Aus der Klinik für Neurochirurgie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf Direktorin: Univ.-Prof. Dr. Katharina Faust

Linksseitiges Mammakarzinom: Dosisvergleich am Herzen, linken Ventrikel und an der linken anterioren deszendierenden Koronararterie in tiefer Inspiration mit dem SDX-Respiratory Gating System und in Atemmittellage anhand der empfohlenen DEGRO Parameter

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf vorgelegt von

Arne Wierlemann

2025

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker Erstgutachterin: Prof. Dr. med. Marion Rapp Zweitgutachter: PD Dr. med. Jan Graßmann Für meinen Vater

Zusammenfassung

Nach operativer Therapie des linksseitigen Brustkrebses gilt es bei der anschließenden Bestrahlung, die Dosis am Herzen zur Vermeidung von kardialen Nebenwirkungen zu reduzieren. Nach der bekanntesten Studie für das Risiko von Herzerkrankungen nach Bestrahlung der linken Brust aus dem Jahre 2013, kommt es nach erfolgter Strahlentherapie zu einem linearen Anstieg für das Risiko einen Herzinfarkt zu erleiden um 7,4% pro Gray der mittleren Herzdosis. In tiefer Inspiration mit Atemanhalt (*deep inspiration breath hold*, DIBH) kann die Dosis am Herzen bei Bestrahlung der linken Brust wesentlich gesenkt und somit das Risiko für die kardiale Mortalität stark reduziert werden. Die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) hat im Jahr 2019 eine Empfehlung zur Herzschonung mit DIBH und Dosisgrenzwerte für das Herz publiziert.

Mit dieser Studie sollte nun gezeigt werden, dass eine Dosisreduktion mit DIBH unter Einsatz des SDX-Respiratory Gating System (SDX-DIBH) am Herzen, am linken Ventrikel (LV) und an der links anterioren deszendierenden Koronararterie (LADC) im Vergleich zur Atemmittellage (AML) erzielt werden kann. Von 3/2019 bis 6/2021 wurden zunächst 45 Patientinnen mit linksseitigem Mammakarzinom nach brusterhaltender Operation mit Indikation für eine adjuvante Bestrahlung der linken Brust und anschließender Boostbestrahlung des ehemaligen Tumorbettes, jedoch ohne Indikation für eine Bestrahlung der regionären Lymphabflusswege, in diese Studie (Studien-ID: 2019-02-4977 / ethikPool-ID: 2019-394- KFogU) eingeschlossen, wenn im Vergleich der Planungs-CTs (P-CT) in Atemmittellage (AML-CT) und tiefer Inspiration mit freiwilligem Atemanhalt eine Distanzierung des Herzens zur Thoraxwand erkannt wurde. Anschließend erfolgte das Training für DIBH mit dem SDX- Respiratory Gating System (DYN'R Medical Systems), danach das P-CT mit SDX-DIBH (SDX- DIBH-CT). Die Konturierung der Zielvolumina und der kardialen Risikostrukturen erfolgte in den AML- sowie SDX-DIBH-CTs standardisiert nach den ESTRO Empfehlungen und nach einem standardisierten Herzatlas. Die Herzdosen wurden anhand der von der DEGRO empfohlenen Parameter (Dmean_{Herz}, Dmean_{LV}, Dmean_{LADC}, V5_{LV}, V23_{LV}, V30_{LADC}, V40_{LADC}) verglichen. In die statistische Auswertung, die mittels t-Test für gepaarte Stichproben erfolgte, wurden 40 Patientinnen inkludiert.

Die Mittelwerte (MW) für Dmean_{Herz}, Dmean_{LV} und Dmean_{LADC} betrugen in AML: 2,2 Gy (0,9-3,7 Gy), 2,8 Gy (1-5,4 Gy) und 13,9 Gy (1,8-34,3Gy). Mit SDX-DIBH lagen die MW für Dmean_{Herz}, Dmean_{LV} und Dmean_{LADC} bei: 1,2 Gy (0,8-2 Gy), 1,4 Gy (0,8-2,3 Gy) und 3,9 Gy (1,4-12,4 Gy). DIBH-SDX reduzierte die Dmean_{Herz}, Dmean_{LV} und Dmean_{LADC} um 45,5% (p<0,001), 50% (p<0,001) und um 72% (p=0,003) im Vergleich zur AML. Die MW für V5_{LV}, V23_{LV}, V30_{LADC} und V40_{LADC} betrugen in AML: 8% (0- 23,2%), 1,3% (0-5,2%), 17,5% (0-70,6%) und 1,4% (0-52,2%). Unter SDX-DIBH ergaben sich folgende MW: 0,6% (0-4,3%), 0% (0-0%), 0,18% (0-4,3%) und 0% (0-0%). Mit SDX-DIBH konnten die V5_{LV} um 92,7%, die V30_{LADC} um 99%, die V23_{LV} und die V40_{LADC} um 100% im Vergleich zur AML gesenkt werden.

Die Studie konnte zeigen, dass alle von der DEGRO empfohlenen Dosisparameter, durch SDX-DIBH signifikant gesenkt wurden. Die deutlichste Dosisreduktion wurde an der LADC erreicht. Die mittlere Herzdosis als alleiniger Parameter zur Beurteilung des kardialen Risikos, scheint nicht ausreichend.

Summary

After breast conserving surgery of left sided breast cancer, a reduction of the mean heart dose during the following radiotherapy is necessary in order to reduce the risk of late cardiac mortality. According to a well known study from the year 2013 the risk of major coronary events rises by 7.4% per Gray of the mean heart dose. With deep inspiration breath hold (DIBH) it is possible to reduce the mean heart dose during radiotherapy and reduce the risk of cardiac mortality. The German society of radio oncology (DEGRO) published in the year 2019 a recommendation for heart constraints and suggested the use of DIBH.

This study was designed to prove, that DIBH with the use of the SDX-Respiratory Gating System (SDX-DIBH) could reduce the dose at the heart, the left ventricle (LV) and the left anterior descending artery (LADC) in comparison with free breathing (FB). Initially 45 patients from 3/2019 till 6/2021 were included in this study (Study-ID: 2019-02-4977 / ethikPool-ID: 2019-394- KFogU). The inclusion criteria were the indication für adjuvant radiotherapy of the left breast after breast conserving surgery with the indication for a boost of the surgery bed, without the indication to include the lymphatic drainage if the heart could be distanced from the thoracic wall with volunteer breath hold during planning-CTs (P-CT) in comparison with FB (FB-CT). After the inclusion criteria were reached, the training for DIBH with the SDX- Respiratory Gating System (DYN'R Medical Systems) and the P-CT with SDX-DIBH followed. The delineation of the target volumes were done correspondingly to the recommendations of the ESTRO and delineation of the heart structures were done accordingly to a standardized heartatlas. The heart constraints were compared according to the recommended parameter published by the DEGRO (Dmean_{Herz}, Dmean_{LV}, Dmean_{LADC}, V5_{LV}, V23_{LV}, V30_{LADC}, V40_{LADC}). The statistical analysis of the final 40 patients was done with a t-test for paired samples.

The average for Dmean_{Herz}, Dmean_{LV} und Dmean_{LADC} was in FB: 2,2 Gy (0,9-3,7 Gy), 2,8 Gy (1-5,4 Gy) and 13,9 Gy (1,8-34,3Gy). With SDX-DIBH the average for Dmean_{Herz}, Dmean_{LV} und Dmean_{LADC} was: 1,2 Gy (0,8-2 Gy), 1,4 Gy (0,8-2,3 Gy) and 3,9 Gy (1,4-12,4 Gy). DIBH-SDX reduced the Dmean_{Herz}, Dmean_{LV} und Dmean_{LADC} by 45,5% (p<0,001), 50% (p<0,001) and by 72% (p=0,003) compared to FB. The average for V5_{LV}, V23_{LV}, V30_{LADC} and V40_{LADC} was with FB: 8% (0- 23,2%), 1,3% (0-5,2%), 17,5% (0-70,6%) and 1,4% (0-52,2%). With the use of SDX-DIBH the average was: 0,6% (0-4,3%), 0% (0-0%), 0,18% (0-4,3%) and 0% (0-0%). With SDX-DIBH the V5_{LV} was reduced by 92,7%, the V30_{LADC} by 99%, the V23_{LV} and the V40_{LADC} by 100% compared to FB.

This study could proof, that all by the DEGRO suggested dose constraints could be significantly lowered with the use of SDX-DIBH. The most significant dose reduction was achieved at the LADC. It seems, that the mean heart dose is not the only heart dose constraint that is necessary to be considered.

Abkürzungsverzeichnis

ABAS	atlasbasierte automatische Segmentierung
adj.	adjuvant
AHA	American Heart Association
AML	Atemmittellage
BEO	Brusterhaltende Operation
ca.	circa
CBCT	Conebeam Computertomographie
cm ³	kubikzentimeter
СТ	Computertomographie
CTV	Clinical Targetvolume
CTX	Chemotherapie
DBCCG	Danish Breast Cancer Cooperative Group
DCIS	Ductales Carcinoma in situ
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
DIBH	Deep Inspiration Breathhold (tiefe Inspiration mit Atemanhalt)
Dmean _{Herz}	Mittlere Herzdosis in Gray
Dmean _{LV}	Mittlere Dosis des linken Ventrikels in Gray
Dmean _{LADC}	Mittlere Dosis der links anteriore deszendierende
	C(K)oronararterie in Gray
dMLC	dynamischer Multileafcolimator
ED	Einzeldosis
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group
EHA	European Hematology Association
ESTRO	European Society for Radiotherapy and Oncology
FB	Free Breathing
FM	Fernmetastasen
GD	Gesamtdosis
Gy	Gray
Her-2	Humaner-Epidermaler-Wachstumsfaktor-2
ICAM-1	intercellular adhesion molecule-1
ICRU	International Committee für Radiological Units
iDIBH	involuntary Deep Inspiration Breathhold (unfreiwillige tiefe
	Inspiration mit Atemanhalt)
IC-OS	International Cardio-Oncology Society
IGRT	Image Guided Radiotherapy (bildgeführte Strahlentherapie)
IMRT	Intensitäts modulierte Radiotherapy
Inspi Max	maximale Inspiration
IOERT	Intraoperative Elektronen Radiotherapie
KHK	Koronare Herzerkrankung
kv	Kilovolt
LADC	Links anteriore deszendierende Coronararterie/Koronararterie

LAW	Lymphabflusswege
LK	Lymphknoten
LK-M	Lymphknotenmetastasen
L1	Lymphgefäßinvasion
LV	Linker Ventrikel
LWK	Lendenwirbelkörper
MC	Mammacarcinom
ME	Mastektomie
MHD	Mittlere Herzdosis
MLD	Mittlere Lungendosis
mm	Millimeter
MTR	Medizinische Technologe /-in für Radiologie
MV	Mega Volt
NE	Neueinstellung (Beginn der Radiotherapie)
NW	Nebenwirkungen
OP	Operation
P-CT	Planungs-CT
PTV	Planing Targetvolume
PTV-EVAL	Planing Targetvolume-Evaluation
RF	Risikofaktor (-en)
RO	Risikoorgan
RPM	Real-time position Management
RT	Radiotherapie
sequ.	Sequentiell
SDX-DIBH	Deep inspiration Breathhold unter Einsatz des SDX- Respiratory
	Gating System
SIHE	Strahlentherapie induzierte Herzerkrankung
SNB	Sentinel Node Biopsie
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
USA	United States of Amerika (Vereinigte Staaten von Amerika)
VCAM-1	vascular cell adhesion molecule-1 (Gefäßzell Adhäsionsmolekül)
vDIBH	voluntary Deep Inspiration Breathhold (freiwillige tiefe Inspiration mit Atemanhalt)
Vx _{yz}	Prozentuales Volumens eine Organs yz, welches x Gy oder mehr
	erhält
ZV	Zielvolumen

Inhaltsverzeichnis

	Zu	sammenfassung	I
	Su	mmary	II
	Ab	kürzungsverzeichnis	III
	Inf	naltsverzeichnis	V
1	Eiı	nleitung	1
	1.1	Brustkrebs der Frau: Epidemiologie, Risikofaktoren und Klinik	1
	1.2	Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms	2
	1.3	Strahlentherapie des Mammakarzinoms	3
	1.4	Allgemeine Nebenwirkungen der Strahlentherapie	4
	1.5	Strahlentherapie und Kardiotoxizität	5
	1.6	Strahlentherapie und koronare Herzerkrankung	6
	1.7	Herzdosisparameter im Vergleich der Jahrzehnte	8
	1.8	Techniken zur Dosisreduktion am Herzen	10
	1.9	Methoden für die tiefe Inspiration mit Atemanhalt	11
	1.10	Initiierung der Studie zur Dosisreduktion am Herzen mit SDX-DIBH bei	
		Bestrahlung von linksseitigem Brustkrebs	12
	1.11	Fragestellung	13
2	Ра	tienten und Methoden	14
	2.1	Studiendesign und Einschlusskriterien	14
	2.2	Ablauf der Planungs-CT unter Einsatz des SDX-Respiratory-Gating-Systems	16
	2.3	Konturierung der linken Brust und des Boost-Volumens	20
	2.4	Konturierung der Risikoorgane: rechte Brust, Herz, LV und LADC	21
	2.5	Bestrahlungsplanung	21
	2.6	Durchführung der Strahlentherapie	23
	2.7	Die statistische Auswertung	24
3	Er	gebnisse	26
	3.1	Angaben zur Patientenpopulation	26

5	l ite	eraturverzeichnis	54
	4.8	Schlussfolgerung und Ausblick in die Zukunft	53
	4.7	Beurteilung der vorliegenden Studie und des Studienablaufs	52
	4.6	Unterschiede zwischen den Studien und die Bedeutung für die Ergebnisse	51
	4.5	Ergebnisse der linken Lunge und rechten Brust im Vergleich	50
	4.4	Unterschiedliche Effektivität je nach befallenem Quadranten	49
	4.3	Ergebnisse der volumenbezogenen Parameter im Vergleich	47
	4.2	Ergebnisse der Dmean: Herz, LV und LADC im Kontext anderer Studien	47
	4.1		45
-+			40 15
٨	Die	kuesion	15
	3.7.4	Ergebnisse für die Volumen bezogenen Parameter des LV und der LADC	42
	3.7.3	B Ergebnisse für die Dmean _{LADC}	41
	3.7.2	2 Ergebnisse für die Dmean _{LV}	40
	3.7.1	Ergebnisse für die Dmean _{Herz}	37
	3.7	Ergebnisse im Vergleich des Tumorsitzes: oben-außen zu unten-innen	37
	3.6.2	2 Darstellung der Ergebnisse mittels Dosis-Volumen-Histogramm (DVH)	37
		Vergleich zu AML anhand von CT-Schnittbildern	35
	3.6.1	Veranschaulichung der anatomischen Veränderungen unter SDX-DIBH im	
	3.6	Bildliche und graphische Darstellung der Ergebnisse	35
	3.5.2	2 Ergebnisse für die Werte V30 _{LADC} und V40 _{LADC}	33
	3.5.1	Ergebnisse für die Werte V5 _{LV} und V23 _{LV}	32
	3.5	Ergebnisse für die Volumen bezogenen Herz-Parameter	32
	3.4.3	3 Werte für die mittlere LADC-Dosis	32
	3.4.2	2 Werte für die mittlere LV-Dosis	31
	3.4.1	Werte für die mittlere Herzdosis	30
	3.4	Ergebnisse für die mittlere Dosis am Herzen, am LV und an der LADC	30
	3.3.2	2 Angaben für die Volumina des Herzens, des LV und der LADC	28
	3.3.1	Angaben für die Volumina des CTV. CTV-Boost und das PTV-EVAL	28
	33	Fræhnisse für die Zielvolumen und die Herzvolumen	28
	3.2	Ergebnisse für die Risikoorgane: linke Lunge und rechte Brust	27

Danksagung

VI

1 Einleitung

1.1 Brustkrebs der Frau: Epidemiologie, Risikofaktoren und Klinik

In Deutschland war im Jahr 2020 der Brustkrebs der Frau mit 70.550 Neuerkrankungen die häufigste Krebserkrankung und somit für ca. 30 % aller Krebsfälle in Deutschland in diesem Jahr verantwortlich. Im Laufe ihres Lebens erkrankt in Deutschland durchschnittlich eine von acht Frauen an Brustkrebs [1]. Das Risiko an Brustkrebs zu erkranken, nimmt mit dem Alter zu und ist zwischen dem 65. bis zum 80. Lebensjahr am größten [1]. Zuletzt waren in Deutschland die Sterbefälle durch Brustkrebs in den Jahren 2019 bis 2021 mit durchschnittlich 18.500 Fällen stabil. Insgesamt gehen die Sterberaten beim Brustkrebs seit den 1990er Jahren zurück, in den letzten zehn Jahren am deutlichsten bei Frauen zwischen dem 60. und dem 69. Lebensjahr [1]. Und dank der Entwicklung neuer Techniken und Therapien hat sich die Wahrscheinlichkeit diese Erkrankung rezidivfrei zu überleben in den letzten 30 Jahren deutlich verbessert [2].

Weltweit war der Brustkrebs der Frau im Jahr 2020 mit ca. 2,3 Millionen neu diagnostizierten Fällen (11,7% aller Fälle) noch die häufigste Krebserkrankung [3]. Mit 685.000 Todesfällen (ca. 7% aller Krebstodesfälle) stand der Brustkrebs der Frau damit an fünfter Stelle der weltweiten Statistik für Krebstodesfälle in diesem Jahr [3].

Im Jahr 2022 wurde der Brustkrebs der Frau mit erneut ca. 2,3 Millionen Fällen und 11,6% aller weltweiten Krebsfälle vom Bronchialkarzinom als häufigste Krebsdiagnose abgelöst [4]. Mit 666.000 Todesfällen im diesem Jahr war der Brustkrebs für ca. 7% aller weltweiten Krebstodesfälle verantwortlich und stand im Jahr 2022 an vierter Stelle dieser weltweiten Statistik [4].

Insgesamt erwartet man eine deutliche Zunahme von neu diagnostizierten Krebsfällen von ca. 20 Millionen neuen Fällen im Jahr 2022 bis zu erwarteten 35 Millionen Fällen im Jahr 2050. Dies würde einer Steigerung von rund 77% in 28 Jahren entsprechen [4].

Man kann für die Entwicklung von Brustkrebs zwischen nicht beeinflussbaren Risikofaktoren, wie ein höheres Lebensalter, eine familiäre Belastung durch Brustkrebs, genetische Veränderungen in Risikogenen, früher Beginn der Menstruation, spätes Einsetzten der Menopause und beeinflussbaren Risikofaktoren, wie eine durchgeführte Strahlentherapie im Bereich des Brustkorbs im Kindes- oder Jugendalter, eine Hormonersatztherapie, Übergewicht, erhöhter Alkoholkonsum, Rauchen und wenig körperliche Aktivität unterscheiden. Protektive Faktoren können hingegen die Geburt eines Kindes, Stillen, sportliche Aktivität, eine gesunde Ernährung, Verzicht auf Rauchen und Alkohol sowie eine Gewichtsreduktion sein [1], [5]. Klinisch kann sich Brustkrebs durch Knotenbildung, Veränderungen der Brustform oder der Brustgröße sowie Veränderungen der Haut darstellen [5]. In Deutschland besteht für die Frauen die Möglichkeit zwischen dem 50. und 75. Lebensjahr am Mammographie-Screening teilzunehmen. Ein intensiviertes Screening erfolgt bei Frauen mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko, wie zum Beispiel bei Mutation eines Risikogens.

Stadien-Einteilung von Brustkrebs							
Stadium	Tumor	Lymphknoten	Fernmetastasen				
0	Tis	N0	MO				
IA	T1	NO	MO				
IB	T0, T1	N1mi	MO				
IIA	T0, T1	N1	MO				
	T2	N0	MO				
IIB	T2	N1	MO				
	Т3	NO	MO				
IIIA	T0, T1, T2	N2	MO				
	Т3	N1, N2	MO				
IIIB	T4	N0, N1, N2	MO				
IIIC	Alle T	N3	M0				
IV	Alle T	Alle N	M1				

Tabelle 1: Stadien-Einteilung von Brustkrebs (UICC - AJCC Cancer Staging Manuals, 8. Edition) [6]. Tis: in situ Tumor; **Tumorgrößen**: >0,1-2cm = T1; >2-5cm = T2; >5cm = T3; jede Größe des Tumors mit Ausdehnung auf Brustwand oder Haut = T4; **Lymphkonten** (LK): N0 = keine regionären LK-Metastasen (LK-M); N1mi: mikroskopische LK-M <2mm; N1: bewegliche ipsilaterale axilläre LK-M in Level I und II; N2: fixierte ipsilaterale axilläre LK-M oder LK-M entlang der A. mammaria interna ohne axilläre LK-M; N3: ipsilaterale infraklaviculäre (Level III) LK-M mit und ohne LK-M Level I und II oder LK-M entlang der A. mammaria interna mit LK-M der Level I und II oder LK-M ipsilateral supraclavikuär; **Fernmetastasen** (FM): keine FM = M0; Vorliegen von FM = M1

Über 80 % der Brustkrebsfälle werden in Deutschland in den niedrigen Stadien I und II nach UICC-Stadieneinteilung (*Union Internationale Contre le Cancer*, 8. Auflage, siehe Tab. 1) diagnostiziert [1], [6]. In diesen Stadien besteht in Deutschland eine relative 5-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit von über 94 % [1].

1.2 Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms

Bei einem auffälligen Tastbefund, klinisch auffälligen Veränderungen der Brust sowie auffälligen bildgebenden Befunden der Brust (Mammographie, Magnetresonanztomographie, Sonographie), ist zunächst eine histologische Sicherung der Befunde mittels Stanz- bzw. Vakuumbiopsie anzustreben [6]. Bei Nachweis eines Ductalen carcinoma in situ (DCIS) oder eines invasiven Karzinoms, ist primär die im Gesunden, vollständige operative Entfernung des Tumors anzustreben. Zur Abklärung des axillären Lymphknotenstatus erfolgt die Entfernung des Wächterlymphknotens in der Axilla auf der Seite des Brusttumors [7]. In den lokal begrenzten UICC-Stadien I und II erfolgt die Operation (OP) der Brust häufig mittels Brusterhaltender Operation (BEO). Bei lokal

fortgeschritteneren Tumoren kann auch eine komplette Entfernung der Brust, eine Mastektomie (ME) erfolgen [6]. Über eine Chemo-, Endokrine-, oder Antikörpertherapie vor oder nach einer operativen Therapie, kann je nach Tumorgröße, Lymphknotenbefall, histologischer Typisierung, Status der Östrogen- und Progesteronrezeptoren und dem Vorliegen von Humanen-Epidermalen-Wachstumsfaktoren (Her2) entschieden werden [6], [7]. Zur Auswahl stehen unter anderem Platinsalze, taxan- und anthrazyklinhaltige Chemotherapien (CTX) sowie Antikörpertherapien mit Trastuzumab und Die endokrine Therapie kann Pertuzumab. in Abhängigkeit des Menopausenstatus der Patientin mit Tamoxifen oder einem Aromataseinhibitor erfolgen [6], [7].

1.3 Strahlentherapie des Mammakarzinoms

Die Strahlentherapie ist neben der OP und einer Systemtherapie, die dritte Therapiesäule bei der Behandlung von Brustkrebs. In den meisten Fällen erfolgt die Strahlentherapie nach einer erfolgten OP. Bei großen, primär inoperablen Tumoren kann auch eine präoperative Strahlentherapie erfolgen [6]. Die Indikation für eine adjuvante Strahlentherapie richtet sich nach der OP-Methode, ob eine BEO oder eine ME erfolgte und nach den abschließenden histologischen Ergebnissen mit dem endgültigen Tumorstadium [6]. Nach einer BEO ist eine adjuvante Strahlentherapie der betroffenen Brust indiziert [8]. Die adjuvante Strahlentherapie der ganzen, operierten Brust halbiert die Rate an Rezidiven der befallenen Brust und die Rate der Brustkrebssterblichkeit wird durch die Strahlentherapie um ein Sechstel gesenkt [9]. Ist eine ME erfolgt, richtet sich die Indikationsstellung für eine anschließende Strahlentherapie nach Vorliegen von Risikofaktoren wie Tumorgröße, Lymphknotenbefall und Hormon- sowie Wachstumsfaktor-Rezeptorstatus [8].

Nach BEO ohne Indikation zur Bestrahlung der Lymphabflusswege (LAW) erfolgt die Strahlentherapie hypofraktioniert, das heißt mit einer wöchentlichen Dosis von 5 mal 2,66 Gy oder 2,67 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 42,56 Gray (Gy) (insgesamt 16 Bestrahlungstage) oder 40,05 Gy (insgesamt 15 Bestrahlungstage) und sollte in 6-8 Wochen nach erfolgter BEO begonnen werden [6], [10]. Im Anschluss an die Ganzbrustbestrahlung kann, je nach Risikokonstellation, eine lokale Dosisaufsättigung des Tumorbettes, der sogenannte Boost, indiziert sein [8]. Die Boost-Bestrahlung erfolgt häufig mit einer Einzeldosis von 2 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 10-16 Gy, dies entspricht 5-8 Bestrahlungen, 5 mal in der Woche [8]. Bei Frauen unter 50 Jahren sollte dieser Boost immer erfolgen.

Bei den über 50-jährigen Patientinnen sollte der Boost bei Vorliegen von Risikofaktoren für ein erhöhtes Rückfallrisiko, wie zum Beispiel bei einer Tumorgröße von über 2 cm, ein erhöhtes Grading (G3), positive Wachstumsrezeptoren (Her2-positiv) oder bei Patientinnen, die keine Hormonrezeptoren und keine Rezeptoren für Wachstumsfaktoren ("trippel negative" Patientinnen) aufweisen, erfolgen. Dieser Boost senkt die lokale Rückfallrate, hat aber keinen wesentlichen Effekt auf das Gesamtüberleben [11] [6].

1.4 Allgemeine Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Die Strahlentherapie ist eine lokale Therapie und somit treten Nebenwirkungen (NW) am Ort der Therapie, bestimmt durch die Zielvolumina (ZV) und die anatomisch dazu in Beziehung liegenden Normalgewebe auf. Eine Ausnahme ist die Fatigue, eine Müdigkeit, die bei vielen Patienten ungeachtet des Ortes der Bestrahlung im Verlauf der Strahlentherapie auftritt und nach Ende der Therapie langsam zurückgeht. Es lassen sich akute von späten NW unterscheiden. In der Regel treten die akuten NW 2 bis 3 Wochen nach Beginn Strahlentherapie auf. Bei der Bestrahlung der der Brust stehen Hautveränderungen an erster Stelle [12]. Zu den akuten Veränderungen der Haut zählen eine trockene Haut, ein Erythem, Hyperpigmentation, eine trockene Desquamation bis hin zu feuchten Epitheliolysen. Ein Ödem des Brustgewebes kann ebenfalls auftreten. Mit konsequenten supportiven Maßnahmen wie eine gute Hautpflege mit Vermeidung von thermischen, mechanischen und chemischen Reizen sowie moderates Kühlen der Brust, sind diese NW in aller Regel 2-4 Wochen nach abgeschlossener Strahlentherapie vollständig zurückgebildet. Die Hyperpigmentation kann auch selten über einige Monate anhalten [13].

Die späten oder chronischen NW sind neben einer Vernarbung der Haut und des Brustgewebes und damit einhergehender Größen- Formveränderung der Brust mit gelegentlichen Schmerzen, auch sichtbare Gefäßneubildungen der Haut [12]. Risikofaktoren für die Entstehung von einer zunehmenden Vernarbung Brustgewebes Monate nach beendeter Strahlentherapie können des postoperative Komplikationen wie eine Mastitis, Wundheilungsstörungen und eine rezidivierende Serombildung sein [12]. Wird nur die Brust bestrahlt, ist eine durch Strahlentherapie induzierte Lungenentzündung, eine Pneumonitis. aufgrund der geringen Dosis-Volumen Belastung der Lunge eher unwahrscheinlich. Nach erfolgter Mastektomie und bei zusätzlicher Bestrahlung der infra-, supraclaviculären sowie der mammaria interna LAW und somit deutlich größerem bestrahlten Lungenvolumen mit Erhöhung der mittleren Lungendosis (Mean Lungdose, MLD), ist das Risiko für die Entwicklung einer Pneumonitis erhöht [14]. Eine Reduzierung des Risikos für die Entwicklung einer Pneumonitis kann durch die Vergrößerung des Lungenvolumens mittels tiefer Inspiration mit Atemanhalt (Deep Inspiration Breathhold / DIBH) gelingen [15]. Ein weiteres Risiko nach erfolgter Strahlentherapie ist die Entwicklung eines durch Strahlentherapie induzierten Tumors an der kontralateralen Brust, an der bestrahlten Brust und in der Lunge. Insbesondere bei aktiven Raucherinnen steigt das absolute Risiko an Lungenkrebs zu erkranken um 4%, bei Nicht-Raucherinnen liegt es bei 0,3% [16], [17]. In einer Übersichtsarbeit von Hanson

et al. [18] konnte gezeigt werden, dass das Risiko für die Entwicklung eines Lungenkrebses auf der ipsilateralen Seite auch über 20 Jahre nach erfolgter Strahlentherapie ansteigt. Ein weiterer, aber eher seltener Tumor der Brust, der nach BEO und adjuvanter Strahlentherapie auftreten kann, ist das Angiosarkom. Für die USA wird ein Vorkommen von 7 pro 100.000 Patientinnen im Jahr angegeben [19].

1.5 Strahlentherapie und Kardiotoxizität

Bei malignen Erkrankungen der Thoraxorgane, wie zum Beispiel der Lunge, der Speiseröhre, des Thymus, bei mediastinalen Lymphomen und der Brust, ist die Strahlentherapie ein wesentlicher Bestandteil der Therapie [20]. Aufgrund seiner Lage erhält das Herz unbeabsichtigt Dosis. Daraus kann nach erfolgter Strahlentherapie dann innerhalb einer Latenz von 5 Jahren bis 20 Jahren, im mittel liegt sie bei 10-15 Jahren, eine Strahlentherapie induzierte Herzerkrankung (SIHE) resultieren [21], [22]. Die Höhe der Herzdosis und somit der Schweregrad der SIHE ist abhängig von verschiedenen Faktoren:

- der Höhe der applizierten Gesamtdosis,
- der Lagebeziehung einer malignen Erkrankung zum Herzen,
- der Größe des gesamten Bestrahlungsvolumens,
- der Größe des bestrahlten Herzvolumens,
- ein junges Alter bei Durchführung der Strahlentherapie,
- die Länge der Nachbeobachtungszeit,
- der simultanen systemischen Therapie mit kardiotoxischen Substanzen (z.B.: Anthrazykline, Trastuzumab),
- Vorhandensein von genetischen Faktoren,
- Herzvorerkrankungen und
- Risikofaktoren für Herzkreislauferkrankungen [21].

Typische Risikofaktoren für Herzkreislauferkrankungen sind internistische Vorerkrankungen wie zum Beispiel Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Übergewicht und Störungen des Fettstoffwechsels [20]. Vor Beginn der Strahlentherapie bestehende Herzerkrankungen wie Herzrhythmusstörungen, Herzmuskelerkrankungen oder eine koronare Herzerkrankung (KHK) können das Risiko für die Entwicklung einer Strahlentherapie induzierten Herzerkrankung weiter erhöhen [22]. Die SIHE kann sich in einem breiten Spektrum an Komplikationen klinisch manifestieren. Dies wurde von Sárközy et al. [21] 2021 in einem Review zusammengefasst. Es gilt die akute SIHE mit Auftreten einer akuten Pericarditis und akut auftretenden Herzrhythmusstörungen von der chronischen SIHE zu unterscheiden. Das Risiko für die klinische Manifestation einer akuten SIHE in der heutigen Zeit liegt bei unter 5%. Ursächlich dafür ist eine seit den 1980er Jahren Verkleinerung der zu bestrahlenden Zielvolumina und somit die einhergehenden Reduktion des bestrahlten Herzvolumens mit niedriger mittlerer Herzdosis (MHD) [21]. Bedeutend ist die akute Phase der SIHE hingegen für den Pathomechanismus der Entwicklung einer chronischen SIHE.

Die chronische SIHE kann zum Auftreten einer chronischen Perikarditis, einer ischämischen Herzerkrankung, einer Kardiomyopathie, einer Herzinsuffizienz, einer Herzschwäche oder einer Herzrhythmusstörung führen.

Bis zu 20% der Patienten entwickeln nach erfolgter RT, häufig im Zusammenhang mit anthrazyklin-, cyclophosphamid- oder bleomycinhaltigen Chemotherapien, im Mittel nach 11 Jahren eine chronische Perikarditits. Die Strahlentherapie bedingte Kardiomyopathie mit nachfolgender Herzinsuffizienz ist häufig asymptomatisch. Das Risiko steigt 5 Jahre nach beendeter Strahlentherapie und kann über Jahrzehnte andauern. Erst ab Überschreitung einer geschätzten Toleranzdosis von 40 Gy für das Myokard, kommt es zur Entwicklung einer diffusen Myokardverletzung. Diese diffusen Verletzungen kommen häufiger bei Dosierungen über 60 Gy und zusätzlicher Gabe von einer Anthrazyklin haltiger Chemotherapie vor.

Erkrankungen der Herzklappen mit Verdickung, Vernarbung, Verkalkungen und Verkürzung der Klappen treten innerhalb der ersten 10 Jahre nach erfolgter Strahlentherapie auf [21]. Eine Stenose aufgrund von Verkalkung und Narbenbildung tritt am häufigsten an der Aortenklappe 20 Jahre nach der Bestrahlung auf. Störungen des Erregungsleitungssystems des Herzens mit AV-Block 1. Grades, Rechtsschenkelblock, Sinusknotensysndrom, Tachykardien, ventrikuläre Extrasystolen, supraventrikulären Arrhythmien, Verlängerungen der QT-Zeit, können in der chronischen Phase der SIHE in ca. 5% der Fälle auftreten [21]. Der Pathomechanismus der SIHE ist komplex und bisher noch nicht abschließen verstanden. Schäden der Endothelzellen sind die Hauptursache von Strahlentherapie verursachten Schäden am Herzgewebe. Die Bildung von freien Sauerstoff- sowie Stickstoffmonoxid-Radikalen spielen bei der Initiierung von sowohl akuten, als auch chronischen Inflammatorischen Prozessen eine Rolle. Schäden des mikrovasculären Endothels können zusätzlich zu einer Aktivierung der Gerinnungskaskade führen [20]. Immunhistochemisch spielen die von bestrahlten Endothelzellen vermehrt exprimierten Interzellulären- (ICAM) sowie Gefäßzell-Adhäsionsmolleküle (VCAM) für eine noch jahrelang anhaltenden endothelialen Dysfunktion eine Rolle [23]. Bisher lassen sich die Symptome einer SIHE nur symptomatisch Behandeln, eine kausale Therapie oder sogar eine protektive Medikamentengabe sind zwar in der klinischen Forschung, aber noch nicht reif für den breiten klinischen Einsatz [20].

1.6 Strahlentherapie und koronare Herzerkrankung

Die KHK ist die häufigste Manifestation der chronischen SIHE und kann in einer Häufigkeit von bis zu 85% auftreten [20]. Klinisch kann sich die KHK als stabile Angina pectoris, als akutes Koronarsyndrom, einer Herzinsuffizienz oder als ischämische Herzerkrankung manifestieren [20].

In der von Darby et al. [24] 2013 publizierten Studie wurde ein linearer Anstieg um 7,4% pro zusätzliches Gray der MHD für das Risiko, einen Herzinfarkt zu erleiden angegeben. Das Risiko stieg 5 Jahre nach erfolgter Bestrahlung an und hielt über weitere 20 Jahre an. Eine Dosisobergrenze, unterhalb der es kein Risiko gab, konnte nicht aufgezeigt werden [24].

Die BACCARAT-Studie von Jacob et al. [25] hat 2019 die Frage gestellt, ob die MHD der richtige und einzige Parameter ist, um die Dosisexposition am linken Ventrikel (LV) und an der links anterioren deszendierenden Coronararterie (LADC) abzuschätzen. In dieser Studie fiel auf, dass bei 56 % der Patientinnen mit linksseitigem Brustkrebs und Bestrahlung trotz einer MHD von unter 3 Gy die Gesamtdosis an der LADC über 40 Gy betrug [25]. In einer früheren Studie hat Nilsson et al. [26] die Daten der Bestrahlung mit den Befunden einer später notwendig gewordenen Coronarangiographie von denselben linksseitig bestrahlten Brustkrebspatientinnen verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass insbesondere für die mittleren und distalen Abschnitte der LADC ein 4 bis 7 faches Risiko für höhergradige Stenosen bestand [26]. Dies konnte in einer späteren Studie von Nilsson et al. [27] bestätigt werden.

In einer Studie von Wennstig et al [28] betrug die kumulative Häufigkeit von notwendigen Koronarinterventionen 25 Jahre nach Bestrahlung des linksseitigen Brustkrebs 7,0 % und nach Bestrahlung des rechtsseitigen Brustkrebs 4,4 %.

Insgesamt scheint das Risiko für die Entwicklung einer KHK nach Bestrahlung bei linksseitigem Brustkrebs höher als nach Bestrahlung bei rechtsseitigem Brustkrebs. In einer aktuellen Studie von Seth et al. [29] hatten die Patientinnen mit linksseitigem Brustkrebs ein 10 % höheres Risiko für die Entwicklung einer KHK im Vergleich zu Patientinnen mit rechtsseitigem Brustkrebs. Dieser Unterschied konnte in einer Subgruppenanalyse derselben Studie für Patientinnen, die nach 1980 die Diagnose Brustkrebs bekamen, nicht mehr nachgewiesen werden. In der Institutseigenen Kohorte konnte der Unterschied zwischen der linken und der rechten Seite bei Frauen, die nach 2010 die Erstdiagnose Brustkrebs bekamen ebenfalls nicht mehr nachgewiesen werden. Dies wurde mit dem Einsatz moderner Techniken im Verlauf der Zeit begründet [29]. In einer älteren Veröffentlichung von Sardaro et al. [30] über Strahlentherapie induzierte Schäden am Herzen bei Brustkrebspatientinnen im Frühstadium wurde über Hinweise berichtet, dass ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko bei Patientinnen mit linksseitigem und rechtseitigem Brustkrebs durch die Tumorlage unten-innen vorliegt. Dies wurde mit der höheren Herzdosis durch den Boost begründet.

Ein gewachsenes Bewusstsein über die potenziell herzschädigenden Nebenwirkungen von onkologischen Therapien und die Notwendigkeit diese kardialen Risiken und deren Symptome zu kennen, zu behandeln und vorzubeugen, zeigt sich auch an den Publikationen verschiedener kardiologischer Verbände zu diesem Thema. Die American Heart Association (AHA) hat 2018 [31] einen Überblick über die gemeinsamen Risikofaktoren, den kardiotoxischen Effekt von Brustkrebstherapien, die Möglichkeit der Vorbeugung und der Therapie von kardiovaskulären Erkrankungen bei Brustkrebspatientinnen veröffentlicht. Im Jahr 2022 hat die European Society of *Cardiology* (ESC) [32] in Kooperation mit der *European Hematology Association* (EHA), der *European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* (ESTRO) und der *International Cardio-Oncology Society* (IC-OS) erstmals einen gesamt kardio-onkologischen Leitfaden veröffentlicht. Es wurden die kardiovaskulären Nebenwirkungen durch Krebstherapie zusammengefasst und definiert. So können vor dem Beginn einer onkologischen Therapie die bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren eines Patienten mit den durch die Therapie entstehenden Risiken stratifiziert werden und vorbeugende Maßnahmen während der Therapie und in der Nachsorge berücksichtigt werden.

1.7 Herzdosisparameter im Vergleich der Jahrzehnte

Für die Bestrahlung bei Patientinnen mit Brustkrebs konnte Taylor et al. in einer Übersichtsarbeit von 2007 [33] nach Rekonstruktion alter Behandlungsregime der 1950er bis 1990er Jahre die unterschiedlichen Dosierungen am Herzen und an der LADC herausarbeiten. Die angegeben Dosierungen zeigten in Abhängigkeit der verwendeten Strahlenart (Elektronen vs. Photonen vs. Cobalt), der bestrahlten Zielvolumina (rechte oder linke Brust mit und ohne Hinzunahme der mammaria *interna* LAW) und der Operationstechnik (BEO vs. ME) eine erhebliche Bandbreite. Für eine tangentiale Bestrahlung mit 6 Megavolt (MV) der linken Brust oder Thorax-Wand mit einer Dosis von 50 Gy in 25 Fraktionen wurde eine durchschnittliche mittlere Herzdosis von 4,7 Gy und eine durchschnittliche mittlere Dosis der LADC von 21,9 Gy angegeben. Über die Jahrzehnte haben sich die Bestrahlungstechniken verbessert, die Bestrahlungsfraktionierung (Hypo- vs. Normofraktionierung) geändert und die Zielvolumengrößen unter anderem durch Wegfall der Indikation für die Bestrahlung der mammaria interna LAW verkleinert [34]. Taylor et al. konnte dies anhand von 50 Patientinnen mit Bestrahlung eines linksseitigen Brustkrebses im Jahr 2006 zeigen [34]. Für die Bestrahlung der linken Brust ohne Lymphabflusswege mit 6-8 MV Photonen und einer Dosis von 40 Gy in 15 Fraktionen, zeigte sich eine durchschnittliche mittlere Herzdosis von 2,3 Gy und eine durchschnittliche mittlere Dosis der LADC von 7,6 Gy.

Einen Überblick weiterer Studien zur Dosis am Herzen, am LV sowie an der LADC im Verlauf der Jahrzehnte gibt die Tabelle 2. In einigen dieser Studien wurden auch die Herz-Dosierungen bei Bestrahlung der rechten Brust aufgeführt, zum Beispiel bei Taylor et al. [33], [34] sowie bei Holm Milo et al. [35]. In diesen Fällen wurden nur die Herz-Dosisangaben für die Bestrahlung der linken Brust in die Tabelle 2 aufgenommen. Teils sind es retrospektive Studien, für die alte Bestrahlungsprotokolle zur Ermittlung der Herzdosis rekonstruiert wurden, wie zum Beispiel bei Taylor et al. [33] und Darby et al. [24]. In einigen Studien wie zum Beispiel bei Wolf et al. [36] und bei Hong et al. [37] wurden unter anderem die *mammaria interna* LAW mitbehandelt und dies bei der Angabe der Herzdosierung nicht gesondert aufgezeigt. In nur sechs der aufgeführten Studien

Studien mit Dosisangaben für das Herzen, den linken Ventrikel (LV) und die links anteriore deszendierende Koronararterie (LADC) bei Bestrahlung der Brust in der Zeit von 1950 bis 2021

Autor	Studien- Zeitraum	Pat. Zahl	OP- Technik	zv	Fx/Boost	DIBH	Dmean Herz (Gy)	Dmean LV (Gy)	Dmean LADC (Gy)
Taylor et al. 2007 [33]	1950´s- 1990´s	k.A.	k.A.	Li Brust + Thx-Wand	50 Gy in 25 Fx (k.A.	4,7	k.A.	21,9
Taylor et al. 2007 [34]	2006	50 li 5 re	Ca. 75% BEO	Li + re Brust + Thx- Wand, keine LAW	40 Gy in 15 Fx	nein	Li 2,3 Re 1,5	k.A.	Li 7,6 Re 1,6
Darby et al. 2013 [24]	1958- 2001	2168	549 BEO 1608 ME	Li 1144 Re 1024	k.A.	k.A.	Alle 4,9 Li 6,6 Re 2,9	k.A.	9,4
Taylor et al. 2015 [38]	2003- 2013	k.A.	k.A.	Li Brust	k.A.	ja	DIBH: 1,3 AML: 3,8	k.A.	k.A.
Rochet et al. 2015 [39]	2011- 2012	35	80% BEO 20% ME	Li Brust 70%, LAW+Thx- Wand	89% NormoFx 11% HypoFx	Ja, im Vergleich mit AML	DIBH: 0,9 AML: 2,5	DIBH: 1,1 AML: 3,9	DIBH: 4,0 AML: 14,9
Hepp et al. 2015 [40]	2014	20	BEO	Li Brust	50 Gy mit sequ. Boost 10-16 Gy	Ja, im Vergleich mit AML	DIBH: 1,9 AML: 3,6	k.A.	k.A.
Hong et al. 2018 [37]	2012- 2014	1161	78% BEO 22% ME	Li Brust, 2% mit IM LAW	89% NormoFx 11% HypoFx	8%	Alle 2,8 DIBH: 1,4 AML: 3,1	k.A.	k.A.
Sakyanun et al. 2020 [41]	2017- 2018	25	BEO	Li Brust	50 Gy	Ja, im Vergleich mit AML	DIBH: 2,95 AML: 5,4	k.A.	DIBH: 11,5 AML: 19,9
Song et al. 2021 [42]	2017- 2018	75	BEO	Li Brust	HypoFx 47% Boost: 10-12,5 Gy	Ja, im Vergleich mit AML	DIBH: 1,3 AML: 2,8	DIBH: 1,8 AML: 5,2	DIBH: 5,8 AML: 14,6
Wolf et al. 2022 [36]	2017- 2019	130	93% BEO 7% ME	Li Brust, 9% LAW 33% SIB 38% IORT	50 / 50,4Gy (81,5%) 40,05Gy (18,5%)	Ja, im Vergleich mit AML	DIBH: 1,3 AML: 2,2	DIBH: 1,5 AML: 2,8	DIBH: 4,1 AML: 14,3
Holm Milo et al. 2023 [35]	2005- 2016	204	87% BEO 13% ME	Li 48% Re 52% LAW 29%	50 Gy (55%), 48 Gy (17%), 40 Gy (28%), Sequ Boost mit 10 oder 16 Gy (bei 6%)	15%	Li 1,6 Re 0,8	Li 2,1 Re 0,4	proxLADC Li 2,1 Re 0,5 midLADC Li 8,0 Re 0,6 distLADC Li 4,8 Re 0,6
Radwanski Stuart et al. 2023 [43]	2020- 2021	30	BEO/ME	Li Brust / Thx- Wand, keine LAW	HypoFx +/- Boost	Ja, im Vergleich mit AML	DIBH: 1,7 AML: 2,3	k.A.	DIBH: 8,3 AML: 11,8
Honaryar et al. 2024 [44]	2015- 2017	113	96% BEO	Li 59%	25x2 Gy (72%) 20x2,35 Gy (28%), Sequ. Boost 9-15 Gv	wenig	2,5	5,1	13,0

Tabelle 2: Studien mit Dosisangaben für das Herzen, den linken Ventrikel (LV) und die links anteriore deszendierende Koronararterie (LADC) bei Bestrahlung der Brust in der Zeit von 1950 bis 2021

AML Atemmittellage, *BEO* Brusterhaltende Operation, *DIBH* Deep Inspiration Breathhold, *distLADC* distale links anteriore deszendierende Koronararterie, *Fx* Fraktionierung, *HypoFx* Hypofraktionierung, *IORT* intraoperative Radiotherapie, *k.A.* keine Angaben, *LAW* Lymphabflusswege, *Li* Links, *midLADC* mittlere links anteriore deszendierende Koronararterie, *DIBH* Deep Inspiration Breathhold, *distLADC* distale links anteriore deszendierende Koronararterie, *ME* Mastekotmie, *NormoFx* Normofraktionierung, *proxLADC* proximale links anteriore deszendierende Koronararterie, *Re* Rechts, *Sequ.* Sequentiell, *SIB* simultan integrierter Boost, *ZV* Zielvolumen wurden die Herzdosisparameter im direkten Vergleich von AML zu DIBH erhoben und auch differenziert berichtet. In den übrigen Studien erfolgten nur ungenaue oder keine Angaben unter welcher Atemtechnik die Daten erhoben wurden. Die Dosisangaben für Herz, LV und LADC wurden in diesen Fällen dann nicht gesondert aufgezeigt.

Insgesamt sind die Patientenkollektive in der Mehrheit dieser Studien bezüglich der Angaben über die Operationstechnik (BEO oder ME), die Bestrahlungstechniken, die Zielvolumina mit und ohne LAW, die Fraktionierung oder einer stattgehabten Boostbestrahlung sehr heterogen. Dies gilt es bei der Betrachtung und Interpretation der Dosisangaben zu berücksichtigen.

1.8 Techniken zur Dosisreduktion am Herzen

Für die Reduzierung der Dosis am Herzen und anderer Herzstrukturen wie den LV und die LADC stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. Durch die Patientenlagerung, eine an die Patientenatmung angepasste Bestrahlung, die Reduzierung der ZV im Sinne einer partielle Brustbestrahlung sowie verschiedene Strahlentherapiearten und -techniken.

Für die Brustkrebs Experten Gruppe der Deutschen Gesellschaft für Radio-Onkologie (DEGRO) hat Duma et al. [45] diese verschiedenen Möglichkeiten zusammengefasst und bewertet. In einer Studie von Verhoeven et al. [46] wurde die Bestrahlung in Bauchlage (prone) mit der in Rückenlage (supine) sowohl in Atemmittellage (AML) als auch mit DIBH verglichen. In der Bauchlage konnte die mittlere Lungendosis am besten reduziert werden. Für das Herz, die LADC und die kontralaterale Brust war die Dosisreduktion am deutlichsten in Rückenlage mit DIBH.

In einer Metaanalyse von Lu et al. [47] von 2022 wurden in 41 Studien knapp 3600 Patientinnen mit linksseitigem Brustkrebs die Bestrahlungen in DIBH und AML verglichen. Für die Bestrahlung mit DIBH konnte eine signifikante Reduktion der mittleren Herzdosis, der mittleren LADC-Dosis, der mittleren Dosis an der linken Lunge sowie eine Reduktion des Herzvolumens nachgewiesen werden.

Für die Reduzierung des ZV kann eine partielle Bestrahlung der Brust erwogen werden. Hier erfolgt die Bestrahlug des Tumorbettes direkt nach Entfernung des Tumors während der OP oder erst nach erfolgter OP. Die partielle Bestrahlung der Brust kann mittels interstitieller Brachytherapie des Tumorbetts oder einer intraoperativen, im Verlauf der Tumor-OP der Brust erfolgenden Strahlentherapie der Tumorhöhle entweder mit einem Elektronen-Stehfeld (Intraoperative Elektronen Radiotherapie IOERT) oder mit 50 kv Röntgenstrahlen erfolgen. Eine weitere Möglichkeit ist die Verwendung eines Linearbeschleunigers mit tangentialen Bestrahlungsfeldern, die sich nur auf den ehemaligen Primärtumorbereich beschränken. Auch nach der aktuell gültigen S3-Leitlinie kann die partielle Bestrahlung der Brust bei niedrig Risikosituation für ein

Lokalrezidiv (Tumorgröße bis einschließlich 2 cm: pT1, G1-2, keine Lymphknotenmetastasen: pN0, Hormonrezeptor positiv, Her2 negativ) und bei Patientinnen mit erhöhtem Lokalrezidivrisiko bei Kontraindikationen für eine Ganzbrustbestrahlung [6] erfolgen. In der Zusammenfassung von Duma et al. [45] wurde der Effekt der partiellen Bestrahlung der Brust zur Reduzierung der Herzdosis hervorgehoben, jedoch im Vergleich zu DIBH als ähnlich effektiv gesehen.

In einer Studie von Lin et al. [48] von 2015 konnte gezeigt werden, dass mit der Bestrahlung von Protonen die mittlere Herzdosis, die mittlere Dosis an der LADC sowie die mittlere Lungendosis relevant, im Vergleich zur Phontonen-Bestrahlung mit DIBH und Intensitätsmodulierter Radiotherapie (IMRT), gesenkt werden konnten. Die mittlere Herzdosis war aber auch mit der IMRT-DIBH Photonen-Bestrahlung sehr niedrig. Aufgrund der geringen allgemeinen Verfügbarkeit einer Bestrahlung mit Protonen, ist diese Art der Strahlentherapie für spezielle Situationen bei der Behandlung von Brustkrebs vorgesehen [45].

Für die Verwendung einer IMRT als zusätzliche Option zur Schonung des Herzens und der LADC spricht die Studie von Mast et al. [49] aus dem Jahr 2013. Hier wurde die Bestrahlung in AML mit 3D-konformaler Technik und intensitätsmodulierter Technik mit der Bestrahlung in DIBH mit 3D-konformaler Technik und intensitätsmodulierter Technik verglichen. Mit DIBH konnte im Vergleich zu AML eine deutliche Reduzierung der Dosis am Herzen und an der LADC erreicht werden. Die Verwendung der IMRT führte sowohl bei AML als auch bei DIBH zu einer zusätzlichen, im Mittel 5% Reduzierung der Dosis an der LADC. In einem Review von 2014 berichtete Smyth et al. [50] jedoch über Studien mit widersprüchlichen Ergebnissen, sogar mit einer höheren Dosisbelastung des Herzens durch die Verwendung der IMRT. Daher hat Duma et al. [45] in ihrer Zusammenfassung die IMRT als nicht effektiv für die Herzschonung bei alleiniger Bestrahlung der Brust bewertet.

Daraus hat die Brustkrebs Experten Gruppe der DEGRO geschlussfolgert, dass DIBH am besten für die Herzschonung geeignet sei und dies 2019 in ihrer Veröffentlichung von Duma et al. [45] empfohlen.

1.9 Methoden für die tiefe Inspiration mit Atemanhalt

Für DIBH stehen verschiedene Methoden und Hilfsmittel von unterschiedlichen Herstellern zur Verfügung. Grundsätzlich lassen sich zwei Methoden voneinander unterscheiden, den freiwilligen, voluntary DIBH (vDIBH) und den unfreiwilligen, involuntary DIBH (iDIBH) [51] Atemanhalt.

Beim iDIBH wird durch ein technisches Hilfsmittel zum Beispiel dem Active Breathing Coordinater Sytem der Firma Elekta, die Atmung der Patientin aktiv überwacht und bei einem vorher festgelegten Atemvolumen der Atemfluss automatisch unterbrochen. Daraus resultiert für die Patientin ein unfreiwilliger Atemanhalt [52].

Die vDIBH kann, wie in der "UK HeartSpare Study" von Bartlett et al. 2013 [53] beschrieben ohne weitere technische Hilfsmittel auskommen. Die Patientin wird nur gebeten zwei mal tief ein- und auszuatmen, um dann erneut tief einzuatmen und die Luft anzuhalten. Die einzige Möglichkeit zur Überwachung des Atemanhaltes waren in dieser Studie die seitlichen Laser, die mit den lateralen Markierungen am Patienten bei Inspiration mit Atemanhalt übereinander liegen mussten. Für den vDIBH gibt es auch technische Hilfsmittel, um den Atemzyklus verlässlicher und reproduzierbarer darzustellen. Das "Real-time position management" (RPM, Varian Medical Systems), bei dem ein Hilfsmittel, meistens ein kleiner Quader auf den Brustkorb der Patientin gesetzt wird, um die vertikale Verschiebung des Quaders bei der Bewegung des Brustkorbes während der Ein- und Ausatmung zu verfolgen. Die Patientin kann nun freiwillig den Atem anhalten, wenn sich der Quader in dem zuvor festgelegten Bereich befindet. Eine andere Möglichkeit ist, dass die Bestrahlung automatisiert ein- und ausgeschaltet wird, wenn sich der Quader in oder aus dem vorher festgelegten Bereich bewegt. Man spricht von einem Gating der Bestrahlung [51]. Eine andere Methode ist die Überwachung des Atemzyklus durch ein Spirometer, wie zum Beispiel mit dem SDX-Respiratory-Gating-System (DYN'R Medical Systems). Hier kann die Patientin ihren Atemzyklus über eine Videobrille kontrollieren und so freiwillig in einen vorab definierten Bereich nach tiefer Inspiration die Atmung eigenständig unterbrechen und den Atem anhalten [52]. Neuere Techniken zur Erfassung der Atemexkursionen und des optimalen Zeitpunktes für den freiwilligen Atemanhalt während der Inspiration sind sogenannte 3D-Oberflächen Scanner. Diese Scanner erfassen die Atembewegung anhand der Körperoberfläche der Patientin und können den Atemzyklus auf einem Monitor graphisch abbilden. Die Patientin kann dann in einem vorab definierten Bereich freiwillig den Atem anhalten. Diese Systeme werden von verschiedenen Herstellern wie zum Beispiel des Exac-Trac Systems von Brainlab aus Deutschland, das Synchrony System von Accuray aus der Schweiz, alignRT von VisionRT aus England oder Catalyst von C-RAD aus Schweden angeboten [54].

1.10 Initiierung der Studie zur Dosisreduktion am Herzen mit SDX-DIBH bei Bestrahlung von linksseitigem Brustkrebs

In der Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie am Marien Hospital in Düsseldorf erfolgte ab dem Jahr 2017 die Herzschonung bei Bestrahlung von linksseitigem Brustkrebs mit DIBH unter Anwendung des *SDX-Respiratory-Gating-Systems* der Firma DYN'R Medical Systems (SDX-DIBH). Die MHD (Dmean_{Herz}) war der Dosisparameter, der zur Überprüfung der Herzschonung herangezogen wurde. Die obere Grenze für die Dmean_{Herz} wurde bisher bei 3 Gy festgelegt. Dies wurde unter anderem aus der Publikation von Darby et al. [24] geschlussfolgert.

Im Jahr 2018 veröffentlichte Piroth et al. [22] Vorschläge zu Dosisgrenzwerten für das ganze Herz, den LV und die LADC. Diese Vorschläge

wurden dann 2019 in einer Empfehlung der Brustkrebs Experten Gruppe der DEGRO übernommen und DIBH wurde als Methode der Wahl zur Schonung des Herzens empfohlen [45]. Die von der DEGRO empfohlenen Herzdosisparameter und die Dosisgrenzwerte werden in der Tabelle 3 zusammengefasst.

DEGRO-Empfehlung für Herzdosis-Parameter bei Burstkrebsbestrahlung					
Risikoorgan	Parameter	Grenzwert			
Herz	Dmean _{Herz}	< 2,5 Gy			
LV	Dmean _{LV}	< 3 Gy			
	V5 _{LV}	<17 %			
	V23 _{LV}	< 5 %			
LADC	DmeanLADC	<10 Gy			
	V30LADC	< 2 %			
	V40LADC	< 1 %			

Tabelle 3: DEGRO-Empfehlung [45] für Herzdosis-Parameter bei Brustkrebsbestrahlung *DEGRO* Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, *Dmean_x* mittlere Dosis des zu untersuchenden Volumens X, *V_{XLV/XLADC}* Prozent des Volumens LV oder LADC welches über x Gy erhält, *Gy* Gray, *LADC* links anteriore deszendierende Koronararterie, *LV* linker Ventrikel

Erstmalig gab es damit eine Empfehlung für DIBH als die Methode der Wahl zur Dosisreduktion am Herzen. Neu war auch die Benennung von weiteren Dosisgrenzwerten über die Dmean_{Herz} hinaus. Bisher wurde oftmals die Dmean_{Herz} als wichtigster Dosisparameter zur Überprüfung der Herzschonung herangezogen. Um zu überprüfen, ob die von der DEGRO empfohlenen Dosisparameter der mittleren Dosis am Herzen (Dmean_{Herz}), am LV (Dmean_{LV}) und an der LADC (Dmean_{LADC}) sowie die volumenbezogenen Parameter (Vx_{YZ}: Prozent des Volumens YZ, welches x Gy oder mehr erhält) des LV (V5_{LV}, V23_{LV}) und der LADC (V30_{LADC}, V40_{LADC}) durch den Einsatz von SDX-DIBH gesenkt werden können, wurde diese Studie initiiert.

1.11 Fragestellung

Kann durch den Einsatz von SDX-DIBH bei der Bestrahlung des linksseitigen Brustkrebses der Frau eine Dosisreduktion am Herzen, am LV und an der LADC im Vergleich zur AML erreicht werden und können damit die von der DEGRO empfohlenen Dosisparameter gesenkt werden?

2 Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign und Einschlusskriterien

Nach Zustimmung der Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (ethikPool–ID: 2019-394-KFogU) erfolgte von März 2019 bis Juni 2021 die Aufnahme von insgesamt 45 Patientinnen nach vorheriger schriftlicher Einverständniserklärung in diese prospektive, vergleichende Studie (Studien-ID: 2019-02-4977).

Eingeschlossen wurden Patientinnen über 18 Jahren mit einem invasiven, linksseitigen Brustkrebs nach BEO mit Indikation für eine adjuvante Bestrahlung der ganzen Brust und zusätzlich mit Indikation für eine Boost-Bestrahlung des ehemaligen Tumorbetts.

Die Indikationen für die Boost-Bestrahlung waren: Alter bis einschließlich 50 Jahre, prämenopausal und bei über 50-jährigen Frauen bei Vorliegen von Risikofaktoren, wie Tumorgröße > 2cm, Vorliegen eines Grading von G3, Her2positiven oder trippel-negativen Tumoren. Zusätzlich konnte klinikintern bei Vorkommen einer DCIS-Komponente, einer peritumoralen Lymphgefäßinvasion (L1) und bei vitalem Resttumor nach neoadjuvanter CTX über die Indikation einer Boost-Bestrahlung individuell entschieden werden.

Ausgeschlossen wurden Patientinnen mit einer vorherigen Tumorerkrankung, mit einer vorherig erfolgten Strahlentherapie, bei fehlender Einverständnisfähigkeit, bei Indikation für Bestrahlung der LAW, bei fehlender Indikation für die Boost Bestrahlung des Tumorbetts und wenn die Patientin den notwendigen Atemanhalt nicht durchführen konnte.

Nachdem die rechtfertigende Indikation für eine adjuvante Strahlentherapie der ganzen linken Brust mit anschließender Boost-Bestrahlung des Tumorbettes gestellt wurde, erfolgte die Aufklärung der Patientin über die Abläufe, Wirkung und Nebenwirkungen der geplanten Strahlentherapie. Auch die Durchführung der Strahlentherapie mit SDX-DIBH zur Herzschonung wurde mit der Patientin besprochen. Der nächste Termin (1. P-CT Termin) für die Durchführung der P-CTs in AML und mit vDIBH wurden vereinbart.

Diese Studie wurde in den seit 2017 etablierten SDX-DIBH Ablauf integriert, ohne, dass für die Patientinnen zusätzliche P-CTs oder andere zusätzliche Termine in der Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie am Marien Hospital in Düsseldorf entstanden. Eine Übersicht über den Ablauf der Strahlentherapie mit SDX-DIBH seit der Einführung 2017 und die Integration der Studie in diesen Ablauf ab März 2019 zeigt die nachfolgende Tabelle 4.



Tabelle 4: Ablauf SDX-DIBH seit 2017 und Integration der Studie ab März 2019

adj. adjuvant, AML Atemmittellage, BET Brusterhaltende Therapie, DIBH Deep Inspiration Breathhold, Gy Gray, Pat. Patientin, LADC links anteriore deszendierende Koronararterie, LV linker Ventrikel, MC Mammacarcinom, P-CT Planungs-Computertomographie, RO Risikoorgan, RT Radiotherapie, SDX-DIBH deep inspiration Breathhold mit dem SDX-Respiratory-Gating-Systems, sec. Sekunde, sequ. sequentielle, Thx-Wand Thorax-Wand, vDIBH freiwilliger/volunteer Deep Inspiration Breathhold, ZV Zielvolumen

2.2 Ablauf der Planungs-CT unter Einsatz des SDX-Respiratory-Gating-Systems

Beim 1. P-CT Termin wurden zwei P-CTs durchgeführt, das erste CT in ruhiger AML und das zweite CT mit vDIBH. Alle P-CTs erfolgten in der für die Durchführung der Strahlentherapie erforderlichen Lagerung: in Rücklage auf dem Mamma-Kombiboard (Unger Medizintechnik) mit den Armen über den Kopf auf den dafür vorgesehen Armhalterungen gelagert. Der Standard Scanbereich lag cranial ab Kinnspitze bis caudal an der Unterkannte des Lendenwirbelkörpers (LWK) 1. Wurde das ZV aufgrund von anatomischen Besonderheiten der Patientin nicht komplett erfasst, so wurde der Scanbereich nach caudal erweitert. Es wurde kein Kontrastmittel appliziert. Alle CT-Studien wurden mit einer Schichtdicke von 3 mm rekonstruiert. Zeigte sich im Vergleich der P-CTs von AML zu vDIBH entweder eine Distanzierung des Herzens zur Thoraxwand oder eine caudal Verschiebung des Herzens oder auch beides, wie exemplarisch in den Abbildungen 1a, b und 2a, b an CT-Bildern in AML und vDIBH einer Patientin dargestellt, dann wurde ärztlicherseits entschieden, dass diese Patientin von SDX-DIBH profitiert und weitere Termine für die Vorbereitung zur SDX-DIBH erhält. Bei Abwesenheit des Studienleiters, wie zum Beispiel bei Urlaub, Erkrankung oder einer externen Tumorkonferenz, erfolgte diese Entscheidung nicht immer durch den Studienleiter.



Abb. 1a-b und 2a-b: CT-Schnitte im Vergleich AML zu vDIBH beim ersten P-CT Termin CT-Bilder einer Patientin am 1. P-CT Termin: 1. CT in AML und 2. CT mit vDIBH: der Clip in den Abbildungen 1a und 1b zeigt an, dass die CT-Schnitte in derselben Ebene liegen, in den Abbildungen 2a und 2b ist dies an der Struktur des Brustdrüsengewebes zu erkennen, in der Abbildung 2b ist durch die tiefe Inspiration die Zwerchfellkuppel nicht zu sehen. AML Atemmittellage, *CT* Computertomographie, *Thx-Wand* Thorax-Wand, *vDIBH* volunteer Deep Inspiration Breathhold (freiwilliger Atemanhalt)

Alle nachfolgenden Schritte im Umgang mit dem *SDX-Respiratory-Gating-System* (DYN'R Medical Systems), unter anderem die Anleitung für die Kalibrierung und die Akquirierung der Inspirationskapazität sowie die Abläufe bei der Durchführung der SDX-DIBH, erfolgten nach den Vorgaben des SDX-System Benutzerhandbuchs (Ausgabe 1.3, Erscheinungsdatum 11/17) [55] sowie des Quick Guide-SDX System (Version D1.00) [56] und werden hier für das Verständnis des Ablaufes mit eigenen Worten wiedergegeben.

Beim 2. P-CT Termin wurde der Patientin in einem ca. 30-minütigen Termin das SDX-System mit dem für die Patientin relevanten Zubehör, wie dem Mundstück, der Nasenklammer und der Videobrille, erläutert. Siehe hierzu auch die Abbildungen 3 bis 6.



Abb. 3 Ansicht der Lagerungshilfen mit dem SDX-Respiratory Gating System am Planungs-CT (eigenes Foto). *P-CT* Planungs-Computertomographie
Abb. 4 schematische Darstellung einer Patientin mit des SDX-Respiratory Gating System (Abbildung aus dem "SDX-Respiratory Gating System Benutzerhandbuch", Ausgabe 1.3, Erscheinungsdatum 11/2017, Sprache Deutsch, Seite 13, mit freundlicher, schriftlicher Genehmigung durch Herrn Boris Jäger, IT-V, vom 9.5.2023 per Mail)

Die Patientin wurde zunächst zur Probe unter Verwendung des SDX-Zubehörs gelagert, um sich an das Atmen mit eingesetztem Mundstück mit dem angeschlossenen Bakterienfilter inklusive des Pneumotachographs und der aufgesetzten Nasenklammer zu gewöhnen (Darstellung in Abbildung 3 und 4).

In einem zweiten Schritt wurde die Videobrille aufgesetzt, damit die Patientin nun ihre Atmung anhand der in der Videobrille dargestellten Atemkurve (siehe Abbildung 6b) nachvollziehen konnte. Wenn die Patientin dies beherrschte und sich auf dem Computerbildschirm ein in Amplitude und Frequenz ruhiger Atemzyklus zeigte, dann erfolgte im 3. Schritt die Kalibrierung des SDX-Systems. Hierzu wurde die Patientin aufgefordert langsam maximal einzuatmen, um die maximale Inspirationskapazität (IK) zu bestimmen (siehe Abbildung 5). Dieses Manöver wurde mindestens dreimal wiederholt. Um erstens die Reproduzierbarkeit der Messung zu kontrollieren und um zweitens den höchsten Volumenwert der mindestens drei IK-Messungen zu markieren. Dieser höchste Wert wurde dann als 100% der IK markiert. Um die Apnoephase für die Patientin stressfreier und angenehmer und somit reproduzierbarer zu gestalten, wurde das Niveau für die geplante Apnoephase auf 75% von der IK gesenkt. War dies für die Patientin noch zu hoch und eine bis zu 30 Sekunden anhaltende Apnoephase nicht möglich, dann konnte das Niveau für die Apnoephase auf 70% der IK gesenkt werden. Siehe dazu auch Abbildung 5 mit der Atemkurve und der verschiedenen Lungenvolumina. Die durchgezogenen roten Linien markieren die 70 bzw. 80 % der maximal möglichen IK. Die gestrichelte blaue Linie markiert die 75 % der IK.

Für den 4. und letzten Schritt in dieser Sitzung, wurden auf Computerbildschirm und auf der Videobrille der Patientin zwei Balken angezeigt: am unteren Bildrand ein grüner Balken für die Ruheatmung und am oberen Bildrand ein roter Balken für die Apnoephase. Zusätzlich sind zwei Ampelsignale zu sehen. Ein Signal in Grün, als Startsignal für den Beginn der tiefen Inspiration mit anschließender Apnoephase und ein rotes Signal als Zeichen für das Ende der Apnoephase. Nach 3-4 Atemzyklen in Ruheatmung erleuchtete die grüne Ampel. Dies war das Zeichen an die Patientin mit der tiefen Inspiration zu beginnen, bis die Atemkurve den roten Balken erreichte. Dann begann die Apnoephase, die, solange die grüne Signalampel leuchtet, anhielt. Das Aufleuchten der roten Signalampel war für die Patientin das Zeichen die Apnoephase zu beenden und mit der Ruheatmung fortzufahren. Die Ruheatmung erfolgte für 3-4 Zyklen, bis die grüne Signalampel den Beginn der nächsten tiefen Inspiration mit Apnoephase signalisierte. Für die Akquisition des P-CT's für die SDX-DIBH Planung und für die Lagerungskontrolle mittels CBCT während der Therapie war eine Apnoephase von circa 30 Sekunden notwendig.

Dieser Ablauf wurde so lange mit der Patientin geübt, bis der Ablauf reproduzierbar war und sich für die Patientin routiniert anfühlte. Sollte es der Patientin während des 2. P-CT Termins nicht gelingen, reproduzierbare Zyklen mit einer ausreichenden Apnoephase zu erzielen, dann wurde mit der Patientin ein Wiederholungstermin vereinbart. Immer unter der Berücksichtigung, den Beginn der Strahlentherapie nicht zu verzögern.

Atemkurven						
VC VKA Capacity VC VKA CAPACITY VC VC VKA CAPACITY VC VC VC VC VC VC VC VC VC VC VC VC VC	Abb. 5	Atemkurve mit den unterschiedlichen Lungen- volumina (VC Vital-kapazität, IRV Inspiratorisches Reserve-volumen, ERV Exspiratorisches Reserve- volumen, IC Inspirations- Kapazität, TV Atemzug- volumen) die roten Linien markieren die 70-80% der Inspirationskapazität IK (Inspiration Capacity IC), die blau-gestrichelte Linie Markiert die 75% IK.				
	Abb. 6a	Die Anzeige auf dem Computermonitor: die Atemkurve in Gelb, der rote Balken für die Atemanhaltephase (Apnoephase), der grüne Balken für die Atemruhephase, am linken unteren Bildrand die grün leuchtende Ampel als Signal für den Beginn der Apnoephase, rechts daneben die noch erloschene rote Ampel. Sie zeigt das Ende der Apnoephase an.				
	Abb. 6b	Ansicht der Patientin in der Videobrille: die Atemkurve in Gelb, der rote Balken für die Atemanhaltephase (Apnoephase), der grüne Balken für die Atemruhephase, am linken unteren Bildrand die grün leuchtende Ampel als Signal die Apnoephase zu Beginnen und aufrecht zu erhalten, rechts daneben die noch erloschene rote Ampel. Oberhalb des roten Balkens ist eine Uhr, hier sieht die Patientin die bisherige Zeit der Apnoephase.				

Abb. 5 Atemkurve mit den unterschiedlichen Lungenvolumina (Abbildung aus dem "SDX-Respiratory Gating System Benutzerhandbuch", Ausgabe 1.3, Erscheinungsdatum 11/2017, Sprache Deutsch, Seite 10, mit freundlicher, schriftlicher Genehmigung durch Herrn Boris Jäger, IT-V, vom 9.5.2023 per Mail)

Abb. 6a Ansicht der Atemkurve auf dem Computerbildschirm und 6b Ansicht für die Patientin in der Videobrille (Abbildung aus dem "Quick Guide-SDX-System", Version D1.00, Seite 5 und 7, mit freundlicher, schriftlicher Genehmigung durch Herrn Boris Jäger, IT-V, vom 9.5.2023 per Mail), *Pat.* Patientin, *P-CT* Planungs-Computertomographie

Im Rahmen des 2. P-CT Termins erfolgte die Aufklärung der Patientinnen über die vorliegende Studie durch den Studienleiter, siehe auch Tabelle 4. Während des 3. P-CT Termins erfolgte dann, unter den der Patientin bekannten Bedingungen vom 2. P-CT Termin, die Akquirierung des P-CT's für die Bestrahlungsplanung in SDX-DIBH. Auf Grundlage dieses Datensatzes erfolgte anschließend die Konturierung und die Bestrahlungsplanung für die adjuvante Strahlentherapie mit SDX-DIBH. Insgesamt waren für jeden P-CT Termin 30 Minuten eingeplant.

2.3 Konturierung der linken Brust und des Boost-Volumens

Die Konturierung, Verschreibung und Planung der Strahlentherapie erfolgte nach den Empfehlungen der *International Committee for Radiological Units* (ICRU) Report Nummer 62 [57] und Report Nummer 83 [58]. Die Körperkontur der Patientin (*External*), die rechte und die linke Lunge wurden durch das atlasbasierte automatische Segmentierungs (ABAS) Programm der Firma Elekta generiert.

Für die in dieser Studie maßgeblichen ZV, wie das klinische Zielvolumen (*Clinical Target Volume* CTV) für die ganze linke Brust und das CTV-Boost für das Tumorbett erfolgte die Konturierung, ebenso wie die Konturierung der Risikoorgane (RO) (rechte Brust, das Herz, der LV und die LADC) in den P-CTs in AML sowie mit SDX-DIBH, allein durch den Studienleiter.

Die Zielvolumendefinition und Konturierung der CTVs für die ganze Brust erfolgte nach den Konturierungsanleitungen für Brustkrebs in frühen Stadien der European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) von 2015 [59] und 2016 [60]. Um Positionierungsungenauigkeiten bei der Lagerung während der Strahlentherapie zu berücksichtigen, wurde anschließend um das CTV automatisiert durch das Bestrahlungsplanungssystem (Oncentra MasterPlan und später Monaco) ein Sicherheitssaum von 5 mm in alle Richtungen erstellt. Um der Beweglichkeit der Brust nach ventral und nach links lateral Rechnung zu tragen, wurde dieser Sicherheitssaum nach ventral und links lateral mit weiteren 5 mm auf insgesamt 10 mm erhöht. Das somit entstandene PTV (Planing Target Volume) definiert somit die Bestrahlungsfelder über die Außenkontur hinaus, um das gesamte ZV unter Berücksichtigung von Lagerungsungenauigkeiten zu erfassen. Da die Normierung der Dosis in Luft für die Bestrahlungsplanung ein darstellt. wurde anschließend das PTV durch Problem das Bestrahlungsplanungssystem automatisiert um 5 mm unter die Außenkontur gelegt und das PTV für die Plan Evaluation (PTV-EVAL) wurde generiert.

Für die Erstellung des CTV-Boost wurde die nationale Leitlinie mit Konturierungs Atlas der Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCCG) von 2013 [61] herangezogen. Es wurde die OP-Höhle inklusive des Seroms mit Clip (falls vorhanden) konturiert. Zusätzlich wurden zum Auffinden des Tumorbetts auch der OP-Bericht, die pathologisch nachgewiesene Tumorgröße und die präoperative Bildgebung der Mammographie und, falls durchgeführt, eines Brust-MRT für die Definition des CTV-Boost-Volumens hinzugezogen. Für das PTV-Boost wurde CTV-Boost ebenfalls dann um das durch das Konturierungsprogramm automatisiert ein einheitlicher Sicherheitssaum von 5 mm in alle Richtungen generiert. Falls das PTV-Boost sich dann außerhalb des External befand, wurde das PTV-Boost ebenfalls 5 mm unter das Externale gelegt um ein PTV-Boost-EVAL zu generieren.

2.4 Konturierung der Risikoorgane: rechte Brust, Herz, LV und LADC

Die Konturierung der kontralateralen, rechten Brust erfolgte wie das CTV für die linke Brust. Diese Kontur für die rechte Brust wurde ebenfalls durch das Planungsprogramm automatisiert immer 3 mm unter die Haut gelegt.

Für eine einheitliche und reproduzierbare Zielvolumendefinition des ganzen Herzens und des LV sowie der LADC wurde die Konturierungsanleitung von Feng et al. [62] herangezogen. Um die LADC als RO mit dem kleinsten Volumen vergleichbar und nachvollziehbar zu konturieren, wurden für den Umfang der LADC die Daten von Duane et al. [63] herangezogen und die LADC mit einem Kreis von 4 mm Durchmesser konturiert. War die LADC aufgrund der fehlenden KM-Gabe nicht gut sichtbar, wurde der Verlauf der LADC im *Sulcus interventricularis anterior* bis zum nächsten sichtbaren Segment der LADC interpoliert. Die Konturierungsvorschläge von Feng et al. und Duane et al. wurden eigens für diese Studie als Konturierungsanleitung zusammengefast (siehe auch Tabelle 5 mit Abb. 7 a-e).

2.5 Bestrahlungsplanung

Die Bestrahlungsplanung für die Bestrahlung mittels SDX-DIBH erfolgte zunächst mit OncentraMasterPlan (Version 4.5.3, Elekta) und nach dem Server-Ausfall mit Monaco (Version 6.12, Elekta). Aus organisatorischen Gründen erfolgte die Planung aller AML-Bestrahlungspläne im Jahr 2022 dann ausschließlich mit Monaco. Für die Bestrahlungsplanung stand die optimale Abdeckung der ZV unter Berücksichtigung der RO Lunge und Herz im Vordergrund. Eine systematische Optimierung der Dosis am LV und an der LADC erfolgte nicht. Nur für den Fall, dass die Grenzwerte am LV und an der LADC deutlich überschritten wurden, erfolgte eine Dosisoptimierung. Dieser Fall trat nur einmal während der Studie auf und in diesem Fall war der Bestrahlungsplan mit AML dem SDX-DIBH Plan überlegen. Da dieser Bestrahlungsplan mit OncentraMasterPlan geplant wurde, ist dieser Plan beim Ausfall des Servers verloren gegangen.

Die Bestrahlung erfolgte mit einer tangentialen IMRT mit dynamischen Multi Leaf Collimatoren (dMLC). Eine Bestrahlungs-Fraktion war in mehrere Felder unterteilt und jedes dieser Felder hatte einen anderen Einstrahlwinkel mit unterschiedlicher Dauer von ca. 5 bis maximal ca. 30 Sekunden. Die Zeit für die Bestrahlung eines Feldes war die Dauer der Apnoephasen für die Patientinnen während der Bestrahlung mit SDX-DIBH. Die Patientinnen hatten daher unterschiedlich andauernde Apnoephasen mit mehreren Erholungsphasen.

Konturierungsa	nleitung für das Herz, d	en LV und die LADC
Herz	Runde Struktur um das Perikard (inkl. Fett mit Herzgefäßen) mit gesamtem Herzmuskel Cranial: von dem unteren Teil des Pulmonalis Stamm / unterhalb der linke A. pulmonalis	7a
	Caudal: bis zum Apex inkl. Übergang zum Diaphragma Großen Gefäße (V. cava sup. / inf.) werden inkludiert, caudal läuft die V. cave inf. Aus dem ZV	7b
Linker Ventrikel	Ovale Struktur, beginnend vor dem linken Vorhof und hinter der aufsteigenden A. pulmonalis Beginnt häufig im Bereich hinter dem oberen Drittel der LADC Endet im Bereich des Apex, ca. 1 bis 2 Schichten oberhalb der letzten Herzkontur	rc
LADC	mit 4mm Kreisdurchmesser ab der Aorta, Inklusion der linken Hauptarterie, Verläuft hinter der A. pulmonalis alle sichtbaren Anteile bis zum Apex, falls nicht sichtbar -> interventrikulärer "Graben" Volumen von ca. 3 bis 5,4 cm ³	Te Te

Abb. 7 a-e: lila Kontur = Herz, hellblaue Kontur = LV, orangene Kontur = LADC, grüne Kontur = linke Lunge, blaue Kontur = rechte Lunge **a** Herz mit links anteriorer deszendierende Koronararterie (LADC), **b** Herz mit LADC und cranialer Beginn des LV, **c** Herz mit LADC und LV, **d** Herz mit LADC, LV und Vena cava inferior außerhalb der Herzkontur, **e** Herz am caudalen Ende mit Übergang zum Zwerchfell ohne Kontur des LV oder der LADC

A. pulmonalis Arteria pulmonalis, *ca.* circa, *inkl.* inklusive, *LADC* links anteriore deszendierende Koronararterie, *V. cava sup.* Vena cava superior, *V. cava inf.* Vena cava inferior, *ZV* Zielvolumen

2.6 Durchführung der Strahlentherapie

Die Bestrahlung der Patientinnen mit SDX-DIBH erfolgte nur an einem Bestrahlungsgerät, dem Versa der Firma Elekta, mit 6MV Photonen und wurde bildgeführte Strahlentherapie, eine sogenannten "image als quided Radiotherapy" (IGRT) durchgeführt. Die Termine für den Beginn einer SDX-DIBH Strahlentherapie lagen am Nachmittag, damit das SDX-System mit dem fahrbaren Trolley nach den am Vormittag erfolgten P-CT's für SDX-DIBH vom P-CT Raum in den Bestrahlungsbunker gefahren und aufgebaut werden konnte. Um den zeitlichen Aufwand für den Auf- und Abbau so gering wie möglich zu halten, wurden die Bestrahlungstermine für die Patientinnen mit SDX-DIBH Bestrahlung nacheinander geplant.

Bei der ersten Bestrahlung wurde die Patientin durch die zuständigen medizinischen Technologinnen für Radiologie (MTR) zunächst in der für die Bestrahlung vorgesehen Position gelagert. Es erfolgte das Einsetzen des SDX-Mundstücks mit Bakterienfilter und Pneumotachograph sowie Aufsetzen der Video-Brille. Im Anschluss wurde für die IGRT eine Lagerungs-/Verifikationsaufnahme mittels Conebeam-CT (CBCT) unter SDX-DIBH Bedingungen akquiriert. Dies dauerte ca. 30 Sekunden. Wie während des 2. P-CT Termins eingeübt, wurde der Beginn der tiefen Inspirationsphase der Patientin durch die MTR mit Betätigen der grünen Ampel angezeigt. Die Patientin hat nun mit der tiefen Inspiration begonnen und nachdem die Atemkurve den grünen Balken erreichte, stoppte die Patientin die Inspiration und hat mit der Apnoephase begonnen. Nach Akquirierung des CBCT wurde von der MTR das Signal für die Beendigung der Apnoephase gegeben. Für die Patientin leuchtete nun in der Videobrille die rote Ampel auf. Dies war das Zeichen für die Patientin, dass die Durchführung des CBCT beendet war und sie nun in die normale Ruheatmung übergehen konnte. Für die IGRT wurde das aktuelle CBCT mit dem SDX-DIBH-P-CT übereinandergelegt und miteinander abgeglichen, dem sogenannten "Matching". Der ermittelte Verschiebevektor wurde zur automatischen Korrektur der Tischposition genutzt.

Nach erfolgter Tischverschiebung, konnte nun die Strahlentherapie beginnen. Nach mehreren ruhigen Atemzyklen wurde von der MTR erneut das Signal für die grüne Ampel gegeben. Das Aufleuchten der grünen Ampel im Display der Videobrille war für die Patientin das Signal wieder langsam und kontinuierlich mit der tiefen Inspiration zu beginnen. Wenn die Atemkurve den roten Balken für die Apnoephase erreicht hatte, stoppte die Patientin die Inspiration und eine erneute Apnoephase begann. Nachdem das erste Feld der Serie abgestrahlt war, wurde von der MTR das Signal über die rote Ampel an die Patientin gegeben, die Apnoephase zu beenden und mit der Ruheatmung zu beginnen. Dieser Zyklus von sich abwechselnden Atemruhephasen und tiefer Inspiration mit Apnoephasen wiederholte sich so je nach Anzahl der Felder für durchschnittlich 7-10 mal pro Bestrahlungsfraktion. Falls die Patientin nicht exakt den roten Balken für die Apnoephase getroffen hat oder die Atmung zu unruhig war, wurde dieser Zyklus abgebrochen und eine neue, über 2 bis 3 Zyklen dauernde Atemruhephase gestartet. Für den Fall, dass die Patientin nicht die gesamte Apnoephase die Luft anhalten konnte, wurde dies von dem Pneumotachograph registriert und für die zuständige MTR ertönte ein lautes akustisches Signal als Zeichen, die Strahlentherapie händisch zu unterbrechen. Nach einer Erholungszeit von 2-3 ruhigen Atemzyklen konnte die Patientin erneut den SDX-DIBH Zyklus beginnen und die Bestrahlung wurde an der Stelle des Abbruches fortgesetzt.

Die Durchführung der Verifikationsaufnahmen mit CBCT erfolgten immer am ersten und an den zwei nachfolgenden Bestrahlungstagen. Nach den ersten 3 Bestrahlungstagen wurde aus diesen drei Verschiebevektoren für craniocaudal, ventro-dorsal und lateral jeweils ein Mittelwert (MW) gebildet. Dieser MW kam dann bei den nachfolgenden Strahlentherapiesitzungen für die Positionierung zur Anwendung. Im weiteren Verlauf der Bestrahlungsserie wurden diese Lagerungs-/Verifikationsaufnahmen mittels CBCT zweimal in der Woche wiederholt. Stellte sich ein Verschiebvektor von über 5 mm ein, erfolgte erneut für drei Tage eine tägliche CBCT-Kontrolle. Anschließend wurde für den nächsten Strahlentherapietermin ein neuer MW gebildet.

Nachdem im Frühjahr 2020 die Covid-19 Pandemie auftrat, wurde die Behandlung mit SDX-DIBH aufgrund von gesundheitlichen Bedenken und zur Schonung von Ressourcen generell nicht mehr durchgeführt. Daher wurde auch die Rekrutierung von Patientinnen für die Studie unterbrochen und erst im Frühjahr 2021 wieder aufgenommen.

2.7 Die statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit einem multiplen t-Test für gepaarte Stichproben durch das Programm SPSS Statistics 27 der Firma IBM. Die folgenden Parameter der Bestrahlungspläne in AML und in SDX-DIBH wurden für die statistische Auswertung herangezogen: die Volumina in cm³ für das CTV, das CTV-Boost, das PTV-EVAL, das Herz, den LV, die LADC und das Volumen der linken Lunge. Zusätzlich wurden für die linke Lunge die mittlere Dosis (Dmean_{Lunge links}) und der prozentuale Anteil des Volumens der Lunge, welches 20 Gy und mehr erhält (V20_{Lunge links}), für AML und SDX-DIBH ermittelt und statistisch ausgewertet. Die mittlere Dosis der kontralateralen rechten Brust (Dmean_{Mamma rechts}) wurde ebenfalls zum Vergleich von AML versus SDX-DIBH ausgewertet.

Für die Beurteilung der Dosis am Herzen, dem LV und der LADC ,wurden die von der DEGRO 2019 [45] empfohlenen Parameter der mittleren Dosis Dmean_{Herz}, Dmean_{LV}, Dmean_{LADC} sowie die Volumenbezogenen Parameter (Prozent des Volumens x, welches über 5 Gy, 23 Gy, 30 Gy oder 40 Gy erhält) V5_{LV}, V23_{LV}, V30_{LADC} und V40_{LADC} herangezogen. Diese Herz-Dosis-Parameter wurden bereits in der Tabelle 3 zusammengefasst.

Eine Auflistung der Geräte, der technischen Hilfsmittel und Software, die für die Durchführung aller P-CTs, die Konturierung, die Bestrahlungsplanung sowie die anschließende Durchführung der Bestrahlung und die statistische Auswertung notwendig waren, sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Zusammenfassung der Software und der technischen Hilfsmittel				
Kontrolle der Inspiration und der Apnoephase	SDX-Respiratory Gating System 3.02 DYN'R Medical Systems, Aix-en-Provence, Frankreich			
Computertomograph	Philips Brilliance CT Big Bore 16, Philips, Cleveland, Ohio, USA			
Bestrahlungsgerät mit Lagerungs-/ Verifikationsaufnahmen	Versa HD, Elekta AB, Stockholm, Schweden mit CBCT/XVI			
Planungs- und Konturierungssoftware	Oncentra MasterPlan Version 4.5.3			
	Monaco 6.12			
	Atlasbasierte automatische Segmentierung (ABAS), Version 2.01 für Körper- und Lungenkontur			
Lagerungshilfen	Kombiboard, Unger Medizintechnik, Mühlheim-Kärlich, Deutschland			
Statistische Auswertung	Multipler T-Test für gepaarte Stichproben IBM SPSS Statistics 27			

Tabelle 6: Zusammenfassung der Software und der technischen HilfsmittelABAS atlasbasierte automatische Segmentierung, CBCT Cone Beam Computer Tomographie,CT Computer Tomograph, IBM International Business Machines, SPSS Statistical Package forthe Social Sciences, USA United States of America, XVI X-ray Volume Imaging

3 Ergebnisse

3.1 Angaben zur Patientenpopulation

Insgesamt wurden 45 Patientinnen in die Studie eingeschlossen. Die Daten von fünf Patientinnen konnten jedoch nicht in die statistische Auswertung aufgenommen werden. Zwei Patientinnen waren für SDX-DIBH nicht geeignet, da eine Patientin auf das silikonhaltige Mundstück aufgrund einer bisher nicht bekannten Silikonallergie allergisch reagierte und die zweite Patientin konnte mit dem SDX-System nur maximal 11 Sekunden den Atem anhalten. Eine weitere Patientin hat ihr Einverständnis für die Studie zu einem späteren Zeitpunkt zurückgezogen. Durch einen Serverausfall Ende 2019 ging ein Großteil der Daten der AML-Bestrahlungspläne verloren, ein Großteil dieser Daten konnte später jedoch vollständig rekonstruiert werden. Von zwei AML-Bestrahlungsplänen konnten die Daten jedoch nicht mehr rekonstruiert werden und waren somit nicht statistisch auswertbar.

Insgesamt wurden die Daten von 40 Patientinnen statistisch ausgewertet. Das durchschnittliche Alter der Patientinnen betrug 52 Jahre, die jüngste Patientin war 37 und die älteste Patientin war 69 Jahre. Neun Patientinnen waren noch aktive Raucherinnen, 29 Patientinnen waren Nichtraucherinnen und eine Patientin hatte das Rauchen vor längerer Zeit aufgegeben. Bei 32 Patientinnen lagen keine Herzvorerkrankungen vor, bei einer Patientin lag ein kombiniertes Aortenklappenvitium vor und bei einer weiteren Patientin eine KHK. Bei den restlichen sechs Patientinnen fehlten die Angaben. Die durchschnittliche Tumorgröße betrug 12,7 mm und bei fünf Patientinnen lag nach einer neoadjunvanten Chemotherapie eine pathologische Komplettremission (ypT0) vor. Die maximale Tumorgröße betrug 38 mm. Insgesamt erhielten 20 Patientinnen eine Chemotherapie, 15-mal erfolgte diese Chemotherapie neoadjuvant und fünfmal adjuvant. Insgesamt erhielten sechs Patientinnen zusätzlich zur Chemotherapie den Antikörper Trastuzumab. Dies erfolgte fünfmal neoadjuvant und einmal adjuvant. Bei 15 Patientinnen lag neben dem invasiven Karzinom noch ein DCIS vor. Kein DCIS wurde bei 25 Patientinnen erfasst. Die häufigste Tumorlokalisation war bei 25 Patientinnen oben-außen, gefolgt von unten-innen bei neuen Patientinnen und unten-außen bei vier Patientinnen. Bei nur zwei Patientinnen war der Tumor oben-innen lokalisiert. Die Tabelle 7 zeigt eine Auflistung der Patientencharakteristika aller statistisch ausgewerteten 40 Patientinnen.

Patientinnen-Charakteristik	a der 40 Studien-Patientinnen				
Alter	Im Mittel: 52 Jahre (37-69)				
Raucherstatus	29 Nichtraucherinnen				
	9 aktive Raucherinnen				
	1 ehemalige Raucherin				
	1 ohne Angabe				
Herzvorerkrankungen	32 Pat. ohne kardiale Vorerkrankung				
	6 Pat. mit arterieller Hypertonie				
	1 Pat. mit Aortenklappenstenose/-				
	insuffizienz				
	1 Pat. mit Arteriosklerose der				
	Koronararterien				
Tumorgröße (pathologisch, in mm)	Im Mittel: 12,7 (0-38)				
	Bei 5 Pat.: ypT0, sonst pT1a bis pT2				
Tumorlokalisation in der linken Brust	t Oben innen 2 Patientinnen				
	Oben außen 25 Patientinnen				
	Unten außen 4 Patientinnen				
	Unten innen 9 Patientinnen				
DCIS-Komponente	15 Pat. mit DCIS-Anteilen				
	25 Pat. ohne DCIS-Anteilen				
Chemotherapie	20 Pat. (15x neoadj./5x adj.)				
Trastuzumab (Herceptin)	6 Pat.(5x neoadj./1x adj.)				

Tabelle 7: Patientinnen-Charakteristika der 40 Studien-Patientinnenadj. adjuvant, CTX Chemotherapie, DC/S ductales Carcinoma in situ, neoadj. Neoadjuvant, Pat.Patientin, p pathologische Tumorstadium, T Tumor, yp pathologisches Tumorstadium nacherfolgter Systemtherapie/Chemotherapie vor der Operation

3.2 Ergebnisse für die Risikoorgane: linke Lunge und rechte Brust

Für das Volumen der linken Lunge zeigte sich in AML ein durchschnittliches Lungenvolumen von 1370 cm³ (minimal: 937 cm³; maximal: 2055 cm³) und mit SDX-DIBH ein durchschnittliches Lungenvolumen von 2330 cm³ (minimal: 1230 cm³; maximal: 2899 cm³). Das Volumen der linken Lungen konnte mit SDX-DIBH um durchschnittlich 41,2 % vergrößert werden (p-Wert: <0,001).

Die mittlere Dosis an der linken Lunge (Dmean_{Lunge links}) betrug in AML durchschnittlich 5,6 Gy (minimal: 3,8 Gy; maximal: 7,4 Gy) und mit SDX-DIBH durchschnittlich 4,8 Gy (minimal: 3,4 Gy; maximal: 6,7 Gy). Die Dmean_{Lunge links} konnte mit SDX-DIBH um durchschnittlich 14,2 % gesenkt werden (p-Wert: <0,001).

Das Volumen der linken Lunge, das prozentual 20 Gy und mehr erhält (V20_{Lunge links}), betrug durchschnittlich in AML 9,6 % (minimal: 4,9 %; maximal: 15,5 %) und unter SDX-SIBH durchschnittlich 7,8 % (minimal: 3,8 %; maximal: 13,4 %). Die V20_{Lunge links} konnte mit SDX-DIBH um durchschnittlich 18,7 % (p-Wert: <0,001) gesenkt werden.

Die mittlere Dosis an der kontralateralen rechten Brust (Dmean_{Mamma rechts}) betrug durchschnittlich mit AML 0,76 Gy (minimal: 0,5 Gy; maximal: 1,1 Gy) und unter SDX-DIBH betrug die Dmean_{Mamma rechts} durchschnittlich 0,77 Gy (minimal: 0,4 Gy; maximal: 1,2 Gy). Die Dmean_{Mamma rechts} war unter SDX-DIBH im Vergleich zu AML durchschnittlich um 1,3 % erhöht (p-Wert: 0,376). Eine tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse für die linke Lunge und die rechte Brust findet sich in Tabelle 8.

- 3.3 Ergebnisse für die Zielvolumen und die Herzvolumen
- 3.3.1 Angaben für die Volumina des CTV, CTV-Boost und das PTV-EVAL

Das Volumen des CTV betrug in AML durchschnittlich 567 cm³ (minimal: 146 cm³; maximal: 1677 cm³) und mit SDX-SIBH im Durchschnitt 555 cm³ (minimal: 134 cm³; maximal: 1482 cm³). Das CTV-Volumen war mit SDX-DIBH im Vergleich zur AML durchschnittlich um 2,1 % kleiner (p-Wert: 0,058).

Das CTV-Boost Volumen betrug in AML im Durchschnitt 23 cm³ (minimal: 4 cm³; maximal: 188 cm³) und mit SDX-DIBH durchschnittlich 22 cm³ (minimal: 4 cm³; maximal: 179 cm³). Mit SDX-DIBH war das CTV-Boost Volumen im Durchschnitt um 4,3 % kleiner als in AML (p-Wert: 0,199).

Für das PTV-EVAL zeigte sich in AML ein durchschnittliches Volumen von 687 cm³ (minimal: 182 cm³; maximal: 1858 cm³). Mit SDX-DIBH ergab sich im Durchschnitt ein Volumen von 667 cm³ (minimal: 178 cm³; maximal: 1662 cm³). Das PTV-EVAL Volumen war im Durchschnitt mit SDX-DIBH im Vergleich zur AML 2,9 % kleiner (p-Wert: 0,007). Auch diese Ergebnisse werden in Tabelle 8 zusammengefasst.

3.3.2 Angaben für die Volumina des Herzens, des LV und der LADC

Das Volumen des Herzens betrug in AML durchschnittlich 576 cm³ (minimal: 421 cm³; maximal: 824 cm³) und mit SDX-DIBH im Durchschnitt 528 cm³ (minimal: 378 cm³; maximal: 759 cm³). Das Herzvolumen war durchschnittlich mit SDX-DIBH im Vergleich zur AML um 8,3 % kleiner (p-Wert: <0,001).

Für den LV zeigte sich in AML ein durchschnittliches Volumen von 149 cm³ (minimal: 94 cm³; maximal: 238 cm³) und mit SDX-DIBH ein durchschnittliches Volumen von 139 cm³ (minimal: 100 cm³; maximal: 215 cm³). Somit war das Volumen des LV mit SDX-DIBH im Vergleich zur AML im Durchschnitt 6,7 % geringer (p-Wert: 0,012).

Das LADC-Volumen betrug in AML im Durchschnitt 3,90 cm³ (minimal: 3,2 cm³; maximal: 5 cm³) und mit SDX-DIBH durchschnittlich 3,99 cm³ (minimal: 3,1 cm³; maximal: 5,3 cm³). Prozentual war das Volumen im Durschnitt mit SDX-DIBH im Vergleich zur AML um 2,3 % größer (p-Wert: 0,176). Eine tabellarische Zusammenfassung dieser Werte findet sich in der Tabelle 8.

im Vergleich SDX-DIBH mit AML						
	MW	Min	Мах	Diff. der MW in %	p-wert	
PTV-EVAL Vol. SDX-DIBH (cm ³)	667	178	1662		0,007	
PTV-EVAL Vol. AML (cm ³)	687	182	1858	2,9%		
CTV Vol. SDX-DIBH (cm ³)	555	134	1482	2.1%	0.058	
CTV Vol. AML (cm ³)	567	146	1677	2,170	0,000	
CTV Boost Vol. SDX-DIBH (cm ³)	22	4	179	4.00%	0.400	
CTV Boost Vol. AML (cm³)	23	4	188	4,3%	0,199	
Lunge _{links} Vol. SDX-DIBH (cm³)	2330	1230	2899	14.00/	<0,001	
Lunge _{links} Vol. AML (cm³)	1370	937	2055	41,2%		
Dmean _{Lunge links} SDX-DIBH (Gy)	4,8	3,4	6,7			
Dmean _{Lunge links} AML (Gy)	5,6	3,8	7,4	14,2%	<0,001	
V20 _{Lunge links} SDX-DIBH (%)	7,8	3,8	13,4	18.7%	<0.001	
V20 _{Lunge links} AML (%)	9,6	4,9	15,5	10,170	-0,001	
Dmean _{Mamma} rechts SDX-DIBH (Gy)	0,77	0,4	1,2	1.29%	0.376	
Dmean _{Mamma rechts} AML (Gy)	0,76	0,5	1,1		- ,	
Herz Vol. SDX-DIBH (cm ³)	528	378	759	8,3%	<0,001	
Herz Volumen AML (cm ³)	576	421	824		, ,	
LV Vol. SDX-DIBH (cm ³)	139	100	215	0.70/	0.040	
LV Vol. AML (cm ³)	149	94	238	6,7%	0,012	
LADC Vol. SDX-DIBH (cm ³)	3,99	3,1	5,3	2,25%	0,176	
LADC Vol. AML (cm ³)	3,90	3,2	5			

Angaben von Volumina und Dosis der Risikoorgane und Zielvolumina im Vergleich SDX-DIBH mit AML

Tabelle 8: Angaben der Volumina in cm³ und der Dosis in Gy an den Risikoorganen linke Lunge und der rechten Brust und den Zielvolumina CTV, CTV-Boost und PTV-EVAL im Vergleich von Atemanhalt in tiefer Inspiration (*DIBH* deep inspiration breath-hold) mit dem SDX-System (SDX-DIBH) mit Atemmittelage (AML). *AML* Atemmittellage, *Dmean_x* mittlere Dosis eines Organs *Gy* Gray, *LADC* links anteriore deszendierende Koronararterie, *LV* linker Ventrikel, *Max* maximaler Wert, *Min* minimaler Wert, *MW* Mittelwert, *SDX-DIBH* Atemanhalt in tiefer Inspiration (*DIBH* deep inspiration breath-hold) mit dem SDX-System, *Vxyz* prozentuale Volumen *X* eines Organs *YZ* das xGy oder mehrerhält, *Vol.* Volumen

- 3.4 Ergebnisse für die mittlere Dosis am Herzen, am LV und an der LADC
- 3.4.1 Werte für die mittlere Herzdosis

Die mittlere Herzdosis (Dmean_{Herz}) betrug in AML durchschnittlich 2,2 Gy (minimal: 0,9 Gy; maximal: 3,7 Gy) und mit SDX-DIBH wurde im Durchschnitt eine Dmean_{Herz} von 1,2 Gy erreicht (minimal: 0,8 Gy; maximal: 2,0 Gy). Unter SDX-DIBH konnte die Dmean_{Herz} durchschnittliche um 45,5 % gesenkt werden (p-Wert: <0,001). Insgesamt lagen in AML 10 Patientinnen über dem von der DEGRO empfohlenen Grenzwert für die Dmean_{Herz} von < 2,5 Gy und mit SDX-DIBH lagen alle Patientinnen unter diesem Wert. Eine graphische Übersicht dieser Werte zeigt die nachfolgende Abb. 8.



Abb. 8: Darstellung der mittleren Herzdosis (Dmean_{Herz}) mittels Boxplot im Vergleich von Atemmittelage (AML in Blau) mit Atemanhalt in tiefer Inspiration (*DIBH* deep inspiration breath-hold) mit dem SDX-System (SDX-DIBH in Orange). Die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie [45] empfiehlt eine Dmean_{Herz} von unter 2,5 Gray (<2,5 Gy).

3.4.2 Werte für die mittlere LV-Dosis

Die mittlere Dosis des LV (Dmean_{LV}) betrug in AML im Durchschnitt 2,8 Gy (minimal: 1,0 Gy; maximal: 5,4 Gy) und mit SDX-DIBH wurde im Durchschnitt eine Dmean_{LV} von 1,4 Gy erreicht (minimal: 0,8 Gy; maximal: 2,3 Gy). Mit SDX-DIBH konnte die Dmean_{LV} durchschnittliche um 50 % gesenkt werden (p-Wert: <0,001). In AML lagen insgesamt 16 Patientinnen über dem von der DEGRO empfohlenen Grenzwert für die Dmean_{LV} von < 3 Gy. Mit SDX-DIBH wurde dieser Wert nicht überschritten. Eine graphische Übersicht dieser Werte und deren Verteilung zeigt die nachfolgende Abb. 9.



Abb. 9: Darstellung der mittleren LV-Dosis (Dmean_{LV}) mittels Boxplot im Vergleich von Atemmittelage (AML in Blau) mit Atemanhalt in tiefer Inspiration (*DIBH* deep inspiration breath-hold) mit dem SDX-System (SDX-DIBH in Orange). Die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie [45] empfiehlt eine Dmean_{LV} von unter 3 Gray (<3 Gy).

3.4.3 Werte für die mittlere LADC-Dosis

Die mittlere Dosis an der LADC (DmeanLADC) betrug in AML durchschnittlich 13,9 Gy (minimal: 1,8 Gy; maximal: 34,3 Gy) und mit SDX-DIBH wurde im Durchschnitt eine DmeanLADC von 3,9 Gy erreicht (minimal: 1,4 Gy; maximal: 12,4 Gy). Mit SDX-DIBH konnte die DmeanLADC durchschnittlich um 72 % gesenkt werden (p-Wert: <0,001). In AML lagen insgesamt 26 Patientinnen über dem von der DEGRO empfohlenen Grenzwert für die DmeanLADC von < 10 Gy. Mit SDX-DIBH lag nur eine Patientin über diesem Wert. Eine graphische Übersicht dieser Werte und ihrer Verteilung zeigt die nachfolgende Abb. 10.



Abb. 10: Darstellung der mittleren LADC-Dosis (Dmean_{LADC}) mittels Boxplot im Vergleich von Atemmittelage (AML in Blau) mit Atemanhalt in tiefer Inspiration (*DIBH* deep inspiration breath-hold) mit dem SDX-System (SDX-DIBH in Orange). Die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie [45] empfiehlt eine Dmean_{LADC} von unter 10 Gray (<10 Gy).

3.5 Ergebnisse für die Volumen bezogenen Herz-Parameter

3.5.1 Ergebnisse für die Werte $V5_{LV}$ und $V23_{LV}$

Das Volumen des LV, das prozentual 5 Gy und mehr erhält (V5_{LV}), betrug durchschnittlich in AML 8% (minimal: 0%; maximal: 23,2%). Insgesamt hatten drei Patientinnen in AML den Wert 0,0% und nur zwei Patientinnen überschritten den empfohlenen Grenzwert mit jeweils 23% und 23,2%. Mit SDX-SIBH war das durchschnittliche V5_{LV} bei 0,6% (minimal: 0,0%; maximal: 4,3%). Mit SDX-DIBH

hatten insgesamt 22 Patientinnen den Wert 0%. Die DEGRO empfiehlt für das $V5_{LV}$ ein Volumen von < 17%, welches 5 Gy und mehr erhält. Mit SDX-DIBH konnte die V5_{LV} somit um 92,5 % gesenkt werden (p-Wert: <,001).

Für das Volumen des LV, das prozentual 23 Gy und mehr erhält (V23_{LV}), kam in AML ein durchschnittlicher Wert von 1,3% heraus (minimal: 0,0%; maximal: 5,2%). Insgesamt hatten 10 Patientinnen einen Wert von 0,0% in AML und nur zwei Patientinnen lagen knapp über dem von der DEGRO empfohlenen Wert für das V23_{LV} von < 5% mit jeweils 5,2 %. Mit SDX-DIBH hatten alle 40 Patientinnen einen Wert von 0,0%. Daher konnte mit SDX-DIBH die V23_{LV} somit um 100% gesenkt werden (p-Wert: <,001).

3.5.2 Ergebnisse für die Werte V30LADC und V40LADC

Für die LADC zeigte sich beim Volumen welches prozentual 30 Gy und mehr erhält (V30_{LADC}) ein Wert von durchschnittlich 17,5% (minimal: 0,0%; maximal: 70,6%). In AML lagen bei 10 Patientinnen die Werte bei 0,0%. Bei 23 Patientinnen lag der Wert über dem von der DEGRO empfohlenen Grenzwert für die V30_{LADC} von < 2%. Bei 19 Patientinnen lag der Wert über 10%, bei 14 Patientinnen lag der Wert über 20% und bei 8 Patientinnen lag der Wert über 30%. Mit SDX-DIBH waren für die V30_{LADC} bei nur 2 Patientinnen die Werte über 0,0% (2,9% und 4,3%) und somit über dem empfohlenen Grenzwert für die V30_{LADC} von < 2%. Der Mittelwert für SDX-DIBH lag somit bei 0,18% (minimal: 0,0%; maximal: 4,3%). Mittels SDX-DIBH konnte die V30_{LADC} um 98,9% gegenüber der AML gesenkt werden (p-Wert: <0,001).

Bei dem Volumen der LADC, welches prozentual 40 Gy und mehr erhält (V40_{LADC}), lagen die Werte in AML bei nur sechs Patientinnen über 0,0% und bei nur zwei Patientinnen über dem von der DEGRO für die V40_{LADC} empfohlenen Grenzwert von < 1%. Die Werte waren im Einzelnen: 0,1%, 0,4%, 0,4%, 0,8%, 2,2% und 52,2%. Daraus resultierte ein durchschnittlicher Wert von 1,4% (minimal: 0,0%; maximal: 52,2%). Für SDX-DIBH lagen allen Patientinnen für die V40_{LADC} bei 0,0%. Die V40_{LADC} konnte somit um 100% durch SDX-DIBH gesenkt werden (p-Wert: 0,289).

Alle Ergebnisse der Herzparameter in AML und mit SDX-DIBH werden in der folgenden Tabelle 9 zusammengefasst.

im Vergleich zur AML								
	MW	Min	Max	Diff. der MW in %	p-Wert			
Dmean _{Herz} SDX-DIBH (Gy)	1,2	0,8	2		<0,001			
Dmean _{Herz} AML(Gy)	2,2	0,9	3,7	45,5%				
Dmean _{LV} SDX-DIBH (Gy)	1,4	0,8	2,3	50%	<0,001			
Dmean _{LV} AML (Gy)	2,8	1,0	5,4	0070				
V5 _{LV} SDX-DIBH (%) (22 Pat. mit 0,0 %)	0,6	0,0	4,3	02.5%	40.001			
V5 _{LV} AML (%) (3 Pat. mit 0,0 %)	8,0	0,0	23,2	92,5%	<0,001			
V23 _{LV} SDX-DIBH (%) (Alle Pat. mit 0,0 %)	0,0	0,0	0,0	100%	0.001			
V23 _{LV} AML (%) (10 Pat. mit 0,0 %)	1,3	0,0	5,2	100%	<0,001			
Dmean _{LADC} SDX-DIBH (Gy)	3,9	1,4	12,4	700/	<0.001			
Dmean _{LADC} AML (Gy)	13,9	1,8	34,3	1270	~ 0,001			
V30 _{LADC} SDX-DIBH (%) (2 Pat. mit Werten >0,0 %)	0,18	0,0	4,3	98,9%	<0,001			
V30 _{LADC} AML (%) (10 Pat. mit 0,0 %)	17,5	0,0	70,6					
V40 _{LADC} SDX-DIBH (%) (Alle 40 Pat. mit 0,0 %)	0,0	0,0	0,0	100%	0,289			
V40 _{LADC} AML (%) (6 Pat. mit Werten > 0 %)	1,4	0,0	52,2					

Studienergebnisse aller 40 Patientinnen: Herznarameter mit SDX-DIBH

Tabelle 9: Studienergebnisse aller 40 Patientinnen: Herzparameter mit tiefer Inspiration (DIBH deep inspiration breath-hold) mit dem SDX-System (SDX-DIBH) im Vergleich zur Atemmittelage (AML): Mittlere Dosis für das Herz (DmeanHerz), den linken Ventrikel (DmeanLV) und die links anterioren deszendierende Koronararterie (DmeanLADC) sowie die volumenbezogenen Parameter V5 und V23 für den linken Ventrikel und die V30 und V40 für die links anterioren deszendierende Koronararterie jeweils mit SDX-DIBH und in AML. AML Atemmittellage, Dmean_x mittlere Dosis eines Organs, Gy Gray, LADC links anteriore deszendierende Koronararterie. LV linker Ventrikel. Max maximaler Wert. Min minimaler Wert. MW Mittelwert, SDX-DIBH Atemanhalt in tiefer Inspiration (DIBH deep inspiration breath-hold) mit dem SDX-System, V_{XYZ} prozentuale Volumen X eines Organs YZ das xGy oder mehr erhält

3.6 Bildliche und graphische Darstellung der Ergebnisse

3.6.1 Veranschaulichung der anatomischen Veränderungen unter SDX-DIBH im Vergleich zu AML anhand von CT-Schnittbildern

Die durch den Einsatz von SDX-DIBH erzielten Dosisreduktionen bei der Dmean_{Herz}, der Dmean_{LV} und der Dmean_{LADC}, lassen sich auch gut bildlich darstellen. In Abb. 11 a-f werden die drei Ebenen axial, koronar und sagital der Planungs-CTs in AML und mit SDX-DIBH einer Patientin gegenübergestellt. In der axialen Darstellung sieht man eine deutliche Distanzierung des Herzens von der Thoraxwand. Dies lässt sich auch koronar gut nachvollziehen. In allen drei Ebenen lässt sich auch die caudale Verschiebung des Herzens entgegen des ZVs nachvollziehen. Dies lässt sich am besten in der koronaren Ebene anhand des Clips innerhalb des gelben CTV-Boost nachvollziehen. Der Clip sowie das ganze CTV-Boost liegen in der Abb. 11 d deutlich weiter cranial zum Herzen als in Abb. 11 c. In der sagitalen Ebene lässt sich die Distanzierung der orangenen LADC zur Thoraxwand gut darstellen. Zusätzlich lässt sich auch die Verschiebung der LADC nach caudal, weg von dem zu bestrahlenden Volumen, dem in Magenta gefärbten PTV-EVAL, gut darstellen. In den Abb. 11 b, d und f lässt sich das unter SDX-DIBH über 40 % vergrößerte Lungenvolumen im Vergleich zur AML in den Abb. 11 a, c und e nachvollziehen.



Abb. 11 a-f: Gegenüberstellung exemplarischer Schichten (axial, koronal und sagital) der Planungs-CT's einer Patientin in Atemmittellage (AML, in Abb. 11 a, c, e) und mit Atemanhalt in tiefer Inspiration (*DIBH* deep inspiration breath-hold) mit dem SDX-System (SDX-DIBH, in Abb. 11 b, d, f). Die Verschiebung des Herzens nach caudal (Abb. 7e und 7f) und die Distanzierung des Herzens von der Thoraxwand (Abb. 7a und 7b sowie 7c und 7d) unter Atemanhalt in tiefer Inspiration mit dem SDX-System (SDX-DIBH) wird hier exemplarisch verdeutlicht. In den Abb. 7 c und dist der Clip mit einem Serom im gelben CTV-Boost zu erkennen. *Lila* Herz, *Orange* links anterioren deszendierende Koronararterie, *hellblau* linker Ventrikel, *dunkel Blau* rechte Lunge, *dunkel Grün* linke Lunge, *hell Grün* kontralaterale Mamma, *dunkel Rot* CTV, *Rot* PTV, *Magenta* PTV-EVAL, *Gelb* CTV-Boost, *Rosa* PTV-Boost

3.6.2 Darstellung der Ergebnisse mittels Dosis-Volumen-Histogramm (DVH)

Das Dosisvolumenhistogramm (DVH) der Patientin, deren exemplarische CT-Bilder in den Abb. 11 a-f gezeigt werden, stellt in Abb. 12 die Dosisreduktion für das Herz, den LV und der LADC mit SDX-DIBH (durch Punkte unterbrochene gestrichelte Linien) im Vergleich zu AML (durchgehende Linien) graphisch dar. Es zeigt auch die gleich gute Abdeckung der Zielvolumina PTV/PTV-EVAL und PTV-Boost sowohl mit SDX-DIBH als auch in AML, bei nahezu übereinander liegenden Linien.



Abb. 12: Dosis Volumen Histogramme (DVH) der Planungs-CT´s in Atemmittellage (AML) und mit Atemanhalt in tiefer Inspiration (*DIBH* deep inspiration breath-hold) mit dem SDX-System (DIBH-SDX). Die DVHs stammen von der in den Abb. 7a-f dargestellten Patientin. Die durch Punkte unterbrochenen, gestrichelte Linien (---) stehen für die Dosisverteilung in Atemmittellage (AML), die durchgezogenen Linien (---) stehen für die Dosisverteilung mit Atemanhalt in tiefer Inspiration (*DIBH* deep inspiration breath-hold) mit dem SDX-System (DIBH-SDX). *AML* Atemmittellage, *Gy* Gray, *LADC* links anterioren deszendierende Koronararterie, *LV* linker Ventrikel, *PTV-Boost* Planing Target Volume für den Boost, *PTV-EVAL* Planing Target Volume-Evaluation, *SDX-DIBH* Atemanhalt in tiefer Inspiration (*DIBH* deep inspiration (*DIBH* deep inspiration) (*DIBH*

3.7 Ergebnisse im Vergleich des Tumorsitzes: oben-außen zu unten-innen

3.7.1 Ergebnisse für die DmeanHerz

Für den Tumorsitz **oben-außen** (16 Patientinnen) betrug die mittlere Herzdosis (Dmean_{Herz}) in AML durchschnittlich 2,0 Gy (minimal: 0,9 Gy; maximal: 3,5 Gy) und mit SDX-DIBH wurde im Durchschnitt eine Dmean_{Herz} von 1,2 Gy erreicht (minimal: 0,8 Gy; maximal: 1,8 Gy). Unter SDX-DIBH konnte die Dmean_{Herz} durchschnittliche um 40 % gesenkt werden (p-Wert: <0,001). Insgesamt lagen mit AML 3 Patientinnen über dem von der DEGRO empfohlenen Grenzwert für die Dmean_{Herz} von < 2,5 Gy und mit SDX-DIBH lagen alle Patientinnen unter diesem Wert.

Für den Tumorsitz **unten-innen** (9 Patientinnen) betrug die mittlere Herzdosis (Dmean_{Herz}) in AML durchschnittlich 2,2 Gy (minimal: 1,3 Gy; maximal: 3,7 Gy) und mit SDX-DIBH wurde im Durchschnitt eine Dmean_{Herz} von 1,2 Gy erreicht (minimal: 0,9 Gy; maximal: 1,6 Gy). Unter SDX-DIBH konnte die Dmean_{Herz} durchschnittliche um 45 % gesenkt werden (p-Wert: <0,001). Insgesamt lagen mit AML 3 Patientinnen über dem von der DEGRO empfohlenen Grenzwert für die Dmean_{Herz} von < 2,5 Gy und mit SDX-DIBH lagen alle Patientinnen unter diesem Wert.

Eine graphische Übersicht der Werte für die Dmean_{Herz} und ihrer Verteilung im Vergleich des Tumorsitz "oben-außen" zu "unten-innen" zeigen die Boxplots in Abb. 13.



Abb. 13: Darstellung der mittleren Herzdosis (Dmean_{Herz}) mittels Boxplot im Vergleich des Tumorsitzes "oben-außen" in Atemmittelage (AML in Blau) und mit Atemanhalt in tiefer Inspiration (*DIBH* deep inspiration breath-hold) mit dem SDX-System (SDX-DIBH in Orange) zu "unten-innen" in Atemmittelage (AML in Grau) und mit dem SDX-System (SDX-DIBH in Gelb). Die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie [45] empfiehlt eine Dmean_{Herz} von unter 2,5 Gray (<2,5 Gy).

Die Ergebnisse aller Herzdosisparameter der 16 Patientinnen mit Tumorsitz "oben-außen" werden in der Tabelle 10 und die Ergebnisse der 9

Studienergebnisse (16 Patientinnen) für "oben-außen" gelegene								
Tumore: Herzparameter mit SDX-DIBH im Vergleich zur AML								
	MW	Min	Max	Diff. der MW in %	p-Wert			
Dmean _{Herz} SDX-DIBH (Gy)	1,2	0,8	1,8	40 %	~0.001			
Dmean _{Herz} AML(Gy)	2,0	0,9	3,5	40 %	-0,001			
Dmean _{LV} SDX-DIBH (Gy)	1,3	0,8	1,9	45.8 %	<0.001			
Dmean _{LV} AML (Gy)	2,4	1,0	4,3	40,0 %	-0,001			
V5 _{LV} SDX-DIBH (%) (10 Pat. mit 0 %)	0,8	0,0	4,3	97 1 %	<0.001			
V5 _{LV} AML (%) (2 Pat. mit 0 %)	6,2	0,0	15,1	07,1 70	~0,001			
V23 _{LV} SDX-DIBH (%) (alle 16 Pat. mit 0 %)	0,0	0,0	0,0	400 %	0.014			
V23 _{LV} AML (%) (6 mit Pat. mit 0 %)	1,0	0,0	4,5	100 %	0,014			
Dmean _{LADC} SDX-DIBH (Gy)	4,1	1,4	12,4	65.5 %	<0.001			
Dmean _{LADC} AML (Gy)	11,9	1,8	28,2	00,0 /0	-0,001			
V30 _{LADC} SDX-DIBH (%) (2 Pat. über 0 %: 2,9 %, 4,3 %)	0,5	0,0	4,3	96,4 %	0,023			
V30 _{LADC} AML (%) (5 Pat. mit 0%)	14,0	0,0	60,3					
V40 _{LADC} SDX-DIBH (%) (alle 16 Pat. mit 0 %)	0,0	0,0	0,0	100%	0,164			
V40 _{LADC} AML (%) (nur 2 Pat. über 0 % mit je 0,4 %)	0,05	0,0	0,4					

Patientinnen mit einem Tumorsitz "unten-innen" werden in der Tabelle 11 zusammengefasst.

Tabelle 10: Studienergebnisse (16 Patientinnen) für "oben-außen" gelegene Tumore: Herzparameter mit tiefer Inspiration (*DIBH* deep inspiration breath-hold) mit dem SDX-System (SDX-DIBH) im Vergleich zur Atemmittelage (AML): Mittlere Dosis für das Herz (DmeanHerz), den linken Ventrikel (DmeanLV) und die links anterioren deszendierende Koronararterie (DmeanLADC) sowie die volumenbezogenen Parameter V5 und V23 für den linken Ventrikel und die V30 und V40 für die links anterioren deszendierende Koronararterie jeweils mit SDX-DIBH und in AML. *AML* Atemmittellage, *Dmean*_x mittlere Dosis eines Organs, *Gy* Gray, *LADC* links anteriore deszendierende Koronararterie, *LV* linker Ventrikel, *Max* maximaler Wert, *Min* minimaler Wert, *MW* Mittelwert, *SDX-DIBH* Atemanhalt in tiefer Inspiration (*DIBH* deep inspiration breath-hold) mit dem SDX-System, *Vxyz* prozentuale Volumen *X* eines Organs *YZ* das xGy oder mehrerhält

3.7.2 Ergebnisse für die DmeanLV

Für den Tumorsitz **oben-außen** (16 Patientinnen) betrug die mittlere Dosis am linken Ventrikel (Dmean_{LV}) in AML durchschnittlich 2,4 Gy (minimal: 1 Gy; maximal: 4,3 Gy) und mit SDX-DIBH wurde im Durchschnitt eine Dmean_{Herz} von 1,3 Gy erreicht (minimal: 0,8 Gy; maximal: 1,9 Gy). Unter SDX-DIBH konnte die Dmean_{LV} durchschnittliche um 45,8 % gesenkt werden (p-Wert: <0,001). Insgesamt lagen in AML 5 Patientinnen über dem von der DEGRO empfohlenen Grenzwert für die Dmean_{LV} von < 3 Gy und mit SDX-DIBH lagen alle Patientinnen unter diesem Wert.

Für den Tumorsitz **unten-innen** (9 Patientinnen) betrug die mittlere Dosis am linken Ventrikel (Dmean_{LV}) in AML durchschnittlich 2,7 Gy (minimal: 1,6 Gy; maximal: 4,5 Gy) und mit SDX-DIBH wurde im Durchschnitt eine Dmean_{Herz} von 1,3 Gy erreicht (minimal: 1 Gy; maximal: 1,9 Gy). Unter SDX-DIBH konnte die Dmean_{LV} durchschnittliche um 51,8 % gesenkt werden (p-Wert: <0,001). Insgesamt lagen in AML 3 Patientinnen über dem von der DEGRO empfohlenen Grenzwert für die Dmean_{LV} von < 3 Gy und mit SDX-DIBH lagen alle Patientinnen unter diesem Wert.

Eine graphische Übersicht der Werte für die Dmean_{LV} und ihrer Verteilung im Vergleich des Tumorsitz "oben-außen" zu "unten-innen" zeigen die Boxplots in Abb. 14.



Abb. 14: Darstellung der mittleren Dosis am linken Ventrikel (Dmean_{LV}) mittels Boxplot im Vergleich des Tumorsitzes "oben-außen" in Atemmittelage (AML in Blau) und mit Atemanhalt in tiefer Inspiration (*DIBH* deep inspiration breath-hold) mit dem SDX-System (SDX-DIBH in Orange) zu "unten-innen" in Atemmittelage (AML in Grau) und mit dem SDX-System (SDX-DIBH in Gelb). Die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie [45] empfiehlt eine Dmean_{LV} von unter 3 Gray (<3 Gy).

3.7.3 Ergebnisse für die DmeanLADC

Für den Tumorsitz **oben-außen** (16 Patientinnen) betrug die mittlere Dosis an der LADC (Dmean_{LADC}) in AML durchschnittlich 11,9 Gy (minimal: 1,8 Gy; maximal: 28,2 Gy) und mit SDX-DIBH wurde im Durchschnitt eine Dmean_{LADC} von 4,1 Gy erreicht (minimal: 1,4 Gy; maximal: 12,4 Gy). Mit SDX-DIBH konnte die Dmean_{LADC} durchschnittlich um 65,5 % gesenkt werden (p-Wert: <0,001). In AML lagen insgesamt 8 Patientinnen über dem von der DEGRO empfohlenen Grenzwert für die Dmean_{LADC} von < 10 Gy. Mit SDX-DIBH lag nur eine Patientin mit 12,4 Gy über diesem Wert.

Für den Tumorsitz **unten-innen** (9 Patientinnen) betrug die mittlere Dosis an der LADC (Dmean_{LADC}) in AML durchschnittlich 15,9 Gy (minimal: 5,5 Gy; maximal: 34,3 Gy) und mit SDX-DIBH wurde im Durchschnitt eine Dmean_{LADC} von 3,7 Gy erreicht (minimal: 2,0 Gy; maximal: 7,3 Gy). Mit SDX-DIBH konnte die Dmean_{LADC} durchschnittlich um 76,7 % gesenkt werden (p-Wert: <0,001). In AML lagen insgesamt 7 Patientinnen über dem von der DEGRO empfohlenen Grenzwert für die Dmean_{LADC} von < 10 Gy. Mit SDX-DIBH lag keine Patientin über 10 Gy.

Eine graphische Übersicht der Werte für die Dmean_{LADC} und ihrer Verteilung im Vergleich des Tumorsitz "oben-außen" zu "unten-innen" zeigen die Boxplots in Abb. 15.



Abb. 15: Darstellung der mittleren Dosis an der links anterioren deszendierenden Koronararterie (Dmean_{LADC}) mittels Boxplot im Vergleich des Tumorsitzes "oben-außen" in Atemmittelage (AML in Blau) und mit Atemanhalt in tiefer Inspiration (*DIBH* deep inspiration breath-hold) mit dem SDX-System (SDX-DIBH in Orange) zu "unten-innen" in Atemmittelage (AML in Grau) und mit dem SDX-System (SDX-DIBH in Gelb). Die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie [45] empfiehlt eine Dmean_{LADC} von unter 10 Gray (<10 Gy).

3.7.4 Ergebnisse für die Volumen bezogenen Parameter des LV und der LADC

Das Volumen des LV, das prozentual 5 Gy und mehr erhält (V5_{LV}), betrug bei einem Tumorsitz **oben-außen** (16 Patientinnen) durchschnittlich mit AML 6,2 % (minimal: 0 %; maximal: 15,1 %). Insgesamt hatten 2 Patientinnen in AML den Wert 0,0 %. Mit SDX-SIBH war das durchschnittliche V5_{LV} bei 0,8 % (minimal: 0,0 %; maximal: 4,3 %). Unter SDX-DIBH hatten insgesamt 10 Patientinnen den Wert 0,0 %. Die DEGRO empfiehlt für V5_{LV} ein Volumen von < 17% welches 5 Gy und mehr erhält. Unter SDX-DIBH konnte V5_{LV} somit um 87,1% gesenkt werden (p-Wert: <,001). Bei einem Tumorsitz **unten-innen** (9 Patientinnen) betrug das Volumen des LV, das prozentual 5 Gy und mehr erhält (V5_{LV}), mit AML durchschnittlich 7,6% (minimal: 1,1%; maximal: 14,5%). Keine der Patientinnen war in AML bei 0,0%. Mit SDX-SIBH war das durchschnittliche V5_{LV} bei 0,3% (minimal: 0,0%; maximal: 1,3%). Unter SDX-DIBH hatten insgesamt 3 Patientinnen den Wert 0,0% und nur eine Patientin lag über 1%. Die DEGRO empfiehlt für das V5_{LV} ein Volumen von < 17%, welches 5 Gy und mehr erhält. Unter SDX-DIBH konnte V5_{LV} somit um 96,1% gesenkt werden (p-Wert: <,001).

Das Volumen des LV, das prozentual 23 Gy und mehr erhält (V23_{LV}), betrug bei einem Tumorsitz **oben-außen** (16 Patientinnen) durchschnittlich in AML 1% (minimal: 0%; maximal: 4,5%). Insgesamt hatten 6 Patientinnen in AML den Wert 0%. Keine Patientin war über dem Grenzwert von 5%. Mit SDX-SIBH waren alle Patientinnen bei 0%. Unter SDX-DIBH konnte V5_{LV} somit um 100% gesenkt werden (p-Wert: 0,014).

Bei einem Tumorsitz **unten-innen** (9 Patientinnen) betrug das Volumen des LV, das prozentual 23 Gy und mehr erhält (V23_{LV}), mit AML durchschnittlich 1,3% (minimal: 0%; maximal: 5,2%). Zwei Patientinnen waren in AML bei 0,0%, drei Patientinnen lagen unter 1%. Nur eine Patientin überschritt mit 5,2% den Grenzwert von 5%. Mit SDX-SIBH waren alle Patientinnen bei 0%.

Die DEGRO empfiehlt für V23_{LV} ein Volumen von < 17%, welches 23 Gy und mehr erhält. Unter SDX-DIBH konnte die V23_{LV} somit um 100% gesenkt werden (p-Wert: 0,056).

Für die volumenbezogenen Parameter der LADC (V30_{LADC} und V40_{LADC}) lassen sich für die 16 Patientinnen mit einem Tumorsitz **oben-außen** in AML folgende Werte für die V30_{LADC} berichten: 5 Pat mit 0 %, über 2 % lagen 7 Patientinnen mit folgenden Werten: 2,3 %, 4,2%, 23,5%, 29,8%, 48,3 %, 52,3% und 60,35%. Bei der V40_{LADC} lagen bis auf zwei Patientinnen (jeweils 0,4%) alle Patientinnen bei 0%. Mit SDX-DIHB ergab sich für V30_{LADC} nur bei zwei Patientinnen ein Wert über 0%: 2,3% und 4,3%. Für V40_{LADC} ergab sich mit SDX-DIBH für alle 16 Patientinnen ein Wert von 0%. Durch den Einsatz von SDX-DIBH konnte V30_{LADC} um 96,4% (p-Wert: 0,023) und V40_{LADC} um 100% (p-Wert: 0,164) gesenkt werden.

Für die 9 Patientinnen mit einem Tumorsitz **unten-innen** sind in AML diese Werte für V30_{LADC} festzustellen: 15,4%, 19,1%, 27%, 28,9%, 29,7%, 70,6% und nur 3 Patientinnen mit Werten unter oder bis zum Grenzwert: 0%; 0,3% und 2%. Für die V40_{LADC} sind in AML folgende Werte erhoben worden: 7 Patientinnen mit 0%, eine mit 0,8% und eine Patientin mit 52,2%. Mit SDX-DIBH ergaben die Werte für alle 9 Patientinnen bei der V30_{LADC} und bei der V40_{LADC} 0%. Somit konnten mit SDX-DIBH die V30_{LADC} (p-Wert: 0,019) und die V40_{LADC} (p-Wert: 0,339) um jeweils 100% gesenkt werden.

				.			
	MW	Min	Max	Diff. der MW in %	p-Wert		
Dmean _{Herz} SDX-DIBH (Gy)	1,2	0,9	1,6	AE A 0/	<0,001		
Dmean _{Herz} AML(Gy)	2,2	1,3	3,7	45,4 %			
Dmean _{LV} SDX-DIBH (Gy)	1,3	1,0	1,9	E1 9 0/	<0,001		
Dmean _{LV} AML (Gy)	2,7	1,6	4,5	51,0 %			
V5 _{LV} SDX-DIBH (%) (3 Pat mit 0 %, 3 Pat. mit 0,1 %)	0,3	0,0	1,3	00.4.%			
V5 _{LV} AML (%) (alle Pat. über 0 %)	7,6	1,1	14,5	96,1 %	<0,001		
V23 _{LV} SDX-DIBH (%) (alle Pat. mit 0 %)	0,0	0,0	0,0	100.%	0.050		
V23 _{LV} AML (%) (2 Pat. mit 0 %, 1 Pat. über 5 %)	1,3	0,0	5,2	100 %	0,050		
Dmean _{LADC} SDX-DIBH (Gy)	3,7	2,0	7,3	76 7 %	<0.001		
Dmean _{LADC} AML (Gy)	15,9	5,5	34,3	70,7 70	~0,001		
V30 _{LADC} SDX-DIBH (%) (alle Pat. mit 0 %)	0,0	0,0	0,0	100 %	0,019		
V30 _{LADC} AML (%) (1 Pat. mit 0 %)	21,4	0,0	70,6				
V40 _{LADC} SDX-DIBH (%) (alle Pat. mit 0 %)	0,0	0,0	0,0	100%	0,339		
V40 _{LADC} AML (%) (7 Pat. mit 0 %, 0,8 %; 52,2 %)	5,9	0,0	52,2				

Studienergebnisse (9 Patientinnen) für *"unten-innen"* gelegenen Tumore: Herzparameter mit SDX-DIBH im Vergleich zu AML

Tabelle 11: Studienergebnisse (9 Patientinnen) für "*unten-innen"* gelegene Tumore: Herzparameter mit tiefer Inspiration (*DIBH* deep inspiration breath-hold) mit dem SDX-System (SDX-DIBH) im Vergleich zur Atemmittelage (AML): Mittlere Dosis für das Herz (DmeanHerz), den linken Ventrikel (DmeanLV) und die links anterioren deszendierende Koronararterie (DmeanLADC) sowie die volumenbezogenen Parameter V5 und V23 für den linken Ventrikel und die V30 und V40 für die links anterioren deszendierende Koronararterie jeweils mit SDX-DIBH und in AML. *AML* Atemmittellage, *Dmean*_x mittlere Dosis eines Organs, *Gy* Gray, *LADC* links anteriore deszendierende Koronararterie, *LV* linker Ventrikel, *Max* maximaler Wert, *Min* minimaler Wert, *MW* Mittelwert, *SDX-DIBH* Atemanhalt in tiefer Inspiration (*DIBH* deep inspiration breath-hold) mit dem SDX-System, *Vxyz* prozentuale Volumen *X* eines Organs YZ das xGy oder mehrerhält

4 Diskussion

Nach operativer Therapie des linksseitigen Brustkrebses gilt es bei der anschließenden Bestrahlung, die Dosis am Herzen zur Vermeidung von kardialen Nebenwirkungen zu reduzieren. Schon 2006 hat Korreman et al. [15] in einer Studie gezeigt, dass durch DIBH die Dosis am Herzen bei Bestrahlung der linken Brust wesentlich gesenkt und somit das Risiko für die kardiale Mortalität stark reduziert werden kann. Die bekannteste Studie für das Risiko von Herzerkrankungen nach Bestrahlung der linken Brust kommt aus dem Jahre 2013 von Darby et al. [24]. In dieser Studie wurde für das Risiko nach erfolgter Strahlentherapie einen Herzinfarkt zu erleiden ein linearer Anstieg von 7,4% pro Gray der MHD angegeben. Das Risiko stieg 5 Jahre nach erfolgter Bestrahlung an und hielt über weitere 20 Jahre an. Ein Schwellenwert, unterhalb dem es kein Risiko gab, konnte nicht aufgezeigt werden [24].

Eine Befragung von Strahlentherapeuten in Deutschland, in Österreich und in der Schweiz von 2017 [64] ergab, dass für knapp 90% der Strahlentherapeuten ausreichend Evidenz vorliegt, um eine Schonung des Herzens bei der Bestrahlung vorzunehmen. Jedoch wurde nur bei 25-50% der Patienten eine Bestrahlung mit Herzschonung durchgeführt. Welche Methoden zur Schonung des Herzens zur Anwendung kamen, wurde nicht erfragt. Die Gründe, dass eine herzschonende Strahlentherapie nicht bei allen Patienten erfolgte, waren an erster Stelle der zeitliche Aufwand bei der Konturierung, der Planung und der Durchführung. Weitere Gründe waren Unsicherheiten bei der Frage nach den relevanten Herzstrukturen, nach der Konturierung dieser Strukturen und welche Dosisgrenzwerte herangezogen werden sollten [64].

Um einige dieser Fragen zu beantworten, veröffentlichte die Brustkrebs Experten Gruppe der DEGRO 2019 [45] eine Empfehlung mit Dosisgrenzwerten für das Herz, den LV und die LADC (siehe auch Tabelle 3). Für die Reduktion der Herzdosis wurde in dieser Veröffentlichung der Einsatz von DIBH empfohlen [45].

Die aktuelle Studie sollte nun zeigen, dass mit dem Einsatz von SDX-DIBH die von der DEGRO empfohlenen Herz-Dosisgrenzwerte signifikant gesenkt werden können.

4.1 Effektivität

Die Studie konnte zeigen, dass mit dem Einsatz von SDX-DIBH die Dosis am Herzen, am LV und an der LADC effektiv reduziert wurde und alle von der DEGRO [45] empfohlenen Dosisgrenzwerte für das Herz (Dmean_{Herz}), den LV (Dmean_{LV}, V5_{LV}, V23_{LV}) und die LADC (Dmean_{LADC} V30_{LADC}, V40_{LADC}) im Vergleich zur AML signifikant gesenkt werden konnten.

Am deutlichsten zeigte sich der Effekt an der LADC mit über 70% Reduktion der mittleren Dosis und nahezu 100% Reduktion der volumenbezogenen Parameter (V30 mit 99% und V40 mit 100%). Für den LV zeigte sich für die mittlere Dosis eine Reduktion um 50% und für die volumenbezogenen Parameter V5 eine 92,5% und für V23 eine 100% Dosisreduktion.

Am Herz zeigte sich die Reduktion der mittleren Dosis mit 45,5% am wenigsten ausgeprägt.

Um die Ergebnisse dieser Studie einzuordnen und mit den Daten anderer Studien zu vergleichen, wurden in der Tabelle 12 die Ergebnisse der aktuell vorliegenden Studie mit den Daten von sechs weiteren Studien zusammengefasst. Es wurden nur Studien aus dem Zeitraum 2010 bis 2020 ausgewählt, die die Dosis am Herzen, dem LV oder der LADC in AML mit DIBH verglichen haben.

Gegenüberstellung der Ergebnisse der aktuell vorliegenden Studie mit anderen Studienergebnissen: Angaben für die mittlere Dosis am Herzen, am linken Ventrikel (LV) und an der links anteriore deszendierende Koronararterie (LADC) im Vergleich Atemmittellag (AML) zu Atemanhalt in tiefer Inspiration (DIBH)

	Atenniti	enag		Atemann		Πισριται			
Autor	Studien- Zeitraum	Pat. Zahl	OP- Technik	ZV	Fx/Boost	DIBH	Dmean Herz (Gy)	Dmean LV (Gy)	Dmean LADC (Gy)
Rochet et al. 2015 [39]	2011- 2012	35	80% BEO 20% ME	Li Brust 70%, LAW+Thx- Wand	89% NormoFx 11% HypoFx	Ja, im Vergleich mit AML	DIBH: 0,9 AML: 2,5	DIBH: 1,1 AML: 3,9	DIBH: 4,0 AML: 14,9
Hepp et al. 2015 [40]	2014	20	BEO	Li Brust	50 Gy mit sequ. Boost 10- 16 Gy	Ja, im Vergleich mit AML	DIBH: 1,9 AML: 3,6	k.A.	k.A.
Sakyanun et al. 2020 [41]	2017- 2018	25	BEO	Li Brust	50 Gy	Ja, im Vergleich mit AML	DIBH: 2,9 AML: 5,4	k.A.	DIBH: 11,5 AML: 19,8
Song et al. 2021 [42]	2017- 2018	75	BEO	Li Brust	HypoFx 47% Boost mit 10-12,5 Gy	Ja, im Vergleich mit AML	DIBH: 1,3 AML: 2,8	DIBH: 1,8 AML: 5,2	DIBH: 5,8 AML: 14,6
Wolf et al. 2022 [36]	2017- 2019	130	93% BEO 7% ME	Li Brust, 9% LAW 33% SIB 38% IORT	50 / 50,4Gy (81,5%) 40,05Gy (18,5%)	Ja, im Vergleich mit AML	DIBH: 1,3 AML: 2,2	DIBH: 1,5 AML: 2,8	DIBH: 4,1 AML: 14,3
Radwanski Stuart et al. 2023 [43]	2020- 2021	30	BEO/ME	Li Brust / Thx- Wand, keine LAW	HypoFx +/-Boost	Ja, im Vergleich mit AML	DIBH: 1,7 AML: 2,3	k.A.	DIBH: 8,3 AML: 11,8
aktuelle Studie	2019- 2021	40	BEO	Li Brust	HypoFx mit Boost 40,05Gy + 10 Gy	SDX-DIBH im Vergleich mit AML	DIBH: 1,2 AML: 2,2	DIBH: 1,4 AML: 2,8	DIBH: 3,9 AML: 13,9

Tabelle 12: Gegenüberstellung der Ergebnisse der aktuell vorliegenden Studie mit anderen Studienergebnissen: Angaben für die mittlere Dosis am Herzen, am linken Ventrikel (LV) und an der links anteriore deszendierende Koronararterie (LADC) im Vergleich Atemmittelage (AML) zu Atemanhalt in tiefer Inspiration (DIBH)

AML Atemmittellage, *BEO* Brusterhaltende Operation, *DIBH* Deep Inspiration Breathhold, *distLADC* distale links anteriore deszendierende Koronararterie, *Fx* Fraktionierung, *HypoFx* Hypofraktionierung, *IORT* intraoperative Radiotherapie, *k.A.* keine Angaben, *LAW* Lymphabflusswege, *Li* Links, *midLADC* mittlere links anteriore deszendierende Koronararterie, *DIBH* Deep Inspiration Breathhold, *distLADC* distale links anteriore deszendierende Koronararterie, *ME* Mastekotmie, *NormoFx* Normofraktionierung, *proxLADC* proximale links anteriore deszendierende Koronararterie, *Re* Rechts, *Sequ.* Sequentiell, *SIB* simultan integrierter Boost, *ZV* Zielvolumen

4.2 Ergebnisse der Dmean: Herz, LV und LADC im Kontext anderer Studien

Wie in der Tabelle 12 aufgezeigt, liegen die angegebenen Werte für die Dmean_{Herz} auch mit AML mehrheitlich unter dem von der DEGRO vorgeschlagenen Dosisgrenzwert von 2,5 Gy. Nur in den Studien von Hepp et al. [40] und Sakyanun et al. [41] lagen die Werte mit 3,6 und 5,4 Gy deutlich darüber. Die Dmean_{Herz} bei Song et al. lag mit 2,8 Gy nur unwesentlich höher. Mit einer Dmean_{Herz} von 2,2 Gy liegen die Werte für AML auch in der aktuell vorliegenden Studie unter den DEGRO-Vorgaben. Insgesamt lagen in AML nur 10 Patientinnen in dieser Studie über der Dosisgrenze von 2,5 Gy. Mit SDX-DIBH lag dann keine Patientin mehr über dieser Dosisgrenze.

Für die Dmean_{LV} zeigt sich in AML nur bei Wolf et al. [36], dass die Dosisgrenze der DEGRO von 3 Gy unterschritten wird. In der hier vorgelegten Studie zeigt sich dies auch, jedoch liegen 13 Patientinnen über dem Wert von 3 Gy. Mit SDX-DIBH lag dann erneut keine Patientin mehr über dem Wert von 3 Gy.

Bei der Dmean_{LADC} liegen in AML alle in Tabelle 12 aufgeführten Studien über dem Dosisgrenzwert der DEGRO von 10 Gy. Am deutlichsten in der Studie von Sakyanun et al. [41] mit 19,8 Gy. Im Vergleich dazu liegt die Dmean_{LADC} in dieser Studie bei 13,9 Gy und ist somit vergleichbar mit den anderen Studien. Insgesamt liegen in AML jedoch 26 Patientinnen über diesem Wert von 10 Gy. Mit SDX-DIBH liegt dann nur noch eine Patientin mit 12,4 Gy knapp über diesem Grenzwert.

Daraus lässt sich schließen, dass die Ergebnisse dieser Studie gut mit den anderen Studienergebnissen vergleichbar sind und die LADC bei den mittleren Dosisangaben am meisten von SDX-DIBH profitiert.

4.3 Ergebnisse der volumenbezogenen Parameter im Vergleich

Zu den volumenbezogenen Dosierungen am Herzen wurden in nur zwei der anderen Studien Angaben gemacht. In der Studie von Rochet et al. wurde für die LV5_{LV} in AML ein Wert von 14,3% und mit DIBH ein Wert von 2,1% angegeben. Diese Werte sind im Vergleich mit den Ergebnissen dieser Studie (siehe auch Tabelle 9) insgesamt höher, aber mit einer prozentualen Dosisreduktion von über 85% durchaus vergleichbar.

Einzig die Studie von Wolf et al. [36] hat alle volumenbezogenen Parameter für den LV (V5_{LV}, V23_{LV}) und die LADC (V30_{LADC}, V40_{LADC}) angegeben, die auch in dieser Studie verwendet wurden. Bei dem Vergleich der Daten muss jedoch berücksichtigt werden, dass bei Wolff et al. auch Bestrahlungspläne in die statistische Auswertung kamen, bei denen unter anderem die *mamaria interna*-LAW mitbehandelt wurden. Wieviel Prozent der Bestrahlungspläne mit LAW die *mamaria interna* beinhalteten, wird nicht gesondert aufgeführt. Da insgesamt der Anteil von Bestrahlungsplänen mit LAW mit unter 10% angegeben wird, scheint dies in der Beurteilung der durchschnittlichen Dosisangaben jedoch vernachlässigbar zu sein.

Für den LV wurde in AML eine V5_{LV} von 7,3 Gy (min. 0,0 bis max. 36 Gy) und mit DIBH von 0,2 Gy (min. 0,0 bis max. 15,6 Gy) sowie für V23_{LV} von 1,2 Gy (min. 0,0 bis max. 16,1 Gy) in AML und von 0,0 Gy (min. 0,0 bis max. 4,7 Gy) mit DIBH angeben.

Für die LADC wurden folgende Angaben für die V30_{LADC} gemacht: in AML 14,4 Gy (min. 0,0 bis max. 79,0 Gy) und mit DIBH 0,0 Gy (min. 0,0 bis 72,3 Gy). Für die V40_{LADC} ergaben sich folgende Werte: in AML 0,51 Gy (min. 0,0 bis max. 70,2 Gy) und mit DIBH 0,0 Gy (min. 0,0 bis max. 60 Gy).

Insgesamt stimmen die Angaben für die durchschnittliche Dosis von V5_{LV}, V23_{LV}, V30_{LADC} und V40_{LADC} bei Wolf et al. gut mit den Ergebnissen dieser Studie überein. Es fallen die höheren Maximalwerte unter DIBH beim LV bei V5_{LV} von 15,6% bei Wolf et al. und von 4,3% in der vorliegenden Studie, bei V23_{LV} von 4,7% bei Wolf et al. und von 0,0% in der vorliegenden Studie auf. Auch bei der LADC unter DIBH fällt dies auf. Bei Wolf et al. liegen die Werte für V30_{LADC} bei 72,3% und für V40_{LADC} bei 60%, jedoch in der vorliegenden Studie nur bei 4,3% für V30_{LADC} und bei V40_{LADC} 0%. Dies könnte auf die bereits erwähnte Inkludierung von Bestrahlungsplänen mit LAW, insbesondere der *mamaria interna*-LAW, in die Auswertung bei Wolf et al. [36] zurückzuführen sein.

Im Vergleich der Ergebnisse der volumenbezogenen Dosisangaben des LV und der LADC aus der vorliegenden Studie mit den Daten aus den beiden zitierten Studien lässt sich schließen, dass sich mit SDX-DIBH auch hier eine vergleichbar effektive Dosisreduktion erzielen lässt.

Kritisch kann angemerkt werden, dass auch in AML die volumenbezogenen Parameter des LV kaum überschritten werden. Bei dem Parameter V5_{LV} liegen in ALM liegen nur 2 Patientinnen über 17%. Mit SDX-DIBH liegt keine Patientin über 5%. Auch bei dem Parameter V23_{LV} liegen nur 2 Patientinnen in AML über 5%. Mit SDX-DIBH sind alle Patientinnen bei 0%.

Bei der LADC zeigt sich bei der V30_{LADC} in AML, dass mit 23 Patientinnen über die Hälfte den Grenzwert von 2% überschreiten. Mit SDX-DIBH liegen nur noch 2 Patientinnen mit 2,9% und 4,3% über dem Grenzwert. Bei der V40_{LADC} zeigt sich ein anderes Bild. Hier liegen in AML nur insgesamt 6 Patientinnen über 0% und davon nur 2 Patientinnen über dem Grenzwert von 1%. Unter SDX-DIBH liegen dann alle Patientinnen bei 0%.

Diese Ergebnisse lassen die Frage zu, ob durch die volumenbezogenen Dosisgrenzwerte V5_{LV}, V23_{LV} und V40_{LADC} eine gute Abschätzung des kardialen Risikos sinnvoll möglich ist oder ob durch den Einsatz von modernen Strahlentherapietechniken sowie einer modernen Strahlentherapieplanung schon in AML eine gute Dosisreduktion dieser volumenbezogenen Herzparameter gewährleistet wird.

4.4 Unterschiedliche Effektivität je nach befallenem Quadranten

Für die vorliegende Studie wurden die Ergebnisse zusätzlich zwischen dem oberen-äußeren Quadranten und dem unteren-inneren Quadranten der linken Brust unterschieden. Die Ergebnisse sind für die 16 Patientinnen mit Tumorsitz "oben-außen" in der Tabelle 10 und für die 9 Patientinnen mit Tumorsitz "unten-innen" in der Tabelle 11 separat aufgeführt. Durch den Einsatz von SDX-DIBH kann eine prozentuale Dosisreduktion der mittleren Dosis Dmean_{Herz}, Dmean_{LV}, und Dmean_{LADC} bei allen 40 Patientinnen um 45,5%, 50% und 72 %. Bei den 16 Patientinnen mit oben-außen gelegenen Tumoren um 40%, 46% und 65,5% sowie bei den 9 Patientinnen mit unten innen-gelegenen Tumoren um 45,4%, 51,8% und 76,7% erreicht werden. Aufgrund der geringen Patientenanzahl mit Tumoren im unten-inneren Quadranten der linken Brust lässt sich nur tendenziell eine bessere Herzschonung durch SDX-DIBH bei Tumoren mit Sitz unten-innen im Vergleich zu Tumoren mit Sitz oben-außen beschreiben. Dies lässt sich auch anhand der Box-Plots im Vergleich AML versus SDX-DIBH für die Dmean_{Herz} in der Abb. 13, für die Dmean_{LV} in der Abb. 14 und für die DmeanLADC in der Abb. 15 graphisch darstellen.

In einer Studie von 2009 hat Bouchardy et al. [65] eine mehr als doppelt so hohe kardiovaskuläre Sterblichkeit bei Patientinnen mit Tumoren im inneren Quadranten der Brust als bei Patientinnen mit Tumoren im äußeren Quadranten der Brust beschrieben. Er hat dies auf die erhöhte Dosis durch die Boost-Bestrahlung zurückgeführt. Es gab keinen Unterschied hinsichtlich einer erhöhten kardiovaskulären Sterblichkeit zwischen der rechten oder der linken Brust, Einschränkend muss erwähnt werden, dass die Mehrheit der Patientinnen eine Bestrahlung der mammaria-interna LAW erhielten und in dieser Studie keine Angaben für die Herzdosis gemacht wurden [65]. In einer Studie von Masannat et al. [66] von 2022 wurde bei 40 Patientinnen mit ME und bei 118 Patientinnen nach BEO aus dem Jahr 2010 retrospektiv die Herzdosis ermittelt. Eine Schonung des Herzens mittels DIBH erfolgte nicht. Es wurde die mittlere Herzdosis aller Patientinnen mit der Herzdosis der Patientinnen mit einem Tumorsitz unten-innen verglichen. Insgesamt betrug die mittlere Dosis am Herzen bei allen Patientinnen 1,42 Gy (min. 1,13 bis max. 1,95 Gy), bei einem Tumorsitz unten-innen betrug die mittlere Herzdosis 1,58 Gy (min. 1,31 bis max. 2,28 Gy) [66]. In der vorliegenden Studie beträgt die Dmean_{Herz} aller 40 Patientinnen in AML 2,2 Gy (min. 0,9 bis 3,7 Gy) und der 9 Patientinnen mit Tumorsitz unten-innen in AML 2,2 Gy (min. 1,3 Gy bis 3,7 Gy). Es lässt sich nur ein Unterschied bei der minimalen Dosis von 0,9 Gy (alle 40 Patientinnen) zu 1,3 Gy (neun Patientinnen unten-innen) ausmachen. Insgesamt sind die Ergebnisse für die DmeanHerz in der vorliegenden Studie höher als in der der Studie von Masannat et al. [66]. Gründe dafür ergeben sich nicht, eventuell trägt der retrospektive Ansatz der Studie mit der nachträglichen Konturierung des Herzens dazu bei.

Aufgrund der geringen Anzahl an Patientinnen mit einem Tumorsitz im unteren-inneren Quadranten lässt sich nur tendenziell sagen, dass diese Patientinnen durch die Bestrahlung mit SDX-DIBH einen größeren Nutzen haben als alle anderen Patientinnen.

4.5 Ergebnisse der linken Lunge und rechten Brust im Vergleich

Für die linke Lunge erfolgte am häufigsten die Angabe der mittleren Dosis (DmeanLunge links) und die Angabe über das Volumen der Lunge in Prozent, das 20 Gy und mehr erhält (V20Lunge links). Bei Rochet et al. wurden für die DmeanLunge links 7,7 Gy in AML und 7 Gy mit DIBH ermittelt. Für die V20Lunge links ergaben sich die Werte von 16,4% in AML und 13,7% mit DIBH [39]. Im Vergleich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie (siehe auch Tabelle 8) sind die Werte für die DmeanLunge links nur unwesentlich höher, die Werte für die V20Lunge links jedoch fast doppelt so hoch. Die Reduktion der Dosis mit DIBH war insgesamt ähnlich gut. Bei Hepp et al. wurde die V20Lunge links mit 17% in AML und mit 12% mit DIBH angegeben [40]. In der Arbeit von Sakyanum et al. [41] wurden für die V20Lunge links ein Wert von 19,7% in AML und 22,7% für DIBH angegeben. Diese Werte erscheinen im Gegensatz zu der vorliegenden Studie und auch im Vergleich zu den Angaben von Hepp et al. sowie von Rochet et al. sehr hoch. Ursächlich könnten Unterschiede in der Konturierung und der Bestrahlungsplanung sein. Da Angaben zu den Volumina der linken Lunge bei Sakyanum et al. fehlen, lässt sich dies nicht abschließend klären. Bei Song et al. [42] wurden für die DmeanLunge links in AML 5,8 Gy und mit DIBH 5,2 Gy ermittelt, für die V20Lunge links wurden in AML 11,2% und mit DIBH 9,9% angegeben. Diese Angaben sind im Vergleich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie kongruent. Die Werte sind in der Tabelle 8 aufgeführt. Bei Wolf et al. [36] wird die V20Lunge links mit 12,1% in AML und mit 10,4% für DIBH angegeben.

Es zeigt sich, dass die Dosisangaben für die linke Lunge (Dmean_{Lunge links}, V20_{Lunge links}) der anderen Studien mit den Ergebnissen dieser vorliegenden Studie vergleichbar sind und es lässt sich schlussfolgern, dass mit SDX-DIBH eine effektive Dosisreduktion an der linken Lunge erzielt werden kann.

Die Werte für die mittlere Dosis der rechten Brust (Dmean_{mamma rechts}) in der vorliegenden Studie betrugen in AML 0,76 Gy (0,5-1,1 Gy) und mit SDX-DIBH 0,77 Gy (0,4-1,2 Gy), siehe auch Tabelle 8. Für die kontralaterale, rechte Brust wurden in den Studien aus der Tabelle 12 keine Angaben zur Dosis gemacht. In einer Studie aus dem Jahr 2014 von Verhoeven et al. [46] wurden bei 17 Patientinnen mit rechtsseitigem Brustkrebs und bei 17 Patientinnen mit linksseitigem Brustkrebs die Herzdosen entweder in Rückenlage in AML und mit DIBH oder in Bauchlage alleine miteinander verglichen. Für die mittlere Dosis der kontralateralen Brust wurden in Rückenlage mit AML 0,2 Gy (0,1-0,2 Gy) und mit DIBH 0,2 Gy (0,1-0,2 Gy) angegeben. Die Seite der kontralateralen Brust wurde nicht angegeben. Die Kontur der kontralateralen Brust wurde in der Studie von Verhoeven et al. [46] nicht wie in der vorliegenden Studie unter die Haut gelegt. Daher sind die im Vergleich mit der vorliegenden Studie sehr niedrigen Werte für die kontralaterale Brust um so erstaunlicher. In einer Studie von Rudat et al. [67] aus dem Jahr 2024 wurde für die rechte Brust in AML 0,9 Gy (0,5-7,7 Gy) und mit DIBH 0,8 Gy (0,5-6,1 Gy) angegeben. Hier wurde die rechte Brust mittels eines Computerprogramms automatisiert konturiert. Es fallen hohen Maximalwerte auf, was darauf zurückzuführen sein könnte, dass bei Rudat et al. [67] die insgesamt 26 Patientinnen nicht nur an der linken Brust, sondern auch an der linken Thoraxwand bestrahlt wurden.

Es lässt sich feststellen, dass die Dosisangaben für die Dmean_{mamma rechts} dieser vorliegenden Studie im Vergleich mit den anderen zwei Studien vergleichbar sind. Auch in dieser vorliegenden Studie besteht kein Unterschied bei der Dmean_{mamma rechts} in AML oder mit SDX-DIBH.

4.6 Unterschiede zwischen den Studien und die Bedeutung für die Ergebnisse

Um die unterschiedlichen Dosis- und Volumenangaben beurteilen zu können, ist es wichtig, die jeweiligen Konturierungsmethoden zu vergleichen. In der Studie von Song et al. [42] wurden die Herzkonturierungs-Atlanten von Feng et al. [62] und Duane et al. [63] herangezogen. Für die Volumina wurden in AML Werte für das Herz von 660 cm³, die LADC von 2,82 cm³, den LV von 126 cm³ und mit DIBH für das Herz von 618 cm³, die LADC von 2,88 cm³ und den LV von 117 cm³ angegeben. Für die linke Lunge wurden in AML Werte von 1272 cm³ und von 2213 cm³ mit DIBH angegeben. Im Vergleich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie aus der Tabelle 8 fällt auf, dass die LADC in der vorliegenden Studie um ca. 1 cm³ größer ist, das Herz um ca. 100 cm³ kleiner ist und der LV sowie die linke Lunge in etwa vergleichbare Volumina aufweisen. In der Studie von Wolf et al. [36] erfolgte die Konturierung des Herzen, des LV und der LADC analog des Herz-Atlas von Feng et al. [62]. Für das Herz ergaben sich Volumina in AML von 602 cm³ und von 555 cm³ mit DIBH. Für den LV ergaben sich in AML 168 cm³ und 156 cm³ mit DIBH. Die Volumina bei Wolf et al. sind somit um ca. 30 cm³ größer, als in der vorliegenden Studie.

Bei Rochet et al. [39] erfolgte die Konturierung des Herzens, des LV und der LADC ebenfalls nach dem Herz-Atlas von Feng et al. [62]. Es wurden jedoch keine Angaben zu den Volumina gemacht. Die LADC wurde mit einem Durchmesser von 5 mm konturiert. In der vorliegenden Studie wurde die LADC mit einem Durchmesser von 4 mm nach der Empfehlung von Duane et al. [63] konturiert. Daher ist anzunehmen, dass in der vorliegenden Studie das Volumen der LADC im Vergleich zur Studie von Rochet et al. kleiner ist.

Für die Studie von Hepp et al. [40] erfolgte die Konturierung des Herzens nach der Anleitung der *Danish Breast Cancer Cooperative Group* (DBCCG) [61]. Es wurden nur die mittleren Volumina jeweils in AML versus DIBH der PTVs der linken Brust (1032 cm³ versus 1004 cm³) und des Herzens (494 cm3 versus 508 cm³) angegeben. Im Vergleich zu der vorliegenden Studie ist das PTV bei Hepp et al. nur 3 mm und nicht 5 mm unter die Haut gelegt, dies kann eventuell für die größeren PTV-Volumina in der Studie von Hepp et al. [40] verantwortlich sein. Die Größenunterschiede der Herzvolumina bei Hepp et al. im Vergleich zu der vorliegenden Studie (siehe auch Tabelle 8) können aufgrund der unterschiedlich verwendeten Konturierungsatlanten von DBCCG [61], Feng et al. [62] und Duane et al. [63] zustande kommen.

Anhand dieser Beispiele wird deutlich, dass die verwendeten Konturierungsanleitungen unterschiedlich und die Angaben über die konturierten Volumina sehr heterogen sind. Dies erschwert die Vergleichbarkeit von Volumina und der daraus resultierenden Dosisangaben, insbesondere der volumenbezogenen Dosisangaben.

Unterschiede bestehen auch in den verwendeten Methoden für DIBH. In der Studie von Rochet et al. [39] und bei Sakyanun et al. [41] kam jeweils der AlilgnRT Oberflächen-Scanner von Vision RT zum Einsatz. Bei Hepp et al. [40] und bei Wolf et al. [36] erfolgte DIBH mit dem C-RAD Sentinel Oberflächen-Scanner. Bei Son et al. [42] kam das *Medspira Breath Hold Monitoring Device* zum Einsatz. Hier wird ein Gurt um den Oberkörper der Patientin gelegt, um die Atemexkursionen auf einem Display für die Patientin darzustellen und so den optimalen Zeitpunkt für den Atemanhalt anzuzeigen. In der Studie von Radwandki Stuart et al. [43] wurde ein selbstentwickelter Prototyp einer Oberflächenkamera zur Erfassung der Atemexkursionen getestet.

Weitere Unterschiede in diesen Studien bestehen hinsichtlich der Bestrahlungsdosis und Fraktionierung (Hypo- versus Normofraktionierung), der zu bestrahlenden Volumina (nur linke Brust oder mit LAW) und der vorausgegangenen OP-Technik (BEO vs. ME). Diese Unterschiede sind im Detail in der Tabelle 12 vermerkt.

Auch unter Berücksichtigung dieser Unterschiede lässt sich festhalten, dass die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit den Ergebnissen der anderen Studien vergleichbar sind. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass SDX-DIBH ähnlich effektiv ist, wie die anderen Methoden zur Herzschonung.

4.7 Beurteilung der vorliegenden Studie und des Studienablaufs

Insgesamt haben die Patientinnen die notwendigen Hilfsmittel für die Durchführung von SDX-DIBH wie das Mundstück und die Videobrille gut toleriert. Auch die mehreren Apnoephasen mit bis zu 30 Sekunden Dauer, inklusive der Einhaltung der Atemkommandos, wurde von den Patientinnen gut absolviert. Es gab insgesamt nur zwei Patientinnen, die, aufgrund von einer nicht ausreichendend Apnoephase und aufgrund einer Allergie auf das silikonhaltige Mundstück, SDX-DIBH nicht durchführen konnten. Die Herzschonung mit SDX-DIBH ist somit für die Mehrzahl der Patientinnen gut durchführbar.

Berücksichtigt werden müssen die personellen und zeitlichen Ressourcen, die für den Auf- und Abbau des SDX-Systems benötigt werden. Mit nur einem SDX-System ist eine gute Terminkoordination der Patientinnen am P-CT und am Bestrahlungsgerät notwendig, da das SDX-System von einem Ort zum anderen Ort verbracht werden muss. Auch die notwendige Zeit für den jeweiligen Auf- und Abbau des Systems muss berücksichtigt werden. Mit zwei SDX-Systemen entfällt zwar der Weg von einem Raum zum nächsten Raum, dennoch muss das System im Bestrahlungsbunker auf- und abgebaut werden, da das SDX-System die Durchführung von anderen Strahlentherapieabläufen behindern würde.

Die Stärken dieser Arbeit liegen im prospektiven Charakter der Arbeit und, dass an jeweils einer Patientin die Herzschonung in AML versus SDX-DIBH untersucht werden konnte. Eine weitere Stärke ist die einheitliche Konturierung der zu untersuchenden Risikoorgane Herz, LV und LADC anhand einer dafür eigens erstellten Zusammenfassung der Konturierungsanleitungen von Feng et al. [62] und Duane et al. [63]. Die einheitliche Patientenselektion mit Indikation nur für die Bestrahlung der linken Brust nach BEO, ohne Indikation für die Bestrahlung der LAW, sowie nur Patientinnen mit Indikation für eine Boost-Bestrahlung des Tumorbetts, macht die erhobenen Daten vergleichbarer und ist eine weitere Qualität dieser Arbeit. Auch die Verwendung einer einheitlichen Hypo-Fraktionierung für die Bestrahlungsplanung macht die Vergleichbarkeit der Ergebnisse einfacher.

Eine Schwäche dieser Arbeit ist der Serverausfall Ende 2019 mit nachfolgendem komplettem Verlust der Daten von zwei Studienpatientinnen. Eine dieser Patientinnen zeigte in AML besser Werte der Herzdosisparameter als mit SDX-DIBH. Aufgrund des Datenverlustes konnten die Daten dieser Patientin weder in die statistische Auswertung aufgenommen, noch konnte dieser Fall gesondert aufgezeigt werden. Zu Beginn der Arbeit war nicht geplant, die Ergebnisse der unterschiedlichen Tumorlokalisationen oben-außen gegen unten-innen zu vergleichen. Die Anfang 2020 beginnende Covid-19 Pandemie hat zu einem Stopp von SDX-DIBH und zu einer längeren Unterbrechung dieser Studie geführt. Daher blieb es bei der zu geringen Patientenzahl, um den Unterschied zwischen den Tumorlokalisationen oben-außen zu unten-innen

4.8 Schlussfolgerung und Ausblick in die Zukunft

Die Studie konnte zeigen, dass mit SDX-DIBH alle von der DEGRO empfohlenen Dosisgrenzwerte signifikant gesenkt wurden. Somit stellt der Atemanhalt in tiefer Inspiration mit dem SDX-System eine weitere gute Möglichkeit dar, die Dosis am Herz, dem LV und an der LADC bei der Bestrahlung der linken Brust zu reduzieren. Die mittlere Herzdosis als alleiniger Parameter scheint nicht ausreichend zu sein, um das kardiale Risiko zu beurteilen. Zumindest die mittlere Dosis der LADC sollte bei der Evaluation des Herzrisikos berücksichtigt werden. Inwiefern die volumenbezogenen Dosisgrenzwerte des LV und der LADC dabei eine Rolle spielen, sollten weitere Studien ergeben. Die Dosis am gesamten Herzen und anderer Herzstrukturen sollte mit den vorhandenen Methoden so niedrig gehalten werden wie möglich.

5 Literaturverzeichnis

- [1] Krebs in Deutschland f
 ür 2019/2020. 14. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2023.
- [2] "Reductions in recurrence in women with early breast cancer entering clinical trials between 1990 and 2009: a pooled analysis of 155 746 women in 151 trials", The Lancet, Bd. 404, Nr. 10461, S. 1407–1418, Okt. 2024, doi: 10.1016/S0140-6736(24)01745-8.
- [3] H. Sung u. a., "Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries", CA. Cancer J. Clin., Bd. 71, Nr. 3, S. 209–249, Mai 2021, doi: 10.3322/caac.21660.
- [4] F. Bray u. a., "Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries", CA. Cancer J. Clin., Bd. 74, Nr. 3, S. 229–263, Mai 2024, doi: 10.3322/caac.21834.
- [5] C. Katsura, I. Ogunmwonyi, H. K. Kankam, und S. Saha, "Breast cancer: presentation, investigation and management", Br. J. Hosp. Med., Bd. 83, Nr. 2, S. 1–7, Feb. 2022, doi: 10.12968/hmed.2021.0459.
- [6] "Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4, 2021, AWMF Registernummer: 032-045OL, http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/ (abgerufen am: 05.10.2024)", 2021.
- [7] G. Curigliano u. a., "Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023", Ann. Oncol., Bd. 34, Nr. 11, S. 970–986, Nov. 2023, doi: 10.1016/j.annonc.2023.08.017.
- [8] F. Wenz und W. Budach, "Personalized radiotherapy for invasive breast cancer in 2017: National S3 guidelines and DEGRO and AGO recommendations", Strahlenther. Onkol., Bd. 193, Nr. 8, S. 601–603, Aug. 2017, doi: 10.1007/s00066-017-1158-1.
- [9] "Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials", The Lancet, Bd. 378, Nr. 9804, S. 1707–1716, Nov. 2011, doi: 10.1016/S0140-6736(11)61629-2.
- [10] T. J. Whelan, J. A. Julian, W. Shelley, F. Perera, und S. Gulavita, "Long-Term Results of Hypofractionated Radiation Therapy for Breast Cancer", N. Engl. J. Med., 2010.
- [11]H. Bartelink u. a., "Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year followup of a randomised phase 3 trial", Lancet Oncol., Bd. 16, Nr. 1, S. 47–56, Jan. 2015, doi: 10.1016/S1470-2045(14)71156-8.
- [12] T. Landberg, "The Role of Radiotherapy in Breast Conserving Treatment", Acta Oncol., Bd. 34, Nr. 5, S. 675–680, Jan. 1995, doi: 10.3109/02841869509094047.
- [13] C. S. Dejonckheere u. a., "Objective, Clinician- and Patient-Reported Evaluation of Late Toxicity Following Adjuvant Radiation for Early Breast

Cancer: Long-Term Follow-Up Results of a Randomised Series", J. Clin. Med., Bd. 12, Nr. 13, S. 4212, Juni 2023, doi: 10.3390/jcm12134212.

- [14] J. Karlsen u. a., "Pneumonitis and fibrosis after breast cancer radiotherapy: occurrence and treatment-related predictors", Acta Oncol., Bd. 60, Nr. 12, S. 1651–1658, Dez. 2021, doi: 10.1080/0284186X.2021.1976828.
- [15] S. S. Korreman, A. N. Pedersen, L. R. Aarup, T. J. Nøttrup, L. Specht, und H. Nyström, "Reduction of cardiac and pulmonary complication probabilities after breathing adapted radiotherapy for breast cancer", Int. J. Radiat. Oncol., Bd. 65, Nr. 5, S. 1375–1380, Aug. 2006, doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.03.046.
- [16] P. DiMarzio u. a., "Smoking and alcohol drinking effect on radiotherapy associated risk of second primary cancer and mortality among breast cancer patients", Cancer Epidemiol., Bd. 57, S. 97–103, Dez. 2018, doi: 10.1016/j.canep.2018.10.002.
- [17] C. Taylor u. a., "Estimating the Risks of Breast Cancer Radiotherapy: Evidence From Modern Radiation Doses to the Lungs and Heart and From Previous Randomized Trials", J. Clin. Oncol., Bd. 35, Nr. 15, S. 1641–1649, Mai 2017, doi: 10.1200/JCO.2016.72.0722.
- [18] K. E. Henson, P. McGale, C. Taylor, und S. C. Darby, "Radiation-related mortality from heart disease and lung cancer more than 20 years after radiotherapy for breast cancer", Br. J. Cancer, Bd. 108, Nr. 1, S. 179–182, Jan. 2013, doi: 10.1038/bjc.2012.575.
- [19] M. Conti u. a., "Angiosarcoma of the Breast: Overview of Current Data and Multimodal Imaging Findings", J. Imaging, Bd. 9, Nr. 5, S. 94, Apr. 2023, doi: 10.3390/jimaging9050094.
- [20] S. Ellahham, A. Khalouf, M. Elkhazendar, N. Dababo, und Y. Manla, "An overview of radiation-induced heart disease", Radiat. Oncol. J., Bd. 40, Nr. 2, S. 89–102, Juni 2022, doi: 10.3857/roj.2021.00766.
- [21] M. Sárközy u. a., "Pathomechanisms and therapeutic opportunities in radiation-induced heart disease: from bench to bedside", Clin. Res. Cardiol., Bd. 110, Nr. 4, S. 507–531, Apr. 2021, doi: 10.1007/s00392-021-01809-y.
- [22] M. D. Piroth u. a., "Heart toxicity from breast cancer radiotherapy: Current findings, assessment, and prevention", Strahlenther. Onkol., Bd. 195, Nr. 1, S. 1–12, Jan. 2019, doi: 10.1007/s00066-018-1378-z.
- [23] R. H. M. Preidl u. a., "Long-term endothelial dysfunction in irradiated vessels: an immunohistochemical analysis", Strahlenther. Onkol., Bd. 195, Nr. 1, S. 52–61, Jan. 2019, doi: 10.1007/s00066-018-1382-3.
- [24] S. C. Darby u. a., "Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer", N. Engl. J. Med., Bd. 368, Nr. 11, S. 987– 998, März 2013, doi: 10.1056/NEJMoa1209825.
- [25] S. Jacob u. a., "Is mean heart dose a relevant surrogate parameter of left ventricle and coronary arteries exposure during breast cancer radiotherapy: a dosimetric evaluation based on individually-determined radiation dose (BACCARAT study)", Radiat. Oncol., Bd. 14, Nr. 1, S. 29, Dez. 2019, doi: 10.1186/s13014-019-1234-z.
- [26] G. Nilsson u. a., "Distribution of Coronary Artery Stenosis After Radiation for Breast Cancer", J. Clin. Oncol., Bd. 30, Nr. 4, S. 380–386, Feb. 2012, doi: 10.1200/JCO.2011.34.5900.
- [27] G. Nilsson u. a., "Radiation dose distribution in coronary arteries in breast cancer radiotherapy", Acta Oncol., Bd. 55, Nr. 8, S. 959–963, Aug. 2016, doi: 10.1080/0284186X.2016.1182209.

- [28] A.-K. Wennstig u. a., "Risk of coronary stenosis after adjuvant radiotherapy for breast cancer", Strahlenther. Onkol., Bd. 198, Nr. 7, S. 630– 638, Juli 2022, doi: 10.1007/s00066-022-01927-0.
- [29] L. Seth u. a., "Laterality of Radiation Therapy in Breast Cancer is Not Associated With Increased Risk of Coronary Artery Disease in the Contemporary Era", Adv. Radiat. Oncol., Bd. 9, Nr. 10, S. 101583, Okt. 2024, doi: 10.1016/j.adro.2024.101583.
- [30] A. Sardaro, M. F. Petruzzelli, M. P. D'Errico, L. Grimaldi, G. Pili, und M. Portaluri, "Radiation-induced cardiac damage in early left breast cancer patients: Risk factors, biological mechanisms, radiobiology, and dosimetric constraints", Radiother. Oncol., Bd. 103, Nr. 2, S. 133–142, Mai 2012, doi: 10.1016/j.radonc.2012.02.008.
- [31] L. S. Mehta u. a., "Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement From the American Heart Association", Circulation, Bd. 137, Nr. 8, Feb. 2018, doi: 10.1161/CIR.00000000000556.
- [32] A. R. Lyon u. a., "2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS)", Eur. Heart J., Bd. 43, Nr. 41, S. 4229–4361, Nov. 2022, doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
- [33] C. W. Taylor, A. Nisbet, P. McGale, und S. C. Darby, "Cardiac Exposures in Breast Cancer Radiotherapy: 1950s–1990s", Int. J. Radiat. Oncol., Bd. 69, Nr. 5, S. 1484–1495, Dez. 2007, doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.05.034.
- [34] C. W. Taylor u. a., "Cardiac Dose From Tangential Breast Cancer Radiotherapy in the Year 2006", Int. J. Radiat. Oncol., Bd. 72, Nr. 2, S. 501– 507, Okt. 2008, doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.12.058.
- [35] M. L. Holm Milo u. a., "Radiation dose to heart and cardiac substructures and risk of coronary artery disease in early breast cancer patients: A DBCG study based on modern radiation therapy techniques", Radiother. Oncol., Bd. 180, S. 109453, März 2023, doi: 10.1016/j.radonc.2022.109453.
- [36] J. Wolf u. a., "Deep inspiration breath-hold radiation therapy in left-sided breast cancer patients: a single-institution retrospective dosimetric analysis of organs at risk doses", Strahlenther. Onkol., Bd. 199, Nr. 4, S. 379–388, Apr. 2023, doi: 10.1007/s00066-022-01998-z.
- [37] J. C. Hong u. a., "Radiation dose and cardiac risk in breast cancer treatment: An analysis of modern radiation therapy including community settings", Pract. Radiat. Oncol., Bd. 8, Nr. 3, S. e79–e86, Mai 2018, doi: 10.1016/j.prro.2017.07.005.
- [38] C. W. Taylor, Z. Wang, E. Macaulay, R. Jagsi, F. Duane, und S. C. Darby, "Exposure of the Heart in Breast Cancer Radiation Therapy: A Systematic Review of Heart Doses Published During 2003 to 2013", Int. J. Radiat. Oncol., Bd. 93, Nr. 4, S. 845–853, Nov. 2015, doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.07.2292.
- [39] N. Rochet u. a., "Deep inspiration breath-hold technique in left-sided breast cancer radiation therapy: Evaluating cardiac contact distance as a predictor of cardiac exposure for patient selection", Pract. Radiat. Oncol., Bd. 5, Nr. 3, S. e127–e134, Mai 2015, doi: 10.1016/j.prro.2014.08.003.
- [40] R. Hepp u. a., "Deep inspiration breath-hold (DIBH) radiotherapy in leftsided breast cancer: Dosimetrical comparison and clinical feasibility in 20

patients", Strahlenther. Onkol., Bd. 191, Nr. 9, S. 710–716, Sep. 2015, doi: 10.1007/s00066-015-0838-y.

- [41] P. Sakyanun, K. Saksornchai, C. Nantavithya, C. Chakkabat, und K. Shotelersuk, "The effect of deep inspiration breath-hold technique on left anterior descending coronary artery and heart dose in left breast irradiation", Radiat. Oncol. J., Bd. 38, Nr. 3, S. 181–188, Sep. 2020, doi: 10.3857/roj.2020.00094.
- [42] J. Song u. a., "Dose-sparing effect of deep inspiration breath hold technique on coronary artery and left ventricle segments in treatment of breast cancer", Radiother. Oncol., Bd. 154, S. 101–109, Jan. 2021, doi: 10.1016/j.radonc.2020.09.019.
- [43] S. Radwanski Stuart, J. G. Poço, M. V. S. P. Rodrigues, R. Y. Abe, und H. A. Carvalho, "Can we predict who will benefit from the deep inspiration breath hold (DIBH) technique for breast cancer irradiation?", Rep. Pract. Oncol. Radiother., S. VM/OJS/J/96867, Aug. 2023, doi: 10.5603/rpor.96867.
- [44] M. K. Honaryar u. a., "Cancer therapy-related cardiac dysfunction after radiation therapy for breast cancer: results from the BACCARAT cohort study", Cardio-Oncol., Bd. 10, Nr. 1, S. 54, Aug. 2024, doi: 10.1186/s40959-024-00255-9.
- [45] M.-N. Duma u. a., "Heart-sparing radiotherapy techniques in breast cancer patients: a recommendation of the breast cancer expert panel of the German society of radiation oncology (DEGRO)", Strahlenther. Onkol., Bd. 195, Nr. 10, S. 861–871, Okt. 2019, doi: 10.1007/s00066-019-01495-w.
- [46] K. Verhoeven u. a., "Breathing adapted radiation therapy in comparison with prone position to reduce the doses to the heart, left anterior descending coronary artery, and contralateral breast in whole breast radiation therapy", Pract. Radiat. Oncol., Bd. 4, Nr. 2, S. 123–129, März 2014, doi: 10.1016/j.prro.2013.07.005.
- [47] Y. Lu u. a., "Comparison of Deep Inspiration Breath Hold Versus Free Breathing in Radiotherapy for Left Sided Breast Cancer", Front. Oncol., Bd. 12, S. 845037, Apr. 2022, doi: 10.3389/fonc.2022.845037.
- [48] L. L. Lin u. a., "Proton beam versus photon beam dose to the heart and left anterior descending artery for left-sided breast cancer", Acta Oncol., Bd. 54, Nr. 7, S. 1032–1039, Aug. 2015, doi: 10.3109/0284186X.2015.1011756.
- [49] M. E. Mast u. a., "Left-sided breast cancer radiotherapy with and without breath-hold: Does IMRT reduce the cardiac dose even further?", Radiother. Oncol., Bd. 108, Nr. 2, S. 248–253, Aug. 2013, doi: 10.1016/j.radonc.2013.07.017.
- [50] L. M. Smyth, K. A. Knight, Y. K. Aarons, und J. Wasiak, "The cardiac dosesparing benefits of deep inspiration breath-hold in left breast irradiation: a systematic review", J. Med. Radiat. Sci., Bd. 62, Nr. 1, S. 66–73, März 2015, doi: 10.1002/jmrs.89.
- [51] H. B. Stowe, N. D. Andruska, F. Reynoso, M. Thomas, und C. Bergom, "Heart Sparing Radiotherapy Techniques in Breast Cancer: A Focus on Deep Inspiration Breath Hold", Breast Cancer Targets Ther., Bd. Volume 14, S. 175–186, Juli 2022, doi: 10.2147/BCTT.S282799.
- [52] C. Bergom, A. Currey, N. Desai, A. Tai, und J. B. Strauss, "Deep Inspiration Breath Hold: Techniques and Advantages for Cardiac Sparing During Breast Cancer Irradiation", Front. Oncol., Bd. 8, S. 87, Apr. 2018, doi: 10.3389/fonc.2018.00087.

- [53] F. R. Bartlett u. a., "The UK HeartSpare Study: Randomised evaluation of voluntary deep-inspiratory breath-hold in women undergoing breast radiotherapy", Radiother. Oncol., Bd. 108, Nr. 2, S. 242–247, Aug. 2013, doi: 10.1016/j.radonc.2013.04.021.
- [54] J. Boda-Heggemann u. a., "Deep Inspiration Breath Hold—Based Radiation Therapy: A Clinical Review", Int. J. Radiat. Oncol., Bd. 94, Nr. 3, S. 478–492, März 2016, doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.11.049.
- [55] "BENUTZERHANDBUCH SDX3.0 Ausgabe1.3-DE".
- [56] "SDX2 1-QGU-FR-V D1 00 (Quick Guide)_deutsch_2016".
- [57] International Commission on Radiation Units and Measurements, Hrsg., Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU report 50). in ICRU report, no. 62. Bethesda, Md, 1999.
- [58] "The International Commission on Radiation Units and Measurements", J. ICRU, Bd. 10, Nr. 1, S. NP.2-NP, Apr. 2010, doi: 10.1093/jicru/ndq001.
- [59] B. V. Offersen u. a., "ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer", Radiother. Oncol., Bd. 114, Nr. 1, S. 3–10, Jan. 2015, doi: 10.1016/j.radonc.2014.11.030.
- [60] B. V. Offersen u. a., "ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer, version 1.1", Radiother. Oncol., Bd. 118, Nr. 1, S. 205–208, Jan. 2016, doi: 10.1016/j.radonc.2015.12.027.
- [61] M. H. Nielsen u. a., "Delineation of target volumes and organs at risk in adjuvant radiotherapy of early breast cancer: National guidelines and contouring atlas by the Danish Breast Cancer Cooperative Group", Acta Oncol., Bd. 52, Nr. 4, S. 703–710, Mai 2013, doi: 10.3109/0284186X.2013.765064.
- [62] M. Feng u. a., "Development and Validation of a Heart Atlas to Study Cardiac Exposure to Radiation Following Treatment for Breast Cancer", Int. J. Radiat. Oncol., Bd. 79, Nr. 1, S. 10–18, Jan. 2011, doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.10.058.
- [63] F. Duane u. a., "A cardiac contouring atlas for radiotherapy", Radiother. Oncol., Bd. 122, Nr. 3, S. 416–422, März 2017, doi: 10.1016/j.radonc.2017.01.008.
- [64] M. N. Duma, S. Münch, M. Oechsner, und S. E. Combs, "Are heart toxicities in breast cancer patients important for radiation oncologists? A practice pattern survey in German speaking countries", BMC Cancer, Bd. 17, Nr. 1, S. 563, Dez. 2017, doi: 10.1186/s12885-017-3548-2.
- [65] C. Bouchardy u. a., "Excess of cardiovascular mortality among nodenegative breast cancer patients irradiated for inner-quadrant tumors", Ann. Oncol., Bd. 21, Nr. 3, S. 459–465, März 2010, doi: 10.1093/annonc/mdp341.
- [66] Y. A. Masannat u. a., "The relationship between cardiac dosimetry and tumour quadrant location in left sided whole breast and chest wall adjuvant radiotherapy", Breast Dis., Bd. 41, Nr. 1, S. 67–74, Nov. 2021, doi: 10.3233/BD-201025.
- [67] V. Rudat, R. Zhao, B. Wang, L. Zhang, und Y. Shi, "Impact of deep inspiration breath hold, surface-guided radiotherapy, and daily CBCT on the organs at risk in breast cancer radiotherapy", Sci. Rep., Bd. 14, Nr. 1, S. 27814, Nov. 2024, doi: 10.1038/s41598-024-77482-8.

Danksagung

Ich bedanke mich ganz herzlich bei allen Patientinnen, die durch Ihre Teilnahme diese Studie ermöglicht haben. Spezieller Dank gilt meinen Betreuern Frau Prof. Dr. med. Marion Rapp und Herrn PD Dr. med. Jan Graßmann für Ihre Unterstützung bei der Fertigstellung meiner Doktorarbeit. Ohne Ihr Engagement wäre diese Arbeit nicht zu Stande gekommen. Bei Frau Univ.-Prof. Dr. Katharina Faust bedanke ich mich für die Ermöglichung der Promotion an der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikum Düsseldorf.

Ein großer Dank gilt allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des MVZ und Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie am Marienhospital! Ein spezielles Dankeschön für die zusätzliche Planungsarbeit geht an die der Abteilung für Medizinphysik! Danke Frank und Sebastian!

Von ganzem Herzen möchte ich mich bei meiner Frau Filiz und meinen Söhnen Paul und Carl für Ihre Unterstützung und Ihren Glauben an mich und an die Fertigstellung dieser Doktorarbeit bedanken! Spezieller Dank geht an meine Mutter Ingeborg für Bereitstellung der Schreibstube inklusive Versorgung! Für die Gastfreundschaft bedanke ich mich auch bei Hildegard und Frank! Weiterer Dank geht natürlich auch an meine Schwester Janina und an die vielen Freundinnen und Freunde, Kolleginnen und Kollegen, die mich mit ihrem Zuspruch und stetigem Nachfragen zur Weiterarbeit motiviert haben. Hier gilt es drei Menschen speziell hervorzuheben: Akki, Kay und Svenja.

Danke Euch allen!

Zum Schluss bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Hartmann, dass ich diese Studie im MVZ am Marienhospital / Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie in Düsseldorf durchführen durfte.