dobler (2013). "Treatment of left sided breast cancer for a patient with funnel chest: Volumetric-modulated arc therapy vs. 3D-CRT and intensity-modulated radiotherapy." *Medical Dosimetry* 38(1): 1-4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.meddos.2012.04.003>

Handley, R. S. and A. C. Thackray (1954). "Invasion of internal mammary lymph nodes in carcinoma of the breast." *British medical journal* 1(4853): 61-63. DOI: 10.1136/bmj.1.4853.61

Harisinghani, M. G. (2021). *Atlas of Lymph Node Anatomy* Springer Cham.

Harris, E. E., C. Correa, W. T. Hwang, J. Liao, H. I. Litt, V. A. Ferrari and L. J. Solin (2006). "Late cardiac mortality and morbidity in early-stage breast cancer patients after breast-conservation treatment." *J Clin Oncol* 24(25): 4100-4106. DOI: 10.1200/jco.2005.05.1037

Hennequin, C., N. Bossard, S. Servagi-Vernat, P. Maingon, J.-B. Dubois, J. Datchary, C. Carrie, B. Roulet, 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." *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 86(5): 860-866. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.03.021

Hlavka, A., J. Vanasek, K. Odrazka, J. Stuk, M. Dolezel, V. Ulrych, M. Vitkova, J. Mynarik, I. Kolarova and Z. Vilasova (2018). "Tumor bed radiotherapy in women following breast conserving surgery for breast cancer-safety margin with/without image guidance." *Oncol Lett* 15(4): 6009-6014. DOI: 10.3892/ol.2018.8083

Hodapp, N. (2012). "[The ICRU Report 83: prescribing, recording and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT)]." *Strahlenther Onkol* 188(1): 97-99. DOI: 10.1007/s00066-011-0015-x

Hof, H., U. Freund and W. Harms (2013). *Mammakarzinom. Strahlentherapie*. M. Wannemacher, F. Wenz and J. Debus. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg: 517-555

Hofmann, C., K. J. Borm, M. Düsberg, M. Oechsner and S. E. Combs (2021). "PO-1119 Internal Mammary Irradiation in breast cancer. Do CTV-PTV safety margins matter?" *Radiotherapy and Oncology* 161: S932. DOI: 10.1016/S0167-8140(21)07570-8

Hofmann, C. B. K. J. O. M., Combs S.E. (2020). Welchen Einfluss haben die CTV-PTV Sicherheitssäume. *DEGRO 2020*. Wiesbaden, *Strahlenther Onkol*: 140.

Hooning, M. J., A. Botma, B. M. P. Aleman, M. H. A. Baaijens, H. Bartelink, J. G. M. Klijn, C. W. Taylor and F. E. van Leeuwen (2007). "Long-Term Risk of Cardiovascular Disease in 10-Year Survivors of Breast Cancer." *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 99(5): 365-375. DOI: 10.1093/jnci/djk064

Huang, O., L. Wang, K. Shen, H. Lin, Z. Hu, G. Liu, J. Wu, J. Lu, Z. Shao, Q. Han and Z. Shen (2008). "Breast cancer subpopulation with high risk of internal mammary lymph nodes metastasis: analysis of 2,269 Chinese breast cancer patients treated with extended radical mastectomy." *Breast Cancer Research and Treatment* 107(3): 379-387. DOI: 10.1007/s10549-007-9561-4

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(19): 2382-2387. DOI: 10.1200/jco.2012.45.2615

Hultborn, K. A., L. G. Larsson and I. Ragnhult (1955). "The lymph drainage from the breast to the axillary and parasternal lymph nodes, studied with the aid of colloidal Au198." *Acta radiol* 43(1): 52-64. DOI: 10.3109/00016925509172744

Jaffray, D. A., D. Yan and J. W. Wong (1999). "Managing geometric uncertainty in conformal intensity-modulated radiation therapy." *Seminars in Radiation Oncology* 9(1): 4-19. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1053-4296\(99\)80051-4](https://doi.org/10.1016/S1053-4296(99)80051-4)

Johansen, S., L. Cozzi and D. R. Olsen (2009). "A planning comparison of dose patterns in organs at risk and predicted risk for radiation induced malignancy in the contralateral breast following radiation therapy of primary breast using conventional, IMRT and Volumetric modulated arc treatment techniques." *Acta Oncologica* 48(4): 495-503. DOI: 10.1080/02841860802657227

Kapatoes, J. M., G. H. Olivera, P. J. Reckwerdt, E. E. Fitchard, E. A. Schloesser and T. R. Mackie (1999). "Delivery verification in sequential and helical tomotherapy." *Phys Med Biol* 44(7): 1815-1841. DOI: 10.1088/0031-9155/44/7/318

Kearney, M., M. Coffey and A. Leong (2020). "A review of Image Guided Radiation Therapy in head and neck cancer from 2009–2019 – Best Practice Recommendations for RTTs in the Clinic." *Technical Innovations & Patient Support in Radiation Oncology* 14: 43-50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tipsro.2020.02.002>

Kessler, M. L. (2006). "Image registration and data fusion in radiation therapy." *The British Journal of Radiology* 79(special_issue_1): S99-S108. DOI: 10.1259/bjr/70617164

Kim, Y. B., H. K. Byun, D. Y. Kim, S. J. Ahn, H. S. Lee, W. Park, S. S. Kim, J. H. Kim, K. C. Lee, I. J. Lee, W. T. Kim, H. S. Shin, K. Kim, K. H. Shin, C. M. Nam and C. O. Suh (2022). "Effect of Elective Internal Mammary Node Irradiation on Disease-Free Survival in Women With Node-Positive Breast Cancer: A Randomized Phase 3 Clinical Trial." *JAMA Oncol* 8(1): 96-105. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.6036

Kong, F. M., T. Ritter, D. J. Quint, S. Senan, L. E. Gaspar, R. U. Komaki, C. W. Hurkmans, R. Timmerman, A. Bezjak, J. D. Bradley, B. Movsas, L. Marsh, P. Okunieff, H. Choy and W. J. Curran, Jr. (2011). "Consideration of dose limits for organs at risk of thoracic radiotherapy: atlas for lung, proximal bronchial tree, esophagus, spinal cord, ribs, and brachial plexus." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81(5): 1442-1457. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.07.1977

Korreman, S. S., A. N. Pedersen, L. R. Aarup, T. J. Nøttrup, L. Specht and H. Nyström (2006). "Reduction of cardiac and pulmonary complication probabilities after breathing adapted radiotherapy for breast cancer." *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 65(5): 1375-1380. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.03.046>

Korreman, S. S., A. N. Pedersen, T. J. Nøttrup, L. Specht and H. Nyström (2005). "Breathing adapted radiotherapy for breast cancer: Comparison of free breathing gating with the breath-hold technique." *Radiotherapy and Oncology* 76(3): 311-318. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2005.07.009>

Krauss, D. J., L. L. Kestin, G. Raff, D. Yan, J. Wong, R. Gentry, N. Letts, C. E. Vargas, A. A. Martinez and F. A. Vicini (2005). "MRI-based volumetric assessment of cardiac anatomy and dose reduction via active breathing control during irradiation for left-sided breast cancer." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61(4): 1243-1250. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.10.012

Lacour, J., M. Le, E. Caceres, T. Koszarowski, U. Veronesi and C. Hill (1983). "Radical mastectomy versus radical mastectomy plus internal mammary dissection. Ten year results of an international cooperative trial in breast cancer." *Cancer* 51(10): 1941-1943. DOI: 10.1002/1097-0142(19830515)51:10<1941::aid-cncr2820511032>3.0.co;2-t

Landberg, T. (1999). "ICRU Report 62: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50)." *Journal of the ICRU* 32(1): 3-20.

Langen, K. M., S. L. Meeks, D. O. Poole, T. H. Wagner, T. R. Willoughby, P. A. Kupelian, K. J. Ruchala, J. Haimerl and G. H. Olivera (2005). "The use of megavoltage CT (MVCT) images for dose recomputations." *Phys Med Biol* 50(18): 4259-4276. DOI: 10.1088/0031-9155/50/18/002

Latty, D., K. E. Stuart, W. Wang and V. Ahern (2015). "Review of deep inspiration breath-hold techniques for the treatment of breast cancer." *Journal of Medical Radiation Sciences* 62(1): 74-81. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmrs.96>

Loukas, M., M. S. Tobola, R. S. Tubbs, R. G. Louis, Jr., M. Karapidis, I. Khan, G. Spentzouris, S. Linganna and B. Curry (2007). "The clinical anatomy of the internal thoracic veins." *Folia Morphologica* 66(1): 25-32.

Lovelace, D. L., L. R. McDaniel and D. Golden (2019). "Long-Term Effects of Breast Cancer Surgery, Treatment, and Survivor Care." *Journal of Midwifery & Women's Health* 64(6): 713-724. DOI: <https://doi.org/10.1111/jmwh.13012>

Ma, Z., W. Zhang, Y. Su, P. Liu, Y. Pan, G. Zhang and Y. Song (2018). "Optical Surface Management System for Patient Positioning in Interfractional Breast Cancer Radiotherapy." *BioMed Research International* 2018: 6415497. DOI: 10.1155/2018/6415497

Mageras, G. S. and E. Yorke (2004). "Deep inspiration breath hold and respiratory gating strategies for reducing organ motion in radiation treatment." *Semin Radiat Oncol* 14(1): 65-75. DOI: 10.1053/j.semradonc.2003.10.009

McGale, P., C. Taylor, C. Correa, D. Cutter, F. Duane, M. Ewertz, R. Gray, G. Mannu, R. Peto, T. Whelan, Y. Wang, Z. Wang and S. Darby (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(9935): 2127-2135. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)60488-8

Mohan, R., X. Zhang, H. Wang, Y. Kang, X. Wang, H. Liu, K. K. Ang, D. Kuban and L. Dong (2005). "Use of deformed intensity distributions for on-line modification of image-guided IMRT to account for interfractional anatomic changes." *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* 61(4): 1258-1266. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.11.033>

Moran, M. S., S. J. Schnitt, A. E. Giuliano, J. R. Harris, S. A. Khan, J. Horton, S. Klimberg, M. Chavez-MacGregor, G. Freedman, N. Houssami, P. L. Johnson and M. Morrow (2014). "Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Stages I and II Invasive Breast Cancer." *Journal of Clinical Oncology* 32(14): 1507-1515. DOI: 10.1200/jco.2013.53.3935

Motegi, K., R. Kohno, T. Ueda, T. Shibuya, T. Arijji, M. Kawashima and T. Akimoto (2014). "Evaluating positional accuracy using megavoltage cone-beam computed tomography for IMRT with head-and-neck cancer." *Journal of Radiation Research* 55(3): 568-574. DOI: 10.1093/jrr/rrt143

Mouawad, M., O. Lailey, P. Poulsen, M. O'Neil, M. Brackstone, M. Lock, B. Yaremko, O. Shmuilovich, A. Kornecki, I. Ben Nachum, G. Muscedere, K. Lynn, S. Karnas, F. S. Prato, R. T. Thompson and S. Gaede (2021). "Intrafraction motion monitoring to determine PTV margins in early stage breast cancer patients receiving neoadjuvant partial breast SABR." *Radiotherapy and Oncology* 158: 276-284. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.02.021>

Munshi, A., B. Sarkar, S. Anbazhagan, U. K. Giri, H. Kaur, K. Jassal, T. Ganesh and B. Kalyan Mohanti (2017). "Short tangential arcs in VMAT based breast and chest wall radiotherapy lead to conformity of the breast dose with lesser cardiac and lung doses: a prospective study of breast conservation and mastectomy patients." *Australasian Physical & Engineering Sciences in Medicine* 40(3): 729-736. DOI: 10.1007/s13246-017-0558-y

Nabavizadeh, N., D. A. Elliott, Y. Chen, A. S. Kusano, T. Mitin, C. R. Thomas and J. M. Holland (2016). "Image Guided Radiation Therapy (IGRT) Practice Patterns and IGRT's Impact on Workflow and Treatment Planning: Results From a National Survey of American Society for Radiation Oncology Members." *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* 94(4): 850-857. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.09.035>

Natarajan, S., C. Taneja and B. Cady (2005). "Evolution of Lymphadenectomy in Surgical Oncology." *Surgical Oncology Clinics* 14(3): 447-459. DOI: 10.1016/j.soc.2005.04.005

NCCN (2022) "National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer Version 3.2020. 25 October 2018". https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf abgerufen am: 19.12.2022

Nguyen, M. H., M. Lavilla, J. N. Kim and L. C. Fang (2018). "Cardiac sparing characteristics of internal mammary chain radiotherapy using deep inspiration breath hold for left-sided breast cancer." *Radiation oncology (London, England)* 13(1): 103-103. DOI: 10.1186/s13014-018-1052-8

Njeh, C. F., M. W. Saunders and C. M. Langton (2012). "Accelerated partial breast irradiation using external beam conformal radiation therapy: a review." *Crit Rev Oncol Hematol* 81(1): 1-20. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2011.01.011

Offersen, 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." *Radiotherapy and Oncology* 114(1): 3-10. DOI: 10.1016/j.radonc.2014.11.030

Onozato, Y., N. Kadoya, Y. Fujita, K. Arai, S. Dobashi, K. Takeda, K. Kishi, R. Umezawa, H. Matsushita and K. Jingu (2014). "Evaluation of On-Board kV Cone Beam Computed Tomography–Based Dose Calculation With Deformable Image Registration Using Hounsfield Unit Modifications." *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* 89(2): 416-423. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.02.007>

Osman, S. O., S. Hol, P. M. Poortmans and M. Essers (2014). "Volumetric modulated arc therapy and breath-hold in image-guided locoregional left-sided breast irradiation." *Radiother Oncol* 112(1): 17-22. DOI: 10.1016/j.radonc.2014.04.004

Overgaard, M., P. S. Hansen, J. Overgaard, C. Rose, M. Andersson, F. Bach, M. Kjaer, C. C. Gadeberg, H. T. Mouridsen, M. B. Jensen and K. Zedeler (1997). "Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial." *N Engl J Med* 337(14): 949-955. DOI: 10.1056/nejm199710023371401

Paganelli, G., V. Galimberti, G. Trifirò, L. Travaini, C. De Cicco, G. Mazzarol, M. Intra, P. Rocca, G. Prisco and U. Veronesi (2002). "Internal mammary node lymphoscintigraphy and biopsy in breast cancer." *Q J Nucl Med* 46(2): 138-144.

Pondé, N. F., D. Zardavas and M. Piccart (2019). "Progress in adjuvant systemic therapy for breast cancer." *Nature Reviews Clinical Oncology* 16(1): 27-44. DOI: 10.1038/s41571-018-0089-9

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 and W. Van den Bogaert (2015). "Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer." *N Engl J Med* 373(4): 317-327. DOI: 10.1056/NEJMoa1415369

Popescu, C. C., I. A. Olivotto, W. A. Beckham, W. Ansbacher, S. Zavgorodni, R. Shaffer, E. S. Wai and K. Otto (2010). "Volumetric modulated arc therapy improves dosimetry and reduces treatment time compared to conventional intensity-modulated radiotherapy for locoregional radiotherapy of left-sided breast cancer and internal mammary nodes." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76(1): 287-295. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.05.038

Popp, W., C. Sickinger, J. Schaller-Steiner and N. Willich (2021). Erfassung der Häufigkeit von Strahlentherapien in Deutschland - Vorhaben 3618S42434. [Ressortforschungsberichte zum Strahlenschutz ; 173/20](#), Bundesamt für Strahlenschutz (BfS).

Pötter, R., M. Gnant, W. Kwasny, C. Tausch, L. Handl-Zeller, B. Pakisch, S. Taucher, J. Hammer, G. Luschin-Ebengreuth, M. Schmid, F. Sedlmayer, M. Stierer, G. Reiner, K. Kapp, F. Hofbauer, A. Rottenfusser, S. Pöstlberger, K. Haider, W. Draxler and R. Jakesz (2007). "Lumpectomy plus tamoxifen or anastrozole with or without whole breast irradiation in women with favorable early breast cancer." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68(2): 334-340. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.12.045

- Qian, J., L. Lee, W. Liu, K. Chu, E. Mok, G. Luxton, Q.-T. Le and L. Xing (2010). "Dose reconstruction for volumetric modulated arc therapy (VMAT) using cone-beam CT and dynamic log files." *Physics in Medicine and Biology* 55(13): 3597-3610. DOI: 10.1088/0031-9155/55/13/002
- Qin, A., D. Gersten, J. Liang, Q. Liu, I. Grill, T. Guerrero, C. Stevens and D. Yan (2018). "A clinical 3D/4D CBCT-based treatment dose monitoring system." *J Appl Clin Med Phys* 19(6): 166-176. DOI: 10.1002/acm2.12474
- Qiu, J. J., Z. Chang, Q. J. Wu, S. Yoo, J. Horton and F. F. Yin (2010). "Impact of volumetric modulated arc therapy technique on treatment with partial breast irradiation." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78(1): 288-296. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.10.036
- Ranger, A., A. Dunlop, K. Hutchinson, H. Convery, M. K. MacLennan, H. Chantler, N. Twyman, C. Rose, D. McQuaid, R. A. Amos, C. Griffin, N. M. deSouza, E. Donovan, E. Harris, C. E. Coles and A. Kirby (2018). "A Dosimetric Comparison of Breast Radiotherapy Techniques to Treat Locoregional Lymph Nodes Including the Internal Mammary Chain." *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 30(6): 346-353. DOI: 10.1016/j.clon.2018.01.017
- Rasch, B. (2014). *Quantitative Methoden 2 - Einführung in die Statistik für Psychologen und Sozialwissenschaftler* Springer.
- Reitz, D., G. Carl, S. Schönecker, M. Pazos, P. Freisleder, M. Niyazi, U. Ganswindt, F. Alongi, M. Reiner, C. Belka and S. Corradini (2018). "Real-time intra-fraction motion management in breast cancer radiotherapy: analysis of 2028 treatment sessions." *Radiat Oncol* 13(1): 128. DOI: 10.1186/s13014-018-1072-4
- Remouchamps, V. M., F. A. Vicini, M. B. Sharpe, L. L. Kestin, A. A. Martinez and J. W. Wong (2003). "Significant reductions in heart and lung doses using deep inspiration breath hold with active breathing control and intensity-modulated radiation therapy for patients treated with locoregional breast irradiation." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55(2): 392-406. DOI: 10.1016/s0360-3016(02)04143-3
- Schlegel, W. (2000). *New Technologies in Conformal Radiation Therapy*.34, Karger, Basel.
- Schwarz, M., K. Giske, A. Stoll, S. Nill, P. E. Huber, J. Debus, R. Bendl and E. M. Stoiber (2012). "IGRT versus non-IGRT for postoperative head-and-neck IMRT patients: dosimetric consequences arising from a PTV margin reduction." *Radiation Oncology* 7(1): 133. DOI: 10.1186/1748-717X-7-133
- Shah, A. P., T. Dvorak, M. S. Curry, D. J. Buchholz and S. L. Meeks (2013). "Clinical evaluation of interfractional variations for whole breast radiotherapy using 3-dimensional surface imaging." *Pract Radiat Oncol* 3(1): 16-25. DOI: 10.1016/j.ppro.2012.03.002
- Simonetto, C., M. Eidemüller, A. Gaasch, M. Pazos, S. Schönecker, D. Reitz, S. Kääh, M. Braun, N. Harbeck, M. Niyazi, C. Belka and S. Corradini (2019). "Does deep inspiration breath-hold prolong life? Individual risk estimates of ischaemic heart disease after breast cancer radiotherapy." *Radiotherapy and Oncology* 131: 202-207. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.07.024
- Speers, C. and L. J. Pierce (2016). "Postoperative Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery for Early-Stage Breast Cancer: A Review." *JAMA Oncology* 2(8): 1075-1082. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.5805

Stemmer, S. M., S. Rizel, I. Hardan, A. Adamo, A. Neumann, J. Goffman, H. J. Brenner and M. R. Pfeffer (2003). "The role of irradiation of the internal mammary lymph nodes in high-risk stage II to IIIA breast cancer patients after high-dose chemotherapy: a prospective sequential nonrandomized study." *J Clin Oncol* 21(14): 2713-2718. DOI: 10.1200/jco.2003.09.096

Sterzing, F., R. Engenhart-Cabillic, M. Flentje and J. Debus (2011). "Image-Guided Radiotherapy." *Dtsch Arztebl International* 108(16): 274-280.

Stibbe, E. P. (1918). "The Internal Mammary Lymphatic Glands." *J Anat* 52(Pt 3): 257-264.

Sugg, S. L., D. J. Ferguson, M. C. Posner and R. Heimann (2000). "Should internal mammary nodes be sampled in the sentinel lymph node era?" *Annals of Surgical Oncology* 7(3): 188-192. DOI: 10.1007/BF02523652

Sun, B., J. Chang and Y. Rong (2017). "The more IGRT systems, the merrier?" *J Appl Clin Med Phys* 18(4): 7-11. DOI: 10.1002/acm2.12126

Teoh, M., C. H. Clark, K. Wood, S. Whitaker and A. Nisbet (2011). "Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice." *The British journal of radiology* 84(1007): 967-996. DOI: 10.1259/bjr/22373346

Thilmann, C., U. Oelfke and F. Sterzing (2013). *Intensitätsmodulierte Strahlentherapie. Strahlentherapie. M. Wannemacher, F. Wenz and J. Debus. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg: 271-286*

Thorsen, L. B., B. V. Offersen, H. Danø, M. Berg, I. Jensen, A. N. Pedersen, S. J. Zimmermann, H. J. Brodersen, M. Overgaard and J. Overgaard (2016). "DBCG-IMN: A Population-Based Cohort Study on the Effect of Internal Mammary Node Irradiation in Early Node-Positive Breast Cancer." *J Clin Oncol* 34(4): 314-320. DOI: 10.1200/jco.2015.63.6456

Thorsen, L. B. J., M. S. Thomsen, M. Overgaard, J. Overgaard and B. V. Offersen (2013). "Quality assurance of conventional non-CT-based internal mammary lymph node irradiation in a prospective Danish Breast Cancer Cooperative Group trial: The DBCG-IMN study." *Acta Oncologica* 52(7): 1526-1534. DOI: 10.3109/0284186X.2013.813643

Timischl, W. (2013). *Angewandte Statistik - Eine Einführung für Biologen und Mediziner Springer-Verlag.*

Tudor, G., D. Bernstein, S. Riley, Y. Rimmer, S. Thomas, M. Herk and A. Webster (2020). "Geometric Uncertainties in Daily Online IGRT: Refining the CTV-PTV Margin for Contemporary Radiotherapy." DOI: 10.1259/geo-unc-igrt

Urano, M., F. A. Denewar, T. Murai, M. Mizutani, M. Kitase, K. Ohashi, N. Shiraki and Y. Shibamoto (2018). "Internal mammary lymph node metastases in breast cancer: what should radiologists know?" *Japanese Journal of Radiology* 36(11): 629-640. DOI: 10.1007/s11604-018-0773-9

van der Ploeg, I. M. C., H. S. A. Oldenburg, E. J. T. Rutgers, M.-J. T. F. D. Baas-Vrancken Peeters, B. B. R. Kroon, R. A. Valdés Olmos and O. E. Nieweg (2010). "Lymphatic Drainage Patterns from the Treated Breast." *Annals of Surgical Oncology* 17(4): 1069-1075. DOI: 10.1245/s10434-009-0841-6

van Herk, M. (2004). "Errors and margins in radiotherapy." *Semin Radiat Oncol* 14(1): 52-64. DOI: 10.1053/j.semradonc.2003.10.003

van Herk, M., P. Remeijer, C. Rasch and J. V. Lebesque (2000). "The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy." *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 47(4): 1121-1135. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(00\)00518-6](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(00)00518-6)

Verellen, D., M. De Ridder, K. Tournel, M. Duchateau, T. Reynders, T. Gevaert, N. Linthout and G. Storme (2008). "An overview of volumetric imaging technologies and their quality assurance for IGRT." *Acta Oncologica* 47(7): 1271-1278. DOI: 10.1080/02841860802244182

Veronesi, U., E. Marubini, L. Mariani, P. Valagussa and R. Zucali (1999). "The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients. 30-year results of a randomised trial." *Eur J Cancer* 35(9): 1320-1325. DOI: 10.1016/s0959-8049(99)00133-1

Wallace, M. J., M. D. Kuo, C. Glaiberman, C. A. Binkert, R. C. Orth and G. Soulez (2008). "Three-Dimensional C-arm Cone-beam CT: Applications in the Interventional Suite." *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 19(6): 799-813. DOI: 10.1016/j.jvir.2008.02.018

Whelan, T. J., I. A. Olivetto, W. R. Parulekar, I. Ackerman, B. H. Chua, A. Nabid, K. A. Vallis, J. R. White, P. Rousseau, A. Fortin, L. J. Pierce, L. Manchul, S. Chafe, M. C. Nolan, P. Craighead, J. Bowen, D. R. McCready, K. I. Pritchard, K. Gelmon, Y. Murray, J.-A. W. Chapman, B. E. Chen and M. N. Levine (2015). "Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer." *New England Journal of Medicine* 373(4): 307-316. DOI: 10.1056/NEJMoa1415340

Xu, X. G. (2014). "An exponential growth of computational phantom research in radiation protection, imaging, and radiotherapy: a review of the fifty-year history." *Physics in Medicine and Biology* 59(18): R233-R302. DOI: 10.1088/0031-9155/59/18/r233

Yang, K., H. Kim, D. H. Choi, W. Park, J. M. Noh and W. K. Cho (2020). "Optimal radiotherapy for patients with internal mammary lymph node metastasis from breast cancer." *Radiation Oncology* 15(1): 16. DOI: 10.1186/s13014-020-1464-0

Yeung, A. R., J. G. Li, W. Shi, H. E. Newlin, A. Chvetsov, C. Liu, J. R. Palta and K. Olivier (2009). "Tumor Localization Using Cone-Beam CT Reduces Setup Margins in Conventionally Fractionated Radiotherapy for Lung Tumors." *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 74(4): 1100-1107. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.09.048>

Yue, N. J., S. Goyal, J. Zhou, A. J. Khan and B. G. Haffty (2011). "Intrafractional target motions and uncertainties of treatment setup reference systems in accelerated partial breast irradiation." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79(5): 1549-1556. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.05.034

Zhang, T., Z.-W. Liang, J. Han, J.-P. Bi, Z.-Y. Yang and H. Ma (2015). "Double-arc volumetric modulated therapy improves dose distribution compared to static gantry IMRT and 3D conformal radiotherapy for adjuvant therapy of gastric cancer." *Radiation Oncology* 10(1): 114. DOI: 10.1186/s13014-015-0420-x

Zhao, H., M. He, G. Cheng, D. Han, N. Wu, D. Shi, Z. Zhao and J. Jin (2015). "A comparative dosimetric study of left sided breast cancer after breast-conserving surgery treated with VMAT and IMRT." *Radiation Oncology* 10(1): 231. DOI: 10.1186/s13014-015-0531-4

Zimmermann, F. and M. Molls (1998). "Three-dimensional radiation treatment planning: Principles and practice." *Oncology Research and Treatment* 21(6): 474-484.

Danksagung

Im Laufe dieser Arbeit wurde ich von einer Reihe an Personen begleitet, beraten und unterstützt.

Mein Dank gilt meinem Mentor Herrn PD Dr. Kai Borm und meiner Betreuerin Frau Prof. Dr. Stephanie E. Combs. Beide haben mich in diesen ersten Schritten in der Wissenschaft angeleitet, unterstützt und meine Neugier auf die wissenschaftliche Welt geweckt.

Ein besonderes Dankeschön geht zudem an Herrn Mathias Düsberg, der mich in kleinen und großen technischen Fragen stets hervorragend beraten hat.

Dieses Werk wäre jedoch niemals ohne die liebevollen Menschen in meinem Umfeld möglich gewesen, allen voran meiner Familie. Dabei möchte ich besonders meine Mutter, Angelika Hofmann, erwähnen. Sie hat mich mein ganzes Leben lang unterstützt und motiviert und war auch während der Entstehung dieser Arbeit eine treue Hilfe. Ebenso möchte ich meine Schwester Deborah erwähnen, die mir unermüdlich mit Rat und Sachverstand bei kleinen und großen Problemen zur Seite stand.

Ich danke euch vielmals!

Wain/München 05/2024