

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie des
Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. Molls)

**Einfluss der Patientenlagerung auf die Dosisbelastung von Herz und
Herzkranzgefäßen bei der Strahlentherapie des Mammakarzinoms**

Solveigh Liza Stoltenberg

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München
zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin (Dr.med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. F. Würschmidt
2. Univ.-Prof. Dr. M. Molls

Die Dissertation wurde am 16.05.2012 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 18.09.2013 angenommen.

Inhalt

1	<u>EINLEITUNG</u>	3
1.1	DAS MAMMAKARZINOM- EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE	3
1.2	FRÜHERKENNUNG, SCREENING UND DIAGNOSTIK	4
1.3	HISTOLOGISCHE KLASSIFIKATION UND AUSBREITUNG	5
1.4	PROGNOSE	7
1.5	TNM-KLASSIFIKATION	9
1.6	OPERATIVE THERAPIE DES MAMMAKARZINOMS	9
1.7	CHEMOTHERAPIE UND HORMONTHERAPIE	12
1.7.1	POSTOPERATIVE ADJUVANTE CHEMOTHERAPIE UND HORMONTHERAPIE	12
1.7.2	NEOAJUVANTE CHEMOTHERAPIE UND HORMONTHERAPIE	13
1.8	ADJUVANTE POSTOPERATIVE STRAHLENTHERAPIE	14
1.8.1	INDIKATION UND DURCHFÜHRUNG	14
1.8.2	SPEZIFISCHE NEBENWIRKUNGEN	16
1.8.3	NEUE THERAPIEVERFAHREN IN DER STRAHLENTHERAPIE	19
1.8.4	BAUHLAGENBESTRAHLUNG	20
2	<u>ZIELSETZUNG</u>	22
3	<u>METHODIK</u>	23
3.1	PATIENTINNEN	23
3.2	BESTRAHLUNGSPLANUNG	24
3.3	BESTRAHLUNG	33
3.4	STATISTIK	35
4	<u>ERGEBNISSE</u>	37
4.1	AUSWERTUNG HERZ	37
4.1.1	LINKSSEITIGE MAMMAE	37
4.1.2	RECHTSSEITIGE MAMMAE	38
4.1.3	VERGLEICH DER BELASTUNG BEI RECHTSSEITIGEN UND LINKSSEITIGEN MAMMAE	39
4.2	AUSWERTUNG LUNGE	39
4.2.1	LINKSSEITIGE MAMMAE	39
4.2.2	RECHTSSEITIGE MAMMAE	40
4.2.3	VERGLEICH DER BELASTUNG BEI RECHTSSEITIGEN UND LINKSSEITIGEN MAMMAE	41
4.3	AUSWERTUNG CX	41
4.3.1	LINKSSEITIGE MAMMAE	41
4.3.2	RECHTSSEITIGE MAMMAE	42
4.3.3	VERGLEICH DER BELASTUNG BEI RECHTSSEITIGEN UND LINKSSEITIGEN MAMMAE	43
4.4	AUSWERTUNG RCA	43
4.4.1	LINKSSEITIGE MAMMAE	43
4.4.2	RECHTSSEITIGE MAMMAE	44

4.4.3	VERGLEICH DER BELASTUNG BEI RECHTSSEITIGEN UND LINKSSEITIGEN MAMMAE	44
4.5	AUSWERTUNG LAD	45
4.5.1	LINKSSEITIGE MAMMAE	45
4.5.2	RECHTSSEITIGE MAMMAE	47
4.5.3	VERGLEICH DER BELASTUNG BEI RECHTSSEITIGEN UND LINKSSEITIGEN MAMMAE	47

5 DISKUSSION **49**

5.1	LUNGE	50
5.2	HERZ	51
5.3	KORONARIEN	52
5.3.1	LAD	53
5.3.2	RCA UND CX	54
5.4	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	56
5.5	ZUSAMMENFASSENDER ERÖRTERUNG	57
5.6	AUSBLICK	62

6 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS **66**

7 ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS **67**

7.1	ABBILDUNGEN	67
7.2	TABELLEN	69

8 LITERATURLISTE **70**

9 DANKSAGUNG **80**

1 Einleitung

1.1 Das Mammakarzinom- Epidemiologie und Ätiologie

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung der Frau [62] mit einem Anteil von 29% unter allen Krebserkrankungen bei einem Lebenszeitrisko von 10,9% [65]. Dies bestätigt sich auch im internationalen Vergleich der Krebsregister. Die Mortalitätsrate des Mammakarzinoms lag 2006 nach Daten des deutschen Krebsregisters bei 17 286 bei einer Neuerkrankungsrate von 57 970 [65].

Die Ätiologie des Mammakarzinoms ist immer noch nicht komplett verstanden. Sicherlich handelt es sich hierbei um ein multifaktorielles Geschehen, das in seiner kausalen Betrachtung allein durch die Zeitspanne zwischen wirkendem Einfluss und Entstehung des Tumors nicht leicht zu erfassen ist. Als einige der wichtigen Aspekte zur multifaktoriellen Entstehung des Mammakarzinoms sind zu nennen: genetische Disposition, hormonelle Einflüsse, Umwelt, Ernährung und Lebensstil sowie ionisierende Strahlen. Diese genannten Faktoren sollen hier kurz etwas genauer erläutert werden.

Die genetische Disposition ist vor allem bei der Betrachtung der prämenopausalen Patientinnen relevant, da die Inzidenz des Mammakarzinoms normalerweise erst mit dem Alter steigt. Somit wird den prämenopausalen Patientinnen mit positiver Familienanamnese hinsichtlich prämenopausaler Mammakarzinome besondere Beachtung geschenkt. Das hereditäre Mammakarzinom hat einen Anteil von ca. 5% [76,106]. Bei diesen Tumoren ist ein wichtiger Bestandteil der Entstehung eine Mutation im Genom, die vererbt wird und zu einem dementsprechend hohen Erkrankungsrisiko führt. Die beiden vorrangig zu nennenden Mutationen sind BRCA1 und BRCA2 [88]. Wichtige Indikatoren für eine eventuelle genetische Belastung dieser Art sind das Vorliegen eines Mammakarzinoms vor dem 40 Lebensjahr, bilaterales Auftreten sowie relevante Häufungen von prämenopausalen Mammakarzinomen oder auch männlichen Mammakarzinomen in der Familie. In dieser Situation wird eine genetische Beratung der weiblichen Nachkommen empfohlen.

Die Auswirkung der hormonellen Faktoren ist durch die Hormonabhängigkeit des Brustgewebes begründet. Dementsprechend vielfältig sind auch die hormonellen Einflüsse von endogener sowie exogener Seite. Bezüglich der endogenen Hormonspiegel ist seit Längerem bekannt, dass frühe Menarche und späte Menopause sowie ein hohes

Alter bei der ersten Schwangerschaft das Brustkrebsrisiko erhöhen [148]. Von exogener Seite ist vor allem die vielfach praktizierte Gabe von Hormonen zur Linderung der klimakterischen Beschwerden zu nennen, von der man inzwischen wieder Abstand nimmt, da es infolgedessen zu einer steigenden Rate an Brustkrebserkrankungen gekommen ist [9,72,73,148]. Ein verknüpfender Risikofaktor zu den hormonellen Einflüssen ist die Tatsache, dass die postmenopausalen Mammakarzinome in gewisser Weise mit Adipositas assoziiert werden können [57,162]. Das ist vor allem auf die zusätzliche Aromatisierung von Östrogenen aus Vorstufen im Fettgewebe zurückzuführen. Adipositas ist hierbei als wichtiger Risikofaktor bezüglich des Lebensstils zu beachten.

Die ionisierende Strahlung ist als Risikofaktor vor verschiedenen Hintergründen relevant. Einerseits besteht durch das in letzter Zeit immer weiter ausgebaute Screeningprogramm eine zusätzliche Strahlenbelastung der Brust, andererseits haben Studien bewiesen, dass durch eine Strahlentherapie bei Bronchialkarzinom oder NHL ein Zweitkarzinom der Brust induziert werden kann [132,155]. In einer aktuellen Studie von Berrington de Gonzalez et al wird das Risiko der Bildung eines soliden Tumors 15 Jahre nach Strahlentherapie mit 5/1000 bestrahlten Patienten beschrieben [13]. Je jünger die Patientin zur Zeit der Strahlenapplikation ist, umso höher scheint das Entartungsrisiko für die Brust zu sein [155]. Dadurch relativiert sich das Risiko der Strahlenbelastung durch die aktuellen Screeningprogramme, weil diese erst ab dem 50. Lebensjahr beginnen. Somit fällt das Augenmerk eher auf jene Frauen, die in jungen Jahren aufgrund z.B. eines Lymphoms eine Thoraxbestrahlung erhalten haben, als auf jene, die am Mamma-Screeningprogramm teilnehmen.

1.2 Früherkennung, Screening und Diagnostik

Einen entscheidenden Einfluss auf das Outcome der Patientin haben beim Mammakarzinom das Tumorstadium sowie der Lymphknotenbefall. Dementsprechend ist eine frühe Erkennung der Erkrankung für jede Patientin sehr wichtig, sodass vor allem die Selbstuntersuchung eine sehr wichtige Stellung in der Früherkennung des Mammakarzinoms einnimmt - diese kann bei adäquater Anleitung zu einer früheren Erkennung von Mammakarzinomen führen [54,95]. Eine manuelle Untersuchung der Brust sollte zudem ab dem 40. Lebensjahr – bei Risikofaktoren auch deutlich früher - einmal jährlich vom zuständigen Facharzt für Gynäkologie durchgeführt werden. Zur Verbesserung der Früherkennung ist in Deutschland im Jahr 2002 ein Mammographie-Screening eingeführt worden. In diesem Programm werden Frauen ohne familiäre

Vorbelastung vom 50. bis zum 69. Lebensjahr in zweijährigen Abständen über die regionalen Melderegister zu einer Mammographie eingeladen. Die Teilnahme ist jedoch freiwillig. Aktuell wird der Nutzen dieses Screenings weiterhin kontrovers diskutiert und in kürzlich erschienenen Studien scheint es zu keiner eindeutigen Aussage bezüglich des Nutzens hinsichtlich einer Mortalitätsenkung durch frühere Detektion zu kommen [32,71]. Eine weitere Möglichkeit der Früherkennung ist die Sonographie, die als alleiniges Screeningverfahren in Deutschland allerdings nicht zugelassen ist, da es häufiger zu falsch negativen Befunden kommt und größere Brustvolumina die Untersuchung erschweren können. Zudem sind Mikrokalzifikationen, welche im Kapitel 1.3. weiter erläutert werden, durch die Sonographie nicht nachweisbar.

Neben dem Screening wird prinzipiell eine Mammadiagnostik alle zwei Jahre empfohlen. Bei einer entsprechenden familiären Vorbelastung hinsichtlich des Mammakarzinoms kann diese Diagnostik auch schon zu einem früheren Zeitpunkt begonnen werden.

Bei einem begründeten Tumorverdacht wird die Brust durch den untersuchenden Radiologen oder den behandelnden Gynäkologen zur Sicherung der Diagnose mit einer Stanze biopsiert. Durch die folgende histologische Begutachtung können falsch positive Befunde aus der Mammographie oder der Früherkennungsuntersuchung herausgefiltert werden. Zudem ermöglicht die histologische Sicherung eine bessere Therapieplanung und Aufklärung der Patientin.

1.3 Histologische Klassifikation und Ausbreitung

Das Mammakarzinom wird primär eingeteilt in duktales, in den Milchgängen wachsende, und lobuläres, in den Azini wachsende, Karzinome, welche wiederum in in-situ und invasive Karzinome unterteilt werden können. Das duktales Karzinom ist hierbei am häufigsten und bezieht in seine Gruppe auch die seltenen Formen des Mammakarzinoms, wie z.B. das papilläre Karzinom, ein. Makroskopisch fällt zumeist ein harter, scharf begrenzter Knoten auf, der im Mammographiebefund häufig durch Mikrokalzifikationen ins Auge fällt. Die häufigste Lokalisation bei der Entstehung des Mammakarzinoms liegt im äußeren oberen Quadranten der Brust.

Die Tumorausbreitung ist vorerst durch die schon bestehenden Strukturen, v.a. der Milchgänge, bestimmt. Dies gilt, solange es sich um ein in-situ-Karzinom (CIS) handelt. Das CIS ist dadurch charakterisiert, dass es noch nicht durch die intakte Basalmembran gebrochen ist. Hierbei lassen sich, wie schon erwähnt, das duktales CIS (DCIS) und das

wesentlich seltenere lobuläre CIS (LCIS) unterscheiden. Beide Formen sind nicht als Präkanzerosen, sondern als Frühstadium eines Karzinoms zu werten und finden sich häufig multizentrisch. Während das LCIS eine spontane Rückbildungstendenz zeigen kann und eher langsam zu einer Invasion führt, sich aber durch fehlende Mikrokalzifikation und häufig geringe bis fehlende Knotenbildung schwer diagnostizieren lässt, ist das DCIS durch eine schnelle Invasionstendenz bei fehlender Rückbildungstendenz wesentlich aggressiver. Allerdings lässt sich das DCIS durch häufig auftretende palpable Knoten und Mikrokalzifikationen auch wesentlich besser identifizieren.

Sobald die Basalmembran durch die Tumorzellen durchbrochen wird und es zu einer Stromainvasion kommt, spricht man von einem invasiven Karzinom. Diese Stromainvasion bedingt nun die Möglichkeit für die Tumorzellen, sich auch lymphogen und hämatogen auszubreiten. Die lymphogene Ausbreitung erfolgt primär als Lymphangiosis carcinomatosa in die umliegenden Lymphgefäße, anschließend dann in die regional drainierenden Lymphknoten. Hierbei sind vor allem die axillären und parasowie retrosternalen Lymphknoten zu nennen. Aus diesem Grund ist auch die Untersuchung der Axilla bei jeder Vorsorgeuntersuchung auf Brustkrebs obligat. Die axillären Lymphknoten werden eingeteilt in Level I-III (vgl. Kap. 1.6, Abb.1), welche anatomisch wie folgt zu erkennen sind: Level I liegt lateral des M. pectoralis minor (M.pm), Level II bezieht sich auf das Areal unterhalb des M.pm, Level III liegt medial des M.pm. Es wird davon ausgegangen, dass die Lymphknotenareale mehr oder weniger streng hintereinander geschaltet sind, sodass der Lymphabfluss von Level I über Level II nach Level III erfolgt. Die hämatogene Ausbreitung erfolgt beim Mammakarzinom vor allem ins Skelett, nachfolgend in Lunge, Leber und Gehirn. Die generalisierte Ausbreitung von Tumorzellen findet beim Mammakarzinom sehr früh statt, sodass die Patientinnen häufig schon zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Mikrometastasen haben. Untersucht wird hinsichtlich der hämatogenen Ausbreitung dementsprechend auch die Gefäßinvasion im vorliegenden Präparat.

Das invasive Karzinom wird hinsichtlich des Malignitätsgrades durch das Grading beurteilt. In Europa wird hierfür das Nottingham System verwendet, das nach einer Studie von Elston und Ellis entwickelt worden ist [33]. Wichtig sind hierbei die Mitoserate und Tubulusausbildung sowie die Kernpolymorphie. Das Grading hat prognostische Bedeutung, da eine höhere Gradingstufe mit einer höheren Rezidiv- und Mortalitätsrate einhergeht. Ebenso wie bereits zum CIS beschrieben, sind auch die invasiven Karzinome einzuteilen in duktale und lobuläre Karzinome. Wiederum stellen sich die lobulären Karzinome als diagnostisch schwieriger zu lokalisieren dar, da sie diffus infiltrieren und

somit weniger zur Knotenbildung neigen und in Anlehnung an das LCIS auch nur selten Mikrokalzifikationen in der Bildgebung aufweisen [16,124].

Neben dem Grading haben auch die inzwischen regulär durchgeführten Untersuchungen der Rezeptoren eine große Bedeutung, nicht nur bezüglich der Prognose [130], sondern auch hinsichtlich der adjuvanten Therapie. In Deutschland werden in der histologischen Untersuchung des Brustgewebes die Expression von Östrogen-, Progesteron- und Her2neu-Rezeptoren untersucht. Auf deren Bedeutung hinsichtlich Therapie und Prognose wird im Folgenden näher eingegangen.

1.4 Prognose

Die Bewertung der Prognoseparameter bei Patientinnen mit Mammakarzinom ist vor allem in Hinblick auf die notwendigen adjuvanten Therapien von großer Bedeutung, da bei höherem Malignitätspotential ein gesteigertes Risiko für Rezidive oder Fernmetastasierungen besteht. Insbesondere sind diesbezüglich die nodal negativen Patientinnen zu beachten.

Zu den klinisch etablierten Parametern zur Evaluation des Risikos gehören vor allem das Grading, der Lymphknoten-Status sowie die Tumorgroße [33,66,120,147]. Außerdem spielt vor allem bei den nodal negativen Patientinnen der Rezeptorstatus eine nicht unerhebliche Rolle, da die hormonsensitiven Karzinome adjuvant die Option einer Hormontherapie bieten und damit zu einer besseren Prognose führen können [112,120,127]. Zusätzlich wird, wiederum vor allem bei nodal negativen Karzinomen mit relativ kleiner Tumorgroße, der Status bezüglich Gefäß- und Lymphinvasion ermittelt, da er ein prognostisches Indiz hinsichtlich Rezidiven und Metastasierung darstellt [14,75,114]. Eine infauste Prognose stellt dementsprechend eine Fernmetastasierung dar. Diese infauste Prognose lässt sich allerdings relativieren, falls es sich um eine Oligofernmetastasierung, also eine solitäre Fernmetastase, handeln sollte. Diese Konstellation findet sich in einer geringen Anzahl der Fälle und scheint eine kurative Behandlungsstrategie zuzulassen.

In neueren Studien wurden zudem weitere Faktoren zur Prognoseeinschätzung gefunden (siehe Tabelle 1). Einerseits gehört hierzu eine Gruppe von Rezeptoren wie der epidermal growth factor (EGF)-Rezeptor oder der in die gleiche Gruppe gehörende Her2/neu-Rezeptor. Diese Rezeptoren führen bei Aktivierung zur Zellteilung und dementsprechend bei einer Überexpression oder auch Mutation des Rezeptors zu einer unkontrollierten

Zellteilungsrate und somit zur Karzinomentstehung. Beide genannten Rezeptortypen wurden ursprünglich einer schlechteren Prognose zugeordnet [97,107], bieten jedoch inzwischen durch die aktuellen Forschungsergebnisse in der targeted therapy therapeutische Optionen, die wiederum zu einer Verbesserung der Prognose führen können. Insbesondere ist dabei natürlich das Herceptin zu beachten, auf welches in Kapitel 1.6 genauer eingegangen wird.

Ein weiterer zu nennender Wachstumsfaktor ist das intranukleär liegende Tumorsuppressorgen p53, das in seiner Wildtypform die Karzinogenese unterbinden soll. Wie bei anderen Karzinomformen kann dieses Protein auch beim Mammakarzinom mutiert sein und somit zu einer ungehinderten Zellproliferation führen. Die hat einen dementsprechend schlechten Einfluss auf die Prognose [21,97].

prognost.Faktor	high risk	low risk
Grading	G3	G1 (G2)
Tumorgröße	>20mm	≤20mm
LK	positiv	negativ
bei Befall		
-Anzahl	≥4 LK	1-3 LK
-Met. in LK	≥2mm	<2mm
-Lokalisation	Level III	Level I-II
Metastasen	positiv	negativ
Rezeptorstatus	negativ	positiv
EGF-Rezeptor	Überexpression	Ø Überexpression
Her2/neu	Überexpression	ØÜberexpression
p53	mutiert	Wildtyp
uPA	erhöht	Ø erhöht

Tabelle 1 - prognostische Faktoren des Mammakarzinoms (in Anlehnung an [49,76])

Andererseits ist inzwischen bekannt, dass auch Proteasen, insbesondere die Urokinase (uPA), in Mammakarzinomen in erhöhter Menge auftreten können [135]. Neben der Funktion der Urokinase als Fibrinolytikum erzeugt die Bindung am spezifischen Rezeptor (uPAR) eine Erhöhung der mitotischen Aktivität sowie der zellulären Migration, was die Prognoseverschlechterung bei erhöhten Werten erklärt. Im Gegensatz zu vielen häufigen Tumoren, wie z.B. dem Prostatakarzinom oder dem kleinzelligen Bronchialkarzinom, haben Tumormarker für das nicht-metastasierte Mammakarzinom eine eher geringe Relevanz [87].

1.5 TNM-Klassifikation

In der heute im klinischen Gebrauch häufig frequentierten TNM-Klassifikation sind die wichtigsten prognostischen Faktoren erfasst, welche die Erkrankung des Mammakarzinoms in verschiedene Schweregrade unterteilen (Tabelle 2).

path. Stadium	Beurteilung
pT=Primarius	
pTx	Ø Beurteilung möglich
pT0	Ø Primarius identifiziert
pTis (DCIS/LCIS)	Carcinoma in situ
pT1	Primarius ≤ 20mm
pT2	20mm < Primarius < 50mm
pT3	Primarius ≥ 50mm
pT4	Primarius mit Ausdehnung auf Brustwand/Haut
pN=Lymphknoten	
pNx	Ø Beurteilung möglich
pN0	Ø LK-Met. Identifiziert
pN1mic	Mikrometastase (> 0,2mm, aber nicht > 2mm)
pN1	1-3 ipsilat. befallene axilläre LK
pN2	4-9 ipsilat. befallene axilläre LK oder klinisch erkennbare LK (entlang A.mammaria int. ohne axilläre LK)
pN3	mind. 10 ipsilat. befallene axilläre LK oder ipsilat. infraclav. LK oder entlang Mammaria int. mit axillären LK-Met. oder ipsilat. supraclav. LK
M=Fernmetastasen	
Mx	Ø Beurteilung möglich
M0	Ø Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 2 - TNM-Klassifikation (in Anlehnung an Wittekind 2010 [164])

1.6 Operative Therapie des Mammakarzinoms

Die operative Therapie des Mammakarzinoms ist in Abhängigkeit von Größe und Stadium sowie der operativen Fähigkeiten des Operateurs ein potentiell kuratives Verfahren. Dabei handelt es sich um einen lokalen Eingriff, der damit lediglich eine Auswirkung auf die lokale Tumorkontrolle haben kann. Im Laufe der Zeit hat sich neben dem Verfahren der Mastektomie auch die kosmetisch zufriedenstellendere Methode der brusterhaltenden

Operation entwickelt. Zusätzlich sind inzwischen komplizierte Aufbauplastiken nach einer Mastektomie möglich, sodass auch diese nicht mehr zwangsweise zu einem kosmetisch wenig zufriedenstellenden Ergebnis für die Patientin führen muss. Demzufolge kann die operative Therapie des Mammakarzinoms heute auf Tumorstadium und –größe und die Wünsche der Patientin abgestimmt werden. Hier soll im Folgenden nur auf die brusterhaltende Operation eingegangen werden, da es sich hierbei um die Operationstechnik handelt, die bei den untersuchten Patientinnen angewandt worden ist.

Die brusterhaltende Operation kann in verschiedener Art durchgeführt werden. Bei der Quadrantektomie handelt es sich um ein sehr weiträumiges OP-Verfahren, das zu eher unbefriedigenden kosmetischen Ergebnissen führt. Dieses Verfahren stellt eine Option für Patientinnen dar, die bei vorliegender Multizentrität oder größerem Tumor gerne brusterhaltend operiert werden möchten.

Demgegenüber steht die Tumorektomie, bei der der Tumor makroskopisch im Gesunden reseziert wird und der Sicherheitsabstand meist kleiner ist als 1cm. Problematisch bei diesem Verfahren ist die höhere Rate an Lokalrezidiven.

Aus den beiden oben genannten Verfahren hat sich die heutige Standardmethode, die erweiterte Segmentresektion, entwickelt. Hierbei wird mit einem Sicherheitsabstand von 10-20mm reseziert, sodass die Rate an Lokalrezidiven wesentlich geringer ist. Zu beachten ist, dass bei einem DCIS der Sicherheitsabstand größer sein muss als bei einem invasiv duktalem Karzinom. Ein Sicherheitssaum größer als 10mm gewährt beim DCIS eine wesentlich geringere Rate an Lokalrezidiven [141].

Das Verfahren der Segmentexzision wird vor allem für die Tumorstadien I und II verwendet [2,99] und ist durch die frühere Erkennung der Mammakarzinome inzwischen bei gut 60-70% der Patientinnen die Therapie der Wahl. Falls eine brusterhaltende Operation aufgrund eines ausgeprägten Befundes (z.B. Stadium III) nicht möglich sein sollte, kann statt einer Mastektomie auch ein „down-staging“ durch eine neoadjuvante Chemotherapie erwogen werden [6], um der Patientin eine brusterhaltende Operation zu ermöglichen.

Zu beachten sind allerdings Kontraindikationen der brusterhaltenden Operation wie das Vorliegen von Multizentrität, eines inflammatorischen Karzinoms oder ausgedehnter intraduktaler Komponenten im Befund [70]. Eine fehlgeschlagene Nachresektion im Sinne eines R1-Status kann letztendlich bei primärer Indikation einer brusterhaltenden Operation auch eine Kontraindikation zur Brusterhaltung darstellen.

Obligat schließt sich an die brusterhaltende Operation eine adjuvante Strahlentherapie an, da das kurative Konzept nur mit dieser lokalen Maßnahme gewahrt werden kann. Genauer wird hierauf im Kapitel 1.7 eingegangen. Allerdings sei an dieser Stelle erwähnt, dass aufgrund der Tatsache, dass auf die Strahlentherapie nicht verzichtet werden kann, natürlich auch Patientinnen mit Kontraindikationen für eine Bestrahlung nicht brusterhaltend operiert werden können.

Zusätzlich zur brusterhaltenden Operation kann eine Axilladisektion notwendig sein. Bei diesem Verfahren wird über einen separaten Schnitt dorsal des M. pectoralis ein Zugang zu den axillären Lymphknoten geschaffen. Standardmäßig werden hierbei mindestens 10 Lymphknoten entnommen und entsprechend zusätzlich zum Segmentexzidat untersucht. Klassischerweise handelt es sich hierbei um Lymphknoten des Levels I und II (siehe Abb. 1). Das Level III wird normalerweise nur bei klinisch suspektem Befund reseziert.

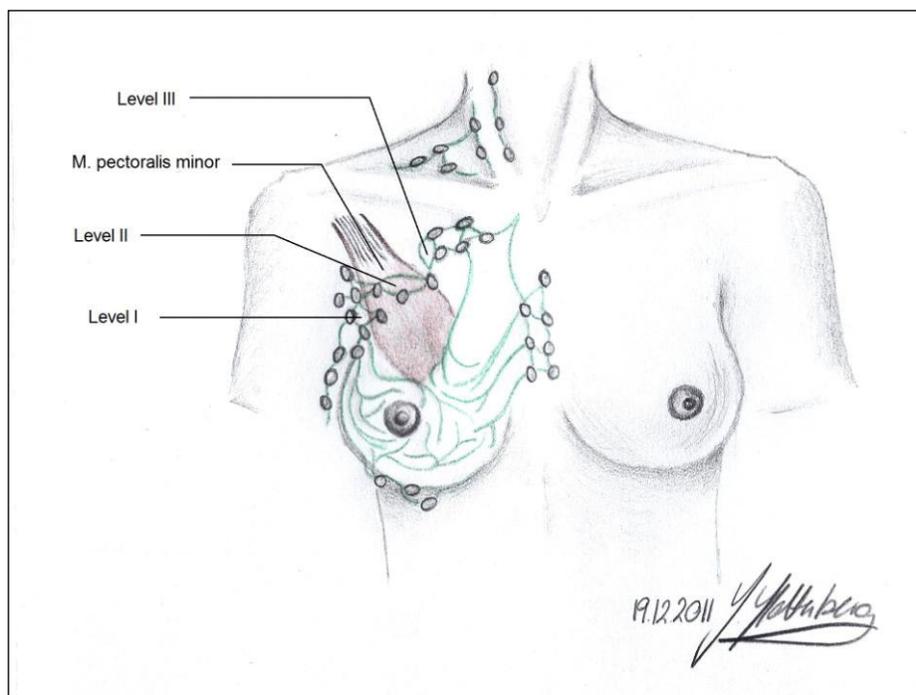


Abbildung 1 - Lymphknoten - Level I-III

Für die Patientinnen sind die Nebenwirkungen der Axilladisektion potentiell - je nach Zahl der entnommenen Lymphknoten - teils sehr belastend durch das entstehende Lymphödem [94]. Um diese Problematik zu umgehen, hat sich in den letzten Jahren die Methode der Sentinel-Node-Biopsie etabliert [93,133]. Es wird davon ausgegangen, dass jeder Tumor einen sogenannten Sentinel- oder auch Wächterlymphknoten hat, der als erste Station der Drainage fungiert. Wird nun also Farbstoff oder radioaktiver Tracer in das Tumorgewebe injiziert, fließen diese Stoffe als erstes in den Sentinel-Lymphknoten und können dort detektiert werden. Dieser Lymphknoten wird dementsprechend

entnommen und histologisch untersucht. Ist dieser erste Drainagelymphknoten frei von Tumorzellen, so wird der Schluss gezogen, dass auch die folgenden Lymphknoten nicht metastatisch befallen sind [93,133] und die Axilladissektion somit nicht erfolgen muss, da sie keinen therapeutischen Effekt hätte. Trotzdem bleibt die Axilladissektion weiterhin als operative Maßnahme erhalten. Sie ist zum einen bei positivem Sentinel indiziert, um die lokale und auch systemische Kontrolle des Tumors zu verbessern [93], zum anderen bei nicht darstellbarem Sentinel zur Komplettierung der Operation. Dieses Vorgehen ist aktuell in Diskussion, so stellten Giuliano et al [48] fest, dass sich das 5-Jahres-Überleben bei positivem Sentinel mit und ohne folgende Axilladissektion nicht signifikant unterscheidet. Diese Ergebnisse beziehen sich insbesondere auf Sentinel-Lymphknoten mit Micrometastasen oder isolierten Tumorzellen [45,67,101], sodass in einer solchen Situation eine Axilladissektion nicht mehr zwingend erfolgen muss.

1.7 Chemotherapie und Hormontherapie

1.7.1 postoperative adjuvante Chemotherapie und Hormontherapie

Aufgrund der früh beginnenden Dissemination der Tumorzellen beim Mammakarzinom ist in vielen Fällen von einer primär systemischen Erkrankung, wenn auch in mikroskopischem Maße, auszugehen. Dadurch ist auch die Chemotherapie oder die Hormontherapie im Sinne einer systemischen Kontrolle der Erkrankung bei einem Behandlungskonzept nicht zu vernachlässigen. Die Basis für die Therapieentscheidung bezüglich einer adjuvanten Chemo- und/oder Hormontherapie bildet wiederum die Beurteilung und Bewertung der Prognosefaktoren. Von einer adjuvanten postoperativen Therapie wird gesprochen, wenn eine klinische Metastasierung ausgeschlossen ist, die Therapie also zur Elimination der schon genannten potentiellen Mikrometastasen erfolgt.

Die Chemotherapie erfolgt im Allgemeinen mit der Gabe von sechs Zyklen FAC (Fluoruracil, Doxorubicin, Cyclophosphamid), FEC (Fluoruracil, Epirubicin, Cyclophosphamid) oder – in der Vergangenheit – CMF (Cyclophosphamid, Methotrexat, Fluoruracil) 4-6 Wochen postoperativ. Nach neueren Erkenntnissen erscheinen die beiden ersten Schemata aufgrund der Anthrazykline wirksamer zu sein [1]. Ergänzend kommen bei fortgeschrittenen Tumoren auch Taxane zum Einsatz. Die Wirksamkeit dieser Substanzen wird in diversen aktuell laufenden Studien untersucht.

Eine adjuvante postoperative Chemotherapie kann hierbei die Mortalitätsrate unabhängig von Lymphknoten-Status, Rezeptorstatus und weiteren Tumorcharakteristiken signifikant senken - bei prämenopausalen Patientinnen um 38%, bei postmenopausalen Patientinnen um 20% [1]. Eine Indikation zur postoperativen adjuvanten Chemotherapie

besteht bei jenen Patientinnen, für die nicht die in Abb. 2 genannten Kriterien der „low risk“-Gruppe zutreffen.

Eine weitere Option der systemischen Therapie stellt die Hormontherapie dar. Hierbei handelt es sich um einen Sammelbegriff für verschiedene Therapien, die in den Hormonhaushalt eingreifen: Anti-Östrogene wie Tamoxifen, GnRH-Analoga zur Ovarsuppression wie Goserelin oder Buserelin und Aromataseinhibitoren wie Exemestan, Letrozol oder Anastrozol.

Sämtliche Hormontherapiemöglichkeiten sind bei Rezeptor-negativen Patientinnen nicht wirksam [4]. Das Tumorstadium selbst spielt für die Indikation zur Hormontherapie keine Rolle. Sie wird sowohl in der Therapie bei Patientinnen der „high-risk“-Gruppe als auch der „low-risk“-Gruppe eingesetzt.

Bei der Planung der Hormontherapie werden die Patientinnen unterteilt in prä- und postmenopausal, da sich die Schemata diesbezüglich unterscheiden. Prämenopausale Patientinnen werden auf Tamoxifen und/oder GnRH-Analoga eingestellt. Postmenopausale Patientinnen hingegen erhalten keinen Effekt durch GnRH-Analoga, sodass diese aus den Therapieoptionen hinausfallen. Stattdessen werden Tamoxifen oder Aromataseinhibitoren gegeben [49]. In aktuellen Studien sind die Ergebnisse bezüglich der Rate an Lokalrezidiven sowie der Gesamtverträglichkeit für Aromataseinhibitoren wesentlich besser [63,68], sodass diese inzwischen bei postmenopausalen Patientinnen die Therapie der Wahl darstellen. Insgesamt erfolgt eine antihormonelle Therapie über fünf Jahre. Bei Patientinnen mit einem höheren Risiko scheint es auch sinnvoll, diese Zeitspanne zu verlängern, wie bei Goldhirsch et al. angedeutet wurde [49]. Genauere Aussagen unterliegen noch der aktuellen Forschung.

Zusätzlich wurde in den letzten Jahren der bereits erwähnte Her2/neu-Rezeptorantagonist Herceptin entwickelt, der nicht nur auf das rezidivfreie, sondern auch auf das Gesamtüberleben einen positiven Effekt hat [113,143]. Indikation zur Gabe von Herceptin ist dementsprechend der Nachweis hoch positiver Rezeptoren im Tumorgewebe.

1.7.2 neoadjuvante Chemotherapie und Hormontherapie

Ein weiteres Konzept stellt die neoadjuvante Chemotherapie bzw. Hormontherapie dar. Diese wird besonders bei inflammatorischen und lokal fortgeschrittenen Karzinomen eingesetzt [81,119], um ein down-staging zu erreichen. Hierzu zählen auch Karzinome mit Infiltration der Haut oder der Brustwand, positiven axillären Lymphknoten und ungünstigen Relationen von Brust- zu Tumorgröße. Durch die neoadjuvante Therapie kann die Rate der operablen Tumoren sowie brusterhaltend operablen Tumoren erhöht [22] und eine Remission der axillären Lymphknoten erreicht werden [38]. Eine pathologische

Beurteilung der Regression innerhalb der Lymphknoten erfolgt nach der Einteilung von Sinn et al. [142].

Prinzipiell werden hier die gleichen Schemata verwendet wie in der postoperativen Chemo- bzw. Hormontherapie, wobei sich die Kombination einer Polychemotherapie mit Taxanen als besonders wirkungsvoll erwiesen hat [59]. In der Regel handelt es sich um eine Therapie von 4-6 Zyklen.

Obwohl eine Remission der Lymphknoten erreicht werden kann, hat die neoadjuvante Therapie gegenüber der adjuvanten Therapie keine statistisch besseren Auswirkungen auf das Gesamtüberleben [38]. Das Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie erlaubt jedoch eine Aussage über die Chemosensibilität [134] und kann damit hinsichtlich der postoperativ folgenden Therapie zu einer individuellen Anpassung führen. Durch eine gezieltere Therapie kann somit auch die Prognose verbessert werden.

Mit der erhöhten Rate an operablen Tumoren wird eine, bisher zwar statistisch nicht relevante aber trotzdem präsente, erhöhte Rate an Lokalrezidiven in Kauf genommen [38]. Zusätzlich sollte bei der operativen Herangehensweise darauf geachtet werden, dass es vor allem bei neoadjuvanter Therapie mit Taxanen häufig zu einem Mottenfraßförmigen Tumorzerfall kommt, sodass trotz eines down-stagings die primären Tumorgrenzen beachtet werden sollten [119].

1.8 Adjuvante postoperative Strahlentherapie

1.8.1 Indikation und Durchführung

Das in der Vergangenheit genutzte operativ-kurative Verfahren der Mastektomie wurde in den letzten Jahren mehr und mehr zugunsten einer besseren Kosmetik in Richtung einer brusterhaltenden Therapie verlassen. Da mehrere Studien gezeigt haben, dass die brusterhaltende Operation mit nachfolgender Strahlentherapie mit der Mastektomie hinsichtlich des Outcomes gleichzusetzen ist [37,160], kann die brusterhaltende Operation mit postoperativer Strahlentherapie vor allem für die Stadien I/II sowie die Behandlung eines DCIS als Standardtherapie angesehen werden. Die postoperative Bestrahlung ist vor dem Hintergrund unumgänglich, dass im Vergleich von brusterhaltender Operation inklusive und exklusive nachfolgender Bestrahlung durch die Strahlentherapie sowohl die Rate der Lokalrezidive um ca. 2/3 [3,117] als auch die Gesamtmortalität um 1/6 [24] gesenkt werden kann.

Zusätzliche Indikationen stellen die Situationen einer R1-Resektion bei der Mastektomie oder aber eines ausgeprägten Befundes mit einem hohen Risiko eines Lokalrezidives dar [136].

Separat wird die Indikation der Lymphabflussbestrahlung gestellt. Eine operativ adäquate Axilladisektion setzt die Entfernung von mindestens zehn Lymphknoten aus den Levels I und II voraus [145]. Bei negativer Disektion liegt das Risiko eines axillären Rezidivs unter 5% [20,42]. Die Indikation zur Bestrahlung der Axilla wird gestellt bei mehr als drei positiven Lymphknoten des Level I beziehungsweise einem positiven Lymphknoten des Level II. Das Bestrahlungsfeld umfasst dann den Apex axillae sowie die ipsilateralen supraclaviculären Lymphknoten. Hierdurch kann das Risiko eines axillären Rezidivs auf unter 2% reduziert werden [42]. Debois et al [31] empfiehlt die Bestrahlung der supraclaviculären Lymphknoten vor allem bei Patientinnen mit positivem Befall der Axilla sowie Tumoren, die ein T3 Stadium erreicht haben. Ein Erfassen der gesamten Axilla, entsprechend auch der operierten Level I und II, stellt die Ausnahme dar und erfolgt vor allem bei einer Infiltration des perinodalen Fettgewebes.

Zusätzlich besteht die Möglichkeit der Bestrahlung der Mammaria-interna-Lymphknoten. Diese wird jedoch kontrovers diskutiert, da sich aufgrund von dem, in retrospektiven Studien festgestellten, sehr geringen Risiko eines Mammaria-interna-Rezidivs bei erhöhter Strahlenbelastung von Herz, Lunge und Wirbelsäule kein relevanter Vorteil der Bestrahlung ergab [41].

Nach Ablatio wird neben der o.g. Indikationsstellung für die Bestrahlung von Thoraxwand und Lymphabfluss nach neueren Studien auch die Bestrahlung der Thoraxwand bei Befall von ein bis drei axillären Lymphknoten empfohlen [25,140].

Bei der postoperativen Bestrahlung nach brusterhaltender Operation besteht die Zielsetzung darin, in der Restbrust etwaige verbliebene Tumorzellen in die Apoptose zu führen.

Die gängige Bestrahlungstechnik ist heute die Anwendung eines tangentialen Feldes im Rahmen einer Bestrahlung der Restbrust. Bei dieser Technik wird die Strahlenquelle in „Zangentechnik“ mit zwei tangentialen Feldern, wie in Abb. 8-14 dargestellt, um die Patientin geführt. Durch die Ausrichtung der beiden Felder kann eine adäquate Dosis im Restdrüsenkörper mit gleichzeitiger Schonung vor allem von Herz und Lunge erreicht werden. Bestrahlt wird mit 6 MV, solange der Brustdurchmesser nicht größer ist als 20cm, ansonsten werden 10-18 MV verwendet [92]. Die Dosis sollte zur idealen lokalen Kontrolle zwischen 45-56 Gy liegen und in Einzeldosen von 1,8-2 Gy verabreicht werden. Folglich dauert eine konventionelle Bestrahlung der Brust fünf bis sechs Wochen. In aktuellen Studien werden hypofraktionierte Bestrahlungsschemata untersucht, die die gleiche Gesamtdosis in einem kürzeren Zeitraum applizieren. Die Bedenken, dass durch diese Schemata mehr lokale Nebenwirkungen und Spätfolgen erzeugt werden könnten, sind

inzwischen durch einige Studien wie zum Beispiel Herbert et al. widerlegt worden [58]. Durch eine zusätzliche Bestrahlung des Tumorbetts im Sinne eines Boosts mit 10-20 Gy kann bei Bedarf - z.B. nach R1-Resektionen - eine bessere Kontrolle der Lokalrezidive bei gleichbleibender Mortalität erfolgen [10,116,125]. Die technische Durchführung des Boosts kann postoperativ mittels Linac im Rahmen des tangentialen Schemas oder aber im Rahmen einer Brachytherapie erfolgen. Zudem kann intraoperativ durch einen mobilen Linac (MV Linac oder 50kV Linac Intrabeam) eine Boost-Bestrahlung durchgeführt werden.

1.8.2 Spezifische Nebenwirkungen

Bei den Nebenwirkungen der Strahlentherapie handelt es sich aufgrund der lokalen Einwirkung der Strahlung ausschließlich um lokale Effekte, die im Folgenden kurz dargestellt werden sollen.

Bereits genannt wurde das Lymphödem des ipsilateralen Armes, welches vor allem bei Patientinnen mit Axilladisektion mit einer Häufigkeit bis zu 12,5% auftreten kann [86]. Im Vergleich dazu liegt die Rate bei intakter Axilla nur bei 5% [118]. Diese Nebenwirkung ist aufgrund des Konzepts dieser Studie allerdings zu vernachlässigen, da keine der Patientinnen eine Bestrahlung der Axillar- bzw. Supraaxillarregion erhalten hat.

Bezüglich der weiteren lokalen Nebenwirkungen der Brust wie Erythem, Brustödem und – fibrose sollten sich keine großen Unterschiede zu bereits vorhandenen Studien ergeben, da diese vor allem in Relation zur applizierten Dosis auftreten. Trotz dessen sollte hier erwähnt werden, dass es bei den Patientinnen durch die Positionierung in Bauchlage zu einem Boluseffekt des Breastboards kommt, sodass vermehrt Erytheme im Bereich des inneren oberen Quadranten auftreten. Diese sind hinsichtlich der Entstehung vergleichbar mit den Erythemen in der Unterbrustfalte im Rahmen der konventionellen Bestrahlung in Rückenlage.

Weitere Organe, die von der Strahlentherapie betroffen sein können, sind die Lunge und das Herz. Durch die Lage der Lunge direkt unter der Brustwand wird ein schmaler Saum an Lungengewebe durch die tangentialen Felder erfasst. Dadurch kann es subakut zu einer Strahlenpneumonitis kommen, typischerweise in einem Zeitraum von 4-12 Wochen nach der Bestrahlung. Allerdings ist die Pneumonitis eine sehr seltene Nebenwirkung, die scheinbar vor allem bei einer simultanen Chemotherapie auftritt [82,139]. Eine Strahlenpneumonitis muss nicht zwingendermaßen mit den Symptomen von Husten, Atmnot und Fieber einhergehen, sondern kann auch asymptomatisch verlaufen. Sollte es nicht zu einer vollständigen Restitution kommen, so kann die Pneumonitis in eine Fibrose mit interstitiellen Schäden und einer subsequenten Einschränkung der Lungenfunktion

übergehen. Diese Schädigung ist wiederum stark davon abhängig, wie hoch das Dosisvolumen gewesen ist [84]. In der Studie von Krengli et al. wird postuliert, dass es zu einer Reduktion der Fibroseentwicklung kommt, sobald das Volumen mit ≥ 25 Gy auf eine Größe von $< 100\text{cm}^3$ eingeschränkt wird [82].

Auch das Herz befindet sich in unmittelbarer Nähe der Bestrahlungsfelder und kann dadurch einer erhöhten Dosis ausgesetzt sein. Die Folgen am Herzen reichen von der Strahlenperikarditis über die Kardiomyopathie bis zu kardiovaskulären Schäden [5]. Die Strahlenperikarditis tritt vor allem bei hohen Dosen >40 Gy auf das Herz auf [137]. Infolge der myozytären Schäden durch die Strahlentherapie und der dadurch ausgelösten Fibrose des Gewebes kann es wiederum zu einer zumeist restriktiven Kardiomyopathie kommen [156]. Wichtigster Aspekt der Nebenwirkungen in der Diskussion der letzten Jahre um die kardialen Nebenwirkungen der Strahlentherapie ist aber die kardiovaskuläre Schädigung. Insbesondere in Studien, die Patientinnenkollektive untersuchen, die vor 1975 bestrahlt worden sind, wurde ein erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte festgestellt [28]. Histologisch werden verschiedene strahlenbedingten Veränderungen beschrieben. Einerseits kommt es zu einer entzündlichen Reaktion des Endothels, welche zu einer Erhöhung des von-Willebrand-Faktors, einer Erniedrigung der alkalischen Phosphatase sowie einem Verlust von Albumin aus dem Gefäßlumen mit konsekutiver Amyloidose der Gefäßwände führt [138]. Diese entzündliche Reaktion scheint im Zusammenhang mit der Aktivierung des Faktors NF- κ B, wahrscheinlich im Rahmen einer verstärkten Freisetzung von Radikalen, zu stehen [56]. Zusätzlich kommt es in Gegenwart von bestrahlten Endothelzellen zu einer verstärkten Migration und Proliferation von vaskulären glatten Muskelzellen [104], was eine gestörte Gefäßarchitektur und somit ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko zur Folge hat. Durch die lokale Entzündungsreaktion werden Monozyten aktiviert und migrieren durch das Endothel. Hier formen sie, analog zur Atherosklerose, bei hohen Cholesterinspiegeln im Serum sogenannte „fatty streaks“. Mit dieser Grundlage kommt es zur Formierung von inflammatorischen Plaques, die mit dem Risiko behaftet sind, aufzubrechen und einen akuten Verschluss des Gefäßes zu verursachen [150]. Insgesamt ist entsprechend zusammenfassend festzustellen, dass die Bestrahlung von Gefäßen und kardialem Gewebe zu einem strukturellen Umbau der Gefäßwände in Richtung einer Atherosklerose sowie zu einem fibrotischen Umbau des Herzmuskelgewebes führt. Diese Veränderungen basieren auf der molekularen Veränderung der zellulären Stressreaktion, des Fettstoffwechsels und der Auslösung einer lokalen Entzündungsreaktion [115].

Relevant scheint vor allem die Lateralität des Mammakarzinomes zu sein, da es bei linksseitigen Bestrahlungen zu wesentlich höheren Herzdosen kommen kann als bei

rechtsseitigen Bestrahlungen. Dies stellt sich auch in der Studie von Darby et al. dar, in der die kardiale Mortalität von Patientinnen mit links- mit der Mortalität der Patientinnen mit rechtsseitigem Mammakarzinom verglichen wurde, die in den Jahren 1973-1982 bestrahlt wurden. Hierbei zeigte sich nach 10 Jahren ein leicht erhöhtes Risiko für die Patientinnen mit linksseitigem Karzinom, welches in den folgenden Jahren noch zusätzlich stieg [30]. Dieser Vergleich der Lateralität hinsichtlich der kardialen Mortalität durch Myokardinfarkte wurde auch durch weitere Studien zum Mammakarzinom [3,24,28,109] belegt. Äquivalent zur Lunge sind auch am Herzen die Nebenwirkungen dosisabhängig [129]. Als Schlussfolgerung aus diesen Studien wurde in neuen Therapieschemata mithilfe der CT-gesteuerten Planung die Herzdosis reduziert, sodass sich für aktuelle follow-up-Studien ein wesentlich niedrigeres kardiales Risiko ergibt [43,47] bzw. sich sogar nach einem 10-jährigen Follow-up keine evident höhere Mortalität und Morbidität im Vergleich von bestrahlten Patientinnen zu nicht bestrahlten Patientinnen mehr finden lassen, wenn diese nach 1982 bestrahlt worden sind [157].

Durch die adjuvante Therapie des Mammakarzinoms im Sinne einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie oder der Gabe von Herceptin sollte jedoch das kardiovaskuläre Risiko durch eine zusätzliche Strahlentherapie nicht unterschätzt werden. Bereits die meist direkt postoperativ verabreichte anthrazyklinhaltige Chemotherapie weist einen kardiotoxischen Effekt auf [36,152], da es unter der Therapie aufgrund eines Apoptosevorgangs der Myokardiozyten zu einer sinkenden linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) kommt. Langfristig kann dieses Geschehen in einer chronischen Herzinsuffizienz enden [152]. Die im Anschluss erfolgende Bestrahlung trifft dann entsprechend auf einen bereits vorgeschädigten Herzmuskel. Spätkomplikationen werden somit wahrscheinlicher. Zusätzlich besteht bei einigen Patientinnen die Indikation zur Gabe von Herceptin, welches wiederum kardiotoxisch wirken kann [26,153]. Es handelt sich hierbei jedoch meist um ein reversibles Geschehen. Trotzdem sollte Herceptin in seiner Kardiotoxizität nicht unterschätzt werden, da es noch nicht lange in der Therapie eingesetzt wird und dementsprechend weder die optimale Behandlungsdauer bekannt ist noch ausreichende Daten der Langzeittoxizität vorliegen [12].

Relevant werden diese Interaktionen vor dem Hintergrund, dass durch die Screeningverfahren und die verbesserte Therapie das 5-Jahres-Überleben beim Mammakarzinom wesentlich verbessert worden ist. Es liegt derzeit bei circa 85% [65]. Somit hat eine wesentlich größere Zahl der Patientinnen eine der Allgemeinbevölkerung entsprechende Lebenserwartung. Dadurch können etwaige Nebenwirkungen der adjuvanten Therapien eine klinische Relevanz erlangen.

1.8.3 Neue Therapieverfahren in der Strahlentherapie

Trotz der bereits erreichten Verbesserungen in der Strahlentherapie hinsichtlich der Eingrenzung der Zielvolumina durch 3D konformale Planung und der technischen Weiterentwicklung der Beschleuniger besteht immer noch das Bestreben, die Dosis vor allem an Lunge und Herz weiter zu minimieren. Besonders das Herz ist als eines der dosislimitierenden Organe [137] durch seine ventrale Lage im Brustkorb bei der Bestrahlung sehr vulnerabel. Um die oben genannten Kurz- und Langzeitwirkungen zu minimieren, wurden in den letzten Jahren verschiedene Therapieansätze entwickelt, von denen man sich eine weitere Schonung der Risikoorgane erhofft.

Zu den aktuellen Therapieansätzen in der Strahlentherapie beim Mammakarzinom gehören unter anderem die intensity modulated radiotherapy (IMRT), die breathing-adapted radiotherapy (BART) und die Bauchlagenbestrahlung sowie die Teilbestrahlung der Brust.

Im Rahmen der konventionellen Planung wird von einer Dosis im Zielvolumen von 95-107% ausgegangen. Die anliegenden Gewebe und Risikoorgane sind dadurch hinsichtlich ihrer Dosis abhängig vom bestrahlten Zielorgan. Im Gegensatz dazu wird die IMRT sozusagen invers geplant. Hierbei werden die Risikoorgane eingezeichnet und jedem Risikoorgan eine Maximaldosis zugeordnet. Anhand dieser vorgegebenen Daten berechnet dann das Planungssystem einen komplexen Ablauf mehrerer Felder, die mithilfe von MLC so optimal wie möglich der thorakalen Anatomie angepasst werden. Dadurch erhofft man sich, eine Dosisreduktion an Herz und Lunge bei guter Dosisinhomogenität in der Brust zu erreichen ist [39,144].

Bei der BART besteht die hypothetische Grundlage darin, dass man davon ausgeht, dass die Atemexkursion des Thorax zu einer höheren Belastung der Risikoorgane führt, da keine genaue Planung erfolgen kann. In Studien konnte durch spezielle Atemtechniken - einerseits kann der Patient postinspiratorisch die Luft anhalten, andererseits kann dies von einem Gerät abgepasst werden - die kardiale Dosis bei reduziertem bestrahltem Lungengewebe gesenkt werden [78,79,111]. In Inspiration wird die Lunge entfaltet, wodurch auf das bestrahlte thorakale Volumen ein geringerer Anteil von bestrahltem Lungengewebe entfällt. Die BART kann auch mit der bereits erläuterten IMRT kombiniert werden.

Weiterhin kann die Brust einer Teilbestrahlung unterzogen werden. Die Teilbestrahlung der Brust kann in verschiedener Art und Weise erfolgen. Es kann im Rahmen einer Teilbestrahlung eine intraoperative Strahlentherapie (IORT), eine interstitielle Multikathetertechnik oder eine 3-D externe Teilbrustbestrahlung durchgeführt werden. Als

eine weitere Form der Teilbrustbestrahlung ist zudem auch die Boost-Bestrahlung des Tumorbettes zu nennen. Wichtig ist bei allen Verfahren der Teilbrustbestrahlung, dass sie nur bei bestimmten Indikationen durchführbar ist. Hierzu zählen vor allem Tumoren, die unifokal liegen, die Größe von 3cm nicht überschreiten, ein G1- oder G2 Grading haben und Rezeptor-positiv sind [131]. Zusammenfassend handelt es sich also vor allem um Patientinnen mit frühen Tumoren, die ein niedriges Rezidivrisiko haben.

Bei der interstitiellen Multikathetertechnik handelt es sich um ein Nachladeverfahren. Hierbei werden postoperativ mehrere Katheter in das Tumorbett eingeführt, in deren Lumen die Strahlenquelle geführt werden kann. Als einziges Verfahren der Teilbrustbestrahlungen liegen für die interstitielle Multikathetertechnik bereits 5-Jahres-Ergebnisse vor, die darauf hinweisen, dass ähnlich gute Ergebnisse erzielt werden können wie bei der konventionellen Strahlentherapie der Brust [108]. Alternativ kann eine externe Teilbrustbestrahlung erfolgen. Hierbei wird das Tumorbett inklusive Sicherheitssaum bestrahlt. Problematisch gestaltet sich allerdings die Beweglichkeit der Brust, da durch diese der Sitz des Tumorbettes täglich verändert werden kann und dementsprechend keine Reproduzierbarkeit vorliegt. Zu diesem Verfahren liegen nur sehr wenige Studien vor. Als weitere Möglichkeit ist bereits die IORT erwähnt worden. Diese kann alleinig oder in Kombination mit der konventionellen Strahlentherapie erfolgen. Bei der IORT werden Strahlen, entweder durch einen Linearbeschleuniger als Elektronenstrahlung oder als Strahlung einer Weichteilröntgenröhre, direkt intraoperativ ins Tumorbett appliziert. Es handelt sich um eine Einmalbestrahlung von 10-15 Gy (Linearbeschleuniger) bzw. 20 Gy (Weichstrahlröntgenröhre).

Auf die Bauchlagenbestrahlung wird in Kapitel 1.8.4. näher eingegangen.

1.8.4 Bauchlagenbestrahlung

Die Bauchlagenbestrahlung ist eine Weiterentwicklung der lateral decubitus position, die in der Vergangenheit vor allem bei Frauen mit großer Brust verwendet wurde [27,40]. Im Vergleich mit der Bauchlage ist die lateral decubitus position jedoch wesentlich aufwändiger und zudem schwieriger zu reproduzieren.

Wie schon erwähnt, handelt es sich bei den ausgewählten Patientinnen vor allem um Frauen mit großer Brust. Diese Patientinnen sind für die herkömmliche Bestrahlung relativ schlecht geeignet - vor allem durch die starke Lateralisierung der Brust, welche zu einer erhöhten Dosisinhomogenität sowie stärkeren Nebenwirkungen aufgrund der lateralen Hautfalte und der dortigen Lage von hot-spots führt. Durch die starken Hautreaktionen, welche in einer Arbeit von Cross et al. [27] beschrieben worden sind, kann es dazu kommen, dass die Patientinnen die Therapie unterbrechen müssen, was im Sinne der

Tumorkontrolle nicht zielführend sein kann. Zudem ist eine fehlende Dosishomogenität eigentlich inakzeptabel, sodass eine Weiterentwicklung der konventionellen Strahlentherapie in Rückenlage ohne Zweifel sinnvoll ist.

In mehreren Studien hat die Bauchlagenbestrahlung daher insbesondere für Patientinnen mit großer Brust bezüglich der Nebenwirkungen und der Reproduzierbarkeit, aber auch hinsichtlich der Dosisreduktion im Lungengewebe im Vergleich mit der Rückenlage sehr gut abgeschnitten [85,96]. Da diese Patientinnen häufig für eine konventionelle Strahlentherapie nur schlecht geeignet sind (ohne die Eignung zur Strahlentherapie müsste die Patientin operativ mit einer Ablatio behandelt werden), bietet der Ansatz einer Bauchlagenbestrahlung für diese Patientinnen eine vielversprechende Option, um gute Tumorkontrolle bei guter Kosmetik zu erreichen. Derzeit existieren, im Vergleich zu der seit Jahrzehnten bestehenden Forschung hinsichtlich der Bestrahlung in Rückenlage, nur wenige Studien über die Langzeitergebnisse der Bauchlagenbestrahlung, da diese nur in wenigen Zentren praktiziert wird und es sich um ein relativ neues Therapieverfahren handelt. In einer Studie von Stegman et al. mit 245 Patientinnen, die in Bauchlage bestrahlt worden sind, gab es jedoch keine Hinweise auf eine höhere Mortalität oder Morbidität als in anderen aktuellen Studien zur Bestrahlung des Mammakarzinoms [149].

2 Zielsetzung

Aufgrund der bereits genannten verlängerten Lebenserwartung bei verbesserter Früherkennung und Therapie des Mammakarzinoms wird es zunehmend wichtig, die Nebenwirkungen vor allem auch hinsichtlich der Langzeitnebenwirkungen zu minimieren. Obwohl diese aufgrund der langen Latenz vorerst nur abgeschätzt werden können, muss dennoch versucht werden, die Dosis der Risikoorgane nachhaltig zu reduzieren und dadurch die Therapie weiter zu optimieren.

Bei der Bauchlagenbestrahlung ist bereits ein positiver Effekt bezüglich des bestrahlten Lungenvolumens und der erhaltenen Dosis des Lungengewebes beschrieben worden [85,96]. Allerdings wurde in einer Studie von Chino et al. beschrieben, dass durch die Bauchlage das Herz in eine ventrale Position fällt und dadurch im Vergleich zur Standardtechnik in Rückenlage einer größeren Strahlendosis ausgesetzt sein kann [23]. Dieses bestätigte sich in einer Planungsstudie, die in Form eines Posters auf der DEGRO 2008 präsentiert wurde: „prospektiver Vergleich der optimalen Bestrahlungstechnik beim Mamma-Ca: Rückenlage vs. Bauchlage“ von Petersen et al.

Die vorliegende Studie untersucht die Belastung des Herzens und der Koronarien sowie der Lunge durch die Bestrahlung des Mammakarzinoms im Vergleich von Rücken- zu Bauchlage.

Hierbei sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- Wie hoch ist die Belastung der Koronarien im Vergleich von Rücken- und Bauchlage in der Gruppe der linksseitig bzw. rechtsseitig bestrahlten Patientinnen
- Gibt es einen Unterschied in der koronaren Belastung von rechts- zu linksseitigen Bestrahlungen in der Rücken- bzw. Bauchlage
- Kann ein Patientengut identifiziert werden, welches im Vergleich zur Standardtherapie von der Bauchlagenbestrahlung profitiert
- Unterscheiden sich die Bestrahlungsdosen der Lunge und des Herzens bei den untersuchten Patientinnen hinsichtlich der Rücken- und Bauchlage
- Sind die Ergebnisse der vorliegenden Studie konform mit bereits publizierten Daten bzw. in welchen Punkten unterscheiden sich die Ergebnisse

3 Methodik

3.1 Patientinnen

Im Rahmen der Planungsstudie wurden 46 Patientinnen untersucht, von denen 33 ein linksseitiges und 13 ein rechtsseitiges Mammakarzinom hatten. Alle Patientinnen wurden brusterhaltend operiert. Die durchschnittliche TumorgroÙe lag bei 18,6mm (Median: 18mm, Max.: 55mm, Min.: 6mm). Eine Auflistung zu den weiteren Patientendaten findet sich in Tabelle 3.

Die Patientinnen wurden im Zeitraum von 2007-2010 postoperativ bestrahlt. Aus dem Gesamtkollektiv der zu bestrahlenden Patientinnen mit Mammakarzinom wurden jene Patientinnen mit groÙem

Brustvolumen ausgewählt, die keine Lymphabflussbestrahlung benötigten und die potentiell die Möglichkeit hatten, von einer Bauchlagenbestrahlung profitieren zu können (siehe Kapitel 1.8.4.). Das durchschnittliche Alter bei Bestrahlungsbeginn lag bei 55 Jahren.

Das durchschnittliche Brustvolumen lag bei 1803,77 ccm für die rechtseitigen Mammae und bei 1500,17 ccm für die linksseitigen Mammae (Median: re: 1636,17 ccm/li: 1393,39 ccm, Max.: re: 3734,66 ccm/li: 2904,28 ccm, Min.: re: 553,34 ccm/li: 553,34 ccm).

Die Abb. 2 stellt die eingezeichneten Brustvolumina der Patientinnen dar. Hierbei fällt eine sehr geringe Streuung innerhalb der links- sowie der rechtsseitigen Gruppe auf.

Charakteristikum	n Patientinnen	n/46 (in %)
DCIS	4	4/46 (9%)
invasives Ca	42	42/46 (91%)
menopausal. Status		
-prämenopausal	13	13/46 (28%)
-perimenopausal	4	4/46 (9%)
-postmenopausal	29	29/46 (63%)
TumorgroÙe		
<10mm	7	7/46 (15%)
≥10mm<20mm	21	21/46 (46%)
≥20mm	18	18/46 (39%)
TNM-Tumorstadium		
-T1	31	31/46 (67%)
-T2	10	10/46 (22%)
-T3	1	1/46 (2%)
Grading		
-G1	8	8/46 (18%)
-G2	19	19/46 (41%)
-G3	19	19/46 (41%)
Nodalstatus		
-N0	10	10/46 (22%)
-N1	36	36/46 (78%)
adjuvante ChTx	15	15/46 (33%)
adjuv. Hormontherapie	26	26/46 (57%)

Tabelle 3 - Patientinnencharakteristika

Dementsprechend ist eine Vergleichbarkeit der Rücken- und Bauchlage innerhalb einer Patientinnengruppe als gegeben zu betrachten.

Die ausgewählten Patientinnen wurden im Rahmen des Aufklärungsgesprächs über die Möglichkeit der zweifachen Planung in Rücken- und Bauchlage und der dadurch leicht erhöhten Strahlenbelastung durch das doppelt ausgeführte Planungs-CT informiert und aufgeklärt. Von allen Patientinnen lag eine schriftliche Einwilligung über das erweiterte Planungsverfahren vor.

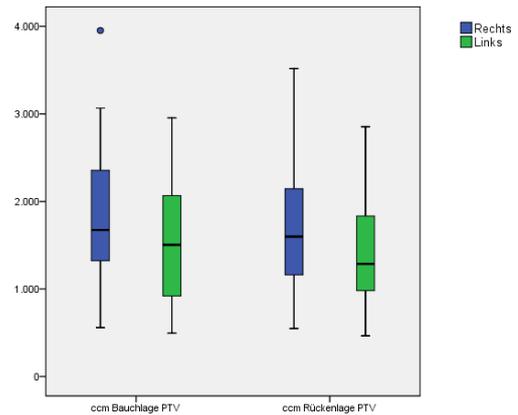


Abbildung 2 – Vgl. der eingezeichneten Brustvolumina bei links- und rechtsseitigen Mammae in Rücken- und Bauchlage

3.2 Bestrahlungsplanung

Für alle ausgewählten Patientinnen wurde eine CT-gestützte, 3D-konformale Bestrahlungsplanung in Rücken- und Bauchlage durchgeführt. Hierzu wurde ein CT (Siemens Somatom plus 4) des Thorax nativ (ohne Kontrastmittel) in Behandlungsposition mit den jeweils für die Patientin notwendigen Lagerungshilfen erstellt. Die Schichtdicke betrug 5mm bei einem Tischvorschub von 5mm (Röhrenspannung 120 kV, Röhrenstrom 95 mAs). Die CT-Planungsbilder liegen entsprechend der nativen Erstellung des CTs im Weichteilfenster vor.

Die Planung für die Brustlage erfolgte mit dem auch für die Bestrahlung verwendeten AIO Prone Breastboard® der Firma Orfit. Dabei liegt die Patientin auf dem Bauch und die zu bestrahlende Brust kann frei nach unten hängen, während die kontralaterale Brust durch das Board lateralisiert und dadurch aus dem Strahlenfeld gehalten wird. Um die Strahlung auf die kontralaterale Brust noch weiter zu minimieren, befindet sich auf dem Board in



Abbildung 3 - AIO Prone Breastboard (Orfit)

Höhe des Sternums ein Stützkeil. Der Kopf kann auf einer Stütze abgelegt werden, während die Arme lateral gestützt werden und die Hände entspannt ventral des Kopfes zum Liegen kommen können. Ein Beispiel der Lagerung findet sich in Abbildung 3.

Für die Planung der Rückenlage wurde ein wing-board der Firma additec verwendet (siehe Abb. 4). Dieses Board hat mittig eine Liegeschale für den Kopf, zu den beiden Seiten geschwungene Plexiglasablagen für die Arme sowie über dem Kopf zwei Griffe zum Festhalten. Beide Arme werden also eleviert und über den Kopf geführt, bis die Hände die Griffe umfassen können. Die Ellbogen fallen nach lateral auf die „Flügel“ des Boards. Die kontralaterale Brust musste bei den Patientinnen aufgrund der natürlichen Anatomie nicht mehr zusätzlich lateralisiert werden. Idealerweise sollte bei dieser Lagerung das Sternum parallel zum Bestrahlungstisch liegen.



Abbildung 4 - Lagerung auf dem wing-board (additec)

Sowohl für die Bauchlage als auch für die Rückenlage ist die Reproduzierbarkeit gegeben. In der Rückenlage ist dies v.a. durch die Elevation der Arme und die standardisierte Griffposition gewährleistet; in der Bauchlage kann dies durch die vorgeschriebene Lagerung von Armen, Thorax, Rumpf und Beinen durch die Form des Breastboards erreicht werden.

Die CT-Daten wurden anschließend an den Bestrahlungsplanungsrechner gesendet und im Planungssystem-Programm Oncentra Masterplan Version 1.5® der Firma Nucletron weiter verarbeitet. Am Planungsrechner erfolgte online die Konfiguration der relevanten Strukturen für jeden erstellten CT-Schnitt.

Hierbei wurden neben dem Zielvolumen (CTV), Herz und ipsilateraler Lunge auch die Koronarien im Sinne der A. coronaria dextra (RCA, right coronary artery) und der beiden

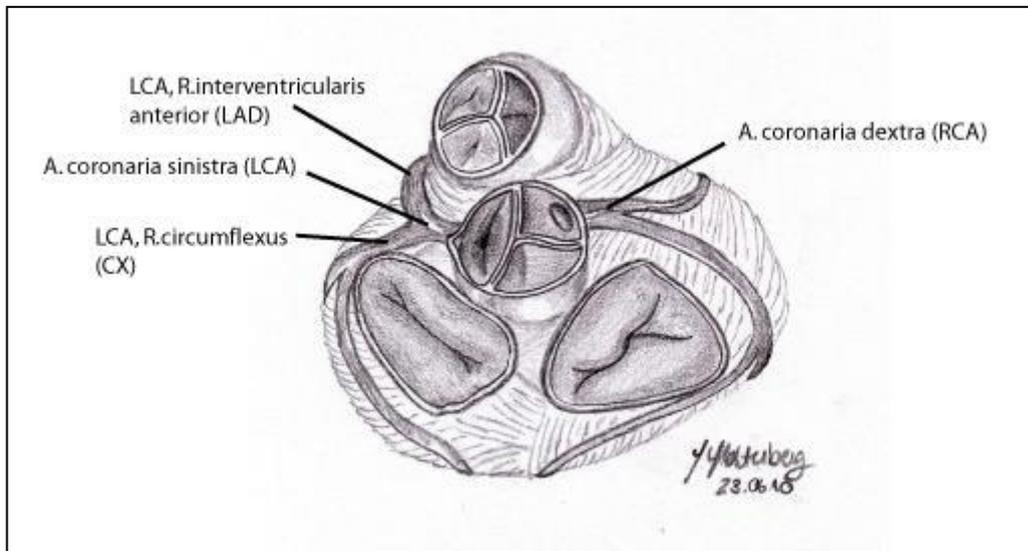


Abbildung 5 - anatomische Darstellung der Koronarabgänge (in Anlehnung an gängige Anatomieatlanten)

Äste der A. coronaria sinistra (LCA, left coronary artery), des Ramus interventricularis anterior (LAD, left anterior descending) und des Ramus circumflexus ([L]CX, [left] circumflex artery) - eingezeichnet. Da das Planungs-CT aufgrund der ansonsten für das Planungsprogramm verfälschten Hounsfield-Einheiten nicht mit Kontrastmittel gemacht werden konnte, wurde zur Orientierung hinsichtlich des Verlaufs der drei Koronarien mit den anatomischen Gegebenheiten gearbeitet, wie sie in der Abbildung 5 dargestellt sind.

Eine Darstellung der anatomischen Beziehungen im Planungs-CT findet sich in den in Abb. 6a-e schematisch dargestellten CT-Schnitten der Koronarabgänge, da diese besonders schwer im CT aufzusuchen sind.

Für die Identifikation der LAD und der CX wurde deren Abgang zwischen Truncus pulmonalis und dem linken Herzohr aufgesucht. Kurz darauf teilen sich die beiden Arterien, sodass die LAD im weiteren Verlauf im Sulcus interventricularis anterior und die CX im linken Sulcus coronarius zu finden ist. Die RCA hat ihren Ursprung zwischen Truncus pulmonalis und rechtem Herzohr und verläuft dann ein Stück im rechten Sulcus coronarius, um dann als Ramus interventricularis posterior (RIVP) im Sulcus interventricularis posterior abzustiegen. Aufgrund der Tatsache, dass die Gefäßverläufe ohne den Gebrauch von Kontrastmittel nur abgeschätzt werden konnten, wurden die Koronarien etwas großzügiger eingezeichnet, als es der Realität entsprechen hätte.

Das CTV wurde als verbliebenes palpables Brustgewebe definiert, welches durch die vorhergehende klinische Untersuchung beschrieben wurde.

In der physikalischen Planung wurde unter Berücksichtigung der optimalen Herz- und Lungenschonung versucht, das Brustgewebe komplett mit der 95%-Isodose zu erfassen, um eine homogene Erfassung des Zielvolumens zu gewährleisten. Der in der Studie nicht berücksichtigte Boost, den einige der Patientinnen erhalten haben, wurde als exzidiertes Volumen plus 2cm Saum festgelegt.

Das Herz wurde in den Bestrahlungsplänen vom Apex cordis bis zum Abgang der großen Gefäße erfasst, sodass der Truncus pulmonalis, die Aorta ascendens und die Vena cava superior aus dem Feld ausgeschlossen waren. Das Herz wurde in allen Fällen per Hand eingezeichnet. Die Lunge hingegen konnte in fast allen Fällen durch die Autofunktion des Planungs-Programms erfasst werden. In einem Fall ist in der Bauchlage die Lunge im Planungs-CT nicht komplett erfasst, sodass es sich bei dieser Patientin nur um eine Näherung an die reale Dosis der Lunge handelt. Hier kommt es zu einer prozentualen Mehrbelastung der Lunge durch die Strahlentherapie, welche aber nicht der Realität entspricht. Die Gesamtberechnung der durchschnittlichen Lungenbelastung ist somit leicht verfälscht.

Die Abbildungen 6a-e zeigen schematisch den eingezeichneten Verlauf der Koronarien auf den der zugehörigen Legende zu entnehmenden Ebenen.

In den Abbildungen 7a-e sind die Volumina der eingezeichneten Risikoorgane im Vergleich zu sehen, was hinsichtlich der später zu erfolgenden Auswertung große Relevanz hat, da sich auch das eingezeichnete Volumen auf die erzielten Dosen im Gewebe auswirkt. Wichtig ist hierbei also, darauf zu achten, ob das eingezeichnete für Herz/Lunge/LAD/RCA/CX Volumen im Planungs-CT in Bauch- bzw. Rückenlage einigermaßen übereinstimmt oder ob es sich um signifikant unterschiedliche Volumina handelt. Ohne diese Vergleichbarkeit der Volumina sind die in Kapitel 4 aufgeführten Ergebnisse nur unter Vorbehalt auswertbar.

Herz und Lunge sind innerhalb der Subgruppen (rechts BL/RL, links BL/RL) für Rücken- und Bauchlage relativ gut vergleichbar, während die Auswertung hinsichtlich der Koronarien zu sehr differierenden Volumina kommt.

Für ein besseres Verständnis der Bestrahlungsplanung sind in den Abbildungen 8-15 die CT-konformen Bestrahlungspläne mit ihren zugehörigen Dosis-Volumen-Histogrammen abgebildet.

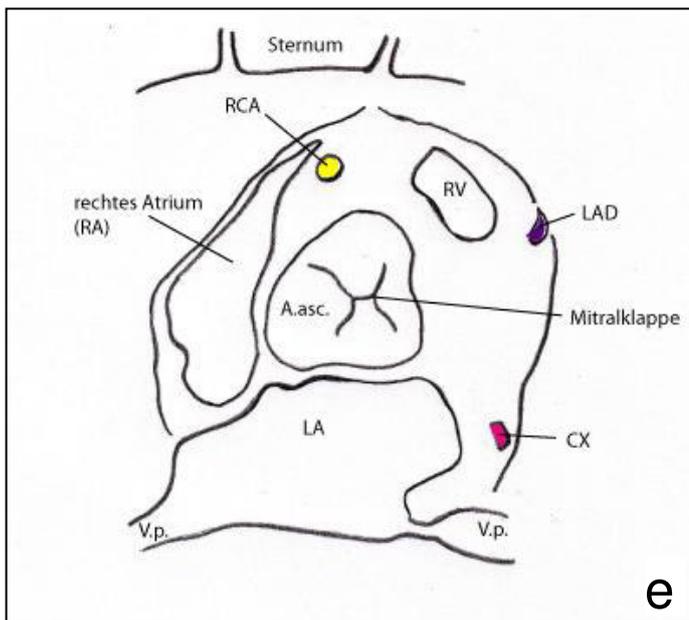
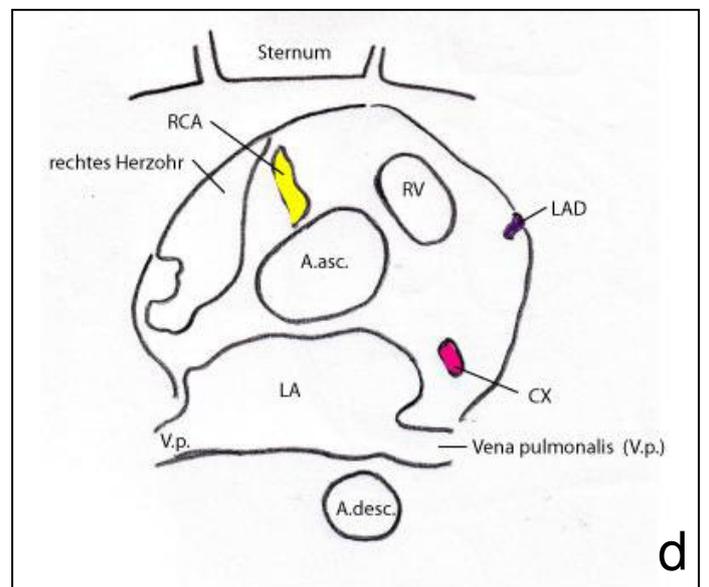
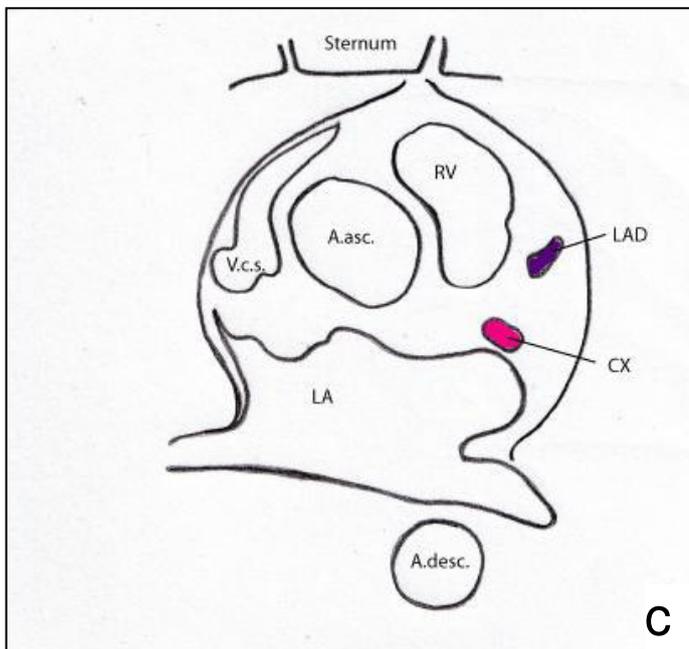
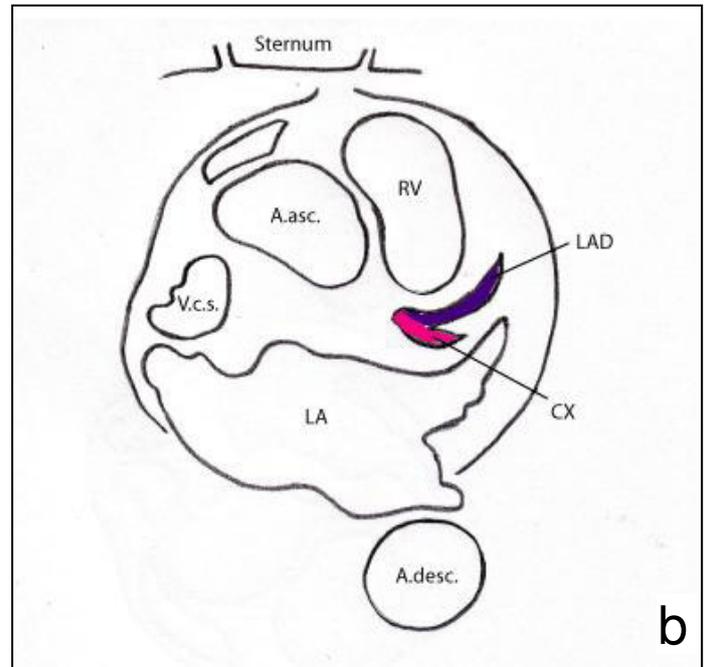
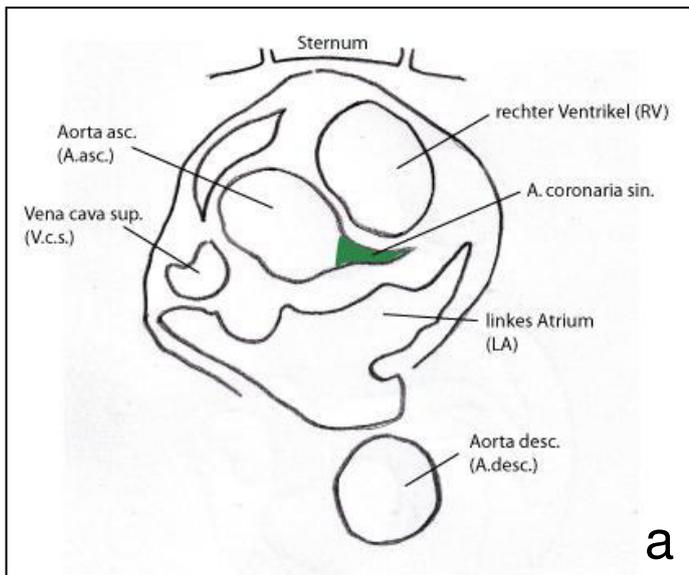


Abbildung 6a-e - schematische Darstellung der Koronarien im CT-Schnitt (in Anlehnung an gängige Lehrbücher der CT-Angiographie von cranial nach caudal)

- a) Schnitthöhe: Abgang der LCA
- b) Schnitthöhe: Teilung der LCA in LAD und CX
- c) Schnitthöhe: Eintritt der Vv. Pulmonales
- d) Schnitthöhe: Abgang der RCA aus der Aorta asc.
- e) Schnitthöhe: Mitralklappe

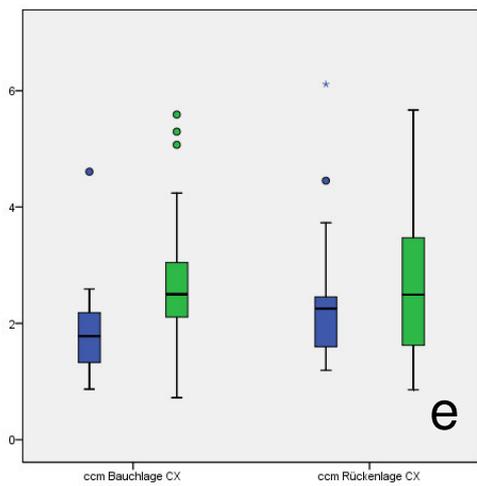
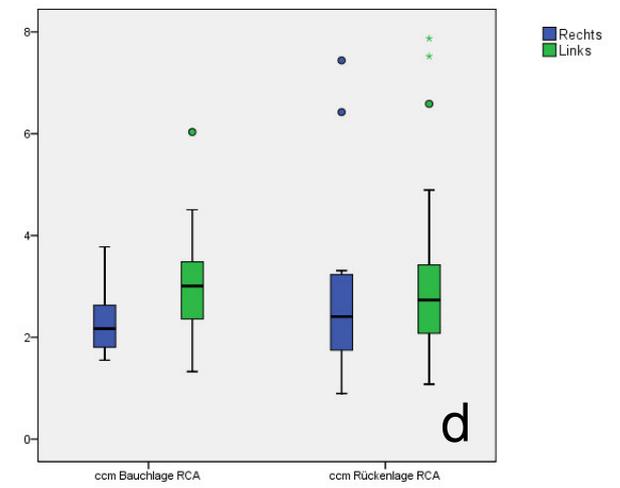
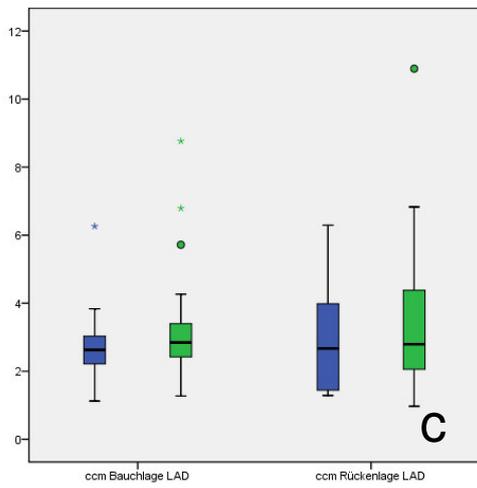
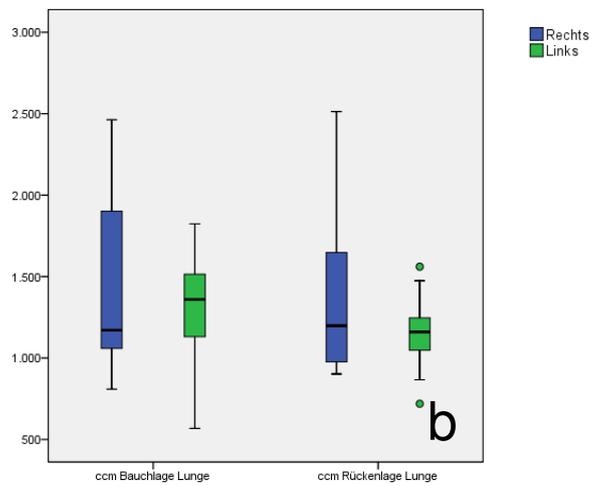
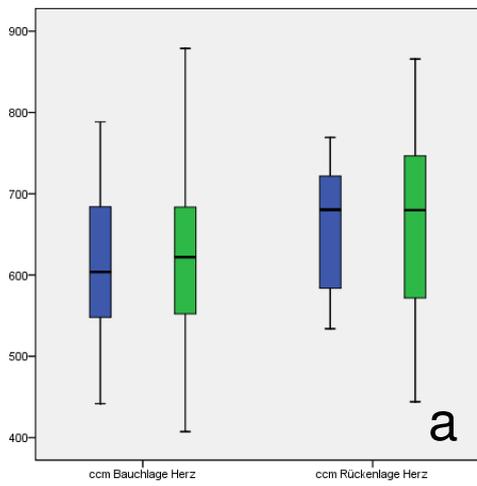


Abbildung 7a-e – Vergleich der eingezeichneten Volumina von Herz, Lunge, LAD, RCA und CX für links- und rechtsseitige Mammæ in Rücken- und Bauchlage

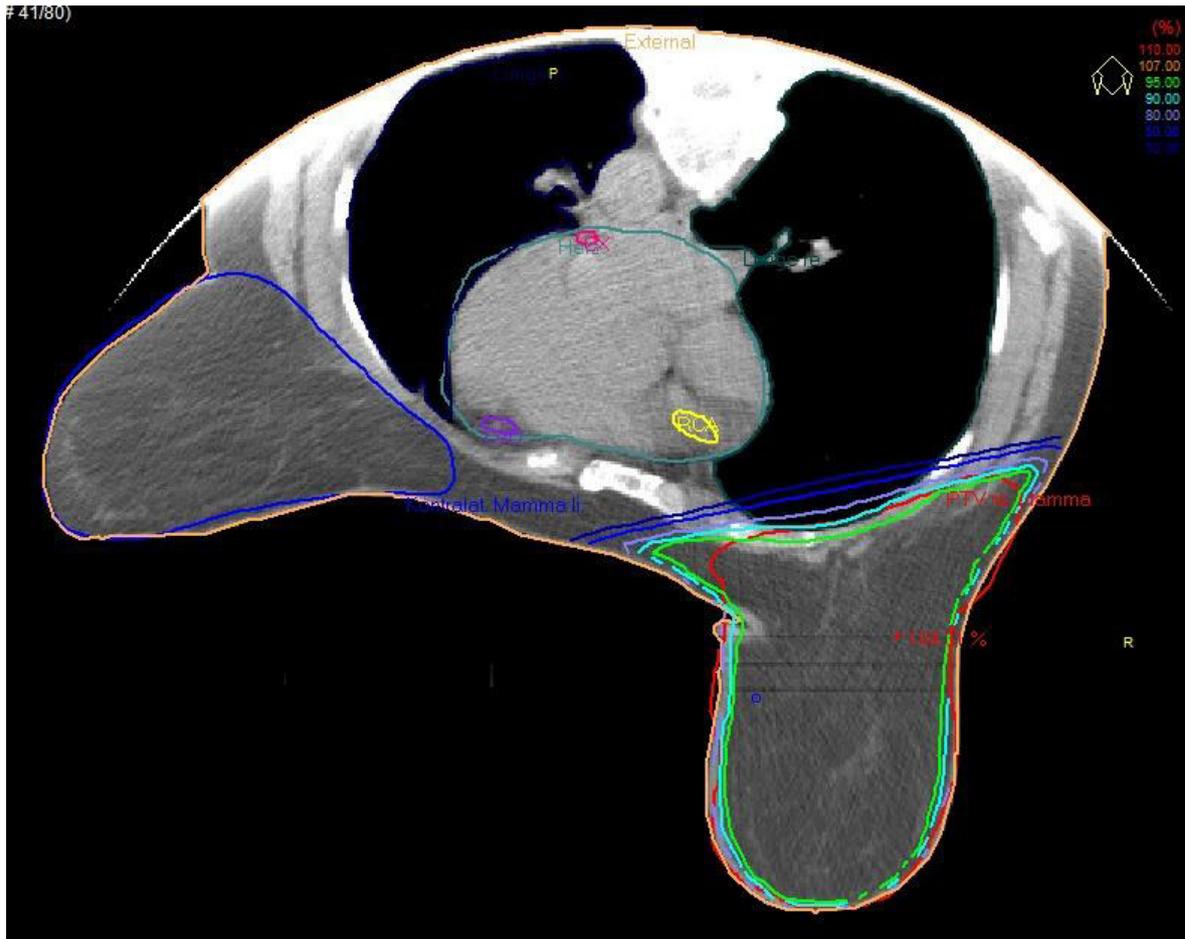


Abbildung 8 - Bestrahlungsplan Bauchlage (rechtsseitige Mamma)

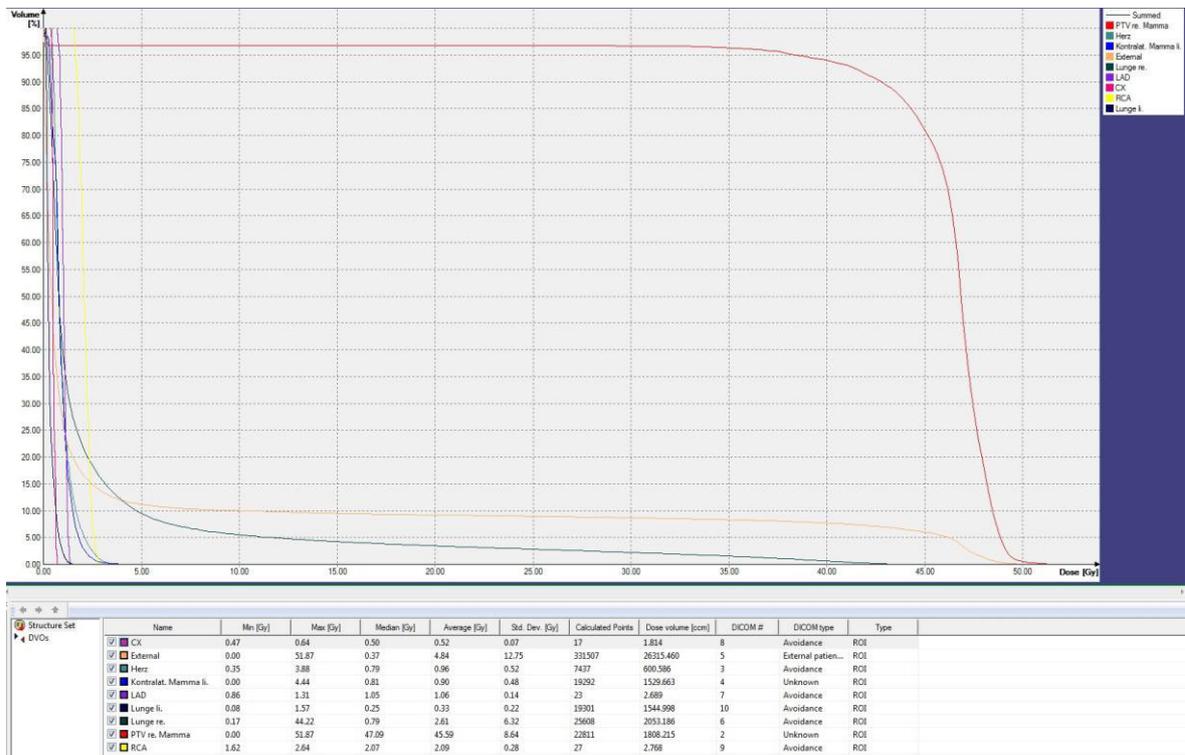


Abbildung 9 - Dosis-Volumen-Histogramm Bauchlage zum Bestrahlungsplan Abb. 8

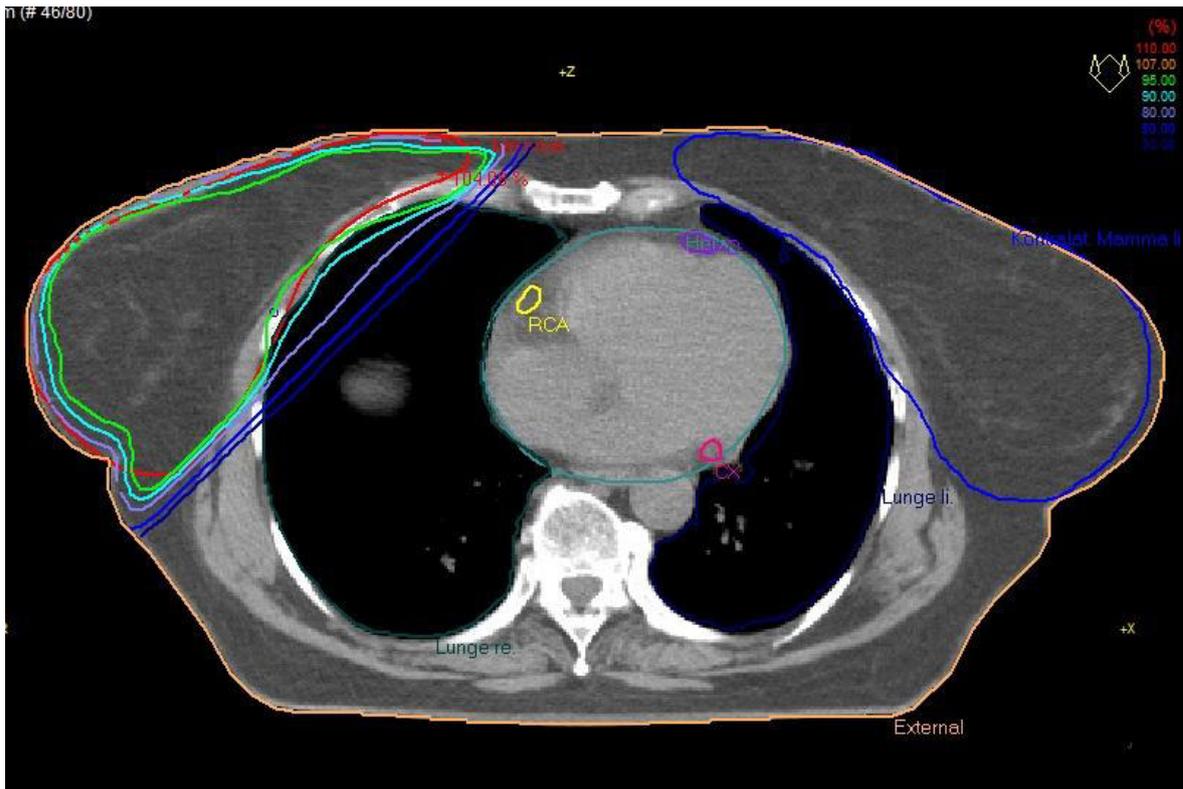


Abbildung 10 - Bestrahlungsplan Rückenlage (rechtsseitige Mamma)

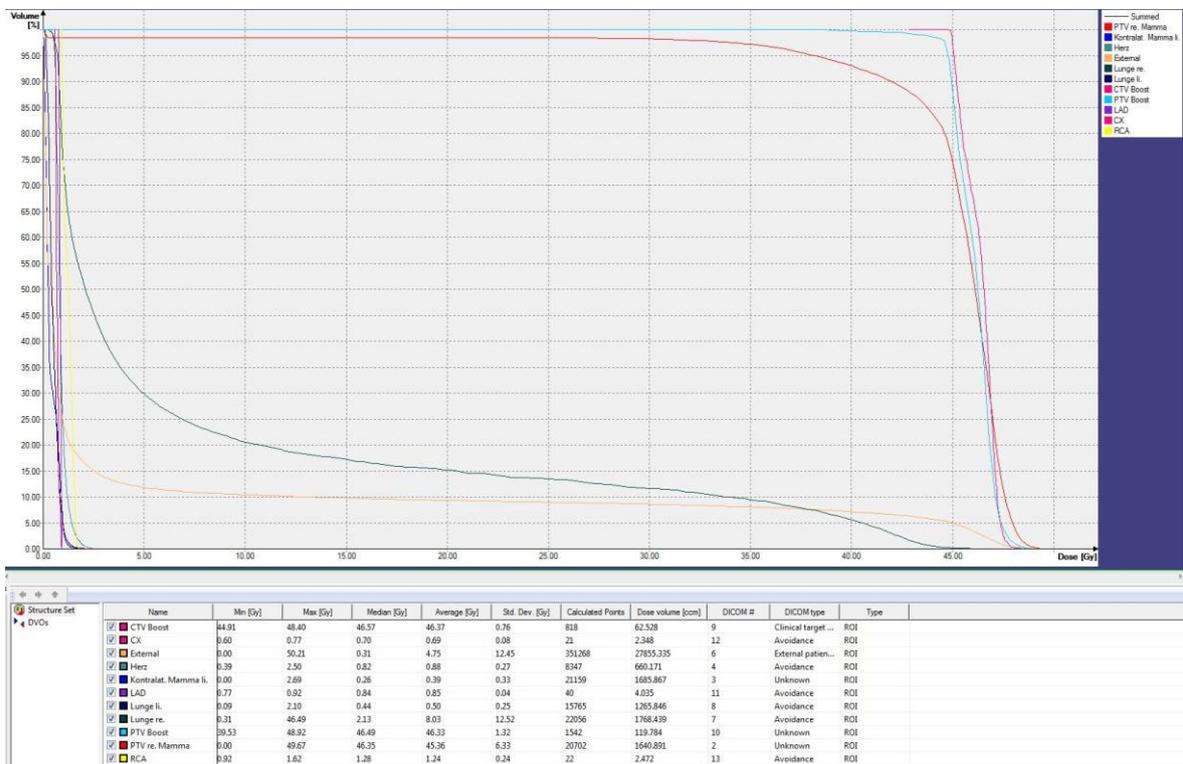


Abbildung 11 - Dosis-Volumen-Histogramm zum Bestrahlungsplan Abb. 10

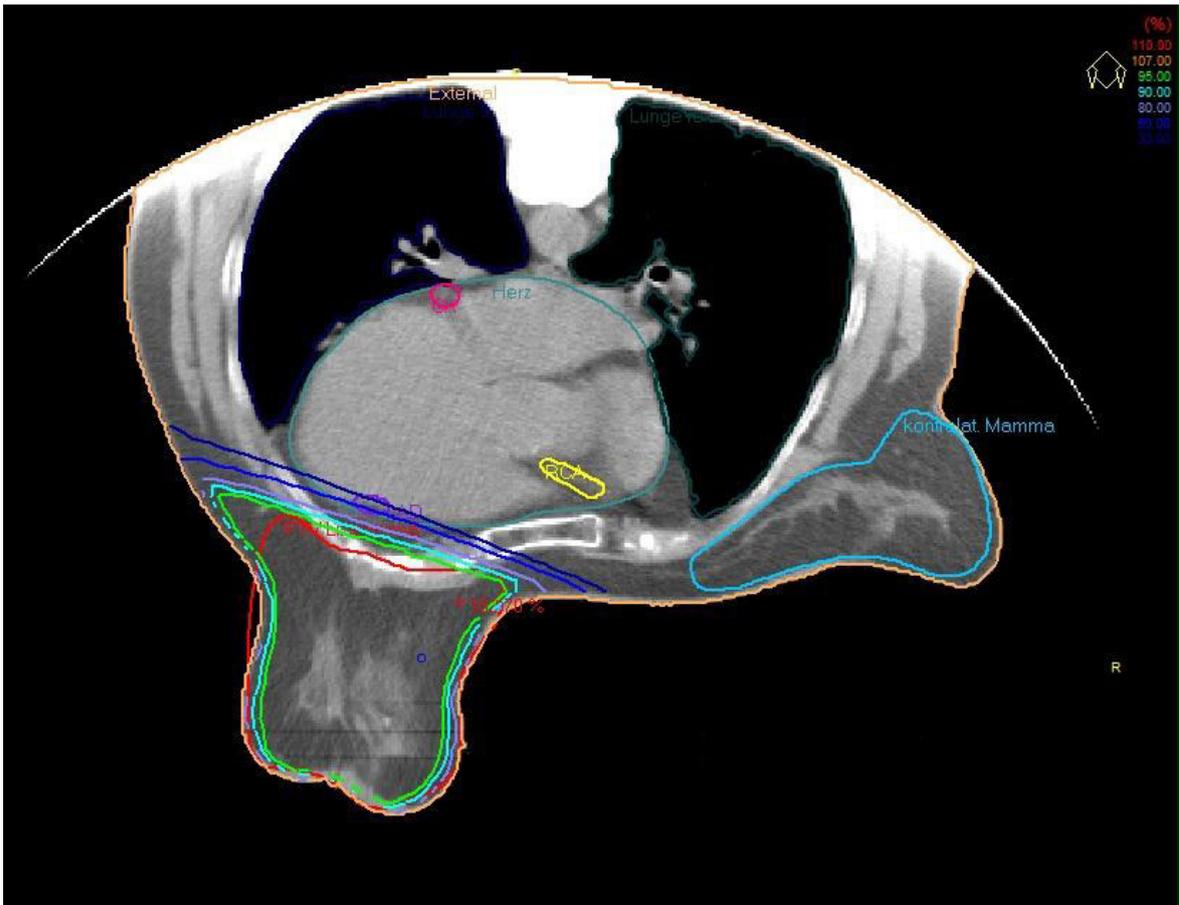


Abbildung 12 - Bestrahlungsplan Bauchlage (linksseitige Mamma)

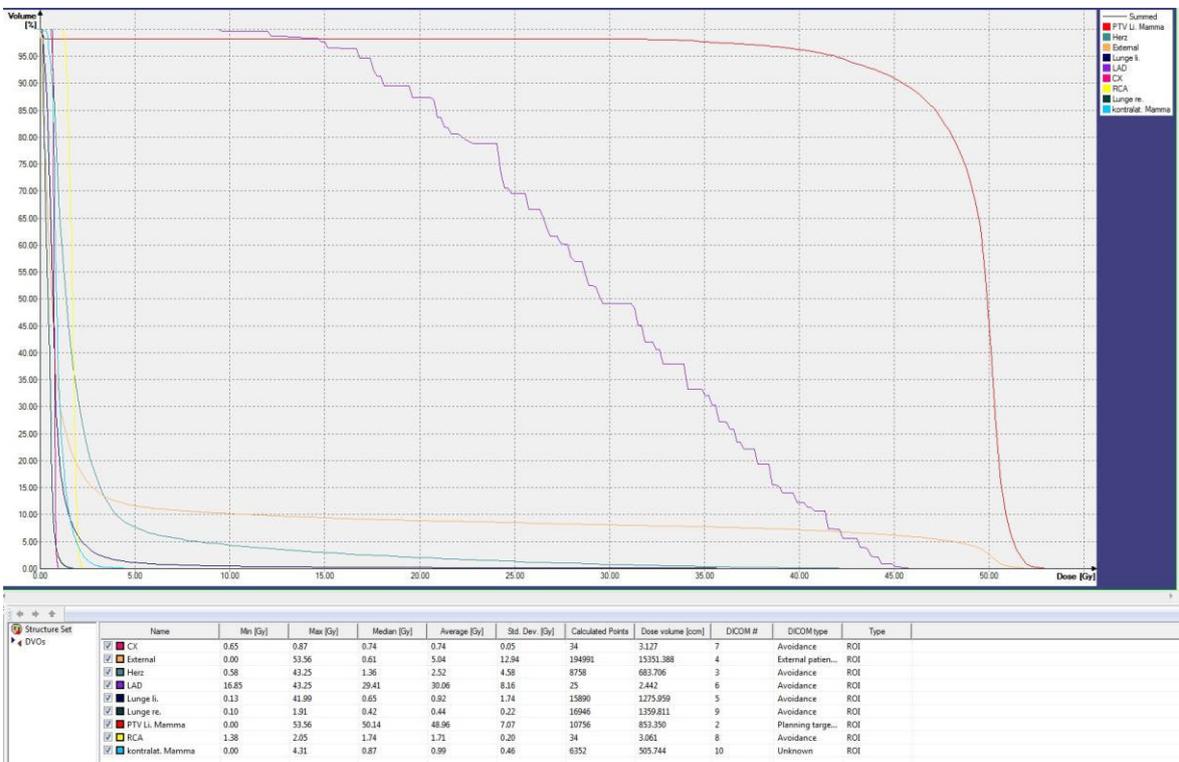


Abbildung 13 - Dosis-Volumen-Histogramm zum Bestrahlungsplan Abb. 12

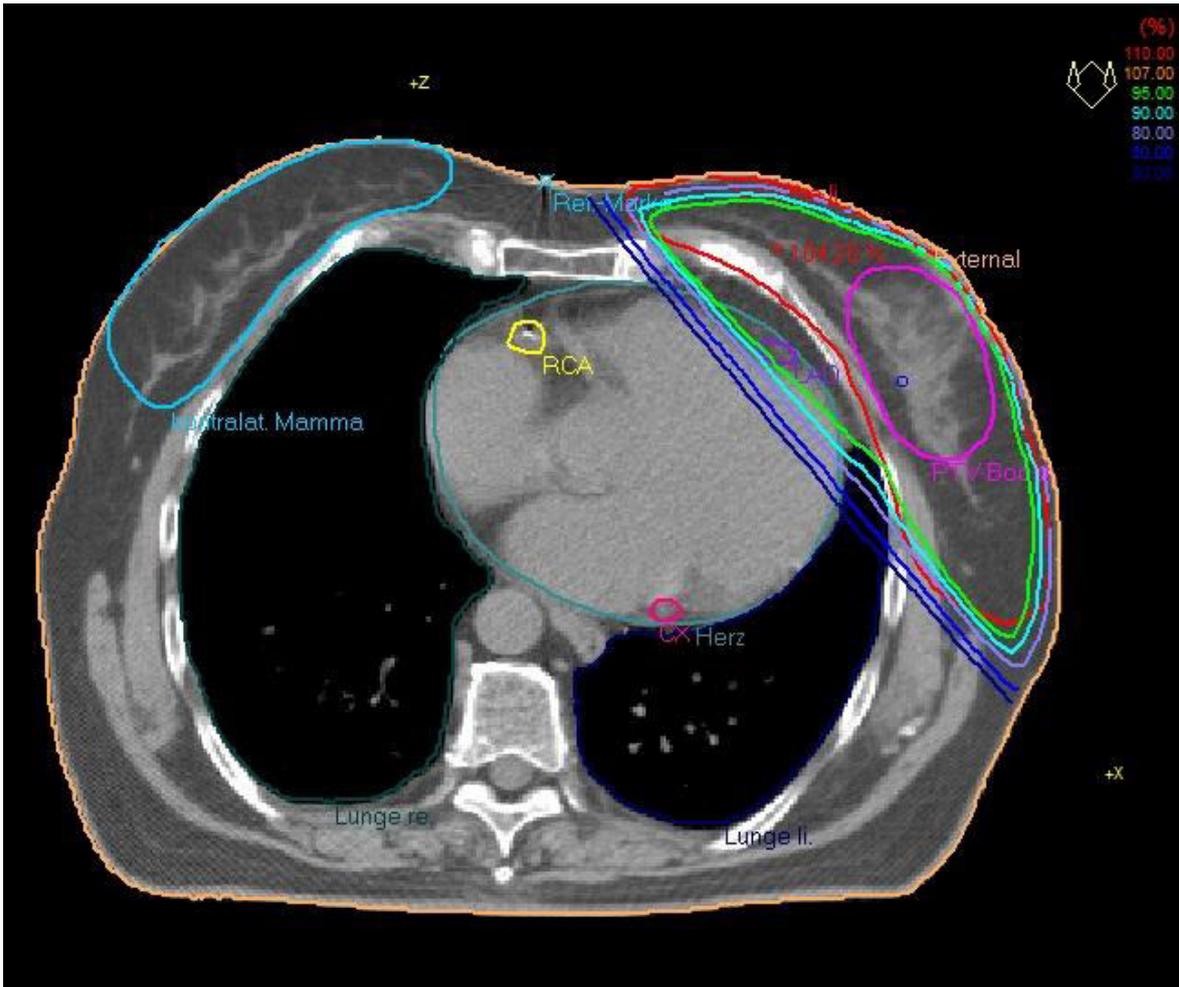


Abbildung 14 - Bestrahlungsplan Rückenlage (linksseitige Mamma)



Abbildung 15 - Dosis-Volumen-Histogramm zum Bestrahlungsplan Abb.14

Die Behandlungen fanden an Linearbeschleunigern der Firma Siemens statt (Oncor, Artist), die mit Viellamellenkollimatoren (MLC) und Photonenenergien von 6 und 10 MV ausgestattet sind. Die Bestrahlung erfolgte in Anwendung von tangentialen Feldern und wurde in Einzeldosen von 1,8 bzw. 2 Gy durchgeführt. Die Gesamtdosis wurde für die Planungsstudie hinsichtlich der besseren Vergleichbarkeit für alle Patientinnen auf 50,4 respektive 50 Gy hochgerechnet, was den S3-Leitlinien der deutschen Krebsgesellschaft entspricht. Virtuelle Keilfilter wurden nur in Ausnahmen angewendet, regelhaft wurde die sog. *field-in-field* Technik, d.h. die Planung mittels mehrerer Subfelder eingesetzt. In den Abbildungen 16a+b sind die im Brustgewebe erhaltenen Maximaldosen bzw. Durchschnittsdosen dargestellt. Auch hier liegt, trotz sehr geringer Skalierung der Graphiken, eine sehr gute Vergleichbarkeit der Bauch- und Rückenlagen innerhalb der Subgruppen „rechts“ bzw. „links“ vor.

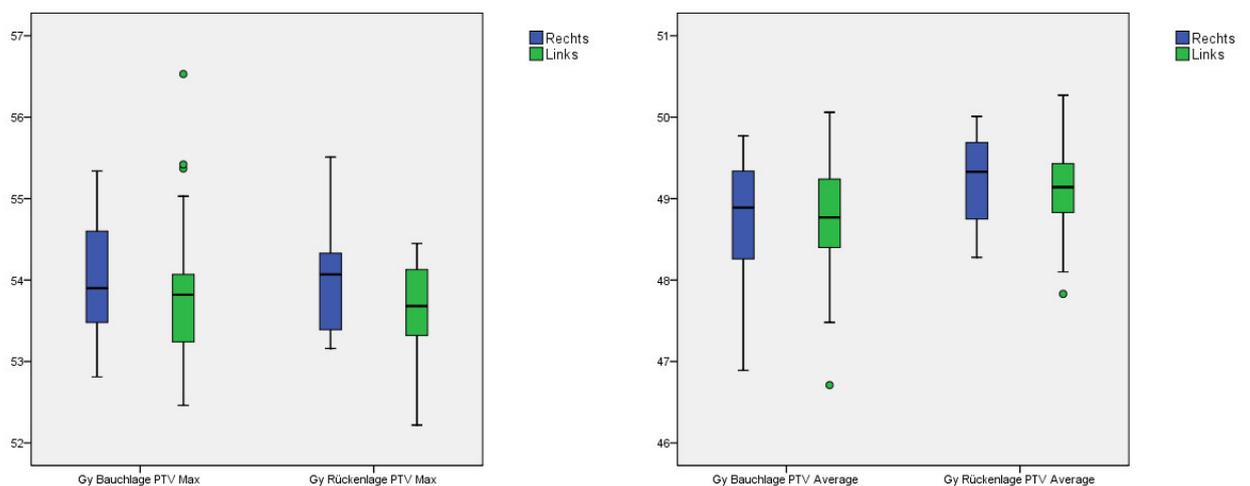


Abbildung 16a+b – Vgl. Maximal- und Durchschnittsdosen im CTV bei links- und rechtsseitigen Mammae in Rücken- und Bauchlage

Wöchentliche Verifikationsaufnahmen erfolgten während der Behandlung mittels sog. elektronischem *portal imaging* (amorphe Siliziumdetektoren = a-Si). Hierbei handelt es sich um einen Szintillationsdetektor für Röntgenstrahlung, der dem Bestrahlungskopf des Beschleunigers gegenüber positioniert ist. Durch diese Technik kann vor der Bestrahlung des Patienten die Lagerung überprüft und ggf. korrigiert werden. Der Patient wird kurz mit weniger Monitoreinheiten bestrahlt. Die erzeugten Röntgenstrahlen treffen auf eine Kupferplatte, durch die sie abgeschwächt und an den Messbereich des Detektors angepasst werden. Daraufhin wird die darunter liegende Caesium-Iodid-Schicht angeregt, wodurch Photonen sichtbaren Lichtes entstehen, welche wiederum in der darunter liegenden a-Si-Schicht mit den assoziierten Photodioden detektiert werden können. Die entstandenen Bilder können anschließend mittels spezieller Software mit den Simulationsdaten verglichen werden. Der Aufbau eines solchen a-Si-Detektors ist in

Abbildung 17 schematisch dargestellt. Mit Hilfe der erstellten Aufnahmen und der gegebenenfalls vorzunehmenden Korrektur der Einstellung am Bestrahlungsgerät konnte die optimale Reproduzierbarkeit der berechneten Bestrahlungsfelder dokumentiert werden.

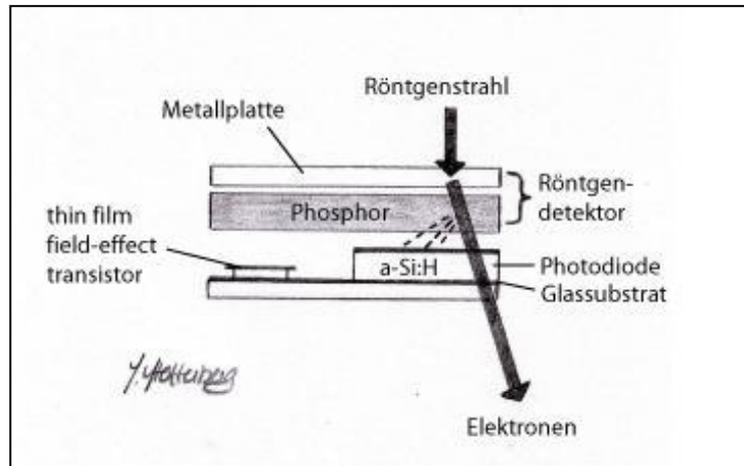


Abbildung 17 - a-Si-Detektor, schematischer Aufbau

3.4 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit den Programmen Excel und SPSS. Primär wurden die Daten hierbei hinsichtlich der Grundwerte wie Mittelwert, Median, Minimum, Maximum und Standardabweichung ausgewertet.

Da es sich um zwei Patientinnenkollektive handelt, nämlich Patientinnen mit rechtseitiger und Patientinnen mit linksseitiger Erkrankung, ist als statistisches Merkmal zunächst festzustellen, dass es sich bei den Werten der Rücken- und Bauchlage innerhalb einer Gruppe, dementsprechend links oder rechts, um verbundene Stichproben handelt. Bei einem Vergleich z.B. der Bauchlage für rechts und links hingegen handelt es sich um unverbundene Stichproben.

Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte für die verbundenen Stichproben mit einem „scatter plot“, für die unverbundenen Stichproben mit einem „box plot“. Beim „scatter plot“ wird darauf geachtet, inwiefern Punkte um die Mittellinie herum verteilt sind- hierbei können Gewichtungen zur Abzisse (x-Achse) bzw. zur Ordinate (y-Achse) oder aber eine ausgeglichene Verteilung festgestellt werden. In diesen Diagrammen lässt sich auf übersichtliche Art eine Gewichtung darstellen. Die „box plots“ sind in dieser Arbeit dazu genutzt worden, verschiedene Volumina sowie die Dosen der Organe im Vergleich der Lateralitäten (rechts/links) und der beiden Bestrahlungspositionen graphisch

miteinander zu vergleichen. Die Antennen an den Boxen entsprechen den kleinsten 25% bzw. größten 25% der Werte, die Box enthält alle Werte, die dazwischen liegen- also 25-75%. Die Linie in der Box ist der Median, also der Wert, über und unter dem jeweils 50% der Werte liegen. Gerahmt werden die Antennen vom Minimal- bzw. Maximalwert des Datensatzes. Ausreißer, die das Statistikprogramm nicht beachtet, da sie die Graphik verfälschen würden, sind als farbige Punkte dargestellt.

Alle erfassten Risikoorgane (Herz, Lunge, LAD, RCA, CX) wurden hinsichtlich der erreichten Gewebedosen im Sinne von Maximal- und Durchschnittsdosis in Bauch- und Rückenlage innerhalb einer Gruppe (linkseitiges bzw. rechtsseitiges Brustdrüsengewebe) verglichen. Zusätzlich erfolgte der Vergleich von Bauch- bzw. Rückenlage der Risikoorgane zwischen rechts- und linksseitigen Mammae.

Aufgrund ihrer ventralen Lage wurde die LAD zusätzlich bei allen Patientinnen bezüglich der V20, V30 und V40 Werte ausgewertet. Dies bedeutet, dass evaluiert wurde, wie viel Prozent der LAD, 20Gy, 30Gy bzw. 40Gy erhalten haben. Aufgrund der durch die prozentualen Werte nicht bestehenden Normalverteilung für diese Gruppe wurde der Vergleich der Rücken- und Bauchlage mit dem Wilcoxon-Rangvorzeichentest für verbundene Stichproben ausgewertet, der Vergleich der Rückenlage bzw. Bauchlage von rechts und links hingegen mit dem Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben. Bei den restlichen Daten kann davon ausgegangen werden, dass diese normalverteilt sind, sodass diese Daten jeweils mit dem T-Test für verbundene bzw. unverbundene Stichproben ausgewertet werden konnten.

Die Testergebnisse wurden im Sinne eines Signifikanzniveaus von $\alpha=0,05$ interpretiert. Dementsprechend wurde im Falle eines p-Wertes $< \alpha$ die Alternativhypothese angenommen. Das bedeutet in diesem Falle, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den getesteten Verfahren besteht.

4 Ergebnisse

Im Folgenden sind die verschiedenen Risikoorgane (siehe Kapitel 3.4.) bezüglich der durch die Bestrahlung erreichten Belastungen ausgewertet worden. Hierbei wurde für jedes der Risikoorgane jeweils die Bauch- und die Rückenlage für beide Studienpopulationen, Patientinnen mit rechtsseitigen- und linksseitigen Mammakarzinomen, untersucht.

Bei den ausgewerteten Parametern handelt es sich jeweils um die durchschnittlichen Werte der Maximalbelastung sowie die Durchschnittsbelastung innerhalb einer Lateralität. Anschließend wurden diese primär innerhalb der Lateralitätsgruppe für Bauch- und Rückenlage verglichen. Anschließend wurde ein Vergleich der beiden Lateralitäten für eine Bestrahlungsposition, rechts oder links, durchgeführt. Maximal- und Durchschnittsbelastung wurden ausgewählt, da diese für die Arbeit am aussagekräftigsten sind.

Die LAD, als Hauptevaluationspunkt dieser Arbeit, wurde zusätzlich auch hinsichtlich der V20-, V30- und V40-Werte ausgewertet (vgl. Kapitel 3.4.). Diese Parameter wurden analog zur Maximal- und Durchschnittsbelastung verglichen.

Bei den genutzten Diagrammen handelt es sich um box und scatter plots. Die scatter plots wurden genutzt zur graphischen Darstellung der Vergleiche innerhalb einer Lateralität, die box plots zur Verdeutlichung des Vergleichs zwischen beiden Lateralitäten.

4.1 Auswertung Herz

4.1.1 Linksseitige Mammae

Für die Maximalbelastung des Herzens als Gesamtorgan ergab sich in Bauchlage ein durchschnittlicher Maximalwert von 46,5 Gy (Min: 17,5 Gy, Max: 51,9 Gy, SD: 6 Gy), in der Rückenlage eine durchschnittliche Maximalbelastung von 47,4 Gy (Min: 28,3 Gy, Max: 51,9 Gy, SD: 5,2 Gy). Im Vergleich der Bauch- und Rückenlage ergab sich kein signifikanter Unterschied

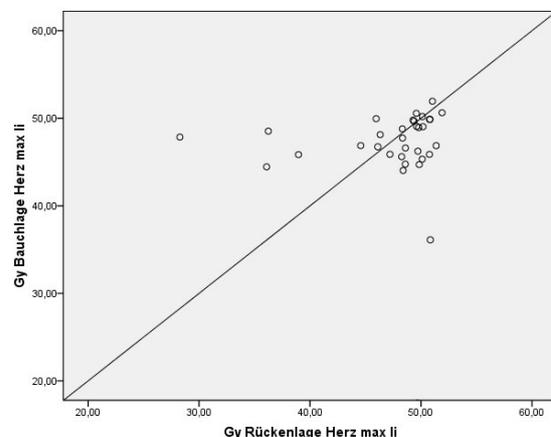


Abbildung 18 – maximale Dosis Herz bei RTx der linken Brustdrüse vgl. Rücken- und Bauchlage

bezüglich der Belastung ($p=0,51$). Dies lässt sich auch in Abb. 18 erkennen, da die Großzahl der Werte nicht sehr um die Diagonale streuen, welche wiederum darstellt, dass jedem Wert auf der x-Achse ein Anderer gleicher Wertigkeit auf der y-Achse entspricht. Bei einer regelmäßigen Verteilung der Werte, wie sie in dieser Graphik zu sehen ist, ist graphisch festzustellen, dass es keinen signifikanten Unterschied der zu vergleichenden Subgruppen geben kann.

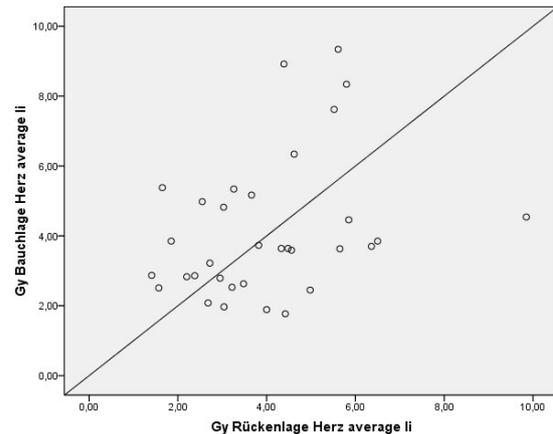


Abbildung 19 - durchschnittliche Dosis Herz bei RTx der linken Brustdrüse vgl. Rücken- und Bauchlage

Die durchschnittliche Belastung des Herzens lag in der Bauchlage bei 4,2 Gy (Min: 1,8 Gy, Max: 9,3 Gy, SD: 2 Gy), in der Rückenlage bei 4 Gy (Min: 1,4 Gy, Max: 9,9 Gy, SD: 1,8 Gy). Auch hier ergab sich im Vergleich kein signifikanter Unterschied der beiden Bestrahlungspositionen ($p=0,70$).

Dieser nicht-signifikante Unterschied ist in Abb. 19 dargestellt. In Anlehnung an Abb. 18 ist auch hier zu erkennen, dass es sich um eine relativ ausgeglichene Verteilung der Werte handelt.

4.1.2 Rechtsseitige Mammae

Die Auswertung der Maximalwerte des Herzens bei der Subgruppe der rechtsseitigen Mammae ergab eine durchschnittlichen Maximalbelastung von 10,2 Gy (Min: 3,6 Gy, Max: 23,7 Gy, SD: 7 Gy) in Bauchlage und eine durchschnittlichen Maximalbelastung von 6,6 Gy (Min: 2,4 Gy, Max: 19,1 Gy, SD: 4,6 Gy) in Rückenlage. Im Vergleich zeigte sich hier kein signifikanter Unterschied ($p=0,12$). Dieses ist graphisch in Abb. 20 zu erkennen.

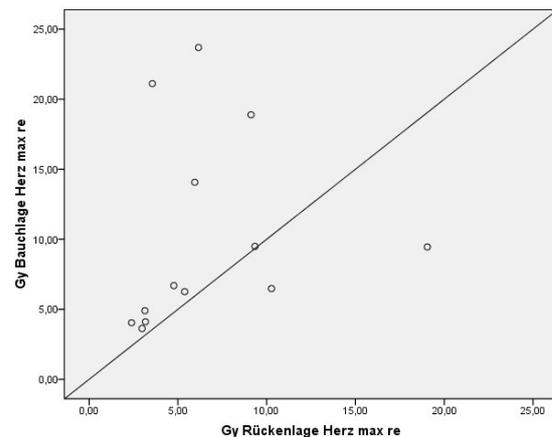


Abbildung 20 - maximale Dosis Herz bei RTx der rechten Brustdrüse vgl. Rücken- und Bauchlage

Die durchschnittliche Belastung des Herzens betrug in Bauchlage 1,2 Gy (Min:

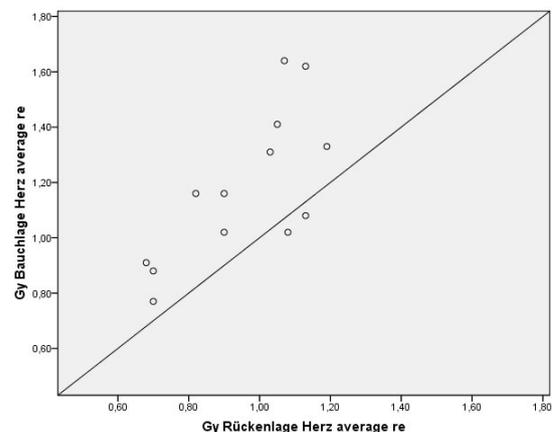


Abbildung 21 - durchschnittliche Dosis Herz bei RTx der rechten Brustdrüse vgl. Rücken- und Bauchlage

0,8 Gy, Max: 1,6 Gy, SD: 0,3 Gy), in Rückenlage 1 Gy (Min: 0,7 Gy, Max: 1,2 Gy, SD: 0,2 Gy). Im Vergleich ergab sich hinsichtlich dieses Parameters ein signifikanter Unterschied ($p=0,001$). Graphisch lässt sich dieses in Abb. 21 daran erkennen, dass das Punktgewicht eher auf der Seite der Bauchlagenposition zu finden ist.

4.1.3 Vergleich der Belastung bei rechtsseitigen und linksseitigen Mammae

Beim Vergleich der Bauchlage zwischen der rechts- und der linksseitigen Gruppe ergab sich sowohl hinsichtlich der Maximal- (li. 46,5 Gy, re. 10,2 Gy) als auch hinsichtlich der Durchschnittsbelastung (li. 4,2 Gy, re. 1,2 Gy) des Herzens ein signifikanter Unterschied ($p<0,001$). Dieser signifikante Unterschied zeigte sich auch im Vergleich der beiden Subgruppen in der Rückenlage für sowohl Maximal- (li. 47,4 Gy, re. 6,6 Gy) als auch Durchschnittsbelastung (li. 4 Gy, re. 1 Gy) des Herzens ($p<0,001$). Diese Unterschiede sind in den nebenstehenden Abbildungen 22a und 22b sowohl für die Maximalbelastung als auch für die Durchschnittsbelastung nachzuvollziehen, wobei zu erkennen ist, dass die Werte der linksseitigen Mammae wesentlich größer sind als jene der rechtsseitigen Mammae.

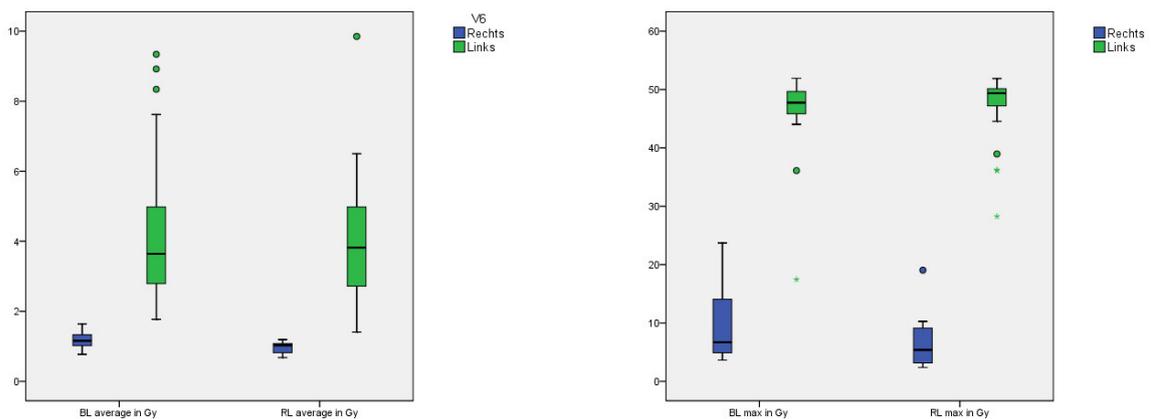


Abbildung 22a-b – Vgl. durchschnittliche und maximale Dosis Herz bei RTx der linken bzw. rechten Brustdrüse in Rücken- und Bauchlage

4.2 Auswertung Lunge

4.2.1 Linksseitige Mammae

Bei den linksseitigen Mammae ergab sich für die Maximalbelastung des Lungengewebes in Bauchlage ein durchschnittlicher Wert von 42,3 Gy (Min: 4,7 Gy, Max: 51,5 Gy, SD: 10,7 Gy), hinsichtlich der Rückenlage ergab sich eine durchschnittliche Maximalbelastung von

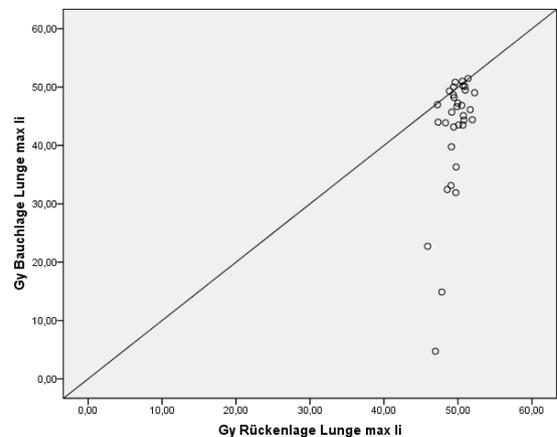


Abbildung 23 - maximale Dosis Lunge bei RTx der linken Brustdrüse vgl. Rücken- und Bauchlage

49,6 Gy (Min: 46 Gy, Max: 52,3 Gy, SD: 1,5 Gy). Im Vergleich der maximalen Belastung der Bauch- und Rückenlage ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$), wie Abb. 23 darstellt. Hier ist die Punktwolke deutlich in Richtung der Rückenlage verlagert.

In der Auswertung der durchschnittlichen Belastung der Lunge ergab sich für die Bauchlage eine Belastung von 2,1 Gy (Min: 0,7 Gy, Max: 6,2 Gy, SD: 1,3 Gy), für die Rückenlage eine durchschnittliche Belastung von 8,6 Gy (Min: 4,7 Gy, Max: 13,2 Gy, SD: 2,2 Gy). Auch für dieses Kriterium ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$). Abb. 24 zeigt die Verschiebung der Werte in Richtung der Rückenlage.

4.2.2 Rechtsseitige Mammae

Für die Maximalbelastung des Lungengewebes bei den rechtsseitigen Mammae in der Bauchlage ergab sich ein durchschnittlicher Wert von 47,8 Gy (Min: 43,7 Gy, Max: 51 Gy, SD: 2,6 Gy). Der durchschnittliche Wert in der Rückenlage betrug 49 Gy (Min: 43,7 Gy, Max: 41,5 Gy, SD: 1,9 Gy). Im Vergleich der beiden Bestrahlungspositionen ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,118$). In Abb. 25 ist zu sehen, dass das Gewicht der Werte relativ wenig streut.

Die Auswertung der durchschnittlichen Belastung der Lunge ergab für die Bauchlage einen Wert von 3 Gy (Min: 1,1 Gy, Max: 4,9 Gy, SD: 1,1 Gy), für die Rückenlage ergab sich ein Wert von 8,1 Gy (Min: 2,9 Gy, Max: 10,9 Gy, SD: 2 Gy).

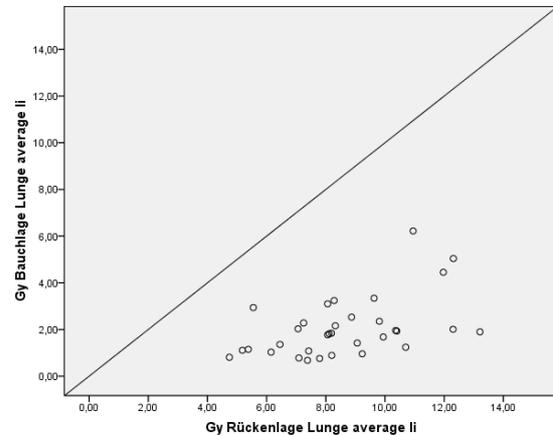


Abbildung 24 - durchschnittliche Dosis Lunge bei RTx der linken Brustdrüse vgl. Rücken- und Bauchlage

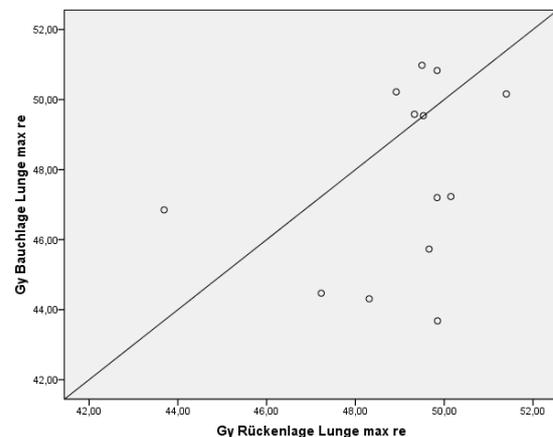


Abbildung 25 - maximale Dosis Lunge bei RTx der rechten Brustdrüse vgl. Rücken- und Bauchlage

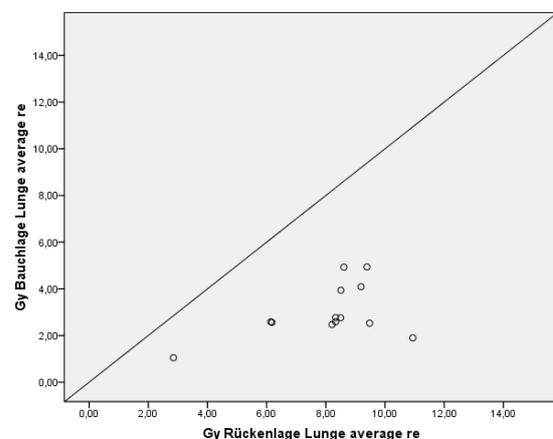


Abbildung 26 - durchschnittliche Dosis Lunge bei RTx der rechten Brustdrüse vgl. Rücken- und Bauchlage

Der Vergleich der beiden Lagen ergab einen signifikanten Unterschied ($p > 0,001$), der in Abb. 26 zu erkennen ist, da die Gewichtung der Werte komplett in Richtung der Rückenlage ausfällt.

4.2.3 Vergleich der Belastung bei rechtsseitigen und linksseitigen Mammæ

Im Vergleich der Bauchlage zwischen rechts- und linksseitigen Mammæ ergab sich hinsichtlich der Maximalbelastung (li. 42,3 Gy, re. 47,8 Gy) ein signifikanter Unterschied ($p = 0,009$), ebenso ergab sich dieser hinsichtlich der Durchschnittsbelastung ($p = 0,021$) (li. 2,1 Gy, re. 3 Gy). Der Vergleich zwischen rechts- und linksseitigen Mammæ in Hinblick auf die Rückenlage ergab für die Maximalbelastung ($p = 0,3$) und für die Durchschnittsbelastung ($p = 0,433$) keinen signifikanten Unterschied, was sich auch in den Graphiken (Abb. 27a-b) erkennen lässt.

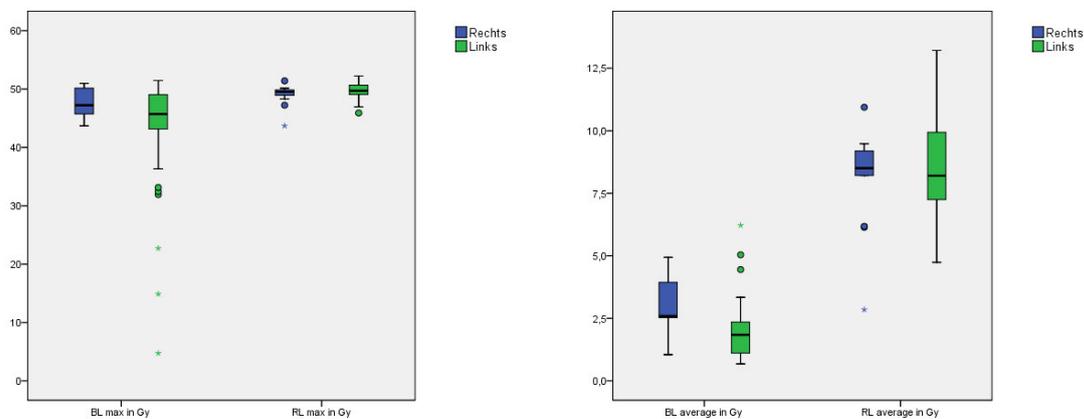


Abbildung 27a-b - Vgl. durchschnittliche und maximale Dosis Lunge bei RTx der rechten bzw. linken Brustdrüse in Rücken- und Bauchlage

4.3 Auswertung CX

4.3.1 Linksseitige Mammæ

Die Auswertung der linksseitigen Mammæ in Hinblick auf die Dosisbelastung des Ramus circumflexus (CX) der A. coronaria sinistra ergab eine durchschnittliche Maximalbelastung von 1,3 Gy (Min: 0,6 Gy, Max: 2,6 Gy, SD: 0,5 Gy) für die Bauchlage und eine durchschnittliche Maximalbelastung von 1,7 Gy (Min: 0,8 Gy, Max: 2,7 Gy, SD: 0,5 Gy) für die Rückenlage. Im Vergleich der beiden Bestrahlungspositionen ergab sich ein

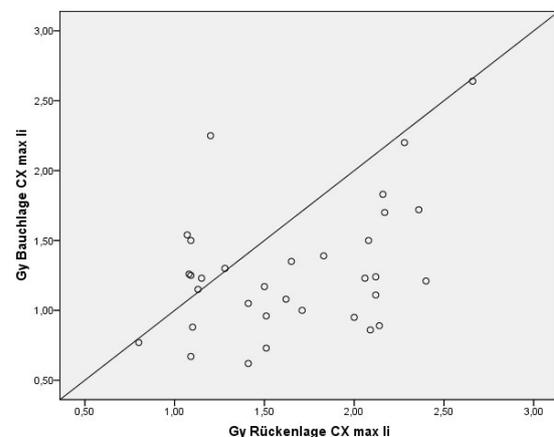


Abbildung 28 - maximale Dosis CX bei RTx der linken Brustdrüse vgl. Rücken- und Bauchlage

signifikanter Unterschied ($p < 0,001$). Dieser ist durch eine Verschiebung der Punktwolke in Richtung der Rückenlage in Abb. 28 illustriert.

Die Auswertung der Durchschnittsbelastung ergab einen Wert von 0,9 Gy (Min: 0,5 Gy, Max: 1,7 Gy, SD: 0,2 Gy) für die Bauchlage und von 1,2 Gy (Min: 0,7 Gy, Max: 1,8 Gy, SD: 0,3 Gy) für die Rückenlage. Der Vergleich von Bauch- und Rückenlage ergab wiederum einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$). Wie auch in Abb. 29 liegt eine Verschiebung der Werte in Richtung der Rückenlage vor.

4.3.2 Rechtsseitige Mammae

Für die Auswertung der CX bei den rechtsseitigen Mammae ergab sich eine durchschnittliche Maximalbelastung von 0,7 Gy (Min: 0,3 Gy, Max: 1 Gy, SD: 0,2 Gy) für die Bauchlage und eine durchschnittliche Maximalbelastung von 0,6 Gy (Min: 0,5 Gy, Max: 0,7 Gy, SD: 0,1 Gy) für die Rückenlage. Im Vergleich von Bauch- und Rückenlage ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,042$). Eine Gewichtung der Werte in Richtung der Bauchlage stellt sich in Abb. 30 dar.

Die durchschnittliche Belastung des Gewebes in der Bauchlage betrug 0,54 Gy (Min: 0,3 Gy, Max: 0,8 Gy, SD: 0,1 Gy), in der Rückenlage 0,48 Gy (Min: 0,3 Gy, Max: 0,6 Gy, SD: 0,1 Gy). Vergleichend ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,05$), welches sich in Abb. 31 illustrieren lässt.

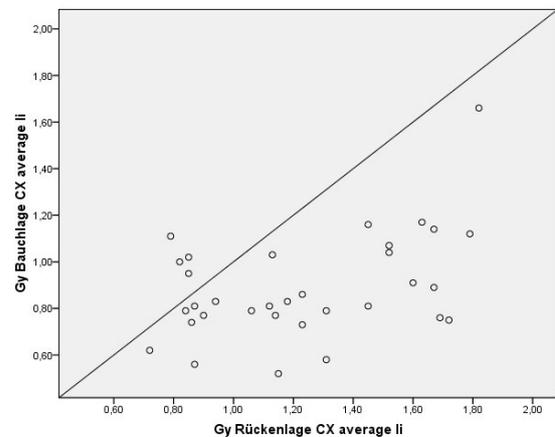


Abbildung 29 - durchschnittliche Dosis CX bei RTx der linken Brustdrüse vgl. Rücken- und Bauchlage

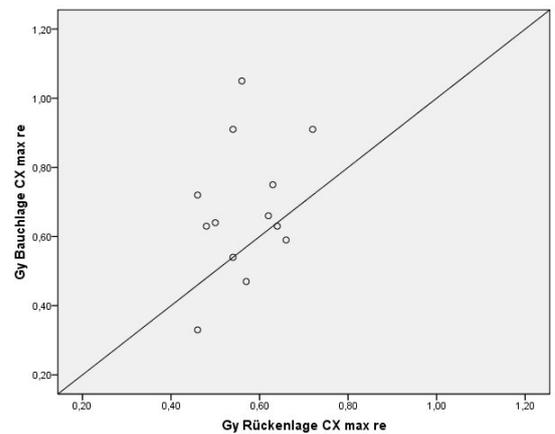


Abbildung 30 - maximale Dosis CX bei RTx der rechten Brustdrüse vgl. Rücken- und Bauchlage

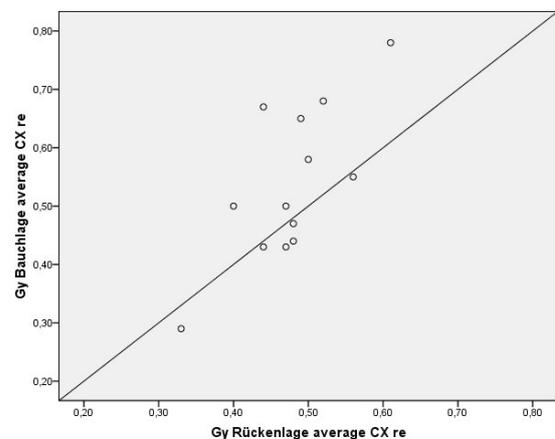


Abbildung 31 - durchschnittliche Dosis CX bei RTx der rechten Brustdrüse vgl. Rücken- und Bauchlage

4.3.3 Vergleich der Belastung bei rechtsseitigen und linksseitigen Mammae

Im Vergleich der Bauchlage von rechts- und linksseitigen Mammae ergab sich ein signifikanter Unterschied sowohl für die Maximalbelastung ($p < 0,001$) (li. 1,3 Gy, re. 0,7 Gy) als auch für die Durchschnittsbelastung ($p < 0,001$) (li. 0,9 Gy, re. 0,54 Gy). Der Vergleich der rechts- und linksseitigen Mammae bezüglich der Rückenlage ergab ebenso einen signifikanten Unterschied für die Maximalbelastung ($p < 0,001$) (li. 1,7 Gy, re. 0,6 Gy) und für die Durchschnittsbelastung ($p < 0,001$) (li. 1,2 Gy, re. 0,48 Gy). In den Abb. 32a und 32b lässt sich feststellen, dass die Werte der linksseitigen Mammae im Sinne der statistischen Auswertung wesentlich höher sind als jene der rechtsseitigen Mammae.

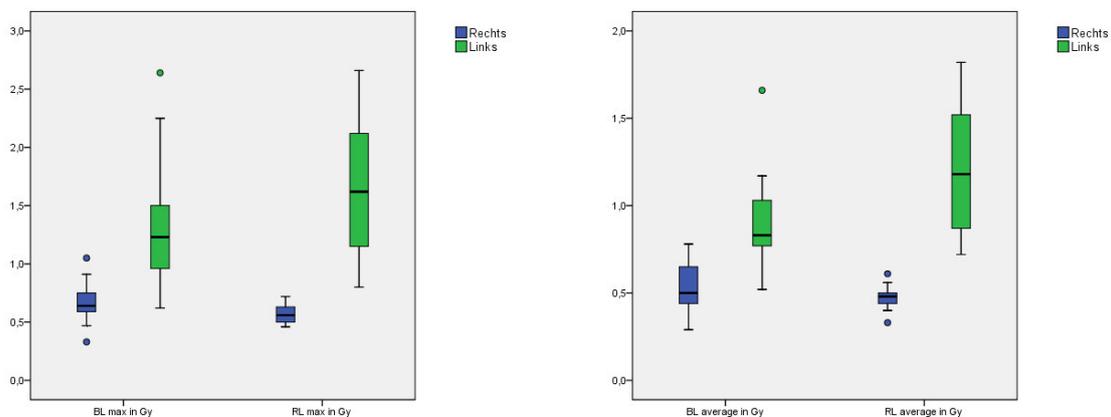


Abbildung 32a-b - Vgl. durchschnittliche und maximale Dosis CX bei RTx der rechten bzw. linken Brustdrüse in Rücken- und Bauchlage

4.4 Auswertung RCA

4.4.1 Linksseitige Mammae

Für die Auswertung der Maximalbelastung der A.coronaria dextra (RCA) ergab sich in der Bauchlage ein durchschnittlicher Wert von 2,5 Gy (Min: 1,4 Gy, Max: 4,1 Gy, SD: 0,7 Gy), in der Rückenlage ein durchschnittlicher Wert von 1,7 Gy (Min: 0,9 Gy, Max: 3,4 Gy, SD: 0,6 Gy). Im Vergleich der beiden Bestrahlungspositionen ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$). In Abb. 33 ist zu erkennen, dass sich die Punktwolke in Richtung der Bauchlage verschiebt.

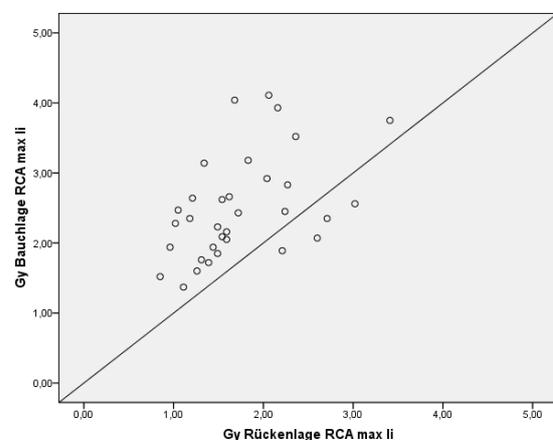


Abbildung 33 - maximale Dosis RCA bei RTx der linken Brustdrüse vgl. Rücken- und Bauchlage

Die durchschnittliche Belastung in Bauchlage lag bei 2 Gy (Min: 1,2 Gy, Max: 3,1 Gy, SD: 0,5 Gy), in Rückenlage bei 1,4 Gy (Min: 0,8 Gy, Max: 2,6 Gy, SD: 0,5 Gy). Auch hier ergab sich im Vergleich von Bauch- und Rückenlage ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$). In Anlehnung an die Maximalbelastung der RCA bei linksseitigen Mammae findet sich hier ebenso eine Verschiebung der Werte in Richtung der Bauchlage (vgl. Abb 34).

4.4.2 Rechtsseitige Mammae

Die durchschnittliche Maximalbelastung der RCA bei rechtsseitigen Mammae betrug 3,5 Gy (Min: 1,8 Gy, Max: 6,5 Gy, SD: 1,5 Gy) in der Bauchlage und 3,3 Gy (Min: 1,6 Gy, Max: 5,6 Gy, SD: 1,2 Gy) in der Rückenlage. Vergleichend war zwischen der Bauch- und der Rückenlage kein signifikanter Unterschied festzustellen ($p = 0,613$). Dieses lässt sich auch in Abb. 35 erkennen, da die Punktwolke relativ gleichmäßig verteilt ist.

Durchschnittlich wurde das Gewebe mit 2,6 Gy (min: 1,4 Gy, Max: 4,1 Gy, SD: 1 Gy) in der Bauchlage und 2,3 Gy (Min: 1,1 Gy, Max: 3,4 Gy, SD: 0,7 Gy) in der Rückenlage belastet. Im Vergleich der beiden Bestrahlungspositionen ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,191$) (vgl. Abb. 36).

4.4.3 Vergleich der Belastung bei rechtsseitigen und linksseitigen Mammae

Im Vergleich der Bauchlage für rechts- und linksseitige Mammae ergab sich für die Maximalbelastung der RCA ($p = 0,035$) (li. 2,5 Gy, re. 3,5 Gy) ein signifikanter Unterschied, der sich jedoch in der Durchschnittsbelastung der RCA ($p = 0,33$) nicht feststellen ließ. Die

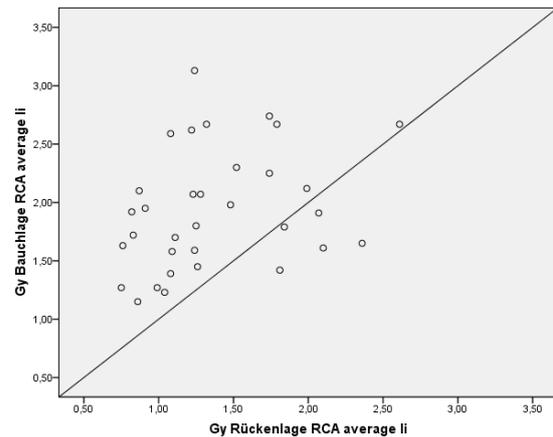


Abbildung 34 - durchschnittliche Dosis RCA bei RTx der linken Brustdrüse vgl. Rücken- und Bauchlage

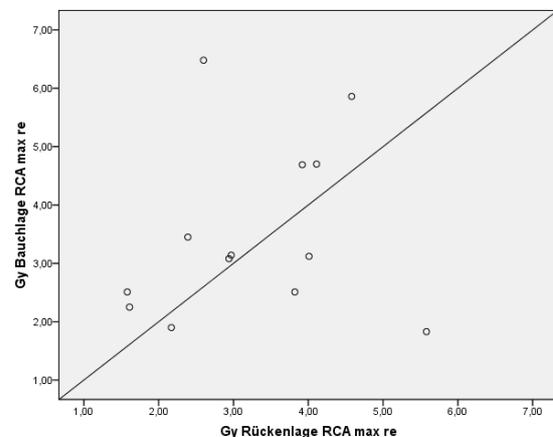


Abbildung 35 - maximale Dosis RCA bei RTx der rechten Brustdrüse vgl. Rücken- und Bauchlage

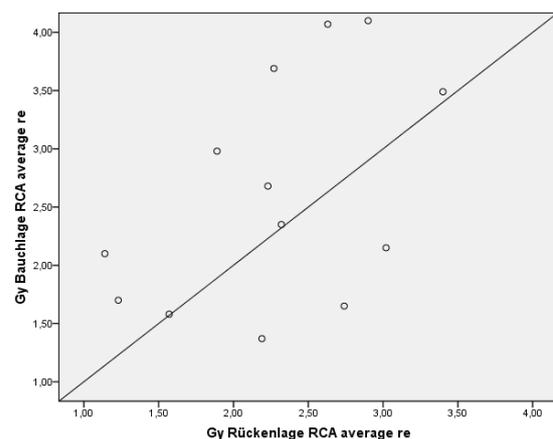


Abbildung 36 - durchschnittliche Dosis RCA bei der RTx der rechten Brustdrüse vgl. Rücken- und Bauchlage

Auswertung der Maximalbelastung ($p=0,001$) (li. 1,7 Gy, re. 3,3 Gy) und der Durchschnittsbelastung ($p<0,001$) (li. 1,4 Gy, re. 2,3 Gy) in der Rückenlage hingegen ergab signifikante Unterschiede. Sowohl für die Maximalbelastung als auch für die Durchschnittsbelastung lassen sich die festgestellten Werte in den Abb. 37a und 37b nachvollziehen.

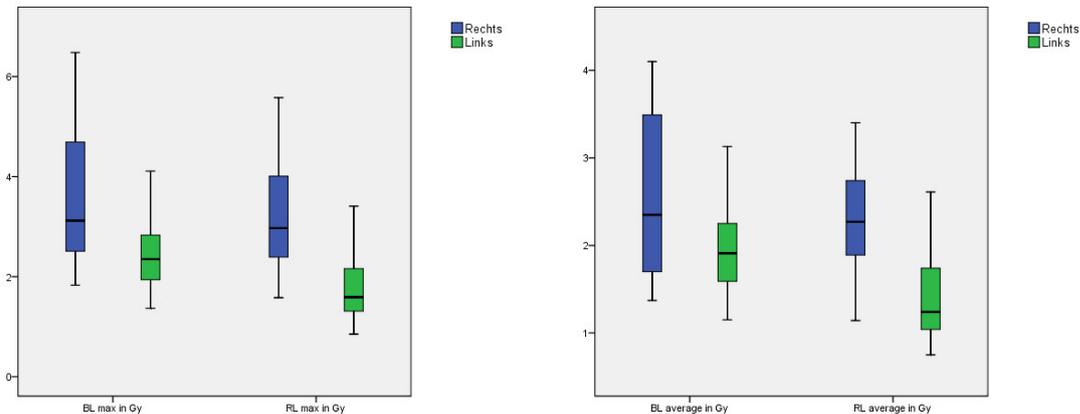


Abbildung 37a-b - Vgl. durchschnittliche und maximale Dosis RCA bei RTx der rechten bzw. linken Brustdrüse in Rücken- und Bauchlage

4.5 Auswertung LAD

4.5.1 Linksseitige Mammae

Für die V20-Werte der LAD ergab sich bei linksseitigen Mammae eine durchschnittliche prozentuale Belastung des Gewebes von 73,6% in der Bauchlage sowie eine prozentuale durchschnittliche Belastung von 50,4% in der Rückenlage. Im Vergleich der beiden Lagen war ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der V20-Belastung festzustellen ($p=0,001$). Dieses Ergebnis spiegelt sich in Abb. 38 im Sinne einer Verschiebung der Punktwolke in Richtung der Bauchlage wieder.

Für die V30-Werte in Bauchlage ergab sich eine durchschnittliche Belastung von 62,2% und eine durchschnittliche Belastung von 42,8% in der Rückenlage. Im Vergleich war

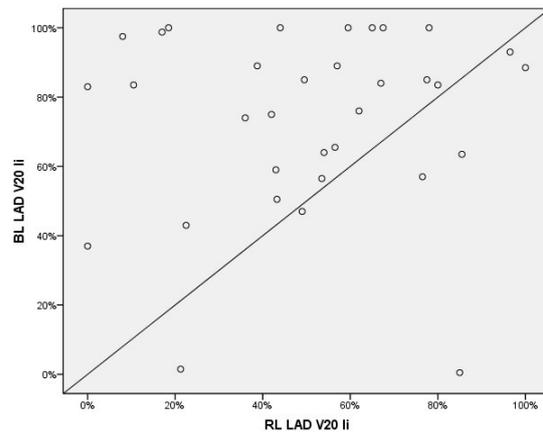


Abbildung 38 - V20 LAD bei RTx der linken Brustdrüse vgl. Rücken- und Bauchlage

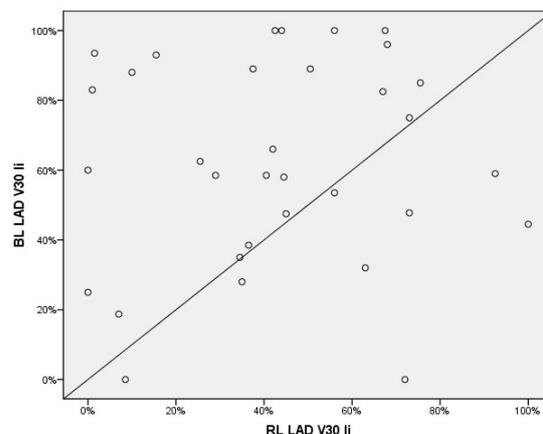


Abbildung 39 - V30 LAD bei RTx der linken Brustdrüse vgl. Rücken- und Bauchlage

der Unterschied der beiden Lagen ebenfalls signifikant (p -Wert=0,005). Die Abb. 39 stellt dieses Ergebnis graphisch mit einer Gewichtung der Werte in Richtung der Bauchlage dar.

Die durchschnittliche Belastung der LAD für 40Gy lag in der Bauchlage bei 46,4%, in der Rückenlage bei 33,2%. Analog zur Auswertung von V20 und V30 ließ sich im Vergleich der V40 ein signifikanter Unterschied finden ($p=0,023$). Wiederum lässt sich in der Abb. 40 die Verschiebung der Punktwolke in Richtung der Bauchlage erkennen.

Für alle drei Gruppen ergab sich eine Spannweite von 0%-100%.

Weiterhin wurden die Maximal- und Durchschnittsbelastung der LAD für die Bauch- und Rückenlage untersucht.

Hierbei ergab sich für die Maximalwerte der LAD in Bauchlage ein durchschnittliche Belastung von 43,9 Gy (Min: 11,3 Gy, Max: 51,4 Gy, SD: 8,8 Gy). In der Rückenlage lag die durchschnittliche Belastung bei 43,2 Gy (Min: 5,22 Gy, Max: 51,7 Gy, SD: 11,7 Gy). Der Unterschied der beiden Bestrahlungspositionen war hinsichtlich der Maximalbelastungen nicht signifikant ($p=0,766$), wie in Abb. 41 aufgrund der relativ symmetrischen Verteilung der Punktwolke zu erkennen ist.

Die durchschnittliche Belastung der LAD lag in der Bauchlage bei 33,5 Gy (Min: 6,3 Gy, Max: 49,6 Gy, SD: 11,2 Gy), während sie in der Rückenlage bei 25,6 Gy (Min: 4,1 Gy, Max: 48,2 Gy, SD: 11,8 Gy) lag. Im Vergleich der beiden Positionen ergab sich ein

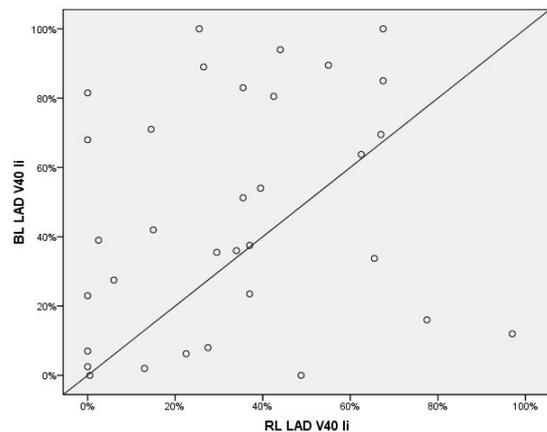


Abbildung 40 - V40 LAD bei der RTx der linken Brustdrüse vgl. Rücken- und Bauchlage

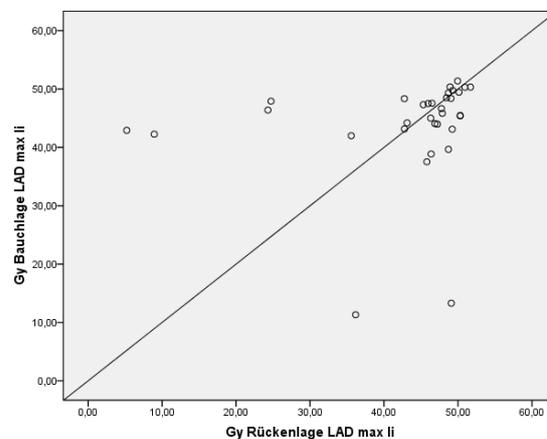


Abbildung 41 - maximale Dosis LAD bei der RTx der linken Brustdrüse vgl. Rücken- und Bauchlage

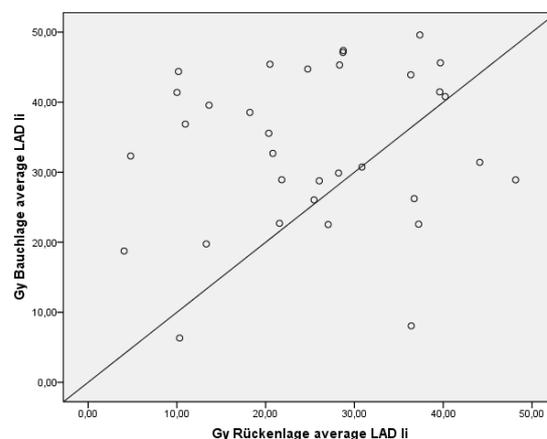


Abbildung 42 - durchschnittliche Dosis LAD bei der RTx der linken Brustdrüse vgl. Rücken- und Bauchlage

signifikanter Unterschied ($p=0,005$). Dies ist in Abb. 42 im Sinne einer Verschiebung der Punktwolke in Richtung der Bauchlage illustriert.

4.5.2 *Rechtsseitige Mammae*

Die Auswertung der V20, V30 und V40 Belastung der rechtsseitigen Mammae ergab für sowohl die Bauch- als auch die Rückenlage eine Belastung von 0%, was wiederum bedeutet, dass sich im Vergleich der beiden Subgruppen kein Unterschied finden lässt ($p=1$). Dementsprechend wurden zu diesen Belastungen keine Graphiken angefertigt.

In Anlehnung an die durchgeführten Untersuchungen an der LAD bei den linksseitigen Mammae sind analog auch bei den rechtsseitigen Mammae die Maximal- und Durchschnittsbelastungen evaluiert worden.

Die Maximalwerte der LAD bei den rechtsseitigen Mammae lagen in der Bauchlage durchschnittlich bei 1,3 Gy (Min: 0,1 Gy, Max: 1,9 Gy, SD: 7 Gy). In der Rückenlage ergab sich eine durchschnittliche Maximalbelastung von 0,9 Gy (Min: 0,62 Gy, Max: 1,2 Gy, SD: 4,6 Gy). Im Vergleich ergab sich eine statistische Signifikanz ($p<0,001$), die in Abb. 43 als Verschiebung der Werte in Richtung der Bauchlage dargestellt ist.

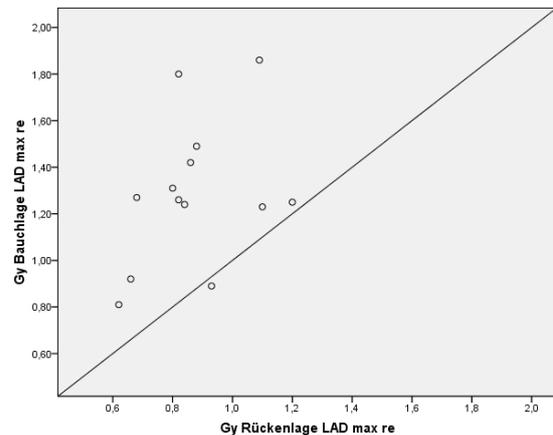


Abbildung 43 - maximale Dosis LAD bei RTx der rechten Brustdrüse vgl. Rücken- und Bauchlage

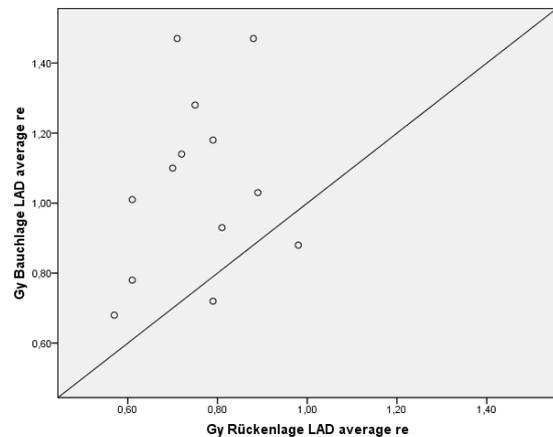


Abbildung 44 - durchschnittliche Dosis LAD bei RTx der rechten Brustdrüse vgl. Rücken- und Bauchlage

Die durchschnittliche Belastung der LAD liegt in der Bauchlage bei 1,1 Gy (Min: 0,7 Gy, Max: 1,5 Gy, SD: 0,3 Gy). Für die Rückenlage ergab sich eine durchschnittliche Belastung von 0,8 Gy (Min: 0,6 Gy, Max: 1 Gy, SD: 0,2 Gy). Im Vergleich ergibt sich auch hier eine statistische Signifikanz ($p=0,001$). Diese ist in Abb. 44 im Sinne einer Verschiebung der Punktwolke in Richtung der Bauchlage illustriert.

4.5.3 *Vergleich der Belastung bei rechtsseitigen und linksseitigen Mammae*

Da der Prozentsatz des Gewebes, welches 20 Gy, 30 Gy bzw. 40 Gy erhalten hat, für die rechtsseitigen Mammae sowohl für die Bauch- als auch für die Rückenlage jeweils 0%

betrug, ergab sich im Vergleich sowohl für die Bauch- als auch für die Rückenlage für alle Positionen (V20, V30, V40) ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen rechts- und linksseitigen Mammae.

Im Vergleich der beiden Lateralitäten hinsichtlich der Bauchlage ergab sich ein signifikanter Unterschied für die Maximalbelastung ($P < 0,001$) (li. 43,9 Gy, re. 1,3 Gy) und für die durchschnittliche Belastung ($p < 0,001$) (li. 33,5 Gy, re. 1,1 Gy). Der Vergleich der rechts- und linksseitigen Mammae in der Rückenlage führte ebenso zu einem signifikanten Unterschied, sowohl bezüglich der Maximalbelastung ($p < 0,001$) (li. 43,2 Gy, re. 0,9 Gy) als auch bezüglich der durchschnittlichen Belastung ($p < 0,001$) (li. 25,6 Gy, re. 0,8 Gy). Sowohl die Maximalbelastung als auch die Durchschnittsbelastung sind als box plots in Abb. 45a und 45b dargestellt und illustrieren, dass die Werte für die linksseitigen Mammae wesentlich höher sind als die Werte der rechtsseitigen Mammae.

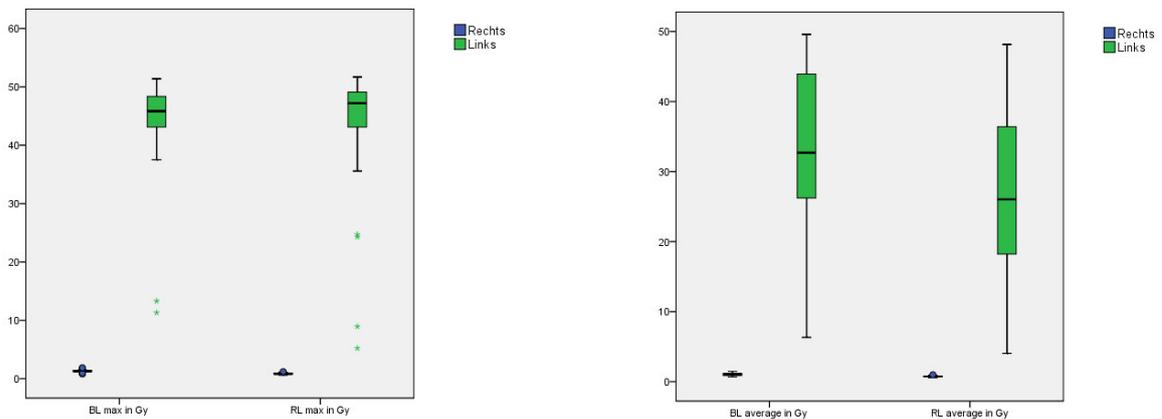


Abbildung 45a-b - Vgl. durchschnittliche und maximale Dosis LAD bei RTx der rechten bzw. linken Brustdrüse in Rücken- bzw. Bauchlage

5 Diskussion

Seit mehreren Jahrzehnten ist die Strahlentherapie ein entscheidender Faktor in der Therapie des Mammakarzinoms, da sie zu einer signifikanten Verbesserung der Tumorkontrolle [3,37,117] sowie nach neueren Erkenntnissen auch zu einer Senkung der Gesamtmortalität [24] führen kann. In der Vergangenheit wurden immer wieder Studien veröffentlicht, in denen von einer erhöhten kardialen Morbidität und Mortalität im Anschluss an eine Bestrahlung des Thoraxes im Rahmen einer Irradiation eines Mammakarzinoms, aber auch im Rahmen von Lymphom- oder Bronchialkarzinombehandlungen berichtet wurde [3,24,28,30,109].

In aktuellen Studien, die sich auf die modernen Therapieverfahren im Sinne einer tangentialen Bestrahlung mit Boost auf der Grundlage einer CT-gesteuerten Planung beziehen, konnte eine signifikante Senkung der kardialen Belastung und der dadurch bedingten Morbidität und Mortalität im Vergleich zu historischen Daten nachgewiesen werden [43,47,110,157]. Trotzdem scheint das Herz dosisabhängig geschädigt zu werden [129], sodass eventuell auch die akkumulierte sehr geringe Dosis einer Bestrahlung beim Mammakarzinom eine gewisse Schädigung des Gewebes hervorrufen kann. Besonders Augenmerk liegt hierbei auf den Koronarien, insbesondere der LAD, da histologische Veränderungen infolge von Irradiation im Sinne einer Fibrose oder Arteriosklerose in mehreren Studien beschrieben worden sind [34,35,151]. In einer Studie von Marks et al. [98] werden die Ejektionsfraktion sowie die Perfusion des Herzmuskels nach einer Bestrahlung im Rahmen einer Mammakarzinomtherapie untersucht. Hierbei wird festgestellt, dass es vor allem um Perfusions- und Motilitätsdefizite im ventralen Anteil, analog zum Strahlenfeld, kommt. Diese beeinträchtigen die Herzfunktion primär nicht, da es sich aber, so wird postuliert, wahrscheinlich um mikrovaskuläre Schäden handelt, werde das Herz mit großer Wahrscheinlichkeit ein wesentlich schlechteres Coping im Falle eines Herzinfarktes aufweisen. Ebenso beschreibt eine Studie von Fuller et al. [43], dass auch mit aktuell benutzten Strahlentherapieschemata höhere Dosen auf die LAD entfallen. Dementsprechend sollte unter der Annahme, dass durch die Fortschritte in der Therapie die Mortalität der Patientinnen mit Mammakarzinom deutlich gesenkt und bisher noch kein Verfahren zur Erkennung von besonders gefährdeten Patientinnen für hohe Herzbelastungen entwickelt werden konnte [53], evaluiert werden, wie die Strahlendosis der umgebenden Organe so weit wie möglich gesenkt werden kann, obwohl neuere Publikationen bereits sehr geringe Belastungen des Herzens und der Koronarien belegen [60] und erst ab einer Dosis von 20 Gy von einer relevanten Herzschädigung

ausgegangen wird [44]. Im Gegensatz dazu wird jedoch z.B. von Hooning et al. eine wesentlich geringere Dosis von 4 Gy als potenziell kardiotoxisch vermutet [61], weshalb eine hinreichende Evaluation von neuen Verfahren erfolgen sollte, um den Patientinnen eine möglichst gute Therapie sowohl zur Tumorkontrolle als auch zur Vermeidung von Spättoxizität bieten zu können. Das Argument der Spättoxizität wird auch in einer Studie von Lind et al. sowie Yu et al. bestätigt, da beide darauf hinweisen, dass es zwar zu einer leichten Reduktion der postradiogen aufgetretenen Ischämie und Motilitätsstörungen kommt, diese jedoch auf keinen Fall als komplett reversibel zu bezeichnen sind [89,165]. Hinzu kommt, dass es durch eine adjuvante Chemotherapie, v.a. bei Verwendung von Anthrazyklinen, zu einer zusätzlichen Kardiotoxizität [139] und Verstärkung der radiogen bedingten Toxizität [18] kommt. Die derzeit häufig angewendeten hormonellen Therapien sowie die Anwendung von Antikörpern wie Herceptin können auf keine vergleichbare Langzeiterfahrung zurückblicken, sodass sie potentiell als kardiotoxisch zu werten sein müssen. Alle genannten adjuvanten Therapien können zur Verlängerung des rezidivfreien Überlebens essentiell notwendig sein [12,117]. Daher sollte mithilfe neuer Therapieverfahren in der Strahlentherapie versucht werden, eine möglichst geringe Herz- und Koronarienbelastung zu erlangen, um die kardiale Toxizität der gesamten Therapie so gering wie möglich zu halten.

Vor diesem Hintergrund beschäftigt sich diese Studie damit, welchen Belastungen die Koronararterien des Herzens während einer Strahlentherapie der Brust einerseits in Bauch-, andererseits in Rückenlage ausgesetzt sind. Zusätzlich werden hier zur Vervollständigung die Werte der Lungen- und Herzbelastung im Vergleich mit anderen Studien aufgeführt.

5.1 Lunge

Die Schonung der Lunge bei der Strahlentherapie des Mammakarzinoms ist nicht nur hinsichtlich der bereits in der Einleitung erwähnten Induktion von Zweitkarzinomen wichtig, sondern zunehmend auch durch die Tatsache, dass immer mehr Frauen rauchen und die Lunge damit ohnehin schon eine gewisse Schädigung erfahren hat. Diese bezieht sich einerseits natürlich auf das Thema Kanzerogenese, andererseits aber auch auf die Entwicklung von COPD und anderen Atemwegserkrankungen. Dementsprechend wichtig ist es für den Langzeitverlauf, auch das Lungengewebe optimal zu schonen.

Die Auswertung der Strahlenbelastung der Lunge ergab für die Bauchlage eine signifikant niedrigere Maximal- und Durchschnittsbelastung sowohl für rechtsseitige (mittlere

Lungenbelastung (Gy) in RL $8,05 \pm 2,01$ vs. BL $3,0 \pm 1,14$, $p < 0,001$) als auch für linksseitige Karzinome (mittlere Lungenbelastung (Gy) RL $8,59 \pm 2,16$ vs. BL $2,05 \pm 1,28$, $p < 0,001$). Wie vermutet kann also davon ausgegangen werden, dass eine Bestrahlung in Bauchlage eine wesentlich geringere Strahlenbelastung der Lunge darstellt und dementsprechend mit großer Wahrscheinlichkeit zu geringeren Spätschäden an der Lunge im Sinne einer Fibrose führt. Dies bestätigt die Auswertung der aktuellen Studien zu diesem Thema. So beschreiben die Studien von Alonso-Basanta et al. [8], Varga et al. [158] (MLD (Gy) RL $7,45 \pm 2,62$, BL $2,02 \pm 1,23$, $p < 0,0001$), Griem et al. [52] und Buijsen et al. [19] (MLD (Gy) RL $4,1 \pm 1,6$, BL $0,9 \pm 0,6$, $p = 0,05$) eine signifikant niedrigere Lungendosis in Bauchlage. Hinsichtlich der Reduktion der Dosis am bestrahlten Lungengewebe ist die Lateralität des Karzinoms zwar in den Ergebnissen dieser Studie scheinbar von Bedeutung, hat aber im klinischen Alltag keine Konsequenz. Dass die Bauchlage bei linksseitigen Karzinomen geringfügig besser abschneidet als bei rechtsseitigen, lässt sich mit der Lage des Herzens im linken Thorax erklären, wodurch ein Großteil der Strahlung, die die rechte Lunge bekommt, auf der linken Seite vom Herz abgefangen wird. Entscheidend für die klinische Praxis ist also vor allem, dass die Rückenlage die Lunge wesentlich weniger zu schonen vermag als die Bauchlage.

5.2 Herz

Über die kardialen Nebenwirkungen der Strahlentherapie wird, wie bereits in der Einleitung des Kapitels geschildert, immer wieder kontrovers diskutiert. Fakt ist jedoch, dass eine Reduktion der Strahlendosis am Herzen nicht schädlich ist und somit der Patientin nur nutzen kann, solange es weiterhin bei einer adäquaten Zielvolumendosis bleibt. Auch hinsichtlich der kardialen Nebenwirkungen sollte in Betracht gezogen werden, dass viele Patientinnen z.B. rauchen oder übergewichtig sind, sodass schon hierdurch ein erhöhtes Risiko für kardiale Erkrankungen besteht. Da auch diese Patientinnen durch die verbesserten Tumortherapien nicht an ihrem Tumor versterben, ist es entsprechend wichtig, dafür zu sorgen, die Langzeitrisiken der Strahlentherapie so gering wie möglich zu halten. Vor diesem Aspekt ist es letztendlich nicht vordergründig, ab welcher Dosis es zu einer kardialen bzw. koronaren Schädigung kommt, sondern, dass die Dosis auf das Herz insgesamt so gering wie möglich gehalten wird.

Die Auswertung der Herzbelastung ergab bei der Bestrahlung von linksseitigen Karzinomen keinen signifikanten Unterschied zwischen Bauch- und Rückenlage (mittlere Herzbelastung (Gy) RL $4,01 \pm 1,78$ vs. BL $4,16 \pm 2,0$, $p = 0,7$). Das erklärt sich am ehesten

durch die Verlagerung des Herzes nach ventral [23]. Zwar kann durch die Lagerung in Bauchlage bewirkt werden, dass die Tangente des Strahlenfeldes weniger tief in den Thorax dringt. Da jedoch das Herz simultan mit nach ventral fällt, büßt es sozusagen den entstandenen Vorteil wieder ein. In der Rückenlage wiederum muss durch die Lateralisierung der Brust eine relativ tiefe Tangente gefahren werden, sodass auch hier ein relativ großer Anteil des Herzens im Strahlenfeld liegen kann. Hinsichtlich der rechtsseitigen Karzinome ergab sich ebenso kein signifikanter Unterschied (mittlere Herzbelastung (Gy) RL $6,56 \pm 4,58$ vs. BL $10,22 \pm 6,96$, $p=0,12$), was sich wahrscheinlich analog zu den linksseitigen Karzinomen erklären lässt.

Bezüglich der Herzbelastung in Bauchlage lassen sich die Ergebnisse dieser Studie in der Literatur durch einige Publikationen bestätigen. Varga et al. [158] beschreibt einen nicht-signifikanten Unterschied zwischen Bauch- und Rückenlagenbestrahlung in Hinblick auf die Herzdosis (MHD (Gy) RL $3,51 \pm 2,33$, BL $3,18 \pm 1,31$, $p=0,413$). Dass es zu keinem signifikanten Unterschied hinsichtlich der Herzbelastung kommt, bestätigt sich auch bei Buijsen et al., Kurtman et al., Alonso-Basanta et al. sowie Griem et al. [8,19,52,85]. Im Gegensatz dazu beschreiben Kirby et al. [77] (MHD(li) (Gy) RL 0,9, BL 0,8, $p=0,1$) und Veldeman et al. [159] eine bessere Schonung des Herzgewebes bei der Bestrahlung in Bauchlage bei den meisten untersuchten Patientinnen.

Trotz der Tatsache, dass sich, wie schon erwähnt, das Herz in der Bauchlage bei einem Großteil der Patientinnen nach ventral verlagert, scheint es also im Vergleich zur Rückenlage zu keiner signifikant erhöhten Strahlenbelastung des Herzens zu kommen, sondern, wenn überhaupt, zu einer geringeren.

5.3 Koronarien

Durch genauere Betrachtung der Dosis auf das Herzgewebe wurde in der Vergangenheit auch den Koronarien größere Aufmerksamkeit zuteil. Hierbei wird postuliert, dass durch die Strahlung Schäden an den Herzkranzgefäßen entstehen [34,35,151]. Diese Schädigung wird in einer Publikation von Lind et al. [89] einerseits als mikrovaskuläre Schädigung beschrieben, welche durch radiogene Schäden der Endothelzellen zu einer Schwellung der Zellen und folglich zu einer Obstruktion des Gefäßlumens führt. Andererseits wird eine makrovaskuläre Schädigung im Sinne einer Arteriosklerose beschrieben. Ebenso wie für alle anderen Risikoorgane gilt auch für die Koronarien, dass die Schädigung sowohl von der applizierten Dosis als auch vom bestrahlten Volumen abhängt. In neueren Studien werden dementsprechend die Effekte von geringer

Strahlendosis auf das kardiovaskuläre System untersucht [90,100], um die Auswirkungen der das Herz betreffenden Dosis auf die Morbidität besser nachvollziehen zu können. Wichtig ist auch hier, ebenso wie beim Herz, dass es durch die Dosis, die zumeist <30 Gy ist, zwar nicht zu einer erhöhten direkten Mortalität kommt [91], eine erhöhte Morbidität aber nicht auszuschließen ist.

5.3.1 LAD

Die LAD ist durch ihre ventrale Lage im Sulcus interventricularis anterior jenes Herzkranzgefäß, welches bei der Bestrahlung des Mammakarzinoms am ehesten durch eine hohe Dosis gefährdet ist. In der Auswertung ergab sich für die LAD bei linksseitigen Karzinomen kein signifikanter Unterschied bezüglich der Maximaldosis (durchschnittliche Maximalbelastung LAD (Gy) RL 43,16±11,37, BL 43,86±8,84, p=0,766), während die durchschnittliche Dosis in Bauchlage signifikant erhöht war (durchschnittliche Belastung LAD (Gy) RL 25,59±11,78, BL 33,46±11,21, p=0,005). Bei den rechtsseitigen Karzinomen waren sowohl die Maximal- als auch die Durchschnittsbelastung der LAD in Bauchlage signifikant erhöht (durchschnittliche Maximalbelastung LAD (Gy) RL 0,9±4,6, BL 1,3±7, p<0,001/durchschnittliche Belastung LAD (Gy) RL 6,56±4,58, BL 10,22±6,96, p=0,001). Bezüglich der rechtsseitigen Karzinome ist dieses Ergebnis zu erwarten gewesen, da das Herz in der Bauchlage nach ventral fällt und dadurch die LAD ein wenig mehr ins Strahlenfeld rotiert. In der Bestrahlung in Rückenlage hingegen ist die LAD relativ weit vom Strahlenfeld entfernt und kann dadurch besser geschont werden.

Da insgesamt die Dosis sowohl der Maximal- als auch der Durchschnittsbelastung bei der Bestrahlung der linksseitigen Karzinome wesentlich höher ist, soll auf die Belastung der LAD in diesem Zusammenhang im Folgenden ausführlicher eingegangen werden.

Mit der vorliegenden Studie vergleichbare Ergebnisse zeigen sich bei Kirby et al. [77] für linksseitige Karzinompatientinnen (LAD_{max(li)} (Gy) RL 49,6, BL 47,6, p=0,01/LAD_{av(li)} (Gy) RL 11,7, BL 8,6, p=0,25), wobei hier im Gegensatz zur präsentierten Studie die Maximaldosis signifikant erhöht ist, während die durchschnittliche Dosis nicht signifikant erhöht ist. Aufgrund der Führung der tangentialen Strahlen wäre zu erwarten, dass die LAD - im Gegensatz zum gesamten Herzen - dem Strahlenfeld noch mehr ausgesetzt ist, wenn die Patientin in Bauchlage liegt. Begründen könnte man dies damit, dass die LAD dann direkt an der Thoraxwand anliegt, zudem noch ein wenig nach ventral rotiert wird und somit sehr dicht ans Strahlenfeld reicht. Da es sich bei den Daten von Kirby et al. um ein ähnlich großes Kollektiv an linksseitigen Karzinomen handelt (n=30), wie in der vorliegenden Studie (n=33), lassen sich die Daten relativ gut vergleichen. Sowohl bei der Lage der Koronargefäße als auch beim Herz insgesamt kann es zu starken Variationen kommen. Würde man ein größeres Kollektiv hinsichtlich dieser Parameter untersuchen, ist

anzunehmen, dass sowohl die Durchschnittsbelastung als auch die Maximalbelastung der LAD für die Bauchlagenbestrahlung signifikant erhöht sind. Diese Annahme bestätigt sich auch im Vergleich der V20, V30 und V40 der LAD in Bauch- und Rückenlage. Für alle drei Kategorien ergaben sich signifikant höhere Anteile an bestrahltem Gewebe in Bauchlage (V20 RL 50,4%, BL 73,6%, $p=0,001$ /V30 RL 42,8%, BL 62,2%, $p=0,005$ /V40 RL 33,2%, BL 46,4%, $p=0,023$). Entsprechend dieser Ergebnisse ist davon auszugehen, dass die LAD nicht nur eine signifikant höhere Dosis erhält, sondern zudem eine höhere Dosis auf größere Abschnitte des Gefäßes.

Bei der Diskussion um die Belastung der LAD ist zudem zu beachten, dass der Großteil der Patienten mit einem Myokardinfarkt einen linksventrikulären Vorderwandinfarkt erleidet [122], wobei es sich zumeist um Verschlüsse der LAD handelt. Wie bereits bei der Ergebnisauswertung des Herzens beschrieben, sind die Koronarien vor allem bei chronischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus oder bei chronischem Nikotinabusus ohnehin schon potentiell beeinträchtigt. Da dieses Koronargefäß primär also bereits als eine Schwachstelle des Koronarapparates zu bezeichnen ist, sollte eine Schonung des Gefäßes und dementsprechende Vermeidung einer radiogenen Schädigung ein wichtiges Ziel in der modernen Strahlentherapieplanung sein.

5.3.2 RCA und CX

Auch die RCA kann, wenn auch in einem geringeren Prozentsatz, an dem Geschehen eines Myokardinfarktes beteiligt sein. Hierbei handelt es sich meist um inferiore oder rechtsventrikuläre Infarkte [46]. Diese treten zwar wesentlich seltener auf als Infarkte der LAD, sind aber trotzdem nicht zu vernachlässigen.

Die Ergebnisse der Auswertung zeigten für linksseitige Karzinome eine signifikant höhere Belastung der RCA bei der Bestrahlung in Bauchlage sowohl im Durchschnitt als auch im Maximum (maximale Dosisbelastung der RCA bei linksseitigen Karzinomen (Gy) RL $1,74 \pm 0,61$ vs. BL $2,5 \pm 0,74$, $p < 0,001$ /durchschnittliche Dosisbelastung der RCA bei linksseitigen Karzinomen (Gy) RL $1,37 \pm 0,49$ vs. BL $1,94 \pm 0,51$, $p < 0,001$).

Bei der Bestrahlung der rechtsseitigen Karzinome ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p(\max)=0,613/p(av)=0,191$) zwischen den beiden Bestrahlungspositionen. Dies erklärt sich wahrscheinlich dadurch, dass die Lage der RCA in beiden Lagen relativ weit vom Strahlenfeld entfernt ist und die Dosisbelastung dementsprechend vor allem durch Streustrahlung zustande kommt.

Schwieriger zu beurteilen ist die Erklärung des Unterschieds in der Dosis für Rücken- und Bauchlage bei der Bestrahlung linksseitiger Karzinome. Es wäre zu überlegen, dass, durch die Verlagerung nach ventral und die zudem erfolgte leichte Rotation des Herzens,

die RCA ebenso wie die LAD weiter in Richtung des Feldes gedreht wird und dadurch einem höheren Maß an Streustrahlung ausgesetzt ist als in Rückenlage. Insgesamt ist jedoch festzustellen, dass auch bei einer signifikant höheren Belastung der RCA in Bauchlage diese Belastung nicht sehr groß ist, da sie nicht einmal 5 Gy überschreitet. Obwohl es für die rechtsseitigen Karzinome keinen Unterschied zwischen der Lagerung in Bauch- bzw. Rückenlage gibt und es sich ebenso v.a. um Streustrahlung handelt, ist anzumerken, dass sowohl die Maximal- als auch die Durchschnittsbelastungen höher sind als für die linksseitigen Karzinome. Dies wiederum kann durch den relativ großen Anteil der RCA auf der rechten Seite des Herzens erklärt werden, bevor sie dann in den Sinus interventricularis posterior zieht.

Analog zur RCA kann auch die CX an Myokardinfarkten beteiligt sein. Hierbei handelt es sich in der Regel um laterale, inferolaterale oder posteriore Infarkte [46]. Insgesamt hat dieses Koronargefäß im Vergleich zur LAD und RCA die niedrigsten Belastungen (siehe Kapitel 4.3.), die analog zur RCA zum überwiegenden Anteil aus Streustrahlung bestehen. In der Auswertung der Belastungen der CX ergab sich bei der Bestrahlung von linksseitigen Karzinomen eine signifikant höhere Belastung in der Rückenlage ($p(\max) < 0,001 / p(av) < 0,001$) als in der Bauchlage. Dieses ist in Hinsicht auf die Lage im Sulcus coronarius v.a. linksseitig gut zu begründen, da es durch die tieferen Tangenten bei der Bestrahlung in Rückenlage zu einem größeren Ausmaß an Streustrahlung am Gefäß kommen kann als in der Bauchlage, wo die CX sehr weit von den Tangenten entfernt liegt.

Da die RCA und die CX aufgrund der sehr geringen Dosen an Streustrahlung in der Literatur allein für die Bestrahlung in Rückenlage untersucht worden sind [154], können diese Ergebnisse relativ schwer verglichen werden. Da es sich hierbei aber um sehr geringe Strahlendosen handelt und diese laut aktueller Studienlage nicht groß genug für eine drohende erhöhte Morbidität sind [91], sollte auf diese beiden Koronargefäße kein besonders großes Augenmerk gelegt werden. Allerdings kann diese Situation bei Patientinnen mit z.B. einer Hypertrophie des Herzens Anlass zur individuellen Evaluation geben, da durch die veränderte Anatomie RCA oder CX mehr ins Strahlenfeld rücken und damit wiederum einer höheren Dosis ausgesetzt sein könnten.

5.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Ziel dieser Planungsstudie war, die Dosisbelastung der Koronarien, der Lunge und des Herzens für rechts- und linksseitige Karzinome in zwei Bestrahlungspositionen – der Rücken- und der Bauchlage – zu vergleichen und herauszufinden, ob eine Patientinnenkohorte identifiziert werden kann, die von der Bauchlagenbestrahlung potentiell mehr profitiert als von der konventionellen Bestrahlung in Rückenlage.

Prinzipiell hat sich ergeben, dass die Lungenschonung, wie durch einige Studien bestätigt [8,19,52,158], unabhängig von der Lateralität des Tumors bei einer Bestrahlung in Bauchlage wesentlich besser ist. Das Gewebe wird nicht nur von wesentlich weniger Strahlung erreicht; zusätzlich wird auch wesentlich weniger Lungengewebe bestrahlt, wie sich in Abb. 8, 10, 12, 14 anschaulich darstellen lässt.

Es konnte auch dargestellt werden, dass das Herz entgegen der Vermutungen durch Chino et al. [23] im Vergleich zur konventionellen Bestrahlung keiner erhöhten Strahlenbelastung ausgesetzt ist, obwohl es tendenziell weiter ventral im Thorax zum Liegen kommt, wenn die Patientin in Bauchlage gelagert ist.

Im Gegensatz zum Herzen bestätigen sich die Vermutungen einer höheren Belastung in Bauchlage hinsichtlich der LAD. Jene wird durch diese Lagerung nicht nur direkt nach ventral verlagert, sondern durch eine leichte Rotation des Herzens weiter ins Strahlenfeld gedreht und erhält somit wesentlich höhere Dosen in der Bauchlage als in der Rückenlage – unabhängig von der Lateralität des Karzinoms. Weiterhin wurden die beiden anderen großen Koronararterien RCA und CX untersucht, deren Strahlendosis v.a. durch Streustrahlung erzeugt wird. Für die RCA scheint bei linksseitigen Karzinomen die Lagerung in Bauchlage eine leicht erhöhte Strahlendosis zu erzeugen, während die CX bei der Bestrahlung von linksseitigen Karzinomen eher in der Rückenlage mehr Streustrahlung erhält. Bei der Bestrahlung von rechtsseitigen Karzinomen hat die Lagerung weder auf die RCA noch auf die CX einen signifikant unterschiedlichen Effekt.

Aufgrund der schwierigen Einzeichnung der Koronargefäße im Planungs-CT bei fehlender Gabe von Kontrastmittel ist der Verlauf der LAD, RCA und CX nur abzuschätzen, sodass es sich bei den hier vorliegenden Werten nicht um Absolutwerte, sondern vielmehr um eine Näherung an die Werte der korrekten Strahlenbelastung handelt. Dennoch sind die hier vorliegenden Ergebnisse aber ein deutlicher Hinweis darauf, dass die LAD jenes Koronargefäß beschreibt, welches aufgrund seiner ventralen Lage am ehesten eine erhöhte Strahlenbelastung ausgleichen muss.

5.5 Zusammenfassende Erörterung

Die in der vorliegenden Studie untersuchten Patientinnen stellen aufgrund ihres Brustvolumens (Vol(av) links 1500,17 ccm, Vol(av) rechts 1803,77 ccm) für die konventionelle Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation eine besondere Herausforderung dar. Dies wird begründet mit einer erhöhten Rate an Inhomogenität im CTV bzw. hot-spots im Bereich der lateralen Hautfalte, welche zu verstärkten Hautreaktionen und einem erhöhten Risiko einer Fibrose führen [102]. Dementsprechend kommt es einerseits durch die Inhomogenität innerhalb des CTVs zu einer schlechteren Tumorkontrolle und einem nicht akzeptablen onkologischen Ergebnis, andererseits führt es zu einem wesentlich schlechteren kosmetischen Ergebnis [51].

In einigen Studien ist inzwischen nachgewiesen worden, dass die Bestrahlung in Bauchlage den Patientinnen mit großem Brustvolumen, v.a. $>1000 \text{ cm}^3$ [19], wesentliche Vorteile bietet. Durch eine geringere Separation der Brüste kommt es zu einer besseren Dosishomogenität [103,159]. So berichtet Merchant et al. über eine Reduktion der Dosisinhomogenität um 15% verglichen mit der Bestrahlung in Rückenlage. Das wiederum resultiert in besseren kosmetischen Ergebnissen, wie die Ergebnisse einer Patientenbefragung von Grann et al. ergeben, in der die durchschnittliche Zufriedenheit bei 9,37 von 10 Punkten lag [50]. Onkologisch entscheidend ist, dass eine höhere Homogenität der Dosis innerhalb des CTVs auch zu einer besseren Tumorkontrolle führt.

Wichtig ist bei der Entwicklung eines neuen Therapieverfahrens natürlich, der Patientin tatsächlich eine Verbesserung bieten zu können. Dementsprechend geht es zum Einen darum, dass die Tumorkontrolle ebenso gut sein muss wie beim konventionellen Verfahren, zum Anderen darf es nicht zu einer höheren Belastung der Risikoorgane bzw. zu einem schlechteren Gesamtergebnis kommen.

Hinsichtlich der Bestrahlung in der Bauchlagenposition besteht nach wie vor eine gewisse Skepsis gegenüber dieser Methode aufgrund der fraglichen Reproduzierbarkeit, der Toleranz durch die Patientinnen, des etwaigen zeitlichen Aufwandes [159] sowie der fraglichen Mehrbelastung des Herzens und vor allem der LAD. Die Schonung des Lungengewebes durch die Bauchlagenbestrahlung hingegen dürfte inzwischen als akzeptiert gelten.

Obwohl das Herz durch die Lagerung auf dem Bauch nach ventral verlagert wird, wird in den meisten Studien von keiner erhöhten Strahlendosis am Herzen berichtet [8,19,52,85], allenfalls kommt es in einigen Studien zu einer Dosisreduktion [77,159]. Im Gegensatz dazu ist die Strahlendosis für die LAD in der Bauchlagenposition für beide

Tumoralateralitäten signifikant erhöht, was wenigstens für linksseitige Karzinome auch in einer Studie von Kirby [77] bestätigt wird. Zu erwähnen wäre auch, dass es sich zwar bei den rechtsseitigen Karzinomen um eine signifikant höhere Belastung der LAD in Bauchlage handelt, dass diese höhere Belastung aber trotzdem unter 1,5 Gy ist und dementsprechend klinisch eher wenig relevant sein dürfte. Eine signifikant höhere Belastung in Bauchlage findet sich auch für die RCA bei der Bestrahlung von linksseitigen Karzinomen, was allerdings als eher nebensächlich zu werten sein dürfte, da es sich lediglich um sehr geringe Dosen an Streustrahlung handelt. Die CX hingegen hat eine signifikante Erhöhung der Strahlendosis bei der Bestrahlung von linksseitigen Karzinomen in Rückenlage. Dieses dürfte aber analog zur RCA aufgrund sehr geringer Gesamtdosen unter 5 Gy klinisch keine große Relevanz besitzen.

Entsprechend der geschilderten Ergebnisse ergibt sich, wie auch bei Buijsen et al. beschrieben [19], kein Vorteil hinsichtlich der kardialen Belastung. Da die kardiale Belastung aber auch nicht negativ beeinflusst wird, kann dieser Aspekt nicht dafür genutzt werden, die Bestrahlung in Bauchlage als zu risikoreich hinsichtlich der Toxizität zu bewerten. Zu betrachten wäre in diesem Falle eher die Belastung der LAD, welche aufgrund ihrer Bedeutung auch in der Kardiologie als limitierendes Organ bezeichnet werden kann. So sollte bei der Auswahl des Strahlentherapieverfahrens sicherlich nicht vergessen werden, auch die kardiologischen Vorerkrankungen, ggf. auch mit genauer Anamnese bezüglich des betroffenen Gefäßes, genau zu eruieren und dadurch eine individualisierte Entscheidung des Therapiekonzeptes herbeizuführen. Auf diese Weise kann evaluiert werden, ob eine zusätzliche Belastung v.a. der LAD für eine Patientin mit bestimmten Vorerkrankungen tolerabel ist oder nicht. Zudem sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass es sich bei einer Großzahl der Patientinnen um verhältnismäßig junge Menschen handelt, die mit großer Wahrscheinlichkeit noch ein Leben von 20-30 Jahren vor sich haben, da das Mammakarzinom in den meisten Fällen eine sehr gute Prognose hat. Durch diese Entwicklung steht die Strahlentherapie vor der schwierigen Aufgabe nicht nur optimale Tumorthherapie, sondern auch optimale Vermeidung von Spättoxizität zu verwirklichen. Hier wiederum ist ein sicherlich nicht in den Hintergrund zu stellender Aspekt die wesentlich geringere Lungenbelastung bei der Bauchlagenbestrahlung. Da viele der Patientinnen rauchen und die Anzahl der rauchenden Frauen immer weiter steigt, ist in Erwägung zu ziehen, jene Patientinnen, die einen anamnestisch hohen Nikotinabusus haben, in Bauchlage zu bestrahlen, da das Risiko der Induktion eines Bronchialkarzinoms nach einer Strahlentherapie bei Raucherinnen in der Literatur mit einem odds ratio, bis zu 37,6 [74] beschrieben ist, während es sich bei Nichtraucherinnen in einem Bereich von 1,5-2,8 [69,126] bewegt. Der odds ratio beschreibt hierbei das Quotenverhältnis von Patientinnen mit und ohne

Nikotinabusus, die nach einer Bestrahlung bei Mammakarzinom an einem Bronchialkarzinom erkranken. Dies lässt den Schluss zu, dass Patientinnen mit Nikotinabusus ein wesentlich erhöhtes Risiko haben, nach einer Bestrahlung an einem Bronchialkarzinom zu erkranken. Dementsprechend wäre es bei rauchenden Patientinnen sinnvoll, das bestrahlte Lungenvolumen und die Dosis im Gewebe möglichst gering zu halten. Natürlich wäre es bei diesen Patientinnen ebenso sinnvoll, auch die LAD so gut wie möglich vor einer hohen Strahlenbelastung zu schützen, da aufgrund des Nikotinabusus auch das Risiko für kardiale Erkrankungen, insbesondere für einen Herzinfarkt, steigt. Allerdings entsteht hierbei die Frage, ob die signifikant erhöhte Dosis am Herzen eine klinisch signifikante Problematik darstellt. In Taylor et al. [154] wird postuliert, dass die Irradiation der distalen Anteile der LAD einen weniger dramatischen Effekt hinsichtlich der Spätfolge im Sinne eines Myokardinfarkts hat als die Bestrahlung des proximalen Anteils der LAD. Da der proximale Anteil aufgrund seines Ursprungs an der Aorta und die damit verbundene feste Position aber wesentlich geschützter gegen Strahlung ist als der distale Anteil, welcher sich mitsamt dem ventralen Anteil des Herzens nach ventral verlagern kann, ist es sicherlich zur Diskussion zu stellen, ob und inwieweit die Mehrbelastung der LAD einen Nachteil für die Patientin bewirkt und ob dieser Nachteil die Vorteile durch die bessere Lungenschonung auflösen kann. Ebenso wie für den Nikotinabusus kann diese Risikoevaluation für Patientinnen mit chronischen Lungenerkrankungen sowie jene mit chronischen Herzerkrankungen geführt werden und entsprechend nach einer Risikostratifizierung erwogen werden, welche Therapie die wenigsten Nebenwirkungen erzeugt und das beste Profil bezüglich der Spättoxizitäten ergibt.

Nicht unerheblich zeigen sich in der Diskussion um eine gute Tumorkontrolle die Anmerkungen zweier Studien hinsichtlich der Lage des Tumors bzw. des Tumorbettes [7,50], da eine sehr laterale oder Thoraxwand-nahe Lage des Tumors die komplette Erfassung durch die Tangentialen in der Bauchlage stark erschwert oder gar unmöglich macht. Dadurch kann eine adäquate Tumorkontrolle nicht erreicht werden, sodass diese Lagerungsmethode jenen Patientinnen nicht angeboten werden kann.

Zusätzlich zum Risikoprofil hinsichtlich der Bestrahlungsform sind natürlich auch die Möglichkeiten der Patientin zu beachten. So wird unter anderem von Stegman et al. [149] berichtet, dass die Lagerung in Bauchlage v.a. für adipöse oder morbid Patientinnen schwierig sein kann, während diese Lagerung bei Patientinnen mit Schulterproblemen, Kontrakturen oder muskuloskelettalen Problemen eventuell einfacher ist. Demgegenüber steht die Publikation von Varga et al. [158], in welcher die Lagerung von adipösen Patientinnen in Rückenlage als weniger praktikabel beschrieben wird als die Lagerung in

Bauchlage. De facto ist der Punkt der Lagerung wahrscheinlich sehr individuell unterschiedlich, sodass man, falls verschiedene Arten der Lagerung in Betracht genommen werden, die Möglichkeiten der Patientin nicht außer Acht lassen und ggf. vor einer definitiven Bestrahlungsplanung ausprobieren sollte, welche Lagerungsmöglichkeiten für die Patientin am besten geeignet sind.

Ein weiterer Punkt, der immer wieder kontrovers diskutiert wird, ist die Reproduzierbarkeit der Bauchlage. Mahe et al. und Merchant et al. berichten von einer verlängerten Zeitspanne, um die Patientin korrekt zu lagern sowie Schwierigkeiten hierbei, besonders bei älteren und adipösen Patientinnen [96,103]. McKinnon et al. beschreibt diese Problematik hingegen nicht [102]. Aufgrund der Tatsache, dass in den genannten Studien vor allem Frauen mit großem Brustvolumen ausgewählt worden sind, ist allerdings fraglich, inwieweit das Problem der schwierigen Lagerung und der auch bei Mitchell et al. genannten [105], täglichen Variabilität der Lage an der Lagerung selbst liegt. So ist zu vermuten, dass es durch die großen Brustvolumina wahrscheinlich auch in der Rückenlage zu einer gewissen täglichen Variabilität gekommen wäre, sodass dieser Faktor eher weniger der Bestrahlungsposition als viel eher der Konstitution der Patientin anzulasten ist. Da bei besserer Lagerung automatisch auch die Reproduzierbarkeit der Methode besser ist, sollte, wie oben schon beschrieben, darauf geachtet werden, die Patientin nach ihren individuellen Möglichkeiten zu lagern, um das bestmögliche Ergebnis erzielen zu können. Zusätzlich ist hinsichtlich der Reproduzierbarkeit nicht zu vergessen, dass die Lagerung durch die MTRAs erfolgt, sodass die steigende Erfahrung mit einer Methode auch zu einer besseren Reproduzierbarkeit führt [158]. Dies trifft aber sicherlich sowohl für die Lagerung in Bauchlage als auch für die Lagerung in Rückenlage zu, sodass davon auszugehen ist, dass Zentren, in denen die Bauchlage oft praktiziert wird, eine adäquate Reproduzierbarkeit aufweisen können.

Trotz der Tatsache, dass für die Bauchlagenbestrahlung aktuell in fast allen Studien ausschließlich Patientinnen ohne den Bedarf einer axillären Bestrahlung ausgewählt worden sind, sollte die Bestrahlung der Lymphknoten nicht komplett außer Acht gelassen werden.

Bei einer konventionellen Bestrahlung im Rahmen einer Mammakarzinomtherapie werden die Lymphknoten der Level I und II durch die Tangenten mit erfasst. Dies geschieht allerdings laut Buchholz et al. auch nicht in allen Fällen adäquat [17]. Diese Feststellung wird bei Krasin et al. [80] unterstützt, in dessen Studie 24 von 25 Patientinnen keine therapeutische Dosis, sondern eine Dosis unter 40 Gy auf die Lymphknoten des Level I erhielten. Bei Reznik et al. [123] wird weiterhin beschrieben, dass die Lymphknoten des Level I durchschnittlich 66%, die Lymphknoten des Level II 44% und die Lymphknoten

des Level III 31% der Gesamtdosis erhielten. Alonso-Basanta et al. haben vergleichend auch die Bauchlagenbestrahlung hinsichtlich der Abdeckung der Lymphknoten Level I-III untersucht und sind zu dem Ergebnis gekommen, dass in allen drei Lymphknoten-Abschnitten die Dosis um durchschnittlich 50% niedriger lag als in der konventionellen Lagerung auf dem Rücken [8]. Dementsprechend wird in der Arbeit in Frage gestellt, ob man sich durch die Bauchlagenbestrahlung und deren geringere Abdeckung der Lymphknoten der Level I-III eventuell einen Nachteil einhandelt und es über lange Sicht zu einer höheren Rate an nodulären Rezidiven kommt. Obwohl Stegman et al. [149] postuliert, dass trotz eines etwas kleineren bestrahlten Volumens ähnliche Rezidivraten zu erkennen sind wie bei der herkömmlichen Therapie in Rückenlage, müsste diese Frage an einem wesentlich größeren Kollektiv geprüft werden. Entsprechend dieser Feststellung sollte bei Patientinnen mit großen Tumoren und daher größerem Risiko einer bereits erfolgten nodulären Dissemination eine sehr strenge Überprüfung der Indikation zur Bestrahlung in Bauchlage erfolgen. Demzufolge wäre die Bestrahlung in Bauchlage vor allem Patientinnen mit DCIS oder Tumoren in einem frühen Stadium (T1) zu empfehlen, während Patientinnen mit einem höheren Risiko der Mikroinvasion in regionäre Lymphknoten (Tumorstadien T2-T3) ebenso wie Patientinnen mit positivem Lymphknotenbefall konventionell in Rückenlage bestrahlt werden sollten.

Zuletzt soll hier ein kurzer Einblick in die v.a. kardialen Risiken der weiteren adjuvanten Therapie gewährt werden. Aufgrund der in Studien beschriebenen chronischen Schädigung der Kardiomyozyten durch Anthrazykline, welche in letzter Konsequenz zu einer chronischen Herzinsuffizienz führen kann [15,152], sollte beachtet werden, ob die Patientinnen zusätzlich zur Strahlentherapie eine simultane bzw. vorhergehende Chemotherapie erhalten. Laut Swain et al. [152] kommt es vor allem bei Patientinnen mit bereits bestehender KHK, bekanntem Hypertonus oder Alter über 70 Jahre zu einer verstärkten Anthrazyklin-Toxizität. Da diese Risikofaktoren auf einen nicht unerheblichen Anteil der bestrahlten Patientinnen zutreffen, sollte dementsprechend in Erwägung gezogen werden, bei diesen Patientinnen besonders auf eine Herzschonung zu achten. Ähnliches ergibt sich für den Rezeptorblocker Herceptin, welcher scheinbar ebenso zu einer Schädigung der Kardiomyozyten führen kann [163]. Laut Bird et al. [15] ist hinsichtlich Herceptin v.a. zu beachten, dass die kardialen Risikopatientinnen in vielen Studien ausgeschlossen sind, sodass das reale Risiko von Herceptin relativ schwer abzuschätzen ist. Dementsprechend sollte bis zum Beweis des Gegenteils von einer potentiellen Kardiotoxizität ausgegangen werden und ebenso versucht werden, das Konzept einer optimalen Herzschonung in der Strahlentherapie zu verfolgen.

Zusammenfassend ist die Bestrahlung in Bauchlage entsprechend der hier aufgeführten Punkte vor allem Patientinnen zu empfehlen, die folgende Parameter erfüllen:

- Tumorstadium DCIS oder T1, N0
- Tumorsitz weder weit lateral noch nahe der Thoraxwand
- Brustvolumen $>1000 \text{ cm}^3$
- konstitutionell fähig, in Bauchlage gelagert zu werden
- keine bekannte kardiale Komorbidität, insbesondere Vorderwandinfarkte oder Stents in der LAD
- keine simultane oder vorhergehende ChTx mit Anthrazyklinen, v.a. bei gleichzeitig bestehender kardialer Komorbidität
- chronische Lungenerkrankung/chronischer Nikotinabusus

Sollte sich im Planungs-CT herausstellen, dass die jeweilige Patientin einer inakzeptabel hohen kardialen Belastung ausgesetzt ist oder keine adäquate Tumorkontrolle möglich ist, ist eine Umstellung des Procederes sicherlich im Sinne der Patientin.

5.6 Ausblick

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, gibt es neben der Bauchlagenbestrahlung auch noch weitere Bestrebungen einer Fortentwicklung der modernen Strahlentherapie beim Mammakarzinom, welche hier noch einmal genauer beschrieben und evaluiert werden sollen.

Einige Studien beziehen sich in ihrer Auslegung darauf, dass die Atemexkursion des Thoraxes zu unbefriedigender Reproduzierbarkeit der auf dem Planungs-CT beruhenden Bestrahlungsplanung führt. Da das Planungs-CT nur eine Momentaufnahme darstellt, kann das Zielvolumen um einige mm zur Realität verschoben sein [78,79,111]. Dadurch kann es nicht nur zu einer schlechteren Dosierung innerhalb des PTVs kommen, sondern zudem zu einer höheren Dosis an den Risikoorganen wie z.B. Lunge und Herz. In den primären Studien konnten Pedersen und Korreman et al. [79,111] zeigen, dass durch zwei Methoden – „inspiration gating“ und „deep-inspiration breath hold“ – die Dosiserhaltung

ebenso wie die Homogenität innerhalb des Zielvolumens sehr gut zu erreichen waren. In der Folgestudie [78] wurden wiederum die Wahrscheinlichkeiten hinsichtlich der Komplikationen an Normalgewebe ausgewertet. Hierbei ergaben sich zwischen den beiden erwähnten Methoden keine signifikanten Unterschiede. Im Vergleich zu jenen Patientinnen, die während der Planung und der Bestrahlung frei atmen konnten, ergab sich allerdings ein signifikanter Unterschied, da sich das Risiko einer Pneumonitis um 85%, das Risiko für kardiale Mortalität um 95% reduzierte. Interessant ist hierbei vor allem, dass sich bereits die gesamtcardiale Dosis stark reduziert, die Dosis im ventralen Anteil des Herzens - und dementsprechend v.a. die Dosis für die LAD - jedoch noch wesentlich stärker verringerte. Remouchamps et al. [121] benutzte für den Aufbau einer ähnlichen Studie das Prinzip des „breath hold“ mithilfe einer aktiven Atemkontrolle. Hierbei wurde der Patient durch die Atemkontrolle bei einem inspiratorischen Volumen von 75% der Lungenkapazität durch den Apparat blockiert, sodass eine kurze Phase der Atmungsunterbrechung entstand. Während dieser Phase wurde das Planungs-CT erstellt, analog dazu wurden dann auch die Bestrahlungen durchgeführt. Hinsichtlich dieser genannten Methoden ist sicherlich zu bemerken, dass durch eine Bestrahlung in Inspiration sehr viel v.a. Lungengewebe aus dem direkten Strahlenfeld genommen wird, sodass hierdurch die beschriebene Lungenschonung unterstützt wird. Ebenso gilt dies für die Herzschonung, da das Herz sich während der Inspiration nicht komplett mit nach ventral verlagert und somit auch weiter vom CTV entfernt liegen müsste. Allerdings ist fraglich, ob die Methode des „breath hold“ von allen Patientinnen verfolgt werden kann und inwieweit zusätzliche Apparate toleriert werden. Dementsprechend ist dies eine Möglichkeit für einige, sicherlich aber nicht für alle Patientinnen.

Weiterhin beschrieb Vicini et al. [161] die Möglichkeit, die bisher für die Brachytherapie genutzte partielle Bestrahlung der Brust im Sinne einer 3D-conformalen externen Strahlentherapie zu wandeln. Da es für diese Methode allerdings v.a. im Rahmen der Brachytherapie Erfahrungen und dementsprechende Therapiekonzepte gibt, stellen sich für diese Methode noch einige Problematiken. So bestehen die Fragen nach der Effizienz, der Beurteilung der Dosisverteilung, der Reproduzierbarkeit sowie nach einer verstärkten Bestrahlung von umliegenden Gewebe. Zudem gibt es bisher nur Vorschläge zur Dosierung und Fraktionierung, in der vorliegenden Studie von Vicini et al. werden 38,5 Gy in 10 Fraktionen vorgeschlagen, was auch in anderen Publikationen beschrieben ist [29]. Hinsichtlich der Bestrahlung von umliegenden Geweben wird in der Studie von Vicini et al. die Notwendigkeit eines 10mm Saumes zusätzlich zum CTV beschrieben, um eine ideale Dosisabdeckung des restlichen Drüsenkörpers zu erlangen. Die Autoren weisen aber darauf hin, dass unklar ist, inwieweit dieser Saum einerseits für alle Patientinnen notwendig ist und dadurch eventuell unnötig viel umliegendes Gewebe zu hoch belastet

wird, andererseits wird aber auch beschrieben, dass es trotz dieses Saumes eventuell bei einigen Patientinnen des Kollektivs zu einer Unterdosierung kommt [161]. Durch die eingeschränkte Möglichkeit der Beurteilung hinsichtlich der genauen Dosisverteilung im Tumorbett und der zusätzlichen Belastung der umliegenden Gewebe mit eventuell höherer Toxizität, ist diese Methode sicherlich noch keine adäquate und ausgereifte Alternative zur aktuell angewandten CT-gesteuerten Strahlentherapie am Linearbeschleuniger.

Eine weitere neue Entwicklung ist die Methode der IMRT, welche bei einigen Diagnosen in der Strahlentherapie bereits in der Routine genutzt wird, in der Strahlentherapie des Mammakarzinoms allerdings eher zu den neueren Methoden zu zählen ist. Eine der größten Problematiken hinsichtlich der Einführung dieser Methode ist vor allem die seit langem und sehr dezidiert bestehende Studienlage zur konformalen Strahlentherapie der Brust [83], welche sehr zufriedenstellende Ergebnisse hinsichtlich der Tumorkontrolle beschreibt. Aufgrund der anatomischen Form der Brust scheint die IMRT besonders gut für die Strahlentherapie bei Mammakarzinomen geeignet zu sein, da sie sich an die Form der Brust anpassen kann, was mit den sonst üblichen Tangenten eher schwierig zu erreichen ist [146]. Durch die Anpassung an die anatomische Form der Brust wird eine bessere Homogenität im CTV erreicht [11,83]. Allerdings berichtet Song et al. [146] bei einer Reduktion der „hot spots“ – Punkte einer regionalen Überdosierung – über eine Vergrößerung der „cold spots“ – Punkte einer regionalen Unterdosierung – innerhalb des CTVs durch die Atembewegung unabhängig vom Brustvolumen. Dementsprechend ist zu erwarten, dass es aufgrund von weniger Überdosierungen zu weniger Spätkomplikationen kommt, was allerdings zugunsten einer schlechteren Tumorkontrolle durch Punkte der Unterdosierung in Kauf genommen wird. Positiv zu werten ist die Möglichkeit des Verfahrens, die Dosis am Herzen zu senken, ohne dabei eine Senkung der Dosisdeckung des CTVs in Kauf zu nehmen. Als problematisch beschreibt jedoch Hurkmans et al. [64], dass es häufig nicht möglich ist, durch die IMRT gleichzeitig eine gute Dosishomogenität im PTV und eine optimale Schonung der umliegenden Gewebe zu erreichen. Dies wird von Beckham et al. [11] weiter ausgeführt, indem beschrieben wird, dass die direkt anliegenden Gewebe eine zusätzliche Dosis von insgesamt ca. 2 Gy, die kontralaterale Brust sogar zwischen 2,9-4,3 Gy erhält. In diesem Zusammenhang entsteht die Frage nach einer Induktion von Zweittumoren [55], die vor allem bei der Bestrahlung von jüngeren Patientinnen, deren Lebensspanne nach der Therapie so weit reicht, dass sie einen Zweittumor potentiell erleben würden. Des Weiteren betrachten einige Studien den höheren Zeitaufwand hinsichtlich der komplexeren Planung, aber auch der längeren Bestrahlungszeit als problematisch [64,146]. Song et al. [146] erwähnt zudem die wesentlich erhöhten Kosten durch die speziell benötigte Software. Sicherlich wäre hier

auch hinzuzufügen, dass durch eine längere Bestrahlungszeit und eine dementsprechend geringe Zahl an täglich zu bestrahlenden Patientinnen die Kosten zusätzlich steigen müssten. Entsprechend kann die IMRT sicherlich als eine für eine Vielzahl Patientinnen sehr gute Methode gewertet werden, die allerdings auch, ebenso wie sämtliche anderen Bestrahlungsverfahren, stark davon abhängt, ob die jeweilige Patientinnenanatomie für das jeweilige Verfahren geeignet ist.

Eine Weiterentwicklung der IMRT und der partiellen Brustbestrahlung wird von Rusthoven et al. [128] beschrieben. Hierbei handelt es sich um eine Partialbrustbestrahlung mittels IMRT, welche besonders bei einer schwierigen Anatomie, einer Operation im Sinne einer großen Lumpektomie sowie bei kleiner Brust vom Autor empfohlen wird. Die Lungen- und Herzschonung kann durch diese Methode, analog zur bereits beschriebenen Partialbrustbestrahlung, durch das kleinere Feld sehr gut verfolgt werden. Allerdings stellt sich auch hier die Frage, ob die beschriebene Schonung der Normalbrust eventuell eine schlechtere Tumorkontrolle bedingt.

Abschließend kann also festgestellt werden, dass es kein Strahlentherapieverfahren gibt, welches für alle Patientinnen optimal geeignet ist. Dementsprechend sollten die bestehenden und auch neu entwickelten Verfahren weiterhin verfeinert werden, sodass man den zukünftigen Patientinnen anhand bestimmter Aspekte wie Anatomie, ergänzender adjuvanter Therapie oder Risikofaktoren eine entsprechend für sie geeignete Therapie anbieten kann.

6 Abkürzungsverzeichnis

(in der Reihenfolge des Vorkommens im Text)

BRCA1/2	Gen Breast Cancer 1/2
DCIS/LCIS	duktales carcinoma in situ/lobuläres carcinoma in situ
VNPI	Van-Nuys-prognostic index
M.pm	musculus pectoralis minor
Her2neu	human epidermal growth factor receptor
EGF-Rezeptor	epidermal growth factor receptor
LK	Lymphknoten
uPA	Urokinase
R1-Resektion	Resektion mit mikroskopischem Tumor bis an den Schnitttrand
FAC, FEC, CMF	Chemotherapieschemata bei Mammakarzinom (siehe Text)
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormone
MV	Megavolt
Gy	Gray = Einheit absorbiertes Strahlendosis ionisierender Strahlung
kV	Kilovolt
NF-κB	nuclear-factor of kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells
IMRT	intensity modulated radiotherapy
BART	breathing adapted radiotherapy
MLC	multi-leaf Kollimator
IORT	intraoperative Strahlentherapie
Max.	Maximum
Min.	Minimum
SD	Standardabweichung
BL	Bauchlage
RL	Rückenlage
CTV	Zielvolumen
RCA/LCA	right coronary artery/left coronary artery
LAD	left anterior descending
(L)CX	(linker) Ramus circumflexus
a-Si	amorpher Siliziumdetektor
LADmax(li)/av(li)	Max.belastung/mittlere Belastung LAD bei linksseitigen Karzinomen
COPD	chronisch obstructive Lungenerkrankung
MLD	mittlere Lungendosis
MLH	mittlere Herzdosis
KHK	koronare Herzerkrankung
ChTx	Chemotherapie

7 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

7.1 Abbildungen

Abbildung 1 - Lymphknoten - Level I-III	11
Abbildung 2 – Vgl. der eingezeichneten Brustvol. links- und rechtsseitigen Mammae in RL& BL	24
Abbildung 3 - AIO Prone Breastboard (Orfit).....	24
Abbildung 4 - Lagerung auf dem wing-board (additec).....	25
Abbildung 5 - anatomische Darstellung der Koronarabgänge (in Anlehnung an gängige Anatomieatlanten).....	26
Abbildung 6a-e - schematische Darstellung der Koronarien im CT-Schnitt (in Anlehnung an gängige Lehrbücher der CT-Angiographie von cranial nach caudal)	28
Abbildung 7a-e – Vergleich der eingezeichneten Volumina von Herz, Lunge, LAD, RCA und CX für links- und rechtsseitige Mammae in Rücken- und Bauchlage.....	29
Abbildung 8 - Bestrahlungsplan Bauchlage (rechtsseitige Mamma)	30
Abbildung 9 - Dosis-Volumen-Histogramm Bauchlage zum Bestrahlungsplan Abb. 8.....	30
Abbildung 10 - Bestrahlungsplan Rückenlage (rechtsseitige Mamma)	31
Abbildung 11 - Dosis-Volumen-Histogramm zum Bestrahlungsplan Abb. 10	31
Abbildung 12 - Bestrahlungsplan Bauchlage (linksseitige Mamma).....	32
Abbildung 13 - Dosis-Volumen-Histogramm zum Bestrahlungsplan Abb. 12	32
Abbildung 14 - Bestrahlungsplan Rückenlage (linksseitige Mamma).....	33
Abbildung 15 - Dosis-Volumen-Histogramm zum Bestrahlungsplan Abb.14	33
Abbildung 16a+b – Vgl. Maximal- und Durchschnittsdosen im CTV bei links- und rechtsseitigen Mammae in Rücken- und Bauchlage.....	34
Abbildung 17 - a-Si-Detektor, schematischer Aufbau	35
Abbildung 18 – maximale Dosis Herz bei RTx der linken Brustdrüse vgl. Rücken- und Bauchlage.....	37
Abbildung 19 - durchschnittliche Dosis Herz bei RTx der linken Brustdrüse vgl. Rücken- und Bauchlage	38
Abbildung 20 - maximale Dosis Herz bei RTx der rechten Brustdrüse vgl. Rücken- & Bauchlage	38
Abbildung 21 - durchschnittliche Dosis Herz bei RTx der linken Brustdrüse vgl. Rücken- und Bauchlage.....	38
Abbildung 22a-b – Vgl. durchschnittliche und maximale Dosis Herz bei RTx der linken bzw. rechten Brustdrüse in Rücken- und Bauchlage.....	39

Abbildung 23 - maximale Dosis Lunge bei RTx der linken Brustdrüse vgl. Rücken- und Bauchlage	39
Abbildung 24 - durchschnittliche Dosis Herz bei RTx der linken Brustdrüse vgl. Rücken- und Bauchlage.....	40
Abbildung 25 - maximale Dosis Lunge bei RTx der rechten Brustdrüse vgl. Rücken- und Bauchlage	40
Abbildung 26 - durchschnittliche Dosis bei RTx der rechten Brustdrüse vgl. Rücken- und Bauchlage	40
Abbildung 27a-b - Vgl. durchschnittliche und maximale Dosis Lunge bei RTx der rechten bzw. linken Brustdrüse in Rücken- und Bauchlage.....	41
Abbildung 28 - maximale Dosis CX bei RTx der linken Brustdrüse vgl. Rücken- und Bauchlage ...	41
Abbildung 29 - durchschnittliche Dosis CX bei RTx der linken Brustdrüse vgl. Rücken- und Bauchlage.....	42
Abbildung 30 - maximale Dosis CX bei RTx der rechten Brustdrüse vgl. Rücken- und Bauchlage.	42
Abbildung 31 - durchschnittliche Dosis CX bei RTx der rechten Brustdrüse vgl. Rücken- und Bauchlage.....	42
Abbildung 32a-b - Vgl. durchschnittliche und maximale Dosis CX bei RTx der rechten bzw. linken Brustdrüse in Rücken- und Bauchlage.....	43
Abbildung 33 - maximale Dosis RCA bei RTx der linken Brustdrüse vgl. Rücken- und Bauchlage.	43
Abbildung 34 - durchschnittliche Dosis bei RTx der linken Brustdrüse vgl. Rücken- und Bauchlage	44
Abbildung 35 - maximale Dosis RCA bei RTx der rechten Brustdrüse vgl. Rücken- und Bauchlage	44
Abbildung 36 - durchschnittliche Dosis RCA bei RTx der rechten Brustdrüse vgl. Rücken- und Bauchlage.....	44
Abbildung 37a-b - Vgl. durchschnittliche und maximale Dosis RCA bei RTx der rechten bzw. linken Brustdrüse in Rücken- und Bauchlage.....	45
Abbildung 38 - V20 LAD bei RTx der linken Brustdrüse vgl. Rücken- und Bauchlage.....	45
Abbildung 39 - V30 LAD bei RTx der linken Brustdrüse vgl. Rücken- und Bauchlage.....	45
Abbildung 40 - V40 LAD bei der RTx der linken Brustdrüse vgl. Rücken- und Bauchlage.....	46
Abbildung 41 - maximale Dosis LAD bei RTx der linken Brustdrüse vgl. Rücken- und Bauchlage .	46
Abbildung 42 - durchschnittliche Dosis bei RTx der linken Brustdrüse vgl. Rücken- und Bauchlage	46
Abbildung 43 - maximale Dosis LAD bei RTx der rechten Brustdrüse vgl. Rücken- und Bauchlage	47
Abbildung 44 - durchschnittliche Dosis bei RTx der rechten Brustdrüse vgl. Rücken- und Bauchlage.....	47

Abbildung 45a-b - Vgl. durchschnittliche und maximale Dosis LAD bei RTx der rechten bzw. linken Brustdrüse in Rücken- bzw. Bauchlage	48
--	----

7.2 Tabellen

Tabelle 1 - prognostische Faktoren des Mammakarzinoms (in Anlehnung an [49,76]).....	8
Tabelle 2 - TNM-Klassifikation (in Anlehnung an Wittekind 2010 [164]).....	9
Tabelle 3 - Patientinnencharakteristika.....	23

8 Literaturliste

- [1] Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*;365:1687–1717. doi:10.1016/S0140-6736(05)66544-0.
- [2] Mastectomy or lumpectomy? The choice of operation for clinical stages I and II breast cancer. The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Canadian Association of Radiation Oncologists. *CMAJ* 1998;158 Suppl 3:S15-21.
- [3] Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1757–1770.
- [4] National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. *J. Natl. Cancer Inst. Monographs* 2001:5–15.
- [5] Adams MJ, Lipshultz SE, Schwartz C, Fajardo LF, Coen V, Constine LS. Radiation-associated cardiovascular disease: manifestations and management. *Semin Radiat Oncol* 2003;13:346–356. doi:10.1016/S1053-4296(03)00026-2.
- [6] Ahmed MI, Lennard TWJ. Breast cancer: role of neoadjuvant therapy. *Int J Surg* 2009;7:416–420. doi:10.1016/j.ijsu.2009.06.001.
- [7] Algan O, Fowble B, McNeeley S, Fein D. Use of the prone position in radiation treatment for women with early stage breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998;40:1137–1140.
- [8] Alonso-Basanta M, Ko J, Babcock M, Dewyngaert JK, Formenti SC. Coverage of axillary lymph nodes in supine vs. prone breast radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009;73:745–751. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.04.040.
- [9] Banks E, Canfell K. Recent declines in breast cancer incidence: mounting evidence that reduced use of menopausal hormones is largely responsible. *Breast cancer research : BCR* 2010;12:103. doi:10.1186/bcr2463.
- [10] Bartelink H, Horiot J, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, Jager JJ, Hoogenraad WJ, Oei SB, Wárlám-Rodenhuis CC, Pierart M, Collette L. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J. Clin. Oncol* 2007;25:3259–3265.
- [11] Beckham WA, Popescu CC, Patenaude VV, Wai ES, Olivetto IA. Is multibeam IMRT better than standard treatment for patients with left-sided breast cancer? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007;69:918–924. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.06.060.
- [12] Belkacémi Y, Gligorov J, Ozsahin M, Marsiglia H, De Lafontan B, Laharie-Mineur H, Aimard L, Antoine EC, Cutuli B, Namer M, Azria D. Concurrent trastuzumab with adjuvant radiotherapy in HER2-positive breast cancer patients: acute toxicity analyses from the French multicentric study. *Ann. Oncol.* 2008;19:1110–1116. doi:10.1093/annonc/mdn029.
- [13] Berrington Gonzalez A de, Curtis RE, Kry SF, Gilbert E, Lamart S, Berg CD, Stovall M, Ron E. Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a cohort study in the US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 2011;12:353–360.
- [14] Bilik R, Mor C, Wolloch Y, Dintsman M. Histopathologic high risk factors influencing the prognosis of patients with early breast cancer (T1N0M0). *Am. J. Surg.* 1986;151:460–464.
- [15] Bird BRJH, Swain SM. Cardiac toxicity in breast cancer survivors: review of potential cardiac problems. *Clin. Cancer Res.* 2008;14:14–24. doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-1033.

- [16] Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H. Lehrbuch Pathologie: Urban & Fischer in Elsevier. 2008.
- [17] Buchholz TA, Strom EA, McNeese MD, Hunt KK. Radiation therapy as an adjuvant treatment after sentinel lymph node surgery for breast cancer. *Surg. Clin. North Am.* 2003;83:911-30, x.
- [18] Budach W. Cardiac risks in multimodal breast cancer treatment. *Strahlenther Onkol* 2007;183 Spec No 2:9–10. doi:10.1007/s00066-007-2004-7.
- [19] Buijsen J, Jager JJ, Bovendeerd J, Voncken R, Borger JH, Boersma LJ, Murrer LH, Lambin P. Prone breast irradiation for pendulous breasts. *Radiother Oncol* 2007;82:337–340. doi:10.1016/j.radonc.2006.08.014.
- [20] Cedermark B, Askergren J, Alveryd A, Glas U, Karnström L, Somell A, Theve NO, Wallgren A. Breast-conserving treatment for breast cancer in Stockholm, Sweden, 1977 to 1981. *Cancer* 1984;53:1253–1255.
- [21] Chae BJ, Bae JS, Lee A, Park WC, Seo YJ, Song BJ, Kim JS, Jung SS. p53 as a specific prognostic factor in triple-negative breast cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2009;39:217–224. doi:10.1093/jjco/hyp007.
- [22] Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Thames HD, Oswald MJ, Outlaw ED, Strom EA, Mc Neese MD, Kuerer HM, Ross MI, Singletary SE, Ames FC, Feig BW, Sahin AA, Perkins GH, Schechter NR, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience. *J. Clin. Oncol.* 2004;22:2303–2312. doi:10.1200/JCO.2004.09.062.
- [23] Chino JP, Marks LB. Prone positioning causes the heart to be displaced anteriorly within the thorax: implications for breast cancer treatment. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008;70:916–920. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.11.001.
- [24] Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, Godwin J, Gray R, Hicks C, James S, MacKinnon E, McGale P, McHugh T, Peto R, Taylor C, Wang Y, EBCTCG. 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* 2005;366:2087–2106. doi:10.1016/S0140-6736(05)67887-7.
- [25] Cosar R, Uzal C, Tokatli F, Denizli B, Saynak M, Turan N, Uzunoglu S, Ozen A, Sezer A, Ibis K, Uregen B, Yurut-Caloglu V, Kocak Z. Postmastectomy irradiation in breast in breast cancer patients with T1-2 and 1-3 positive axillary lymph nodes: Is there a role for radiation therapy? *Radiat Oncol* 2011;6:28. doi:10.1186/1748-717X-6-28.
- [26] Costa RB, Kurra G, Greenberg L, Geyer CE. Efficacy and cardiac safety of adjuvant trastuzumab-based chemotherapy regimens for HER2-positive early breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2010. doi:10.1093/annonc/mdq096.
- [27] Cross MA, Elson HR, Aron BS. Breast conservation radiation therapy technique for women with large breasts. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1989;17:199–203.
- [28] Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, Houghton J, Edwards R, Redmond C, Peto R, Baum M, Fisher B, Host H. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J. Clin. Oncol.* 1994;12:447–453.
- [29] Dale RG. The application of the linear-quadratic dose-effect equation to fractionated and protracted radiotherapy. *Br J Radiol* 1985;58:515–528.
- [30] Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol.* 2005;6:557–565. doi:10.1016/S1470-2045(05)70251-5.
- [31] Debois JM. The significance of a supraclavicular node metastasis in patients with breast cancer. A literature review. *Strahlenther Onkol* 1997;173:1–12.
- [32] Duffy SW, Tabar L, Olsen AH, Vitak B, Allgood PC, Chen TH, Yen AM, Smith RA. Absolute numbers of lives saved and overdiagnosis in breast cancer screening, from a randomized trial and from the Breast Screening Programme in England. *J Med Screen* 2010;17:25–30. doi:10.1258/jms.2009.009094.

- [33] Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19:403–410.
- [34] Fajardo LF, Stewart JR. Pathogenesis of radiation-induced myocardial fibrosis. *Lab. Invest.* 1973;29:244–257.
- [35] Fajardo LF, Stewart JR, Cohn KE. Morphology of radiation-induced heart disease. *Arch Pathol* 1968;86:512–519.
- [36] Feola M, Garrone O, Ocellini M, Francini A, Biggi A, Visconti G, Albrile F, Bobbio M, Merlano M. Cardiotoxicity after anthracycline chemotherapy in breast carcinoma: Effects on left ventricular ejection fraction, troponin I and brain natriuretic peptide. *Int. J. Cardiol.* 2009. doi:10.1016/j.ijcard.2009.09.564.
- [37] Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2002;347:1233–1241. doi:10.1056/NEJMoa022152.
- [38] Fisher ER, Wang J, Bryant J, Fisher B, Mamounas E, Wolmark N. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. *Cancer* 2002;95:681–695. doi:10.1002/cncr.10741.
- [39] Fong A, Bromley R, Beat M, Vien D, Dineley J, Morgan G. Dosimetric comparison of intensity modulated radiotherapy techniques and standard wedged tangents for whole breast radiotherapy. *Journal of medical imaging and radiation oncology* 2009;53:92–99. doi:10.1111/j.1754-9485.2009.02043.x.
- [40] Fourquet A, Campana F, Rosenwald JC, Vilcoq JR. Breast irradiation in the lateral decubitus position: technique of the Institut Curie. *Radiother Oncol* 1991;22:261–265.
- [41] Fowble B, Hanlon A, Freedman G, Nicolaou N, Hoffman J, Sigurdson E, Boraas M, Torosian M, Goldstein L. Internal mammary node irradiation neither decreases distant metastases nor improves survival in stage I and II breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 2000;47:883–894.
- [42] Fowble B, Solin LJ, Schultz DJ, Goodman RL. Frequency, sites of relapse, and outcome of regional node failures following conservative surgery and radiation for early breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 1989;17:703–710.
- [43] Fuller SA, Haybittle JL, Smith RE, Dobbs HJ. Cardiac doses in post-operative breast irradiation. *Radiother Oncol* 1992;25:19–24.
- [44] Gagliardi G, Lax I, Ottolenghi A, Rutqvist LE. Long-term cardiac mortality after radiotherapy of breast cancer--application of the relative seriality model. *Br J Radiol* 1996;69:839–846.
- [45] Galimberti V, Chifu C, Rodriguez Perez S, Veronesi P, Intra M, Botteri E, Mastropasqua M, Colleoni M, Luini A, Veronesi U. Positive axillary sentinel lymph node: Is axillary dissection always necessary? *Breast* 2011;20 Suppl 3:S96-8.
- [46] Giannitsis E, Katus HA. Management des akuten Koronarsyndroms (S.8). *Taschenatlas spezial: Thieme, Stuttgart.* 2007.
- [47] Giordano SH, Kuo Y, Freeman JL, Buchholz TA, Hortobagyi GN, Goodwin JS. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005;97:419–424. doi:10.1093/jnci/dji067.
- [48] Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, McCall LM, Morrow M. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305:569–575.
- [49] Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn H. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann. Oncol.* 2005;16:1569–1583. doi:10.1093/annonc/mdi326.
- [50] Grann A, McCormick B, Chabner ES, Gollamudi SV, Schupak KD, Mychalczak BR, Heerdt AS, Merchant TE, Hunt MA. Prone breast radiotherapy in early-stage breast cancer: a preliminary analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000;47:319–325.

- [51] Gray JR, McCormick B, Cox L, Yahalom J. Primary breast irradiation in large-breasted or heavy women: analysis of cosmetic outcome. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1991;21:347–354.
- [52] Griem KL, Fetherston P, Kuznetsova M, Foster GS, Shott S, Chu J. Three-dimensional photon dosimetry: a comparison of treatment of the intact breast in the supine and prone position. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003;57:891–899.
- [53] Gyenes G, Gagliardi G, Lax I, Fornander T, Rutqvist LE. Evaluation of irradiated heart volumes in stage I breast cancer patients treated with postoperative adjuvant radiotherapy. *J. Clin. Oncol.* 1997;15:1348–1353.
- [54] Hall DC, Goldstein MK, Stein GH. Progress in manual breast examination. *Cancer* 1977;40:364–370.
- [55] Hall EJ, Wu C. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003;56:83–88.
- [56] Halle M, Hall P, Tornvall P. Cardiovascular disease associated with radiotherapy: activation of nuclear factor kappa-B. *J. Intern. Med* 2011;269:469–477.
- [57] Hankin JH, Rawlings V. Diet and breast cancer: a review. *Am. J. Clin. Nutr.* 1978;31:2005–2016.
- [58] Herbert C, Nichol A, Olivotto I, Weir L, Woods R, Speers C, Truong R, Tyldesley S. The Impact of Hypofractionated Whole Breast Radiotherapy on Local Relapse in Patients with Grade 3 Early Breast Cancer: A Population-based Cohort Study. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2011.
- [59] Heys SD, Hutcheon AW, Sarkar TK, Ogston KN, Miller ID, Payne S, Smith I, Walker LG, Eremin O, Aberdeen Breast Group. Neoadjuvant docetaxel in breast cancer: 3-year survival results from the Aberdeen trial. *Clin. Breast Cancer* 2002;3 Suppl 2:S69-74.
- [60] Højris I, Overgaard M, Christensen JJ, Overgaard J. Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high-risk breast-cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomised trials. Radiotherapy Committee of the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Lancet* 1999;354:1425–1430.
- [61] Hooning MJ, Botma A, Aleman BMP, Baaijens MH, Bartelink H, Klijn JG, Taylor CW, van Leeuwen FE. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2007;99:365–375. doi:10.1093/jnci/djk064.
- [62] Howe HL, Wingo PA, Thun MJ, Ries LA, Rosenberg HM, Feigal EG, Edwards BK. Annual report to the nation on the status of cancer (1973 through 1998), featuring cancers with recent increasing trends. *J. Natl. Cancer Inst.* 2001;93:824–842.
- [63] Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, Hocht-Boes G, Houghton J, Locker GY, Tobias JS, ATAC Trialists' Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet*;365:60–62. doi:10.1016/S0140-6736(04)17666-6.
- [64] Hurkmans CW, Cho BCJ, Damen E, Zijp L, Mijnheer BJ. Reduction of cardiac and lung complication probabilities after breast irradiation using conformal radiotherapy with or without intensity modulation. *Radiother Oncol* 2002;62:163–171.
- [65] Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Bertz J, Haberland J, Kraywinkel K, Wolf U. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Krebs in Deutschland 2005/2006 - Häufigkeiten und Trends: Robert Koch-Institut. 2010.
- [66] Hutter RV. The influence of pathologic factors on breast cancer management. *Cancer* 1980;46:961–976.
- [67] Imoto S, Isaka H, Sakemura N, Ito H, Imi K, Miyamoto K. Paradigm shift in axilla surgery for breast cancer patients treated with sentinel node biopsy. *Breast cancer (Tokyo, Japan)* 2011.
- [68] Ingle JN. Adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with early breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2006;12:1031s-1036s. doi:10.1158/1078-0432.CCR-05-2122.

- [69] Inskip PD, Stovall M, Flannery JT. Lung cancer risk and radiation dose among women treated for breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1994;86:983–988.
- [70] Jakesz R, Gebhard B, Gnant M, Taucher S. [Indications and contraindications for breast preservation in patients with breast cancer]. *Chirurg* 1999;70:394–399.
- [71] Jorgensen KJ, Zahl P, Gotzsche PC. Breast cancer mortality in organised mammography screening in Denmark: comparative study. *British Medical Journal* 2010;c1241.
- [72] Katalinic A, Lemmer A, Zawinell A, Rawal R, Waldmann A. Trends in hormone therapy and breast cancer incidence - results from the German Network of Cancer Registries. *Pathobiology* 2009;76:90–97. doi:10.1159/000201677.
- [73] Katalinic A, Rawal R. Decline in breast cancer incidence after decrease in utilisation of hormone replacement therapy. *Breast Cancer Res. Treat.* 2008;107:427–430. doi:10.1007/s10549-007-9566-z.
- [74] Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, Desai M, Neugut AI. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008;26:392–398. doi:10.1200/JCO.2007.13.3033.
- [75] Ketterhagen JP, Quackenbush SR, Haushalter RA. Tumor histology as a prognostic determinant in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1984;158:120–123.
- [76] Kiechle M. *Gynäkologie und Geburtshilfe. mit StudentConsult-Zugang: Urban & Fischer Verlag bei Elsevier.* 2006.
- [77] Kirby AM, Evans PM, Donovan EM, Convery HM, Haviland JS, Yarnold JR. Prone versus supine positioning for whole and partial-breast radiotherapy: a comparison of non-target tissue dosimetry. *Radiother Oncol* 2010;96:178–184. doi:10.1016/j.radonc.2010.05.014.
- [78] Korreman SS, Pedersen AN, Aarup LR, Nøttrup TJ, Specht L, Nyström H. Reduction of cardiac and pulmonary complication probabilities after breathing adapted radiotherapy for breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006;65:1375–1380. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.03.046.
- [79] Korreman SS, Pedersen AN, Nøttrup TJ, Specht L, Nyström H. Breathing adapted radiotherapy for breast cancer: comparison of free breathing gating with the breath-hold technique. *Radiother Oncol* 2005;76:311–318. doi:10.1016/j.radonc.2005.07.009.
- [80] Krasin M, McCall A, King S, Olson M, Emami B. Evaluation of a standard breast tangent technique: a dose-volume analysis of tangential irradiation using three-dimensional tools. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000;47:327–333.
- [81] Kreienberg, Volm, Möbus. *Management des Mammakarzinoms. Ein Leitfadens für die Praxis - Onkologie aktuell (S. 246-248): Springer-Verlag GmbH & Co. KG.* 2002.
- [82] Krenkli M, Sacco M, Loi G, Masini L, Ferrante D, Gambaro G, Ronco M, Magnani C, Carriero A. Pulmonary changes after radiotherapy for conservative treatment of breast cancer: a prospective study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008;70:1460–1467. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.08.050.
- [83] Krueger EA, Fraass BA, McShan DL, Marsh R, Pierce LJ. Potential gains for irradiation of chest wall and regional nodes with intensity modulated radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003;56:1023–1037.
- [84] Kubo A, Osaki K, Kawanaka T, Furutani S, Ikushima H, Nishitani H. Risk factors for radiation pneumonitis caused by whole breast irradiation following breast-conserving surgery. *J. Med. Invest.* 2009;56:99–110.
- [85] Kurtman C, Nalça Andrieu M, Hiçsönmez A, Celebioğlu B. Three-dimensional conformal breast irradiation in the prone position. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2003;36:1441–1446.
- [86] Kwan W, Jackson J, Weir LM, Dingee C, McGregor G, Olivetto IA. Chronic arm morbidity after curative breast cancer treatment: prevalence and impact on quality of life. *J. Clin. Oncol.* 2002;20:4242–4248.
- [87] Lee AK, Rosen PP, DeLellis RA, Saigo PE, Gangi MD, Groshen S, Bagin R, Wolfe HJ. Tumor marker expression in breast carcinomas and relationship to prognosis. An immunohistochemical study. *Am. J. Clin. Pathol.* 1985;84:687–696.

- [88] Lidereau R, Nogues C. [Genetics and cancer: application to the breast]. *Arch. Anat. Cytol. Pathol.* 1995;43:5–11.
- [89] Lind PA, Pagnanelli R, Marks LB, Borges-Neto S, Hu C, Zhou SM, Light K, Hardenbergh PH. Myocardial perfusion changes in patients irradiated for left-sided breast cancer and correlation with coronary artery distribution. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003;55:914–920.
- [90] Little MP, Tawn EJ, Tzoulaki I, Wakeford R, Hildebrandt G, Paris F, Tapio S, Elliott P. A systematic review of epidemiological associations between low and moderate doses of ionizing radiation and late cardiovascular effects, and their possible mechanisms. *Radiat. Res.* 2008;169:99–109. doi:10.1667/RR1070.1.
- [91] Lohr F, Heggemann F, Papavassiliu T, El-Haddad M, Tomé O, Dinter D, Dobler B, Kraus-Tiefenbacher U, Borggreffe M, Wenz F. [Is cardiotoxicity still an issue after breast-conserving surgery and could it be reduced by multifield IMRT?]. *Strahlenther Onkol* 2009;185:222–230. doi:10.1007/s00066-009-1892-0.
- [92] Lohr F, Wenz F. *Strahlentherapie kompakt: Urban & Fischer bei Elsevier.* 2007.
- [93] Luini A, Gatti G, Ballardini B, Zurrida S, Galimberti V, Veronesi P, Vento AR, Monti S, Viale G, Paganelli G, Veronesi U. Development of axillary surgery in breast cancer. *Ann. Oncol.* 2005;16:259–262. doi:10.1093/annonc/mdi060.
- [94] Lumachi F, Basso SMM, Bonamini M, Marino F, Marzano B, Milan E, Waclaw BU, Chiara GB. Incidence of arm lymphoedema following sentinel node biopsy, axillary sampling and axillary dissection in patients with breast cancer. *In Vivo*;23:1017–1020.
- [95] Magarey CJ. Detection and diagnosis of early breast cancer. *Med. J. Aust.* 1976;2:834–837.
- [96] Mahe M, Classe J, Dravet F, Cussac A, Cuilliere J. Preliminary results for prone-position breast irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002;52:156–160.
- [97] Marks JR, Humphrey PA, Wu K, Berry D, Bandarenko N, Kerns BJ, Iglehart JD. Overexpression of p53 and HER-2/neu proteins as prognostic markers in early stage breast cancer. *Ann. Surg.* 1994;219:332–341.
- [98] Marks LB, Yu X, Prosnitz RG, Zhou SM, Hardenbergh PH, Blazing M, Hollis D, Lind P, Tisch A, Wong TZ, Borges-Neto S. The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005;63:214–223. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.01.029.
- [99] McCready D, Holloway C, Shelley W, Down N, Robinson P, Sinclair S, Mirsky D; Breast Cancer Disease Site Group of Cancer Care; Ontario's Program in Evidence-Based Care. Surgical management of early stage invasive breast cancer: a practice guideline. *Can J Surg* 2005;48:185–194.
- [100] McGale P, Darby SC. Low doses of ionizing radiation and circulatory diseases: a systematic review of the published epidemiological evidence. *Radiat. Res.* 2005;163:247–257.
- [101] McGhan LJ, Dueck AC, Gray RJ, Wasif N, McCullough AE, Pockaj BA. The changing landscape of axillary surgery: Which breast cancer patients may still benefit from complete axillary lymph node dissection? *Journal of surgical oncology* 2011.
- [102] McKinnon R, Christie D, Peres H, Burke M, Le T, Lah M. The prone technique for breast irradiation - is it ready for clinical trials? *Breast* 2009;18:30–34. doi:10.1016/j.breast.2008.09.006.
- [103] Merchant TE, McCormick B. Prone position breast irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1994;30:197–203.
- [104] Milliat F, François A, Isoir M, Deutsch E, Tamarat R, Tarlet G, Atfi A, Validire P, Bourhis J, Sabourin JC, Benderitter M. Influence of endothelial cells on vascular smooth muscle cells phenotype after irradiation: implication in radiation-induced vascular damages. *Am. J. Pathol* 2006;169:1484–1495.
- [105] Mitchell J, Formenti SC, Dewyngaert JK. Interfraction and intrafraction setup variability for prone breast radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010;76:1571–1577. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.07.1683.
- [106] Murken J, Cleve H. *Humangenetik: Thieme, Stuttgart.* 2006.

- [107] Nicholson S, Richard J, Sainsbury C, Halcrow P, Kelly P, Angus B, Wright C, Henry J, Farndon JR, Harris AL. Epidermal growth factor receptor (EGFr); results of a 6 year follow-up study in operable breast cancer with emphasis on the node negative subgroup. *Br. J. Cancer* 1991;63:146–150.
- [108] Ott OJ, Pötter R, Hammer J, Hildebrandt G, Lotter M, Resch A, Pöhls U, Beckmann MW, Sauer R, Strnad V. Accelerated partial breast irradiation with iridium-192 multicatheter PDR/HDR brachytherapy. Preliminary results of the German-Austrian multicenter trial. *Strahlenther Onkol* 2004;180:642–649.
- [109] Paszat LF, Mackillop WJ, Groome PA, Boyd C, Schulze K, Holowaty E. Mortality from myocardial infarction after adjuvant radiotherapy for breast cancer in the surveillance, epidemiology, and end-results cancer registries. *J. Clin. Oncol.* 1998;16:2625–2631.
- [110] Patt DA, Goodwin JS, Kuo Y, Freeman JL, Zhang DD, Buchholz TA, Hortobagyi GN, Giordano SH. Cardiac morbidity of adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005;23:7475–7482. doi:10.1200/JCO.2005.13.755.
- [111] Pedersen AN, Korreman S, Nyström H, Specht L. Breathing adapted radiotherapy of breast cancer: reduction of cardiac and pulmonary doses using voluntary inspiration breath-hold. *Radiother Oncol* 2004;72:53–60. doi:10.1016/j.radonc.2004.03.012.
- [112] Pertschuk LP, Feldman JG, Kim DS, Nayeri K, Eisenberg KB, Carter AC, Thelmo WT, Rhong ZT, Benn P, Grossman A. Steroid hormone receptor immunohistochemistry and amplification of c-myc protooncogene. Relationship to disease-free survival in breast cancer. *Cancer* 1993;71:162–171.
- [113] Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Bell R, Jackisch C, Cameron D, Dowsett M, Barrios CH, Steger G, Huang CS, Andersson M, Inbar M, Lichinitser M, Láng I, Nitz U, Iwata H, Thomssen C, Lohrisch C, Suter TM, Rüschoff J, Suto T, Greatorex V, Ward C, Straehle C, McFadden E, Dolci MS, Gelber RD, Herceptin Adjuvant Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005;353:1659–1672. doi:10.1056/NEJMoa052306.
- [114] Pinder SE, Ellis IO, Galea M, O'Rourke S, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1994;24:41–47.
- [115] Pluder F, Barjaktarovic Z, Azimzadeh O, Mörtl S, Krämer A, Steininger S, Sarioglu H, Leszczynski D, Nylund R, Hakanen A, Sriharshan A, Atkinson MJ, Tapio S. Low-dose irradiation causes rapid alterations to the proteome of the human endothelial cell line EA.hy926. *Radiat Environ Biophys* 2011;50:155–166.
- [116] Poortmans PM, Collette L, Horiot J, Van den Bogaert WF, Fourquet A, Kuten A, Noordijk EM, Hoogenraad W, Mirimanoff RO, Pierart M, Van Limbergen E, Bartelink H, EORTC Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Impact of the boost dose of 10 Gy versus 26 Gy in patients with early stage breast cancer after a microscopically incomplete lumpectomy: 10-year results of the randomised EORTC boost trial. *Radiother Oncol* 2009;90:80–85.
- [117] Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, Phillips N, Jackson SM, Wilson KS, Knowling MA, Coppin CM, Weir L, Gelmon K, Le N, Durand R, Coldman AJ, Manji M. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005;97:116–126. doi:10.1093/jnci/djh297.
- [118] Recht A, Houlihan MJ. Axillary lymph nodes and breast cancer: a review. *Cancer* 1995;76:1491–1512.
- [119] Regierer, Possinger. *Mammakarzinom. Manual Diagnostik und Therapie (S.50-54): Deutscher Ärzte-Verlag.* 2005.
- [120] Reiner A, Kolb R, Reiner G, Jakesz R, Schemper M, Spona J. Prognostic significance of steroid hormone receptors and histopathological characterization of human breast cancer. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1987;113:285–290.

- [121] Remouchamps VM, Letts N, Vicini FA, Sharpe MB, Kestin LL, Chen PY, Martinez AA, Wong JW. Initial clinical experience with moderate deep-inspiration breath hold using an active breathing control device in the treatment of patients with left-sided breast cancer using external beam radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003;56:704–715.
- [122] Renz-Polster H, Krautzig S. *Basislehrbuch Innere Medizin* (S. 78-80). kompakt - greifbar - verständlich; mit StudentConsult-Zugang: Urban & Fischer Verlag bei Elsevier. 2008.
- [123] Reznik J, Cicchetti MG, Degaspe B, Fitzgerald TJ. Analysis of axillary coverage during tangential radiation therapy to the breast. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005;61:163–168. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.04.065.
- [124] Riede U, Werner M, Schaefer H. *Allgemeine und spezielle Pathologie*: Thieme, Stuttgart. 2004.
- [125] Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet JM, Mabelle N, Gérard JP. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J. Clin. Oncol.* 1997;15:963–968.
- [126] Roychoudhuri R, Evans H, Robinson D, Møller H. Radiation-induced malignancies following radiotherapy for breast cancer. *Br. J. Cancer* 2004;91:868–872. doi:10.1038/sj.bjc.6602084.
- [127] Russo J, Russo IH. The pathology of breast cancer: staging and prognostic indicators. *J Am Med Womens Assoc*;47:181–187.
- [128] Rusthoven KE, Carter DL, Howell K, Kercher JM, Henkenberns P, Hunter KL, Leonard CE. Accelerated partial-breast intensity-modulated radiotherapy results in improved dose distribution when compared with three-dimensional treatment-planning techniques. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008;70:296–302. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.08.047.
- [129] Rutqvist LE, Lax I, Fornander T, Johansson H. Cardiovascular mortality in a randomized trial of adjuvant radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1992;22:887–896.
- [130] Saez S, Pichon MF. [Hormone receptors and breast cancer prognosis]. *Pathol. Biol.* 1983;31:801–808.
- [131] Sauer G, Strnad V, Kurzeder C, Kreienberg R, Sauer R. Partial breast irradiation after breast-conserving surgery. *Strahlenther Onkol* 2005;181:1–8.
- [132] Schellong G, Riepenhausen M. Late effects after therapy of Hodgkin's disease: update 2003/04 on overwhelming post-splenectomy infections and secondary malignancies. *Klin Padiatr*;216:364–369. doi:10.1055/s-2004-832340.
- [133] Schlag PM, Bembenek A. Specification of potential indications and contraindications of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Recent Results Cancer Res.* 2000;157:228–236.
- [134] Schmidt-Matthiesen H, Bastert G, Wallwiener D. *Gynäkologische Onkologie. Diagnostik, Therapie und Nachsorge - auf der Basis der AGO-Leitlinien* (S.137-138): Schattauer. 2002.
- [135] Schmitt M, Jänicke F, Graeff H. Tumour-associated fibrinolysis: the prognostic relevance of plasminogen activators uPA and tPA in human breast cancer. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 1990;1:695–702.
- [136] Schnitt SJ, Abner A, Gelman R, Connolly JL, Recht A, Duda RB, Eberlein TJ, Mayzel K, Silver B, Harris JR. The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. *Cancer* 1994;74:1746–1751.
- [137] Schultz-Hector S, Trott K. Radiation-induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007;67:10–18. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.08.071.
- [138] Seemann I, Gabriels K, Visser NL, Hoving S, te Poele JA, Pol JF, Gijbels MJ, Janssen BJ, van Leeuwen FW, Daemen MJ, Heeneman S, Stewart FA. Irradiation induced modest changes in murine cardiac function despite progressive structural

- damage to the myocardium and microvasculature. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2011.
- [139] Shapiro CL, Recht A. Side effects of adjuvant treatment of breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2001;344:1997–2008.
- [140] Sharma R, Bedrosian I, Lucci A, Hwang RF, Rourke LL, Qiao W, Buchholz TA, Kronowitz SJ, Krishnamurthy S, Babiera GV, Gonzalez-Angulo AM, Meric-Bernstam F, Mittendorf EA, Hunt KK, Kuerer HM. Present-day locoregional control in patients with t1 or t2 breast cancer with 0 and 1 to 3 positive lymph nodes after mastectomy without radiotherapy. *Ann. Surg. Oncol.* 2010;17:2899–2908. doi:10.1245/s10434-010-1089-x.
- [141] Silverstein MJ, Buchanan C. Ductal carcinoma in situ: USC/Van Nuys Prognostic Index and the impact of margin status. *Breast* 2003;12:457–471.
- [142] Sinn HP, Schmid H, Junkermann H, Huober J, Leppien G, Kaufmann M, Bastert G, Otto HF. [Histologic regression of breast cancer after primary (neoadjuvant) chemotherapy]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1994;54:552–558. doi:10.1055/s-2007-1022338.
- [143] Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, Goldhirsch A, Untch M, Mariani G, Baselga J, Kaufmann M, Cameron D, Bell R, Bergh J, Coleman R, Wardley A, Harbeck N, Lopez RI, Mallmann P, Gelmon K, Wilcken N, Wist E, Sánchez Rovira P, Piccart-Gebhart MJ, HERA study team. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:29–36. doi:10.1016/S0140-6736(07)60028-2.
- [144] Smith W, Menon G, Wolfe N, Ploquin N, Trotter T, Pudney D. IMRT for the breast: a comparison of tangential planning techniques. *Phys Med Biol* 2010;55:1231–1241. doi:10.1088/0031-9155/55/4/022.
- [145] Solin LJ. Regional lymph node management in conservation treatment of early stage invasive breast carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 1993;26:709–710.
- [146] Song T, Suh C, Lee I, et al. The effect of respiratory motion on forward intensity modulated radiotherapy for breast cancer. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2008;7:207–215.
- [147] Spyrtos F, Hacene K, Tubiana-Hulin M, Pallud C, Brunet M. Prognostic value of estrogen and progesterone receptors in primary infiltrating ductal breast cancer. A sequential multivariate analysis of 1262 patients. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:1233–1240.
- [148] Stavray K, Emmons S. Breast cancer in premenopausal and postmenopausal women. *J. Natl. Cancer Inst.* 1974;53:647–654.
- [149] Stegman LD, Beal KP, Hunt MA, Fornier MN, McCormick B. Long-term clinical outcomes of whole-breast irradiation delivered in the prone position. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007;68:73–81. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.11.054.
- [150] Stewart FA, Hoving S, Russell NS. Vascular damage as an underlying mechanism of cardiac and cerebral toxicity in irradiated cancer patients. *Radiat. Res* 2010;174:865–869.
- [151] Stewart JR, Fajardo LF. Radiation-induced heart disease. Clinical and experimental aspects. *Radiol. Clin. North Am.* 1971;9:511–531.
- [152] Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003;97:2869–2879. doi:10.1002/cncr.11407.
- [153] Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Gexer CR Jr, Exer M, Keefe D, Shannon RP, Swain SM, Brown A, Fehrenbacher L, Vogel VG, Seay TE, Rastogi P, Mamounas EP, Wolmark N, Bryant J. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J. Clin. Oncol.* 2005;23:7811–7819. doi:10.1200/JCO.2005.02.4091.

- [154] Taylor CW, Povall JM, McGale P, Nisbet A, Dodwell D, Smith JT, Darby SC. Cardiac dose from tangential breast cancer radiotherapy in the year 2006. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008;72:501–507. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.12.058.
- [155] Tward JD, Wendland MMM, Shrieve DC, Szabo A, Gaffney DK. The risk of secondary malignancies over 30 years after the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2006;107:108–115. doi:10.1002/cncr.21971.
- [156] Vallebona A. Cardiac damage following therapeutic chest irradiation. Importance, evaluation and treatment. *Minerva Cardioangiol* 2000;48:79–87.
- [157] Vallis KA, Pintilie M, Chong N, Holowaty E, Douglas PS, Kirkbride P, Wielgosz A. Assessment of coronary heart disease morbidity and mortality after radiation therapy for early breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2002;20:1036–1042.
- [158] Varga Z, Hideghéty K, Mezo T, Nikolényi A, Thurzó L, Kahán Z. Individual positioning: a comparative study of adjuvant breast radiotherapy in the prone versus supine position. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009;75:94–100. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.10.045.
- [159] Veldeman L, Speleers B, Bakker M, Jacobs F, Coghe M, De Gerssem W, Impens A, Nechelput S, De Wagter C, Van den Broecke R, Villeirs D, De Neve W. Preliminary results on setup precision of prone-lateral patient positioning for whole breast irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010;78:111–118. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.07.1749.
- [160] Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, Greco M, Galimberti V, Merson M, Rilke F, Sacchini V, Saccozzi R, Savio T. Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N. Engl. J. Med.* 1993;328:1587–1591.
- [161] Vicini FA, Chen P, Wallace M, Mitchell C, Hasan Y, Grills I, Kestin L, Schell S, Goldstein NS, Kunzman J, Gilbert S, Martinez A. Interim cosmetic results and toxicity using 3D conformal external beam radiotherapy to deliver accelerated partial breast irradiation in patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007;69:1124–1130. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.04.033.
- [162] Waard F de. Breast cancer incidence and nutritional status with particular reference to body weight and height. *Cancer Res.* 1975;35:3351–3356.
- [163] Wang L, Proud CG. Ras/Erk signaling is essential for activation of protein synthesis by Gq protein-coupled receptor agonists in adult cardiomyocytes. *Circ. Res.* 2002;91:821–829.
- [164] Wittekind C, Meyer H. *TNM - Klassifikation maligner Tumoren*: Wiley-VCH. 2010.
- [165] Yu X, Prosnitz RR, Zhou S, et al. Symptomatic cardiac events following radiation therapy for left-sided breast cancer: possible association with radiation therapy-induced changes in regional perfusion. *Clin. Breast Cancer* 2003;4:193–197.

9 Danksagung

Natürlich schreibt sich eine Dissertation nicht ganz alleine und daher möchte ich mich hier noch bei einigen Menschen bedanken, ohne die es einfach nicht gegangen wäre!

Zuerst einmal natürlich mein Doktorvater PD Dr. Florian Würschmidt – danke für Tipps und Tricks, Korrekturen, das interessante Thema und die Geduld, wenn es doch alles ab und an ein bisschen länger gedauert hat.

Dann das gesamte Praxisteam der Mörkenstraße in Hamburg – für Hilfe beim Suchen von Akten und natürlich ganz besonders der Physik mit Matthias Kretschmer und Marcello Sabatino, denn ohne euch wäre das gesamte Projekt Dissertation sicherlich um einiges schwieriger gewesen (wenn nicht sogar unmöglich).

Meinen Eltern, Dr. Dagmar Linde-Stoltenberg und Klaus Stoltenberg, danke ich für die nötige Motivation, falls sie einmal nicht von mir selbst ausging. Papa zudem fürs Korrigieren meiner Endlossätze und der daraus rührenden Verwirrungen und natürlich Mama für thematische Anregungen, konstruktive Kritik und Erklärungen, wenn mal wieder kein Lehrbuch das hergegeben hat, was ich wissen wollte. Danke!!!

Fürs Bearbeiten und Einscannen meiner Graphiken vielen Dank an Verena Greimel und meinen Bruder Jorrit.

Nicht zu vergessen ist jemand, ohne den ein Ergebnisteil nicht möglich gewesen wäre, der mir in technischen Fragen immer geholfen hat und dessen Examenslernzeit ich es zu verdanken habe, dass meine Dissertation dann doch so schnell fertig geworden ist – danke Felix, es ist schön, dass es dich gibt!