

Aus der Klinik und Poliklinik für
Strahlentherapie und Radioonkologie

Direktor: Professor Dr. med. Wilfried Budach

**3D-konformale Bestrahlung der Brust - Evaluation der Dosis- und
Volumenverteilung**

Dissertation

zur Erlangung eines Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Usha Kiran Kretschmar

2007

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bernd Nürnberg

Referentin: PD Dr. med. Pape

Koreferent: Prof. Dr. med. Mödder

1. EINLEITUNG	4
2. QUALITÄTSANFORDERUNGEN AN EINEN BESTRAHLUNGSPLAN	7
2.1. RICHTLINIEN NACH ICRU 50	7
3. PATIENTEN UND METHODEN	9
3.1. PATIENTENCHARAKTERISTIKA	9
3.2. BEHANDLUNGSTECHNIK.....	11
3.2.1. <i>Lagerung der Patientinnen</i>	11
3.3. DOSIMETRISCHE ANALYSE.....	16
4. ERGEBNISSE	17
4.1 DOSIMETRISCHE ANALYSE DES CTV'S	17
4.1.2 <i>Dosimetrische Analyse des CTV's nach Mastektomie</i>	22
4.2 BELASTUNG DER RISIKOORGANE	25
4.2.1. <i>Belastung der Risikoorgane bei der linksseitigen Brustbestrahlung</i>	26
4.2.2 <i>Belastung der Risikoorgane bei der linksseitigen Thoraxwandbestrahlung</i>	30
4.2.3 <i>Belastung der Risikoorgane bei der rechtsseitigen Brustbestrahlung</i>	35
4.2.4 <i>Belastung der Risikoorgane bei der rechtsseitigen Thoraxwandbestrahlung</i>	38
5. DISKUSSION	41
5.1 KLINISCHES ZIELVOLUMEN(CTV):	42
5.2 RISIKOORGANE.....	46
5.2.1 <i>Herz</i>	46
5.2.2 <i>Lunge</i>	54
6. ZUSAMMENFASSUNG	60
7. LITERATUR.....	61
8. ABKÜRZUNGEN	74

1. Einleitung

Brustkrebs ist die dritthäufigste Tumorerkrankung und die häufigste Krebstodesursache von Frauen in der industrialisierten Welt. Schätzungen der Dachdokumentation Krebs des RKI gehen von jährlich 47.500 Brustkrebs-Neuerkrankungen in Deutschland aus. Brustkrebs hat damit einen Anteil von 24% bei den Krebsneuerkrankungen von Frauen und ist bei Frauen im Alter zwischen 40 und 50 Jahren die häufigste Krebsneuerkrankung. Auch bei der Krebssterblichkeit belegt das Mammacarcinom mit 18 % den ersten Rang bei den Frauen. Im Jahr 2003 verstarben laut Todesursachenstatistik des statistischen Bundesamtes 17.173 Frauen in Deutschland an Brustkrebs (**Gesundheitsberichtserstattung des Bundes, Heft 25, Brustkrebs – Robertkochinstitut**).

Eine individualisierte, multimodale Therapie mit Operation, systemischer Chemo- und Hormontherapie und eine lokale Strahlentherapie sind der Standard. Die Strahlentherapie führt unbestritten zur Senkung der Lokalrezidivrate auf ein Drittel, zu einer Verminderung von Sekundärmetastasen (1) und zu einer statistisch signifikanten Senkung karzinombedingter Todesfälle (2). Metaanalysen zeigten, dass mit einer adjuvanten systemischen Therapie (3) und mit moderner adäquat fraktionierter Strahlentherapie (6, 38) auch die Gesamtüberlebenschance erhöht werden kann. Somit gewinnen radiogenbedingte Nebenwirkungen zunehmend an Bedeutung.

Ein Überblick der Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group (**EBCTCG**) stellte dieses Problem heraus. Es wurde gezeigt, dass zwar eine Senkung der brustkrebspezifischen Mortalität um ca. 0,8-4,1% erreicht werden konnte, aber mit einem erhöhten späten kardialen Mortalitätsrisiko von 0,8-5,6% verbunden war (5). Eine Metaanalyse der EBCTCG (6), die alle randomisierten Studien zwischen 1995-2000 berücksichtigte, kam zu dem Ergebnis dass bei brusterhaltend behandelten Frauen die adjuvante Radiotherapie eine absolute Senkung der Lokalrezidivrate um 19% und der brustkrebspezifischen Mortalitätsrate um 5% führte. Ähnliche Effekte (17% bzw. 5,4%) konnten bei mastektomierten nodal positiven Frauen beobachtet werden und bestätigten somit die Ergebnisse von der EBCTCG Metaanalyse bezüglich der Senkung der Lokalrezidivrate und brustkrebspezifischen Mortalität bei nodal positiven mastektomierten Frauen. In den meisten dieser Fälle wurde zusätzlich zu der Thoraxwand die lokoregionären Lymphknoten (axillär, supraklavikulär und der Mammaria-interna-Kette) bestrahlt. Diese Ergebnisse weisen daraufhin, dass sowohl die Vermeidung des Lokalrezidivs als auch die Vermeidung eines Lokoregionärenrezidivs hinsichtlich des Langzeitüberlebens vergleichbare Effekte erzielen können. Zudem wurde in dieser

Metaanalyse erstmalig eine zwar moderate aber eindeutige Senkung der 15-Jahres Gesamtmortalität in der gleichen Proportion zu der brustkrebsspezifischen Mortalität, zugunsten der Radiotherapie nach brusterhaltender Operation nachgewiesen. Bei nodal positiven mastektomierten Frauen fiel die Senkung der Gesamtmortalität mit 4,4% niedriger aus als die Senkung der brustkrebsspezifischen Mortalität mit 5,4% nach 15 Jahren aus. Nach 20 Jahren Nachbeobachtungen, blieb die Senkung der brustkrebsspezifischen Mortalität bei 5,4%, während die Senkung der Gesamtmortalität nur noch 3,5%(immer noch signifikant) betrug – hinweisend auf die Zunahme der nicht brustkrebsspezifischen Todesursachen, insbesondere nach Radiotherapie mit veralteten Techniken in den 70iger Jahren. Besonders für Patientinnen mit guter Prognose sind diese Langzeiteffekte relevant. Hinzu kommt, dass immer mehr Mammakarzinome frühzeitig, im nichtinvasiven Stadium diagnostiziert werden. Bei dieser Patientinnengruppe bedarf es besonderer Sorgfalt zur Vermeidung von kardialen und pulmonalen Späteffekten. Eindeutig wurde durch Studien belegt, dass die prognoselimitierenden pulmonalen und kardialen Komplikationen eine enge Korrelation mit den bestrahlten Volumina dieser Organe aufweisen (7-11). Durch die perkutane Strahlentherapie werden auch Akutnebenwirkungen hervorgerufen, die für die Patientinnen sehr schmerzhaft und beeinträchtigend sein können. Diese Effekte können bis zu 3 Monate nach Behandlungsbeginn auftreten, klingen aber meist nach symptomatischer Behandlung innerhalb von wenigen Tagen oder Wochen problemlos ab.

Späteffekte sind in der Medizin heute deshalb von enormer Bedeutung, weil sie sich erst Jahre oder Jahrzehnte nach der Therapie, und zwar unabhängig vom Ausmaß der Akutreaktion entwickeln können und leider irreversibel sind. So konnte eine Metaanalyse einer Kohorte von 115.165 brustkeberkrankten und bestrahlten Frauen zeigen, dass die Patientinnen, die im Zeitraum vom 1973-82 (im Zeitraum vor der 3-D- Planung) bestrahlt worden sind erst 10-20 Jahre später erhöhte kardiale Morbidität aufwiesen. Der gleiche Effekt war hier bezüglich der Entwicklung von ipsi-und kontralateraler Bronchialcarcinome zu beobachten. Gleichzeitig wurde hier festgestellt, dass durch den Einsatz von modernen Bestrahlungstechniken die Risikoorganbelastung und folglich die Morbidität deutlich abnahm (6). Nicht zu vernachlässigen ist dabei aber auch, dass bei der heutigen multimodalen Therapie in über 2% der Fälle diese Nebenwirkungen der intensiven Chemotherapie zuzuschreiben sind (12, Dubey et al; EBCTCG 1998) .

Ziel einer modernen Radiotherapie ist es, einerseits die Lokalrezidivrate und damit das Gesamtüberleben günstig zu beeinflussen andererseits insbesondere bei Brustkrebs gute kosmetische Ergebnisse zu erzielen und die radiogene Morbidität zu senken. Es gilt das gesunde Normalgewebe wie z.B. angrenzende Lungenabschnitte und das Myokard zu schonen, die Indikation zur Bestrahlung der axillären und der parasternalen Lymphknoten streng zu überdenken, die Fraktionierung günstig zu wählen, Überschneidungen in Feldanschlussgebieten zu vermeiden und supraadditive Toxizitäten einzelner Zytostatika gering zu halten.

2. Qualitätsanforderungen an einen Bestrahlungsplan

Die wichtigsten Anforderungen an einen Bestrahlungsplan sind in den International Commission on Radiation Units (ICRU) Reports 50 und 62 festgelegt:

- Umschließung des CTV's (= Planing- Target- Volume) von der Mindestisodose von 95% und max. Isodose von 107% der Referenzdosis
- Maximal mögliche Dosisinhomogenität im CTV
- Möglichst konformale Bestrahlung, mit maximaler Schonung des normalen Gewebes.

Es besteht die Möglichkeit die Bestrahlungspläne anhand von Dosis-Volumen-Histogrammen (DVH) zu bewerten. Diese DVH's erlauben eine quantitative Analyse der bestrahlten Volumina in Bezug auf die jeweilige Dosis und können so die Anforderungen der ICRU-Richtlinien widerspiegeln.

Die Bestrahlungsplanung erfolgt 3D-konformal mit Hilfe eines Planungssystems, das die Dosis dreidimensional berechnen kann. Wir benutzen in der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie Düsseldorf routinemäßig das Helaxplanungssystem. Gegenstand dieser Arbeit ist die Berechnung der Lungen- und Herzvolumina aus den DVH's. Die errechneten Volumina und die anteiligen Dosisberechnungen werden in dieser Arbeit mit der aktuellen Literatur verglichen. Dies soll sowohl der internen Qualitätssicherung dienen als auch Belegen, dass durch moderne 3D-konformale Technik im Vergleich zu den konventionellen Methoden eine erhebliche Schonung der Risikoorgane erreicht werden kann.

2.1. Richtlinien nach ICRU 50

Zur Charakterisierung einer Bestrahlung gehören mindestens

- die Referenzdosis DR
- die Minimaldosis im Zielvolumen D-min
- die Maximaldosis im Zielvolumen Dmax
- die Dosis im Risikobereich
- Dosis Spitzen (falls relevant).

Die Referenzdosis ist die Energiedosis, die für die physikalische Dosisverteilung im klinischen Zielvolumen als repräsentativ angesehen wird.

Die Referenzdosis je Fraktion bezeichnet man als Einzel-Referenzdosis und die Referenzdosis, die bei einer Strahlenbehandlung insgesamt erreicht wurde, als Gesamt-Referenzdosis.

In der Teletherapie mit Photonen-Feldern ist die Referenzdosis die Energiedosis in dem nach vereinbarten Regeln festzulegenden Referenz-Dosispunkt. Der Referenz-Dosispunkt sollte darüber hinaus auch so gewählt werden, dass eine einfache Überprüfung der Referenzdosis im Rahmen der Qualitätssicherung computerberechneter Bestrahlungspläne möglich ist.

Bei der Angabe relativer Dosiswerte, z.B. in Form von Isodosen, wird die Dosis am Referenz-Dosispunkt gleich 100% gesetzt.

Im ICRU Report 50 wird die Referenzdosis als ICRU Reference Dose bezeichnet.

Der ICRU Report 50 enthält Angaben zur Dosisinhomogenität im Planungs-Zielvolumen.

Danach wird angestrebt, dass in diesem Volumen die Minimaldosis nicht kleiner als 95% und die Maximaldosis nicht größer als 107% der Referenzdosis ist. Dies ist eine Vorgabe, die sich, wie im ICRU Report 50 betont, in der Praxis nicht immer erreichen lässt, was besonders bei einer 3D-Planung augenfällig wird. Es kann eine Bestrahlungstechnik annehmbar sein, auch wenn die ICRU-Zielstellung nicht realisierbar ist. Anzugeben sind neben der maximalen und minimalen Dosis die Dosis am ICRU Referenzpunkt sowie die mittlere Dosis mit Standardabweichung.

Nach dem ICRU Report 50 sollte nach Möglichkeit auch das Volumen, das die Maximaldosis erhält, aufgeführt werden. Wenn in Teilen des Risikobereichs die Grenzdosis überschritten wird, empfiehlt dieser Bericht die Angabe des Volumens oberhalb der Grenzdosis.

Für die Angabe von Maximal- und Minimaldosen sind für die 3D-Planung Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) erforderlich. Die Dosis-Volumen-Histogramme werden in der integralen oder kumulativen Darstellungsweise verwendet. Dieses DVH gibt den Volumenanteil an, der mindestens eine bestimmte Dosis erhält. Dabei wird die Dosis (entweder als absolute Dosis in Gray (Gy) oder als relative Dosis bezogen auf die Referenzdosis) auf der horizontalen und der Volumenanteil auf der vertikalen Achse aufgetragen.

Bei der Bewertung eines Bestrahlungsplanes anhand von DVH ist zu beachten, dass keine räumliche Information mehr enthalten ist. Es kann beispielsweise nicht festgestellt werden, ob eine Über- oder Unterdosierung in einem großen zusammenhängenden Bereich auftritt, oder ob an mehreren Stellen so genannte Hot- bzw. Coldspots auftreten. Auch die Position eines überdosierten Bereichs im Verhältnis zu gefährdeten Strukturen kann von Interesse sein, wird jedoch im DVH nicht wiedergegeben. Aus diesem Grund wurde die Dosisverteilung in allen horizontalen Schichten zusätzlich gesondert dargestellt und beurteilt.

3. Patienten und Methoden

Die Behandlungspläne von 72 Patientinnen, die im Zeitraum vom 01.01.04 -31.06.04 in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, zur adjuvanten Bestrahlung bei mammacarcinom vorgestellt worden sind, werden ausgewertet.

Um eine möglichst gute Erfassung unserer Kohorte zu bekommen, wurden alle Patienten, die zur adjuvanten Strahlentherapie vorgestellt wurden erfasst, es wurden keine Patienten ausgeschlossen.

3.1. Patientencharakteristika

Das mediane Lebensalter zum Zeitpunkt der Bestrahlung betrug 60 Jahre (Range 31- 84). Alle Patienten wurden operiert, 58(80,6%) davon unterzogen sich einer brusterhaltenden Operation mit Ausräumung der Axilla, während bei 14(19,4%) Patientinnen eine modifizierte radikale Mastektomie durchgeführt wurde. Der Resektionsrand war bei sämtlichen Patientinnen (n=72, 100%) tumorfrei .

Bei 11,3% (n=8) lag ein Carcinoma in situ vor, bei 42,2 % (n = 30) der Tumoren war der maximale Durchmesser ≤ 2 cm(T1), bei 30,9 % (n = 22) lag er zwischen 2,1 - 5 cm (T2), bei 2,8 % (n = 2) betrug er mehr als 5 cm(T3). Bei 6 Patientinnen (8,4%) erreichte der Tumor entweder die Brustwand oder den Musculus pectoralis oder beides (T4).

Einen negativen Lymphknotenbefall (N0) wiesen 59,1 % (n = 42) der Patientinnen auf. Ein positiver Lymphknotenstatus mit 1 - 3 Lymphknoten (N1) war in 28,1 % (n = 20), mit 4 - 9 Lymphknoten in 2,8 % (n = 2) und mit 10 und mehr Lymphknoten in 7 % (n = 5) in der histologischen Beurteilung zu finden. Bei 2 Patientinnen lagen keine Angaben vor, wobei hier wegen Carcinoma in situ keine Lymphknotendissektion vorgenommen wurde.

Systemische Metastasen (M1), wurden bei 1,4 % (n = 1) zum Zeitpunkt der Bestrahlung beobachtet. 30,9%(n=22) wiesen eine schlechte (G3) und 60,5% (n = 43) eine mäßige (G2) Zelldifferenzierung, und 2,8% (n = 2) der Tumoren wurden als G1 klassifiziert. Bei 4 Patientinnen wurden keine Angaben über das Grading gefunden.

Entsprechend der Stadiengruppierung befanden sich 11,2% (n=8) im Stadium 0, 28,1% im Stadium I, 45%(n=32) im Stadium II, 14% (n=10) im Stadium III und eine Patientin (1,4%) im Stadium IV.

Eine neoadjuvante Chemotherapie wurde bei 29,5% (n=21), bei 9,8%(n=7) eine adjuvante Chemotherapie und bei einer Patientin (1,4%) sowohl neoadjuvante als auch adjuvante Chemotherapie durchgeführt. 59,1% (n=42) erhielten keine Chemotherapie.

61,9% (n=45) erhielten eine linksseitige Mamma-/Thoraxwandtangente, der verbleibende Anteil von 38,1%(n=27) wurde im gleichem Verfahren auf der rechten Seite bestrahlt. Der Hormonstatus war bei 85,9% (n=61) positiv, davon wurde bei 60 Patientinnen eine adjuvante antihormonelle Behandlung in das Gesamtkonzept miteinbezogen. Die verbleibenden 11 Patientinnen (15,4%), von denen 14% (n=10) einen negativen Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus aufwiesen, erhielten keine antihormonelle Behandlung. Bei 7% (n=5) wurde eine Überexpression des HER-2/neu-Proteins nachgewiesen. Bei einer Patientin wurden diesbezüglich keine Angaben gefunden.

Vor der Bestrahlungsplanung wurde bei allen Patientinnen eine ausführliche Anamnese bezüglich der bestehenden Vorerkrankungen insbesondere der kardialen und pulmonalen Vorerkrankungen durchgeführt.

Patientinnen, die brusterhaltend operiert worden sind 81,6% (n=58), wurden über eine Mammatangente bestrahlt, die verbleibenden 14 Patientinnen (19,7%) erhielten nach einer Ablation eine Thoraxwandtangente. Auf Grund des Nodalstatus wurde bei 9,8% (n=7) das supraklavikuläre Feld als das zweite Zielvolumen geplant. Eine Dosisaufsättigung mit Elektronen wurde bei 64,7% (n=46) vorgenommen, 4,2% (n=3) erhielten eine reduzierte Tangente. In unserer Klinik gilt eine strenge Indikationsstellung für eine Bestrahlung der Mammaria-interna-Lymphknoten. Keine der Patientinnen erhielt eine Bestrahlung der Mammaria Internakette. Aufgrund der Radikalität der Operation bzw. des Carzinoma in Situ wurde auf eine Bestrahlung der Axilla verzichtet. Bei DCIS oder weniger als 4 befallenen axillären Lymphknoten wurde keine Bestrahlung der supraklavikulären Lymphknoten vorgenommen.

3.2. Behandlungstechnik

Die 3D-konformale Radiotherapie bei adjuvanten Mammabestrahlung wird an der Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, routinemäßig seit 1998 eingesetzt.

Entsprechend der AWMF Leitlinien wurde eine möglichst zeitnahe Bestrahlung (innerhalb 8 Wochen nach der Operation oder 2-3 Wochen nach einer Chemotherapie) angestrebt. Eine komplette Abheilung der Op-Wunde wurde vorausgesetzt. Eventuell vorhandene Serome wurden abpunktiert um ein späteres Fibrosierungsrisiko zu minimieren.

Nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch, wo insbesondere auf das Risiko der akuten Pneumonitis, die Lungenfibrose und die kardialen Spätfolgen hingewiesen wird, wird bei jeder Patientin ein CT-Scan ohne Kontrastmittel mit einem Schichtabstand von 1cm durchgeführt.

3.2.1. Lagerung der Patientinnen

Die Lagerung erfolgte in der Rückenlage mit einer Oberkörper-Kopf-Schale, einer Knierolle und den Händen über dem Kopf, wobei die rechte Hand das linke Handgelenk umfassen sollte. Die Lagerung wurde fotodokumentiert (siehe Abbildung 1) und sollte so eine nahezu exakte Reproduzierbarkeit am Bestrahlungsgerät (siehe Abbildung 2) ermöglichen.



Abbildung 1: Patientenlagerung am CT



Abbildung 2: Patientenposition am Bestrahlungsgerät

Die Planung erfolgte über zwei bilaterale tangentielle Felder (siehe Abbildung 3) iso-zentrisch und bei der Lagerung wurde berücksichtigt, dass das Isozentrum im Zielvolumen zu liegen kommt. Dies erlaubt die exakte Positionierung des Patienten gemäß den Vorgaben des Bestrahlungsplanes. Bei jeder Positionierung des Patienten am Gerät muss sichergestellt werden, dass das im Patienten definierte Isozentrum mit dem Isozentrum des Bestrahlungsgerätes in Deckung gebracht werden.

Zur optimalen Lagerungskontrolle wurden epicutan CT-sichtbare Bleimarkierungen angebracht, die mit Hilfe von Laserstrahlen dreidimensional in einer Ebene fixiert werden. Die klinische Ausdehnung der Brust wird durch den planenden Arzt mit CT-sichtbaren Drahtmarkierungen in Höhe der kranialen und kaudalen Mammagrenze ohne Sicherheitsabstand festgelegt. Nach Mammaablation wird die Narbe drahtmarkiert, die Einzeichnung erfolgte klinisch orientierend an der oberen und unteren Grenze der kontralateralen Mamma. Die Lagerung wird anhand einer Fotodokumentation von ventral und von lateral festgehalten.

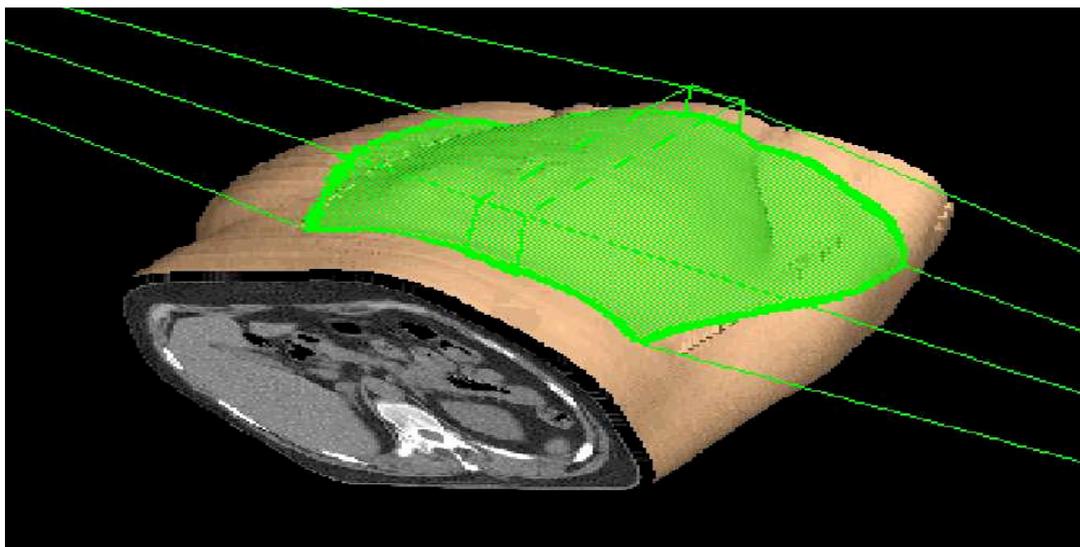


Abbildung 3 (zeigt die Einstrahlung von medial und von lateral über die jeweilige Tangente)

Zur standardisierten Durchführung der Bestrahlungsplanung wurden klinikinterne Arbeitsanweisungen (Standard Operating Procedures) verfasst. Um die Zielvolumina nach einheitlichen Kriterien zu definieren werden die von der ICRU festgelegten Begriffe verwendet, wodurch die Vergleichbarkeit der Bestrahlungspläne gewährleistet werden kann. Nach der brusterhaltenden Therapie ist das klinische Zielvolumen(CTV) = gesamte Brust, das Planungszielvolumen(PTV) = CTV + 1 cm Sicherheit, nach der Ablatio ist das CTV = gesamtes Mammabett, PTV= CTV + 0,5 cm Sicherheit. Dabei gehört die komplette Haut zum CTV, woraus sich die kleinen Inhomogenitäten ergeben, auf die in der Diskussion näher eingegangen wird.

Im PTV 1 wurden 50 Gy appliziert, Im PTV 2 wurden 10 Gy appliziert, entsprechend kumulativ 60 Gy im Tumorbett. Die Fraktionierung betrug 5x2Gy/Woche.

Die Dosisanhebung im ehemaligen Tumorbett erfolgte über Elektronenfelder. Die Einstellung des Boostfeldes erfolgte unter Durchleuchtung falls das Tu-Bett vom Operateur mit Clips markiert wurde, ansonsten klinisch, orientierend an der ursprünglichen Tumorlokalisierung und am Op-Bericht.

Bei Multizentrität oder bei unklarer Primärtumorlokalisierung wurde die Tangentenbestrahlung nach Feldverkürzung bis 55,8Gy im alten Plan fortgesetzt.

Das Suprafeld wurde kranial an die Tangente angesetzt. Das Zielvolumen für die supraklavikuläre Region umfasste die supraklavikuläre und axillären (Level III) Lymphknoten. Die Feldgrenzen für die Bestrahlung der supraklavikulären LK werden medial

durch die lateralen Bogenwurzeln, kaudal durch das Sternoklavikulargelenk, lateral durch den Processus coracoideus vorgegeben. Die Grenzen wurden am konventionellen Simulator festgelegt, eine Schonung des Rückenmarks und der Trachea wurde durch eine Kippung des Feldes gegen die Vertikale angestrebt. Die Bestrahlung erfolgte über ein Photonenstehfeld. Durch die Einstellung der Suprafelder am konventionellen Simulator war eine Dosisberechnung nicht möglich.

Als OAR (Organs at Risk) wurden die Lungen beidseits und das Herz in die Planung aufgenommen. Die Lungenkontourierung erfolgte automatisiert. Die Herzkonturierung wurde unter Einbeziehung des gesamten Perikards und des gesamten Herzmuskels und Aussparung der großen Gefäße durchgeführt. Die Konturierung der Zielvolumina und der Risikoorgane wurden von einem erfahrenem zweiten Radioonkologen noch mal verifiziert und zur Planung freigegeben.

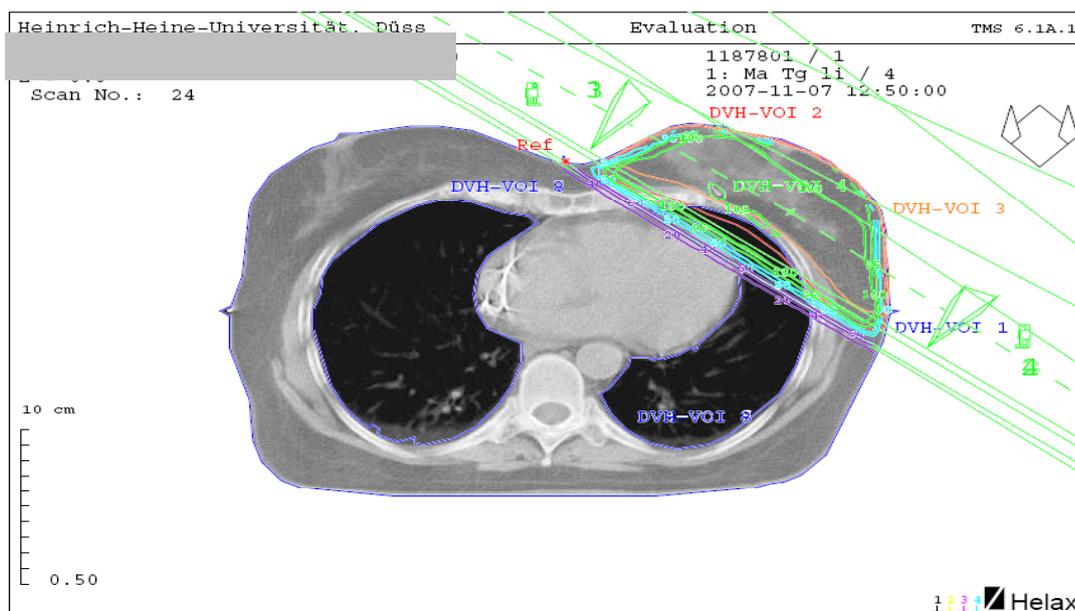


Abbildung 4 Darstellung der bilateralen Mammatangentialen mit den Isodosenverläufe im Zielvolumen in der axialen Schicht

Die Dosierung erfolgte nach ICRU Rep.62, der Dosisreferenzpunkt war das Isozentrum. Anhand von diesen Zielvolumenangaben erstellt der Medizinphysiker einen 3D konformalen Plan mit zwei tangentialen Feldern (siehe Abbildung 4 und Abbildung 5), die Optimierung dieser Felder kann über bestimmte variable Planparameter erfolgen wie z.B. der Einstrahlwinkel (um den mitbestrahlten Lungensaum möglichst gering zu halten), Lage des Isozentrums, Anwendung von Keilfiltern (für eine homogene Dosisverteilung) und Gewichtung der Felder.

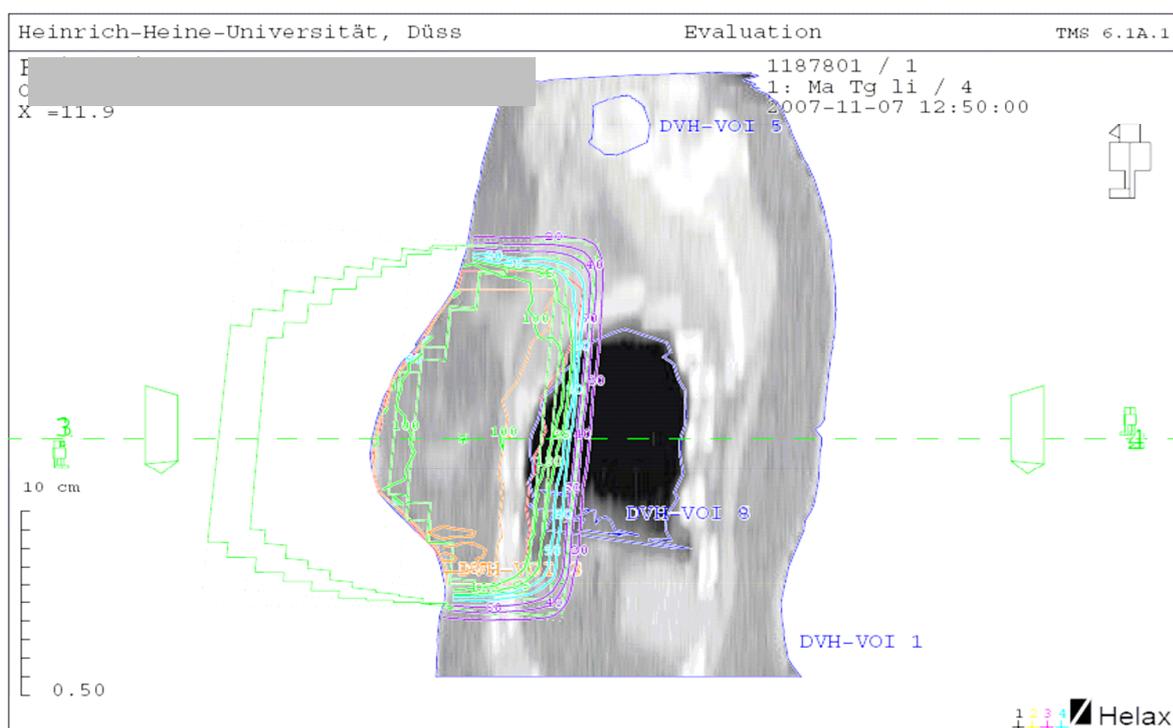


Abbildung 5 Darstellung der bilateralen Mammatangenten mit den Isodosenverläufe in der sagittalen Schicht

Der endgültige Plan wurde vom Arzt zusammen mit dem Medizinphysiker beurteilt und zur Bestrahlung freigegeben. Bei der Ersteinstellung wurde am Bestrahlungsgerät eine Plausibilitätskontrolle durch den Arzt zusammen mit dem Medizinphysiker durchgeführt. Unsere Bestrahlungsgeräte sind mit einem i-view-System ausgestattet, das eine tägliche Kontrolle bezüglich der richtigen Lage ermöglichte, die von den Medizinisch Technischen AssistentInnen vor jeder Bestrahlung vorgenommen wurde.

3.3. Dosimetrische Analyse

Die DVH's für das CTV (Clinical Target Volume), für die Lungen beidseits, sowie für die Gesamtlunge und für das Herz wurden ermittelt.

Zur Bewertung der Pläne wurde für das CTV das Dosisminimum(D_{min}), das Dosismaximum(D_{max}), die Meandosis(D_{mean} , Gy) sowie die Volumina mit kleiner 95% der applizierten Dosis($V_{<95\%}$), größer 95% der Dosis ($V_{>95\%}$, $V_{\geq 95\%}$) und größer als 107% der Dosis ($V_{\geq 107\%}$) berechnet.

Zwei wichtige Parameter für die Qualitätsbeurteilung der Pläne sind:

- Zielvolumenerfassung oder Targetabdeckung(TA) definiert als:

$$TA = V_{CTV \geq 95\%} / V_{CTV} (V_{CTV} = \text{Volumenanteil vom CTV})$$
- Dosis Homogenität: Als Maß für die Homogenität eines Planes wird als Homogenitätsindex(HI) des Volumenanteils des PTV angegeben, das zwischen 95% und 107% der verschriebenen Dosis erhält:

$$HI = V_{\geq 95\%} - V_{\geq 107\%} / CTV_{ges}$$

Die Belastung der Risikoorgane wird jeweils durch das Dosismaximum (D_{max}) und Meandosis(D_{mean}) angegeben.

Da 20 Gy als Toleranzdosis(TD) für die Entwicklung einer Pneumonitis gilt (**13**) wird für die Lungen links und rechts getrennt sowie für die Summenlunge das Volumen ermittelt, das ≥ 20 Gy (= 40% der Gesamtdosis von 50Gy = $V_{40\%}$) erhält.

Ebenfalls wurde für das Herz das $V_{50\%}$ ermittelt, da eine geringere Dosis, (<25Gy) für die kardiale Spättoxizität als irrelevant erscheint (**14**). Das D_{max} wird definiert als die Dosis die $\geq 1\%$ des Volumens umfasst. Diese Definitionen wurden in der Literatur von verschiedenen Autoren als valide zur Vermeidung statistischer Bias angesehen (**15-17**).

4. Ergebnisse

Zunächst werden die im Kapitel 2.2 erläuterte Dosis- und Volumenwerte im CTV sowie die Targetabdeckung und der Homogenitätsindex bezogen auf die Patientinnen jeweils für die Mamma- und Thoraxwandbestrahlung in Boxplot-Diagramme dargestellt.

Anschließend wird ebenfalls in Boxplot-Diagrammen die Risikoorganbelastung für die jeweiligen Patientinnengruppen dargestellt.

4.1 Dosimetrische Analyse des CTV's

4.1.1 Dosimetrische Analyse des CTV's nach BET

Im Durchschnitt erhielten die Patientinnen in dieser Gruppe eine Meandosis von 99,5% (49,7 Gy), die Mindestdosis lag in dieser Gruppe bei 80,25% (40,1 Gy) und die Maximaldosis bei 110,8Gy im Durchschnitt(siehe Abbildung 6 und Tabelle 1).

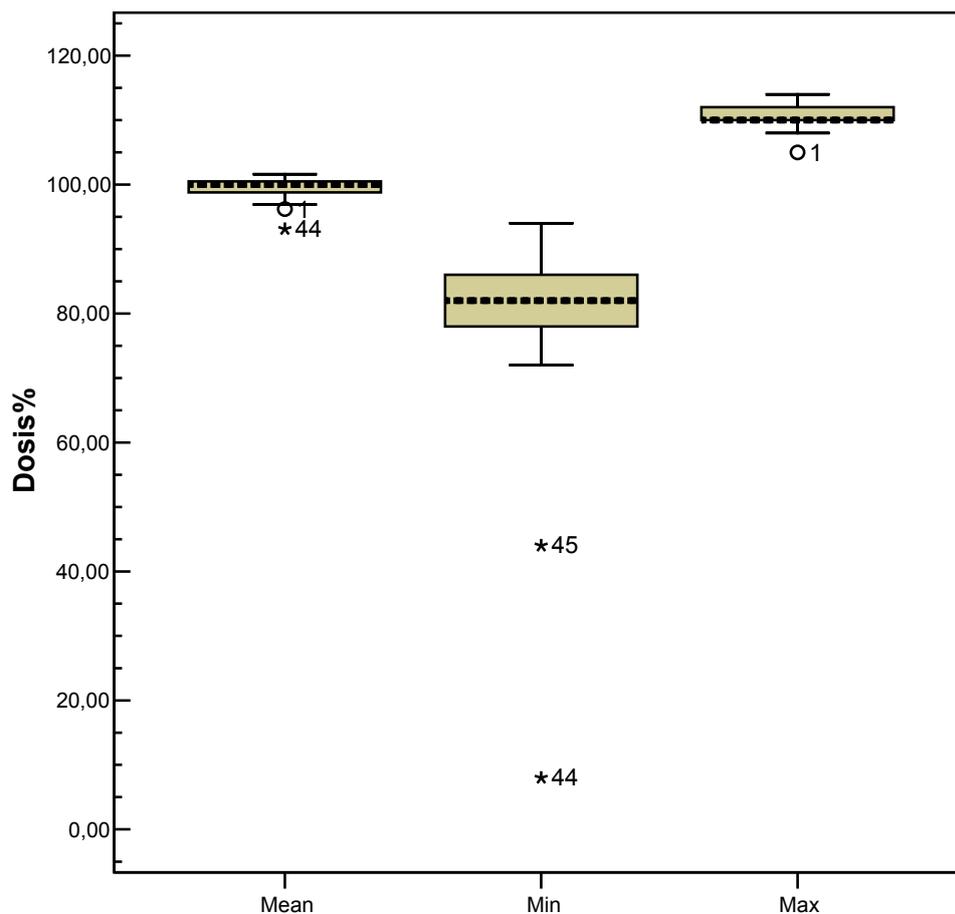


Abbildung 6 Dosisverteilung in der Mamma (li + re) nach BET

Tabelle 1

Dosis%	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-Abweichung
Mean	58	93,10	101,60	99,5828	1,48774
Min	58	8,00	94,00	80,2586	11,97448
Max	58	105,00	114,00	110,8793	1,81686

Durchschnittlich ca. 94% des klinischen Zielvolumens in diesem Patientenkollektiv war von der 95igen Isodose Umschlossen. Nur durchschnittlich etwa 6% des Zielvolumens wurde in dieser Patientengruppe nach ICRU-Konfirmitätskriterien unter- bzw. überdosiert (siehe Abbildung 7 und Tabelle 2). Eine Stellungnahme hierzu erfolgt am Ende dieses Abschnittes.

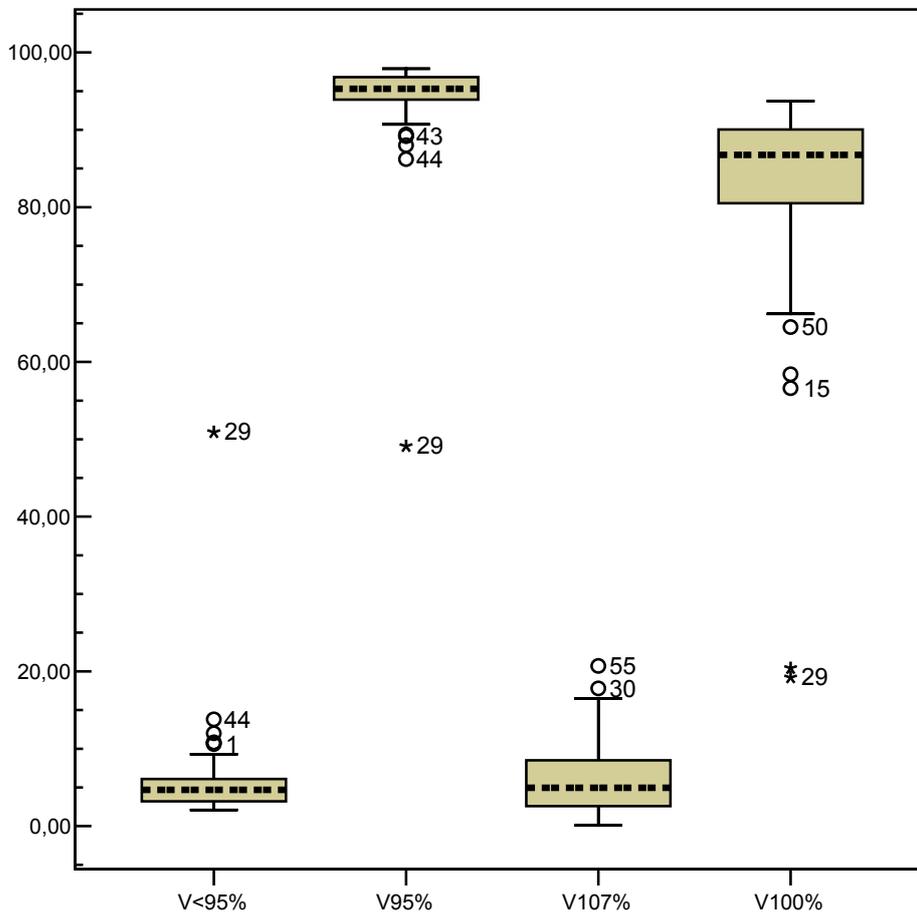
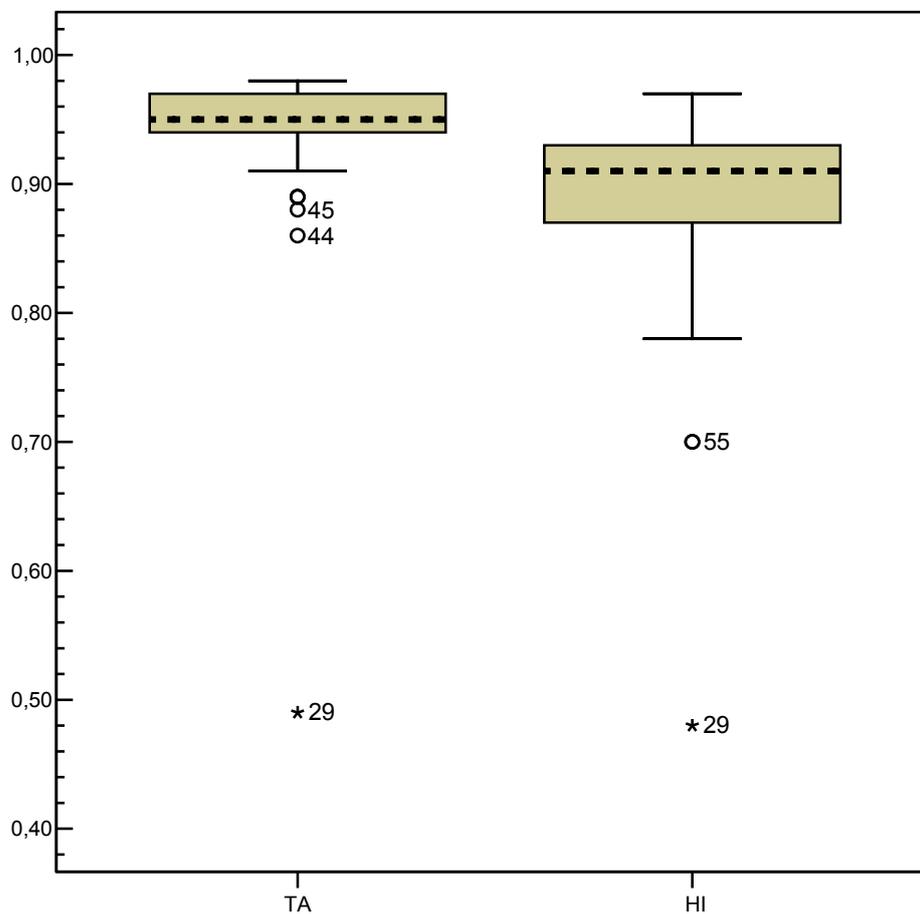
**Abbildung 7 Volumenverteilung bei der Brustbestrahlung (li + re) nach BET**

Tabelle 2

Vol%	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- Abweichung
V<95%	58	2,10	50,90	5,9512	6,53903
V95%	58	49,10	97,90	94,0488	6,53903
V107%	58	0,10	20,70	6,0052	4,68345
V100%	58	19,20	93,70	82,0831	14,55842

Der Homogenitätsindex beträgt bei diesem Patientenkollektiv im Mittel 0,97(Range 0,48-0,97). d.h. durchschnittlich 97% des Volumens erhalten Dosen zwischen 95% und 107% der verordneten Dosis, was für eine sehr gute Dosishomogenität spricht (siehe Abbildung 8 und Tabelle 3). Die Meandosis im CTV beträgt 99,58%(49,7Gy).

**Abbildung 8 Targetabdeckung und Homogenitätsindex bei der Brustbestrahlung (li + re) nach BET****Tabelle 3**

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- Abweichung
TA	58	0,49	0,98	0,9403	0,06556
HI	58	0,48	0,97	0,8810	0,07734

Die Werte sind in diese Gruppe der Patientinnen relativ einheitlich, ausgenommen die beiden Patientinnen Nr.44 und Nr. 45, die einen extrem niedrigen Wert des Dosisminimums von 8%; bzw. 44% (siehe Abbildung 6) und der Targetabdeckung von 0,86 und 0,88 (Abbildung 8). aufweisen, woraus eine Unterdosierung eines großen Teils des PTV's abgeleitet werden kann.

Entsprechend umschloss die 95% Isodose bei der Patientin 44 nur ca. 85% des PTV's, ca.15% des Volumens erhielt eine Dosis unter 95%. Der Homogenitätsindex von 0,70 liegt bei dieser Patientin somit sehr niedrig. Auffällig ist auch die Patientin 29 mit relativ hohen $V_{<95\%}$ von 61%, die 95% Isodose erfasst nur etwa 49% des Gesamtvolumens während ca. 93% des CTV's 90% der Dosis erhält (siehe DVH-P29 in Abbildung 9). D.h. in dem Dosisbereich zwischen 93% und 95% ist ein steiler Volumenabfall erfolgt, was mit der anatomischen Form der Brust zusammenhängen kann. Die Meandosis liegt hier trotzdem bei 97,5%.

Erwartungsgemäß fallen die Targetabdeckung und Homogenitätsindex bei dieser Patientin sehr niedrig aus.

Bei den P44 und P45 scheinen zwei Phänomene bei der Unterdosierung eine Rolle zu spielen:

1. gehört die Haut bei uns zum Zielvolumen, durch den Dosisaufbaueffekt in der Haut sind somit größere Areale direkt unter der Haut unterdosiert.

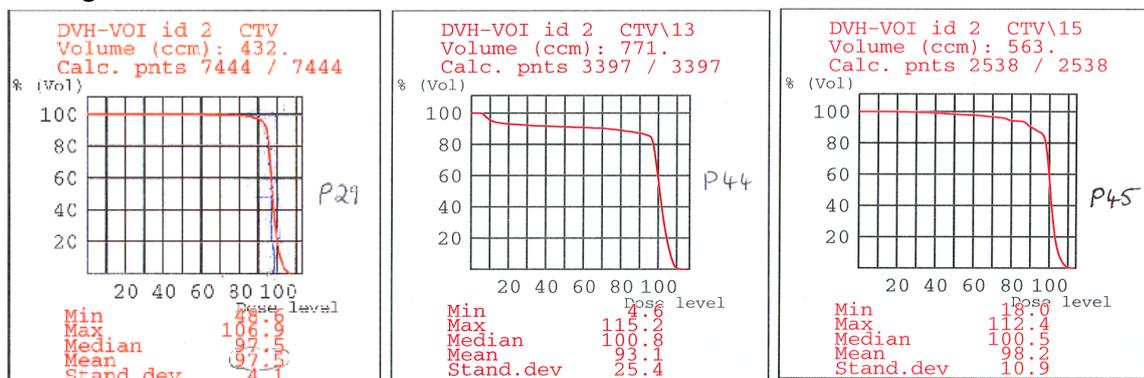


Abbildung 9 Dosis-Volumen Histogramme des CTV's bei P29, 44 und 45

2. ist zusätzlich zu dem Dosisaufbaueffekt ist bei den P44 und P45 durch eine Vorbelastung der kontralateralen Mamma (siehe Abbildung 10) eine komplette Erfassung des eingezeichneten Zielvolumens nur mit erhöhtem Nebenwirkungsrisiko möglich gewesen, was bei dieser Patientin zu einer Einbuße in der Targetabdeckung geführt hat. Hier erhält nur ca. 86% des Volumens eine Dosis von 95%. Der niedrige HI ergibt sich aus relativ hohem $V_{>107\%}$ von 16,5%, der auf die Größe der Brust zurückgeführt werden kann.

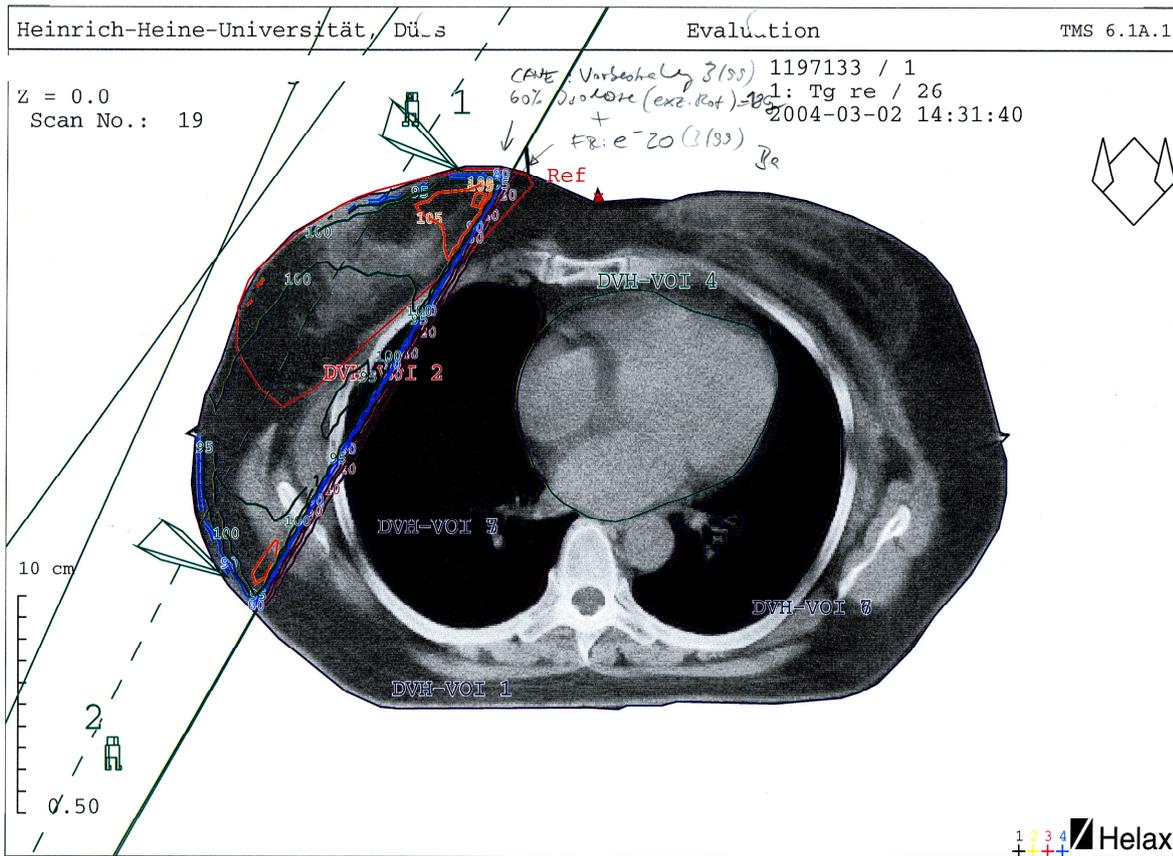


Abbildung 10 Vorbelastete Areale der P44(Pfeile)

4.1.2 Dosimetrische Analyse des CTV's nach Mastektomie

Die Meandosis lag bei der Patientinnengruppe nach der Thoraxwandbestrahlung (siehe Abbildung 11 und Tabelle 4) im durchschnitt bei 99% (49,5 Gy), die Mindest- und Maximaldosis im klinischen Zielvolumen lagen im Mittel bei 81,7% (40,8 Gy) bzw. bei 111.15 (55,5Gy).

Die Patientin 2 erhält im Zielvolumen eine Unterdosierung (siehe Abbildung 11), wobei sie nur ein vernachlässigbares Volumen, möglicherweise unter der Haut ausmacht. Ansonsten sind in dieser Patientengruppe keine Ausreißerinnen.

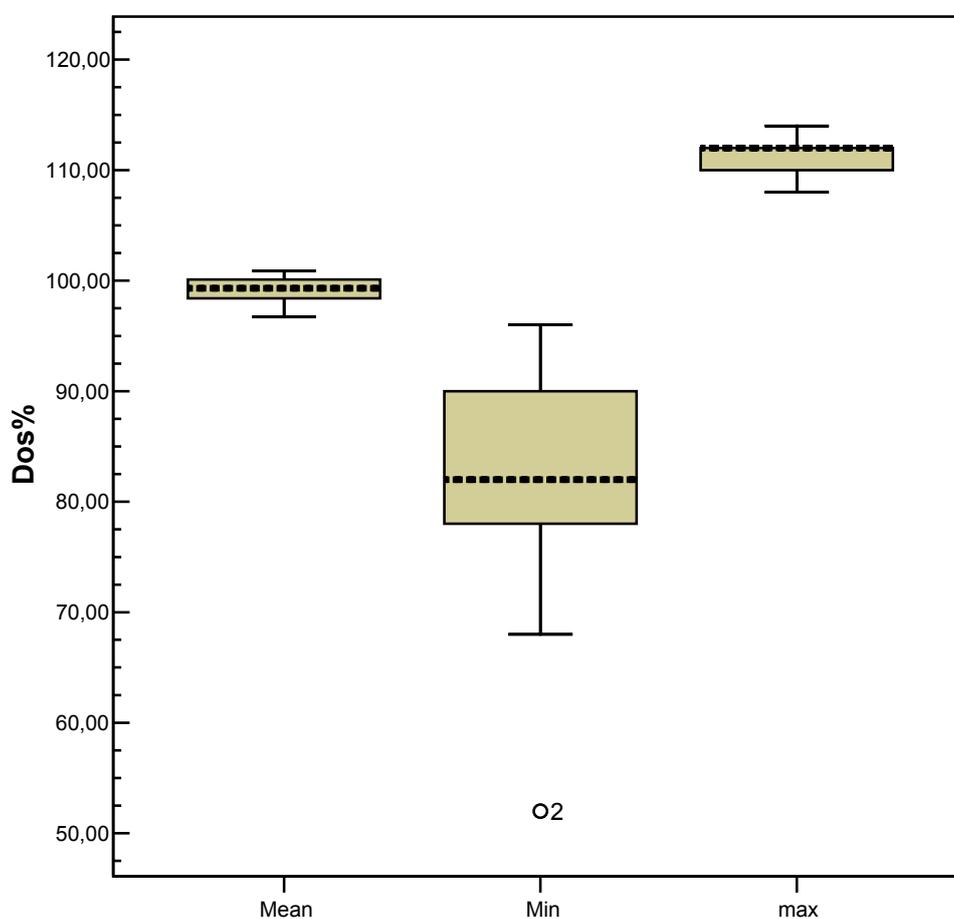


Abbildung 11 Dosisverteilung bei der Thoraxwandbestrahlung (li + re) nach Mastektomie

Tabelle 4

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- Abweichung
Mean	14	96,70	100,90	99,0571	1,15872
Min	14	52,00	96,00	81,7143	11,55208
Max	14	108,00	114,00	111,1429	1,70326

Durchschnittlich ca. 94,7% der klinischen Zielvolumens wurde von der 95iger Isodose umschlossen. Nach ICRU-Konformitätskriterien wurde im Mittel ca. 5,2% des Zielvolumens unterdosiert und im Mittel ca. 5,4% überdosiert (siehe Abbildung 12 und Tabelle 5).

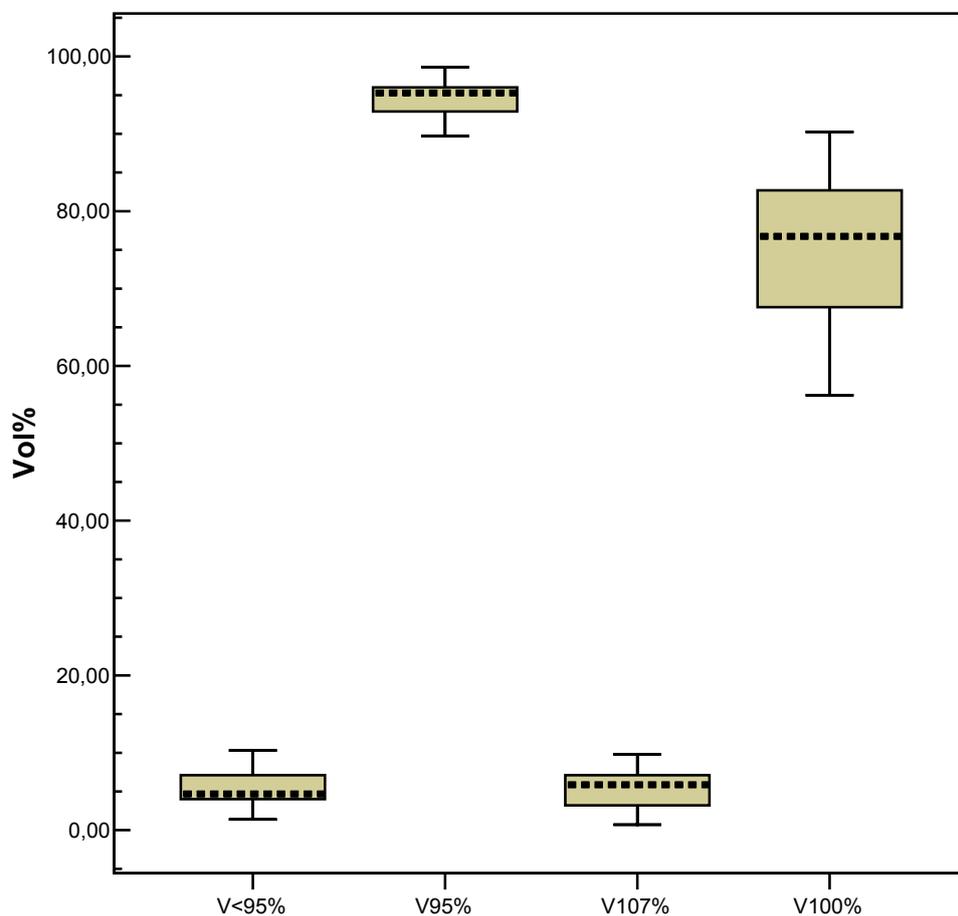


Abbildung 12 Volumenverteilung bei der Thoraxwandbestrahlung (li + re) nach Mastektomie

Tabelle 5

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- Abweichung
V<95%	14	1,40	10,30	5,2857	2,49888
V95%	14	89,70	98,60	94,7143	2,49888
V107%	14	0,70	9,80	5,4536	2,61802
V100%	14	56,20	90,25	75,6036	9,47654

Aus diesem Patientenkollektiv ist ersichtlich, dass die Dosisverteilung im CTV homogen ist mit einer guten Targetabdeckung von 0,94 (Range 0,90-0,99). Durchschnittlich erhalten 89% des Volumens Dosen zwischen 95% und 107% der verordneten Dosis (siehe Abbildung 13 und Tabelle 6). Die Meandosis liegt bei 99%(Range 96,7-100,9), nur etwa 5,4% des Volumens erhalten eine Dosis von $\geq 107\%$ (Range 0,7 - 9,8%). Die 95% Isodose umschließt ein Volumen von 94,7(Range 89,7-98,6%). Das Dosismaximum liegt durchschnittlich bei ca.111%(Range108%-114%) und umfasst lediglich ein Volumen von $\leq 1\%$.

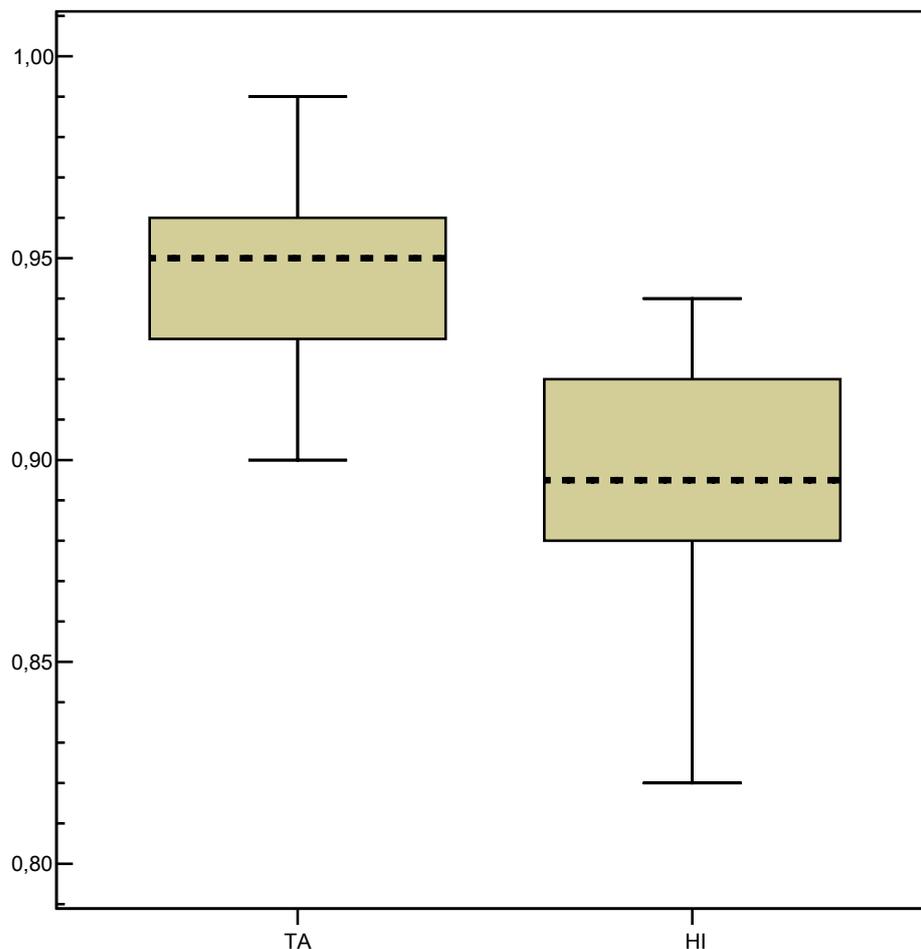


Abbildung 13 Targetabdeckung und Homogenitätsindex (li + re) nach Mastektomie

Tabelle 6

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- Abweichung
Targetabdeckung	14	0,90	0,99	0,9471	0,02400
Homogenitätsindex	14	0,82	0,94	0,8936	0,03296

Die Ergebnisse bei Patientinnen mit Thoraxwandbestrahlungen sind im Gegensatz zur Bestrahlung bei vorhandener Brust auffallend homogen, was auf den Einfluss von Form und Größe der Brust hinweist.

4.2 Belastung der Risikoorgane

Die Belastung der Risikoorgane wird im folgenden seitengetrent nach rechts und links sowie jeweils für die Mamma- und für die Thoraxwandbestrahlung in Boxplot-Diagrammen dargestellt.

Wegen der Konkavität des Zielvolumens lässt es sich nicht vermeiden, dass ein Teil der Lunge von den tangentialen Feldern erfasst wird und eine entsprechende Dosis von der verschriebenen Dosis erhält. In der Regel ist es meist ein schmaler Lungensaum sodass große Anteile der Lunge geschont werden können. Durch die asymmetrische Lage des Herzens besteht ein Volumenunterschied zwischen den beiden Lungen. So ist anatomisch bedingt, die rechte Lunge größer als die linke so dass die mittlere Dosis für die rechte Lunge niedriger sein müsste als die linke. Erwartungsgemäß sollte bei der linksseitigen Bestrahlung die mittlere Dosisbelastung des Herzens größer sein als bei der rechtsseitigen Bestrahlung. Die tatsächliche Belastung in unserem Patientenkollektiv wird im folgenden seitengetrent dargestellt:

4.2.1. Belastung der Risikoorgane bei der linksseitigen Brustbestrahlung

Bei 45 Patientinnen war der Tumor linksseitig, wobei 36 Patientinnen brusterhaltend behandelt worden waren.

Die Parameter Dmean, Dmax. und Toleranzdosis(TD) für das jeweilige OAR (Organ at risk) für diese 36 Patientinnen werden in Box-Plots und die jeweiligen Mittelwerte tabellarisch dargestellt.

Die Meanlungdosis für die Summenlunge liegt in dieser Gruppe im Mittel bei 2,4Gy (Range 1,35-94,7).Die entsprechenden Werte liegen für die rechte Lunge bei 0,5Gy (Range 0,25-1,5) bzw. 4,9 Gy (Range 52,6-9,1) für die ipsilaterale Lunge. Erwartungsgemäß ist die Belastung ipsilateral um ein vielfaches höher (sieheAbbildung 14 und Tabelle 7). Am Herzen beträgt die Meandosis hier im Mittel 2,35 Gy (Range 0,95 –5,3).Lässt man hier die Außereißerinnen zunächst außer acht, ist die Risikoorganbelastung weit unterhalb der Toleranzgrenzen der jeweiligen Organen.

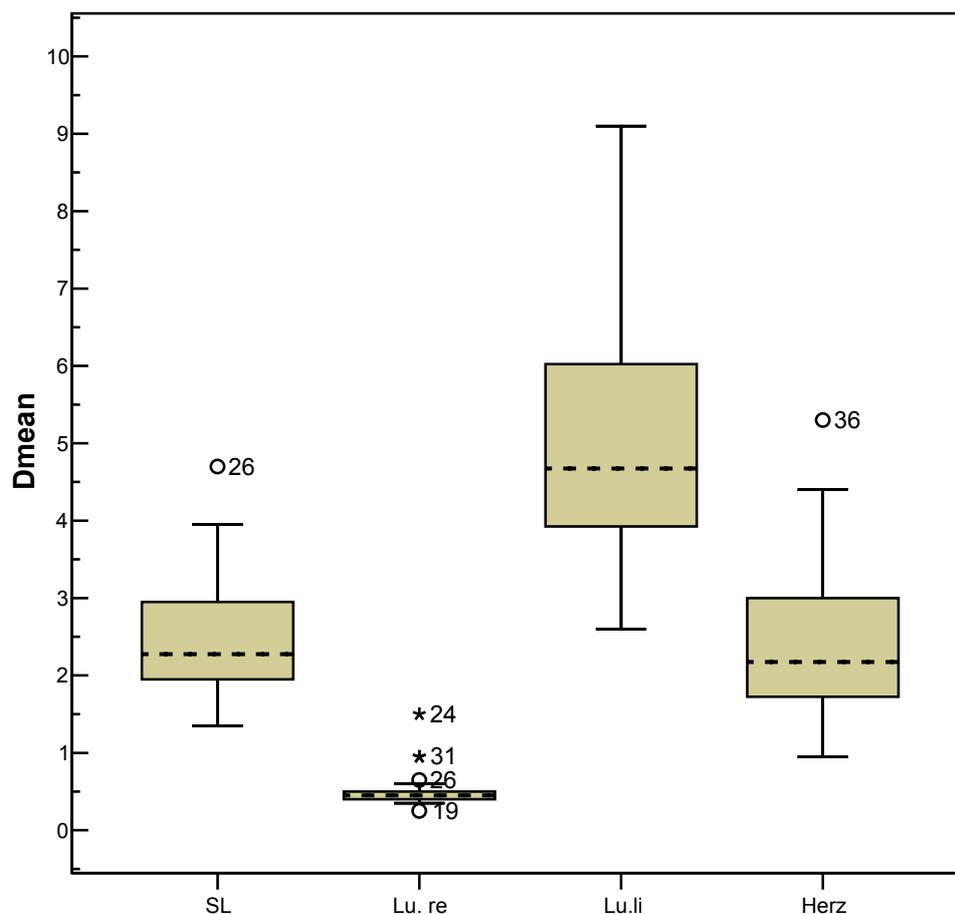


Abbildung 14 Meandosisverteilung der Risikoorgane nach Brustbestrahlung links

Tabelle 7

Dmean	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- Abweichung
SL	36	1,35	4,70	2,4833	0,74046
Lu. Re.	36	0,25	1,50	0,5000	0,22361
Lu. Li.	36	2,60	9,10	4,9236	1,41464
Herz	36	0,95	5,30	2,3511	1,01545

In der Abbildung 15 sind die Dosismaxima dargestellt, die Dosismaxima liegen jedoch in der kleinsten noch gerade erfassbaren Volumina, den sogenannten Hot spots.

Z.B. liegt der höchste Wert für das Dosismaximum der linken Lunge bei 54,35 Gy bei P 30 in einem Volumen von 2,84ccm das nur ca. 0,23% des Gesamtvolumens ausmacht. Den Höchstwert des Dosismaximums am Herzen trägt die P10, ca. 0,59% des Gesamtvolumens erhielt 51,35 Gy (Abbildung 15).

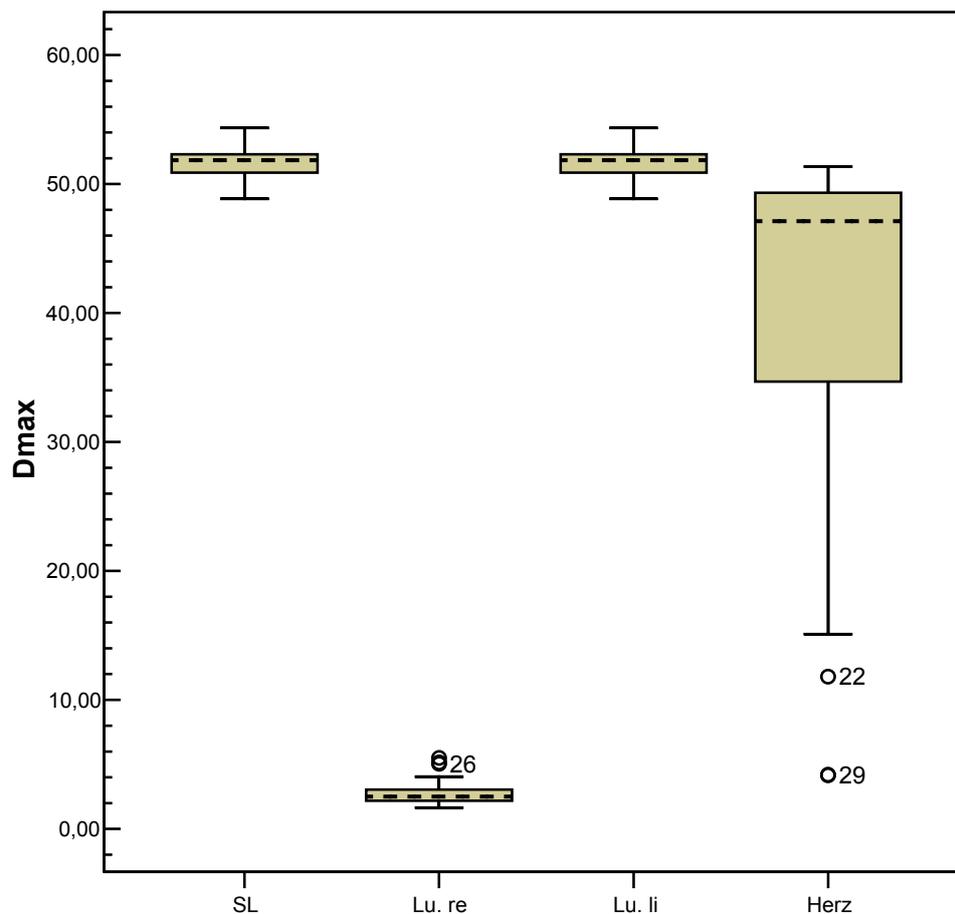


Abbildung 15 Verteilung der Dosismaxima der Risikoorgane nach Brustbestrahlung links

Tabelle 8

Dmax	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- Abweichung
SL	36	48,85	54,35	51,7417	1,15403
Lu. Re.	36	1,65	5,50	2,7736	0,96514
Lu. Li.	36	48,85	54,35	51,7417	1,15403
Herz	36	4,15	51,35	40,0111	13,87558

Als Toleranzdosen für die Lunge und für das Herz gelten 20Gy bzw. 40Gy. In der Abbildung 16 sind die prozentualen Volumenanteile der Lunge, die von der 40%Isodose umfasst werden sowie Volumenanteile des Herzens mit den 60%, 50%- und 90%Isodosen dargestellt und in der Abbildung 16 Toleranzdosis der Risikoorgane nach Brustbestrahlung links Tabelle 9 zusammengefasst.

Das mittlere Volumen der linken Lunge das von der 40%Isodose umfasst wird, beträgt 7,6% (Range 2,7-15,9). Die 40% Isodose verläuft an der rechten Lunge vorbei, dementsprechend ergibt sich für die Summenlunge ein mittleres Volumen vom ca. 3,4%(Range1,2-7,5). Den höchsten Wert von 15,9 % weist in diesem Patientenkollektiv wieder die P26 auf, d.h. knapp 16% der linken Lunge erhält 40%(20Gy) der Gesamtdosis. Die gleiche Patientin trägt auch die höchste Meanlungdosis von 18,2% in der linken Lunge. In beiden Fällen wird diese Patientin im Boxplot-Diagramm als Ausreißerin dargestellt. Da sowohl das V40 als auch die Meanlungdosis als wichtige Prognoseparameter für eine radiogene Pneumonitis gelten und diese beiden Werte bei P26 hoch sind (Abbildung 16), ist bei dieser Patientin bei entsprechender Symptomatik (Reizhusten, Dyspnoe) als differential Diagnose an radiogene Pneumonitis in Erwägung zu ziehen und eine entsprechende Diagnostik einzuleiten.

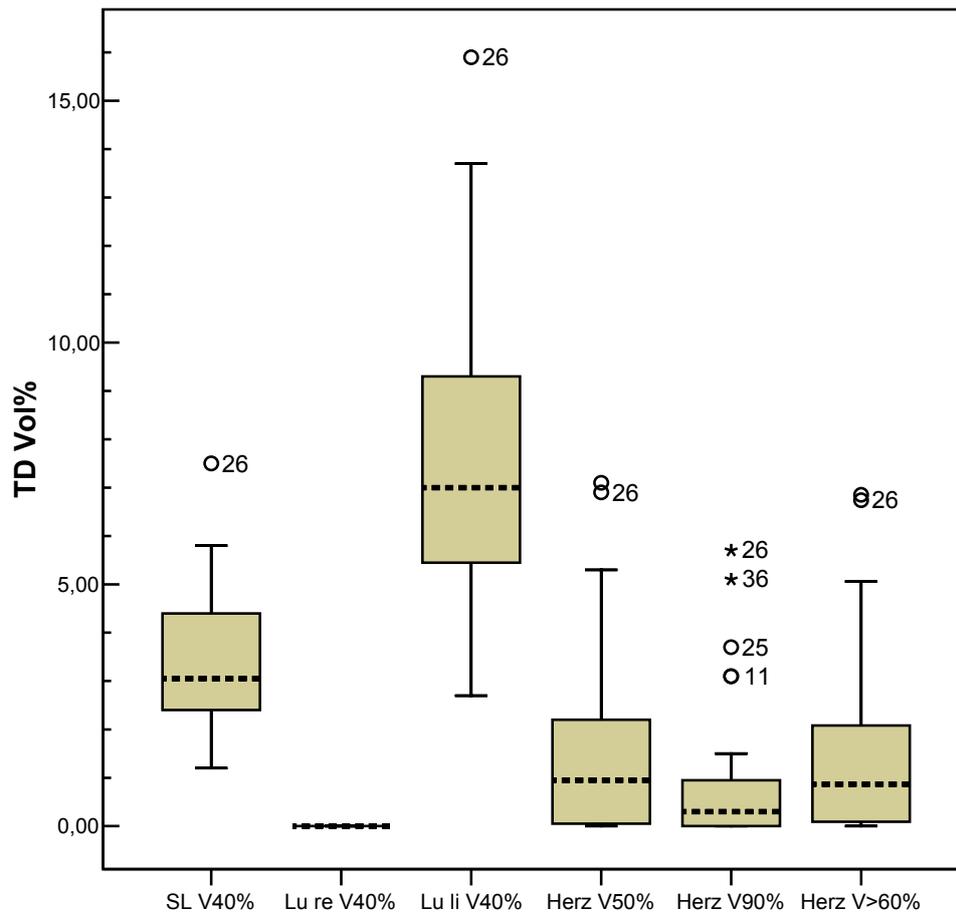


Abbildung 16 Toleranzdosis der Risikoorgane nach Brustbestrahlung links

Tabelle 9

TD%	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-Abweichung
SL V40%	36	1,20	7,50	3,4050	1,39279
Lu. re. V40%	36	0,00	0,00	0,0000	0,00000
Lu. li. V40%	36	2,70	15,90	7,6167	3,04486
Herz V50%	36	0,00	7,10	1,5778	1,95216
Herz V90%	36	0,00	5,70	0,8750	1,45079
Herz V>60%	36	0,00	6,85	1,4244	1,85826

In dieser Patiengruppe wird nur etwa 1,5% (Range 0,0 -7,1) des Herzvolumens von der 50%Isodose erfasst. Die 90%Isodose am Herzen umfasst Kleinstvolumenanteile von im Mittel 0,87% (Range 0,0-5,7). Das V60% beträgt hier im Mittel 1,4% (Range 0,0-6,85). In all diesen Fällen trägt wieder die P26 die höchsten Werte und wird als ist Außreißerin in der Abbildung 16 ersichtlich. Absolut betrachtet sind diese Werte jedoch so klein dass eine Langzeitschädigung am Herzen unwahrscheinlich ist, zumal die Meandosis am Herzen innerhalb des Durchschnitts bei 7,5% liegt.

4.2.2 Belastung der Risikoorgane bei der linksseitigen Thoraxwandbestrahlung

Insgesamt 9 Patientinnen mit linksseitiger Erkrankung wurden nach einer Ablatio an der Thoraxwand bestrahlt.

Die folgenden Abbildungen zeigen die Mean-, Max- und Toleranzdosisverteilungen bei mastektomierten Patientinnen, die Mittelwerte werden dann jeweils tabellarisch zusammengefasst

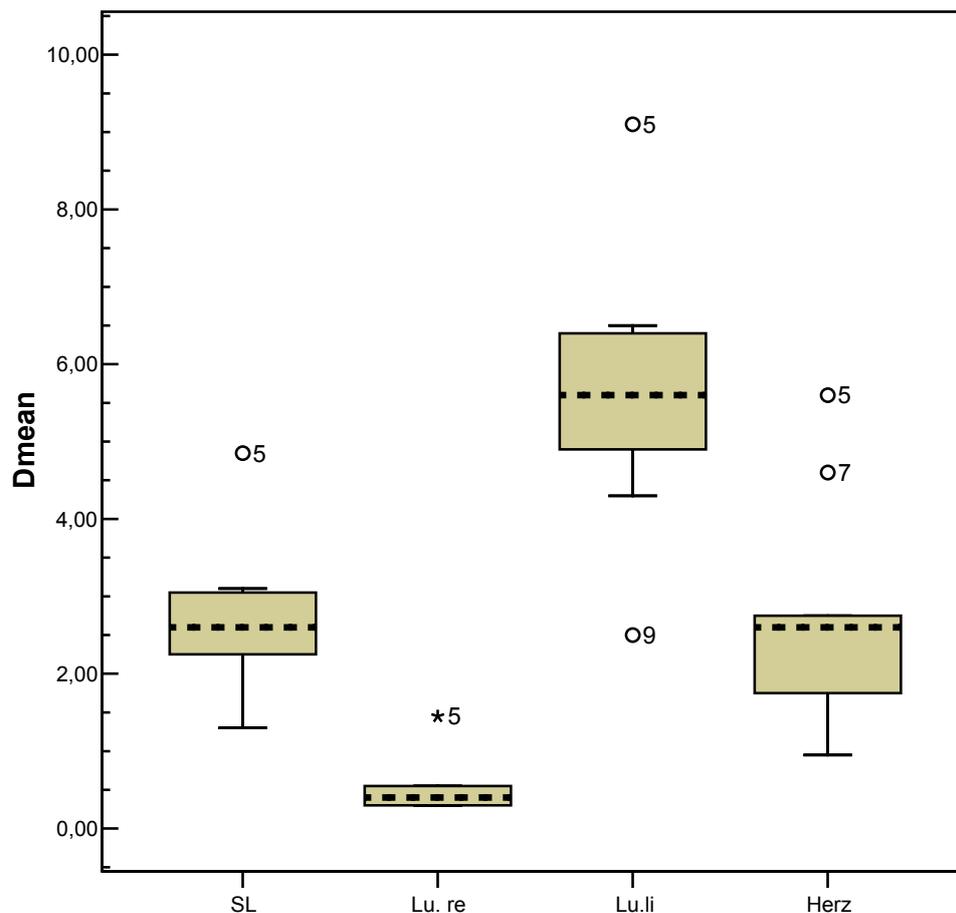


Abbildung 17 Meandosisverteilung der Risikoorgane nach Thoraxwandbestrahlung links

Tabelle 10

Dmean	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-Abweichung
SL	9	1,30	4,85	2,7389	0,97140
Lu. re.	9	0,30	1,45	0,5222	0,36152
Lu. li.	9	2,50	9,10	5,6222	1,81437
Herz	9	0,95	5,60	2,6944	1,53327

Die mittlere Summenlungenbelastung beträgt in dieser Gruppe im Mittel 2,7 Gy (Range 1,3-4,8), wobei die Belastung zum größten Teils auf die linke Lunge mit einem mittleren Wert von 5,6Gy (Range 2,5-9,1) anfällt. Rechts ist die Belastung praktisch zu vernachlässigen.

Die mittlere kardiale Belastung liegt hier bei 2,7Gy (Range 0,95-5,6). P5 und P7 werden hier wie in der Abbildung 17 zu sehen als Ausreißer dargestellt. Die Patientin 5 erhält eine Meandosis von ca. 9 Gy an der linken Lunge und ca. 5,6Gy am Herzen (siehe Abbildung 17 und Tabelle 10).

Der Unterschied in der Meandosisverteilung an den Risikoorganen zwischen der Mammatangente und Brustwandtangente bei den linksseitig bestrahlten Patientinnen ist nur unwesentlich. Es liegt hier eine Mehrbelastung von im Mittel um 0,5% an der Summenlunge und 0,6% am Herzen bei den mastektomierten Patientinnen vor.

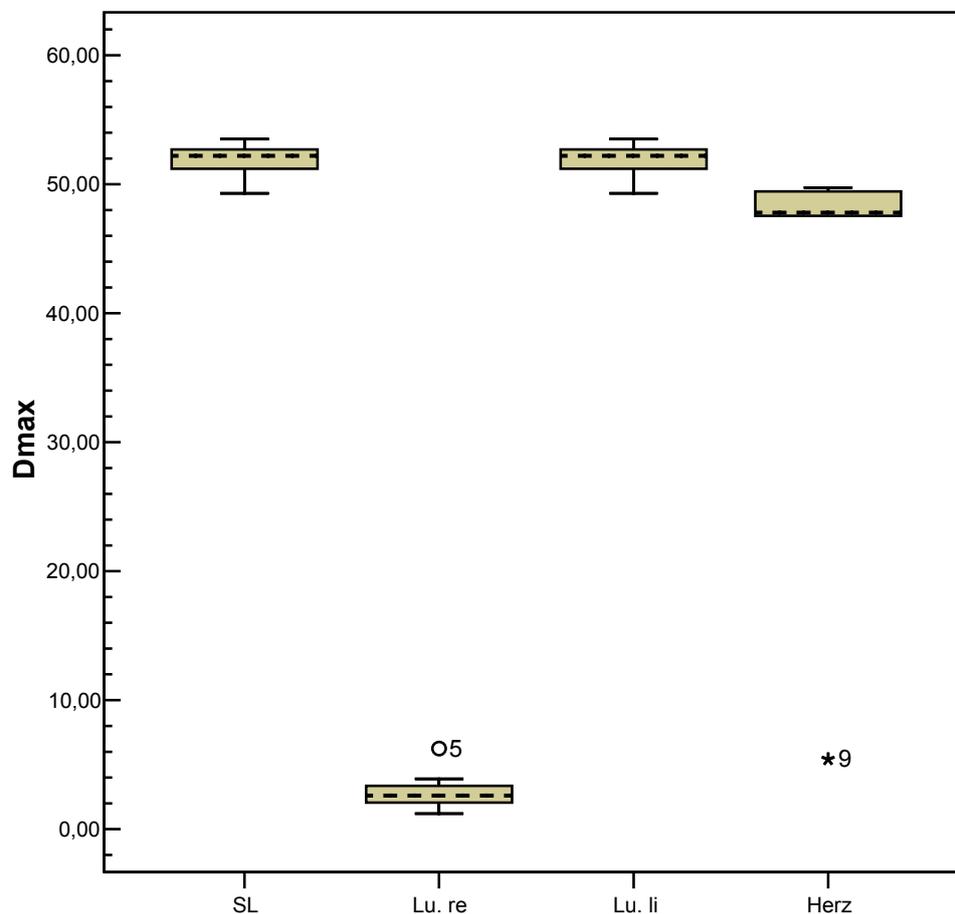


Abbildung 18 Maxdosisverteilung der Risikoorgane nach Thoraxwandbestrahlung links

Tabelle 11

Dmax	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- Abweichung
SL	9	49,30	53,50	52,0111	1,32140
Lu. re.	9	1,20	6,25	2,9667	1,46671
Lu. li.	9	49,30	53,50	52,0111	1,32140
Herz	9	5,40	49,75	39,0667	19,09237

Das Dosismaximum im Mittel beträgt für die li. Lunge und somit für die Summenlunge 52,01Gy (Range 49,3-53,5). Das Dosismaximum liegt für das Herz bei 39,06 Gy (Range 5,4-49,75) im Mittel (siehe Abbildung 18)

Diese Dosismaxima machen sowohl an der Lunge als auch am Herzen nur kleinste Volumenanteile am Gesamtvolumen aus. Betrachtet man das Dosismaximum für die Summenlunge von 53,5 Gy bei Patientin Nr. 5 (Abbildung 18), wird nur 0,5% des Volumens mit dieser Dosis belastet. Bei dieser Patientin erhält nur ein Volumenanteil von ca. 7% des Gesamtlungenvolumens eine Dosis oberhalb der Toleranzdosis von 20Gy.

Das Dosismaximum am Herzen trägt wieder die gleiche Patientin mit 49,75Gy mit dem dazugehörigem Volumen von ca. 0,3% des Gesamtvolumens am Herzen. Das Volumen oberhalb der Toleranzdosis von 25 Gy liegt bei ca.5%. Die Belastung der kontralateralen Lunge ist unerheblich und liegt im Mittel bei 2,9Gy (Range1,2-6,25).

In der Abbildung 19 ist die Verteilung der Toleranzdosen der jeweiligen Risikoorgane dargestellt.

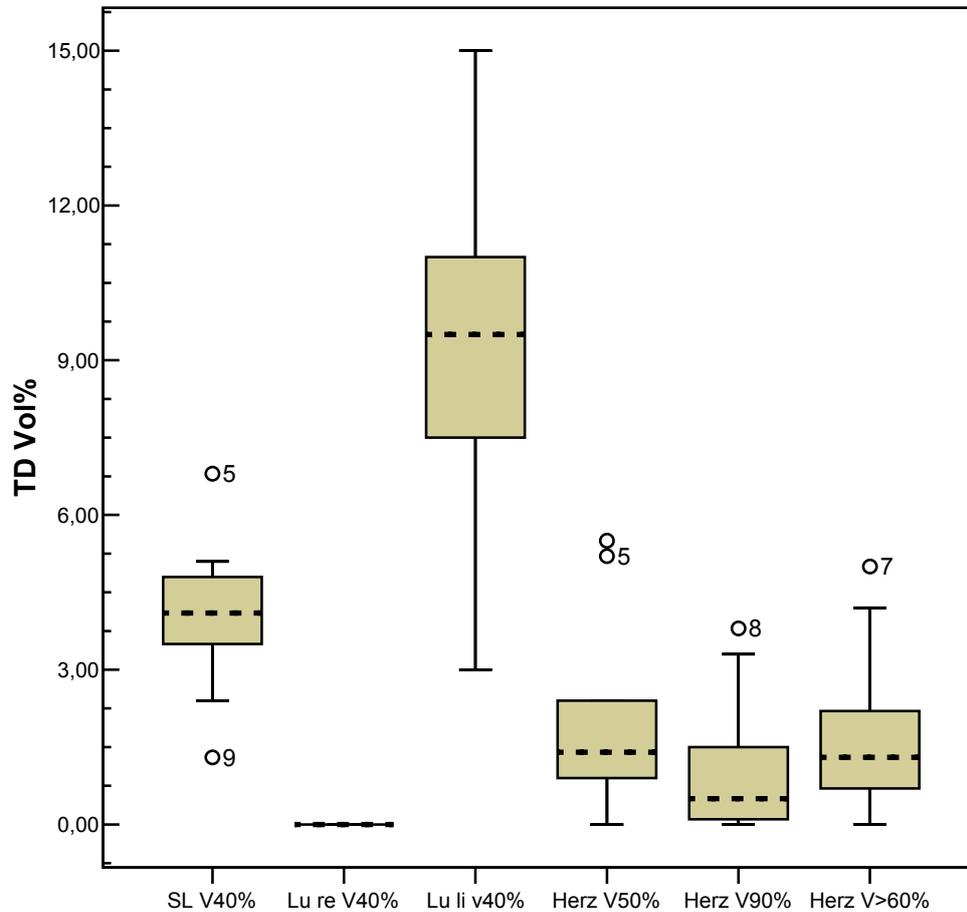


Abbildung 19 Toleranzdosis der Risikoorgane nach Thoraxwandbestrahlung links

Tabelle 12

TD%	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- Abweichung
SL V40%	9	1,30	6,80	4,0444	1,58833
Lu. re. V40%	9	0,00	0,00	0,0000	0,00000
Lu. li. V40%	9	3,00	15,00	9,2222	3,43649
Herz V50%	9	0,00	5,50	2,0556	2,03108
Herz V90%	9	0,00	3,80	1,2333	1,43003
Herz V>60%	9	0,00	5,00	1,7556	1,77208

Das V40 für die Summenlunge beträgt hier im Mittel 4,0% (Range 1,3-6,8), wobei hier wieder der größte Anteil auf die linke Lunge anfällt, die 40%Isodose läuft an der rechten Lunge vorbei (Abbildung 19 und Tabelle 12). Das mittlere V40 beträgt für die li. Lunge 9,2% (Range 3-15). In diesem Patientenkollektiv ist V40 am höchsten bei P5 (Abbildung 19) mit einem Wert von ca. 15%, d.h. 15% der li. Lunge erhält eine Dosis von 20Gy oder mehr. Das V40 für die Summenlunge ist bei dieser Patientin ist nur noch 6,8%.

Das mittlere V50 am Herzen beträgt 2,0% des Gesamtvolumens (Range 0,0-5,5), wobei wieder hier die P5 und 7 in der Abbildung 19 als Ausreißerinnen dargestellt werden, jedoch sind diese Werte (5,5% bzw. 5,2% der Gesamtdosis) klinisch betrachtet unerheblich für eine kardiale Toxizität sind. Wie aus der Tabelle 12 ersichtlich ist, laufen die 60%- und 90% Isodosen in den meisten Fällen am Herzen vorbei.

Die Verteilung der Dosismaxima und der Toleranzdosen bei linksseitiger Bestrahlung weist nur einen geringen Unterschied zwischen brusterhaltend behandelten und abladierten Patienten.

4.2.3 Belastung der Risikoorgane bei der rechtsseitigen Brustbestrahlung

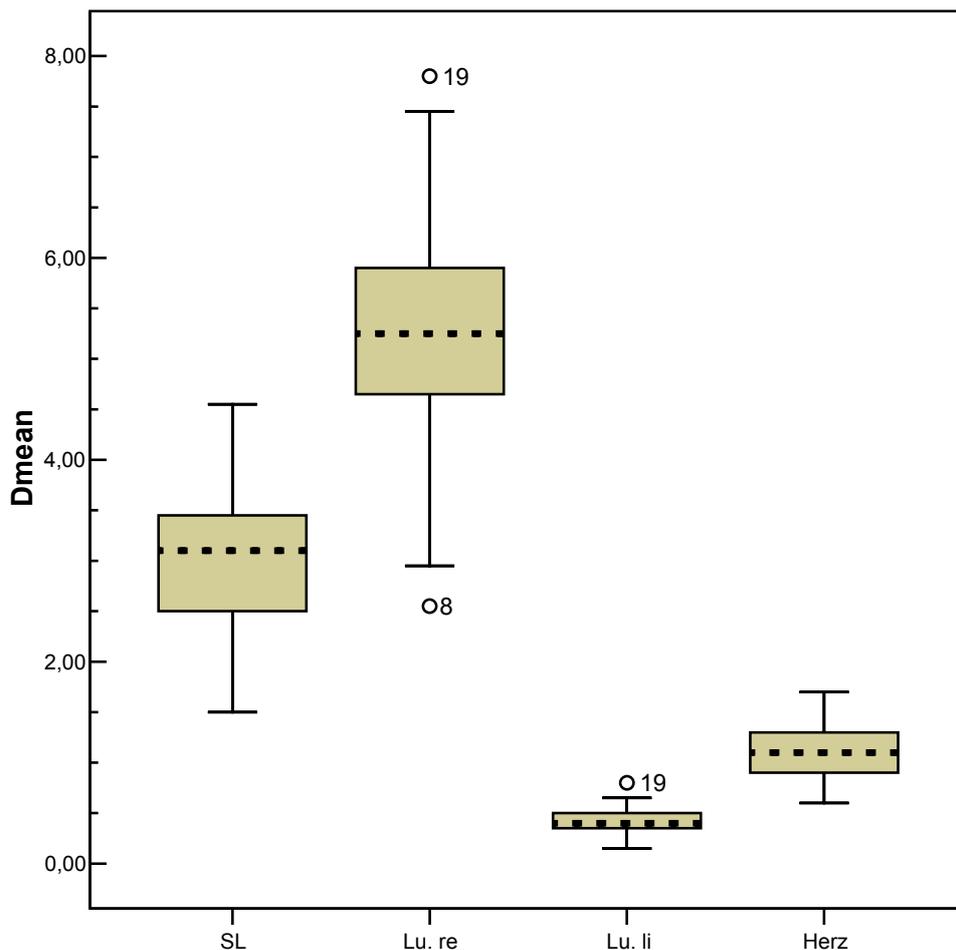


Abbildung 20 Meandosisverteilung der Risikoorgane nach Brustbestrahlung rechts

Tabelle 13

Dmean	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-Abweichung
SL	22	1,50	4,55	3,0841	0,76972
Lu. re.	22	2,55	7,80	5,2955	1,28145
Lu. li.	22	0,15	0,80	0,4045	0,14550
Herz	22	0,60	1,70	1,1159	0,25466

Bei der rechtsseitigen Brustbestrahlung beträgt die Belastung an der ipsilateralen Lunge 5,29 Gy (Range 2,55-7,8), die Belastung der kontralateralen Lunge ist im Mittel 0,4 Gy (Range 0,15-0,8). Am Herzen kommt im Mittel eine Dosis von ca. 1,1 Gy (Range 0,6-1,7) an, Die Belastung der kontralateralen Organe ist hier also praktisch sehr niedrig (Abbildung 20 und Tabelle 13).

Die Meanlungdosis der rechten Lunge von 7,8 Gy bei der Patientin 19 ist zwar vergleichbar hoch, das V20 beträgt hier ca. 9,8% und immerhin knapp 7% der rechten Lunge erhält die volle angeordnete Dosis (Abbildung 20).

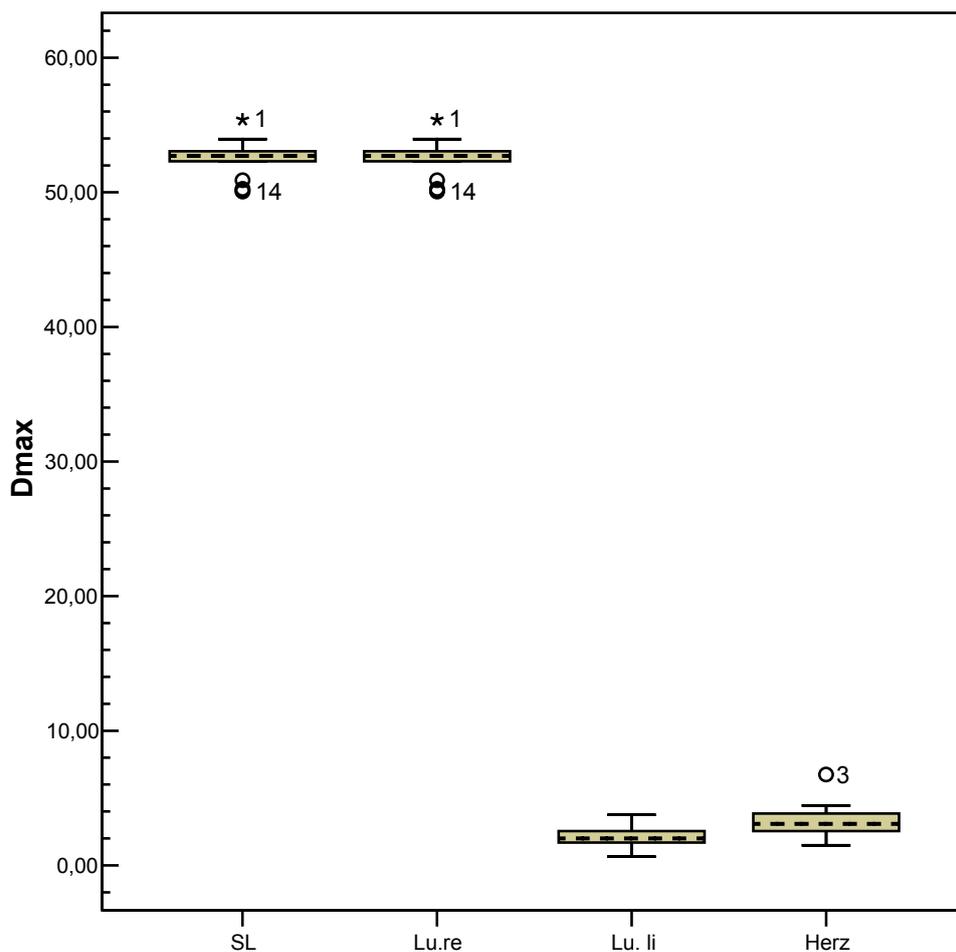


Abbildung 21 Maxdosisverteilung der Risikoorgane nach Brustbestrahlung rechts

Tabelle 14

Dmax	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- Abweichung
SL	22	50,05	55,40	52,5545	1,28127
Lu. re.	22	50,05	55,40	52,5545	1,28127
Lu. li.	22	0,65	3,75	2,0841	0,67089
Herz	22	1,50	6,75	3,2455	1,11888

Die Dosismaxima bei rechtsseitiger Brustbestrahlung liegen im Mittel bei 52,5 Gy (Range 50,5-55,4), 2,08 Gy (Range 0,65-3,75) und 3,24 Gy (Range 1,5-6,75) jeweils für die rechte Lunge, linke Lunge und das Herz (Abbildung 21 und Tabelle 14).

Das Dosismaximum von der P1 an der re. Lunge und somit an der Gesamtlunge ist sowohl statistisch als auch absolut betrachtet hoch, jedoch erhält nur ca. 1,36% der rechten und sogar <1% der Gesamtlunge diese hohe Dosis. Die Meanlungdosis der rechten Lunge beträgt hier 4,1 Gy und das V20 ca. 6% (Abbildung 21).

Die P 3 weist am Herzen das höchste Dosismaximum (Abbildung 21) auf mit einem Wert von 6,75 Gy, jedoch wird <1% des Gesamtvolumens mit dieser Dosis belastet. Die Meandosis beträgt hier nur knapp 1,5 Gy und dürfte praktisch keine Auswirkung an der kardialen Morbidität haben.

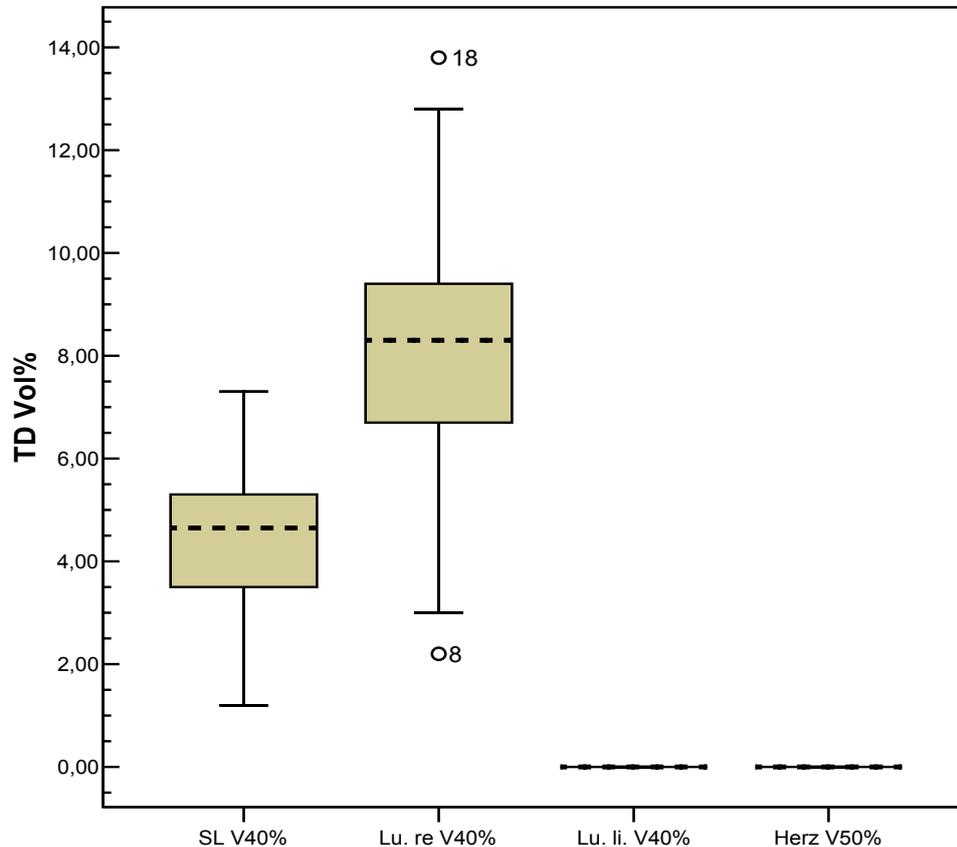


Abbildung 22 Toleranzdosis der Risikoorgane nach Brustbestrahlung rechts

Tabelle 15

TD Vol%	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-Abweichung
SL V40%	22	1,20	7,30	4,5332	1,55064
Lu. re. V40%	22	2,20	13,80	8,2482	2,76506
Lu. li. V40%	22	0,00	0,00	0,0000	0,00000
Herz V50%	22	0,00	0,00	0,0000	0,00000

Das mittlere Volumen an der rechten Lunge, das von der 40%Isodose umfasst wird, liegt bei 8,2%(range 2,2-13,80). Die P18 trägt hier den höchsten Wert von 13,8, d.h. 13,8% des Gesamtvolumens der rechten Lunge erhält $\geq 40\%$ der verschriebenen Dosis, die Meanlungdosis beträgt hier 8,7% (Abbildung 22 und Tabelle 15). Die kontralaterale Lunge und das Herz bleiben hier jeweils von den 40% und 50iger Isodosen komplett verschont (Abbildung 22).

4.2.4 Belastung der Risikoorgane bei der rechtsseitigen Thoraxwandbestrahlung

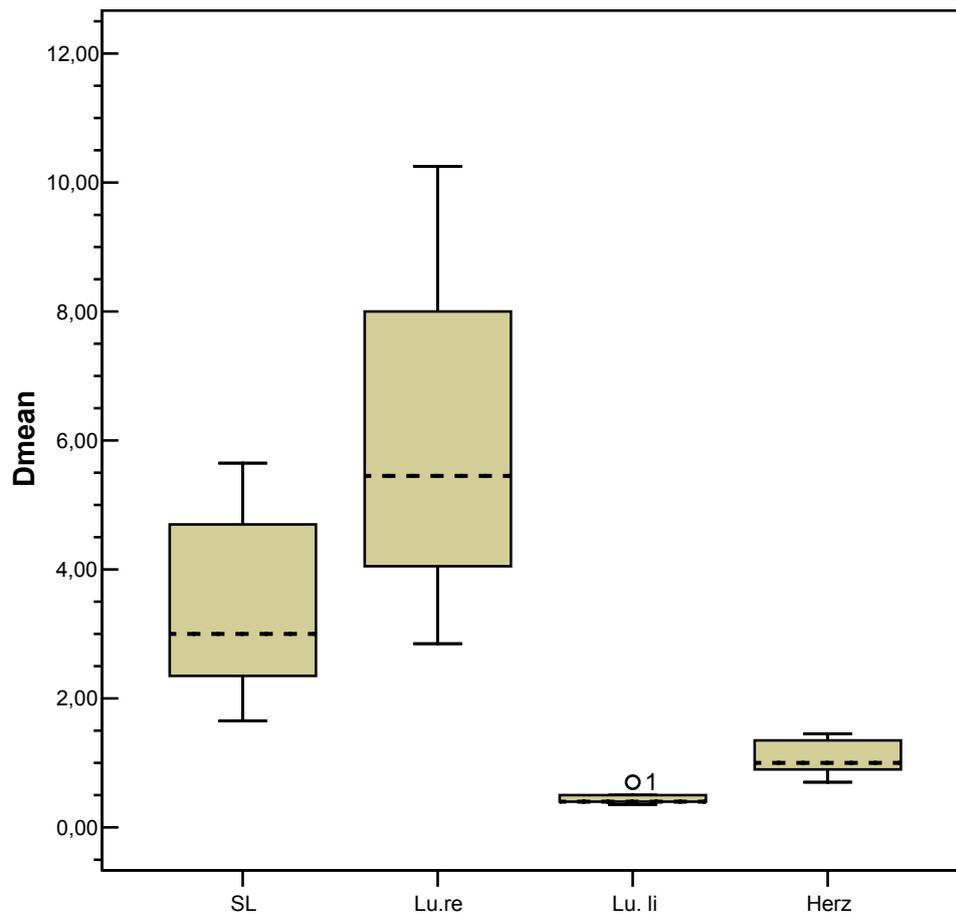


Abbildung 23 Meandosisverteilung der Risikoorgane nach Thoraxwandbestrahlung rechts

Tabelle 16

Dmean	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-Abweichung
SL	5	1,65	5,65	3,4700	1,66230
Lu. re.	5	2,85	10,25	6,1200	3,00075
Lu. li.	5	0,35	0,70	0,4700	0,13964
Herz	5	0,70	1,45	1,0800	0,31345

Bei der rechtsseitigen Thoraxwandbestrahlung liegt die Meanlungdosis an der rechten Lunge im Durchschnitt bei 6,1 Gy (Range 2,85-10,25). Die MLD an der Summenlunge beträgt im Mittel 3,47 Gy (Range 1,65-5,65). Die kontralateralen Risikoorgane weisen hier praktisch unerhebliche Belastung auf (siehe Abbildung 23 und Tabelle 16)

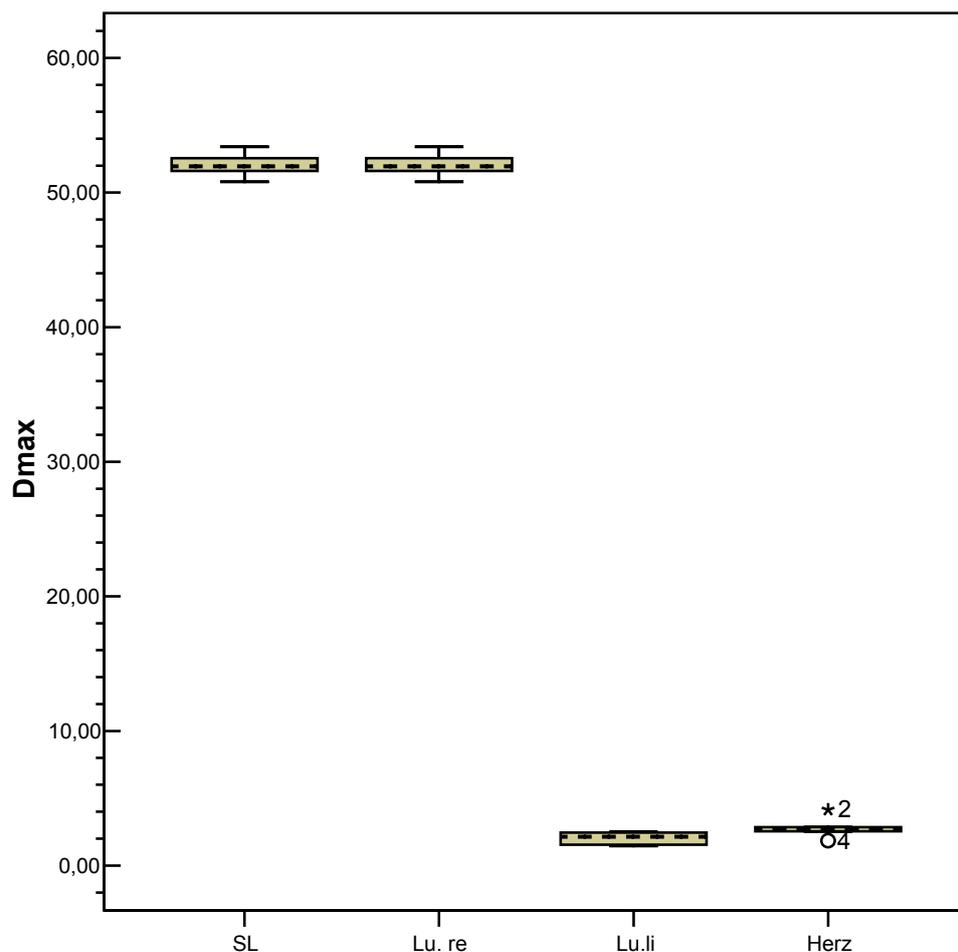


Abbildung 24 Maxdosisverteilung der Risikoorgane nach Thoraxwandbestrahlung rechts

Tabelle 17

Dmax	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-Abweichung
SL	5	50,80	53,40	52,0600	0,98069
Lu. re.	5	50,80	53,40	52,0600	0,98069
Lu. li.	5	1,45	2,50	2,0200	0,49447
Herz	5	1,85	4,15	2,8100	0,83845

Das Dosismaximum liegt hier im Mittel bei 52,06 Gy (Range 50,8-53,4) für die rechte Lunge bzw. Summenlunge (siehe Abbildung 24 und Tabelle 17). Diese Dosisspitzen umfassen jedoch nur kleinste Volumenanteile der rechten Lunge. Die kontralateralen Risikoorgane erhalten ein Dosismaximum an der li. Lunge von 2,0 Gy (Range 1,45-2,5) und am Herzen 2,8 (Range 1,85-4,15). Die Patientinnen 2 und 4 weisen ganz minimale abweichende Werte bezüglich der Belastung der kontralateralen Organe auf (Abbildung 24).

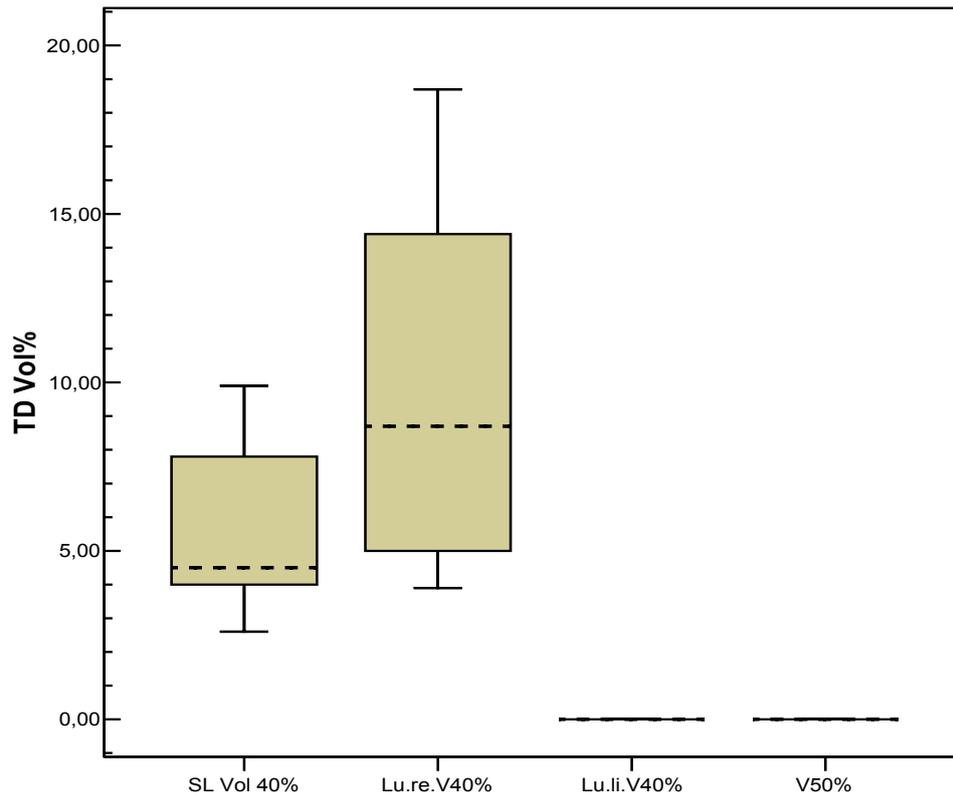


Abbildung 25 Verteilung der Toleranzdosis der Risikoorgane nach Thoraxwandbestrahlung rechts

Tabelle 18

TD%	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-Abweichung
SL V40%	5	2,60	9,90	5,7600	2,99883
Lu. re. V40%	5	3,90	18,70	10,1400	6,30183
Lu. li. V40%	5	0,00	0,00	0,0000	0,00000
Herz V50%	5	0,00	0,00	0,0000	0,00000

Das V40 für die rechte Lunge beträgt 10,1%(Range 3,9-18,7). Die 40%Isodose läuft an der linken Lunge vorbei, ebenfalls die 50%Isodose am Herzen (Abbildung 25).

In diesem Patientenkollektiv ist die rechte Lunge bei P1 & 2 mit einer Meanlungdosis von 16% und 20,5% relativ betrachtet hoch belastet, hinzukommt dass das V20 jeweils bei 14,4% und 18,7% liegen (siehe Abbildung 25 und Tabelle 18). Bei der P2 erhält sogar 12,6% der rechten Lunge eine Dosis von 100%. Diese hohen Werte lassen im ersten Moment eine hohe Komplikationswahrscheinlichkeit vermuten, objektivieren lässt sich diese Vermutung jedoch nur durch Berechnung der NTCP-Werte und durch klinische Nachbeobachtung /radiologische Evaluation. Diese Patienten erhält am Herzen ein Dosismaximum von 8,3% im ca.3,5% des Volumens, was im Vergleich hoch erscheint und wird deshalb als Ausreißerin dargestellt. Absolut betrachtet ist die Belastung jedoch sehr gering.

5. Diskussion

Radiotherapie ist eine der wichtigen Säulen in der adjuvanten Behandlung nach einer brusterhaltenden Operation oder Mastektomie, die einerseits unbestritten zur Verbesserung der Lokalen Kontrolle und des Gesamtüberlebens führt (1, 2) aber auch in der Literatur vielfach diskutiert, zu einer erhöhten kardiopulmonalen Morbiditäts- und Mortalitätsrate führt, ganz zu schweigen von den lokalen kosmetischen Resultaten, die mit einer schlechteren Compliance und letztendlich mit psychischen Befindlichkeitsstörungen der Patientinnen einhergehen können.

Die wichtigsten der Nebenwirkungen sind in der Tabelle 19 zusammengefasst:

Tabelle 19

Organ	Nebenwirkungen
Brust	Kontralaterales Mammacarcinom
Haut	Erythem I-III Grad, Epitheliolysen, Teleangiektasen.
Lunge	radiogene Pneumonitis, Lungenfibrose, Lungenkarzinome
Herz	Perikarditis, kardiovaskuläre Schäden, Kardiomyopathie
andere	Brachioplexopathie, Rippenfrakturen, Gewebenekrosen, Zweitmalignome

Die Literaturangaben über die Inzidenz der radiogen induzierten Lungenkomplikationen variieren sehr, dies betrifft insbesondere die bildmorphologisch erkennbaren Lungenveränderungen(90% vs. 27.30%), vermutlich bedingt durch unterschiedlichen Evaluationsverfahren(20-25).

Moderne Bestrahlungstechniken leisten einen hohen Beitrag zur Senkung der Risikoorganbelastung ohne dabei gleichzeitig die Targetabdeckung zu kompromittieren. In unserem Institut wird die CT-geplante 3D-konformale helaxoptimierte Planung für die adjuvante Bestrahlung des Mammacarcinoms schon seit 1998 als Standard-Verfahren eingesetzt.

Ziel dieser Arbeit ist es sowohl die Zielvolumina der 72 Frauen, bei denen eine adjuvante Radiotherapie indiziert ist, sowohl hinsichtlich der Konformität des Planes als auch der Dosisbelastung der im Bestrahlungsfeld gelegenen Risikoorganen zu analysieren und die Werte mit der aktuell verfügbaren Literatur zu vergleichen.

5.1 Klinisches Zielvolumen(CTV):

In der Tabelle 20 sind die verschiedenen Parameter zur Beurteilung der Regions of Interest(ROI) zusammengefasst.

Tabelle 20

	Mammabestrahlung(Range)	Thoraxwandbestrahlung(range)
Meandosis	99,58(93,1-101,6)	99,05(96,7-100,9)
Minimum	80,25(8-94)	81,71(52-96)
Maximum	110,87(105-114)	111,14(108-114)
V<95%	5,95(2,1-50,9)	5,28(1,4-10,3)
V95%	94,04(49,1-97,9)	94,71(89,7-98,6)
V107%	6,00(0,1-20,7)	5,45(0,7-9,8)
V100%	82,08(19,2-93,7)	75,60(56,2-90,2)
Targetabdeckung	0,94(0,49-0,98)	0,94(0,90-0,99)
Homogenitätsindex	0,88(0,48-0,97)	0,89(0,82-0,94)

Die Meandosis im Zielvolumen liegt vergleichbar mit dem entsprechenden Wert bei Hurkmans et al (**34, 69**) 99,5% (Range 93,1-101,6) bzw. 99,0(Range 96,7-100,9) vs.100% bei Verwendung gleicher Technik. Landau et al (**26**) haben eine Meandosis im Zielvolumen bei der Standardtangente im Mittel von etwa 101,6% und 101,1% gemessen. Die Werte liegen hier minimal höher im Vergleich zu unseren Daten

Das Dosisminimum beträgt in unserem Patientenkollektiv im Mittel 80,25 (Range 8-94) bzw. 81,71 (Range 52-96). Etwa 5,95% (Range 2,1-50,9) bzw. 5,28% (Range 1,4-10,3) des Brustvolumens erhalten eine Dosis von <95%. In der randomisierten prospektiven Vergleichsstudie zwischen verschiedenen Bestrahlungstechniken von Donovan et al (**27**) lagen die V<95% bei der Standard tangentialer Bestrahlung bei 4,2%. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit unseren. In einer ähnlichen vergleichenden Studie von Landau et al (**26**) lag V<95% bei 1,6% weit niedriger als bei unserem Patientenkollektiv.

Diese unterdosierte Bereiche, sogenannten „coldspots“ können durch den Dosisaufbaueffekt im subkutanem Bereich resultieren, da per Definitionem in unserem Institut die Haut zum klinischen Zielvolumen gehört. Die EORTC empfiehlt einen Rand von 5mm zwischen der Haut und dem Brustgewebe zu lassen um zu vermeiden dass ein Teil des Zielvolumens im Hochdosisgradienten innerhalb dieses Dosisaufbaubereiches zu liegen kommt und dadurch fälschlicherweise zur Abbildung von coldspots in den DVH's kommen kann. Neal et al (**28**) konnten dieses Phänomen eindrücklich im DVH demonstrieren, in dem sie den Effekt der verschiedenen Randsäume (0,5 und 10mm) im gleichen PTV untersucht haben. Dies hat ergeben dass das bestrahlte Brustvolumen mit der 100%Isodose mit der Abnahme des Randsaumes von 10mm auf 0mm zugenommen hat. Impliziert man dieses Phänomen für

unser Patientenkollektiv, liegt das mit <95% der verschriebenen Dosis bestrahlte Volumen vermutlich weit niedriger.

Das Dosismaximum liegt in unserem Patientenkollektiv bei 55,43Gy (Range 52,5-57,7) bzw. 111,14 (Range 108-114). Diese Bereiche der Unter- und Überdosierungen (sog. Cold-/Hotspots) im Zielvolumen lassen sich nicht durch die DVH's feststellen. Diese Unter- und Überdosierungen könnten hinsichtlich der lokalen Tumorkontrollrate bzw. der lokalen Nebenwirkungen wichtige Rolle spielen. Diese Hotspots treten bei uns in den kleinsten Volumenanteilen, was als Ursache für die schlechteren kosmetischen Ergebnisse unwahrscheinlich macht. Z.B. liegt das V107% bei uns im Mittel bei 6%(Range 0,1-20,7) bzw. 5,45%(Range 0,7-9,8), im Vergleich zu 11,7% bei Donovan et al (27) und 5,4% bei Landau et al (26).

Zwei weitere wichtige Parameter für die Beurteilung des Planes sind die Targetabdeckung und der Homogenitätsindex. Die Targetabdeckung gibt das von der 95%Isodose erfassten Anteil des Zielvolumens. Im Idealfall sollte 100% des Zielvolumens von der 95%Isodose umschlossen werden, was aber unrealistisch ist wegen der anatomischen Brustform die von Schicht zu Schicht sehr variiert. Deshalb gilt es als ausreichend, wenn 95% des Zielvolumens von der 95%Isodose erfasst wird (ICRU 52). Die Targetabdeckung von der 95%Isodose in unseren Patientengruppen liegen bei 94%(Range0,49-0,98) bzw. 94,7%94,71 (Range 89,7-98,6) und ist somit ICRU-konform.

Das Volumen außerhalb V95% - V107% ist ein Maß für die Dosishomogenität, d.h. je höher das Volumen das Innerhalb V95% - V107%, umso höher ist die Dosishomogenität. Durchschnittlich erhielten bei uns 88% (Range 0,48-0,97) bzw. 89,3%(Range 0,82-0,94) des Volumens Dosen zwischen V95% - V107% der verordneten Dosis. Neal et al(28) stellten in Ihrer Arbeit fest, dass Frauen mit größeren Brüsten mehr Dosisheterogenitäten aufwiesen im Vergleich zu Frauen mit kleineren Brüsten. Dies war vermutlich wiederum verbunden mit schlechteren kosmetischen Ergebnissen bei diesen Frauen, allerdings fehlen diesbezüglich prospektive Studien sodass diese Vermutung spekulativ bleibt. Clarke et al (29) und Liauw et al (30) analysierten die Einflussfaktoren auf die kosmetischen Ergebnisse und konnten feststellen, dass Frauen mit größeren Brüsten mehr lokale Nebenwirkungen aufwiesen. Neben der Brustform und der Brustgröße können Faktoren wie Ausmaß der Geweberesektion, vorangehende Chemotherapien und Überdosierungsbereiche mit dem kosmetischen Ergebnis korrelieren (28, 31, 32).

Huang et al (33) verglichen die dosimetrische Vorteile hinsichtlich der Targetabdeckung, Dosishomogenität und Risikoorganbelastung zwischen der Standardtangente und IMRT. Die Targetabdeckung bei der konventionellen Planung lag hier bei 98,3% etwas besser, jedoch war der Dosishomogenitätsindex von 29,9% schlechter als bei unserem Patientenkollektiv. $V>105\%$ von 28,2% war im Vergleich ebenfalls schlechter. In dieser Hinsicht hat hier die IMRT-Planung wesentlich bessere Ergebnisse erbracht. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass Überdosierungen ($V>105\%$) mit einer Intensitätsmodulation signifikant vermieden werden können.(26, 27,34).

Moderne Bestrahlungstechniken wie die 3D konformale Planung ermöglichen eine genaue Berechnung der oben erwähnten Parameter für das Zielvolumen die für die Qualitätsbeurteilung eines Planes unverzichtbar sind. Die Problematik einer akzeptablen Dosishomogenität über dem gesamten Bestrahlungsvolumen liegt darin, dass sich die Form der Brust im CT von Schicht zu Schicht sehr stark ändert. Dieses Phänomen kam bei einigen brusterhaltend behandelten Frauen zum Tragen während bei mastektomierten Frauen die entsprechende Werte relativ einheitlich waren. Gerade bei solchen Frauen scheint es sinnvoll eine alternative Technik beispielsweise die IMRT oder einfacher eine Lageänderung (35, 36) in Erwägung zu ziehen, die höchste Konformität des Zielvolumens unter maximaler Schonung der Risikoorgane ermöglichen. In der ersten randomisierten Studie von Donovan et al (27) wurde die Dosimetrie der Standardtangente und der dreidimensionalen Intensitätsmodulierten Radiotherapie verglichen. In der Gruppe der Standardtangente erhielten 92% der Patientinnen in einem Volumen von $>1\%$ der Brust eine Dosis von $\geq 105\%$ der verschriebenen Dosis verglichen zu nur 19% in dem IMRT-Arm. Entsprechend lag die Inzidenz der klinisch signifikanten radiogen bedingter Formveränderung der Brust nach der Standardtangente um 1,7fach signifikant höher als in der IMRT-Gruppe. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Armen werden bei tastbaren Indurationen festgestellt. Die höchste Inhomogenität nach der Standardtangente wurde im oberen Drittel der Brust, wo vermutlich der Boost appliziert worden war, festgestellt. Bezüglich der Lebensqualität ergab sich zwischen den beiden Gruppen keinen signifikanten Vorteil.

Die Bestrahlung der parasternalen Lymphknoten wird kontrovers diskutiert wegen ihrer potentiellen Nebenwirkungen und noch fehlenden Beweise für ihre Wirksamkeit. Die rationale bisher für die parasternale Bestrahlung beruht auf den chirurgischen Daten der 60iger Jahre, wo eine Beteiligung der IMN-Kette in ca. 50% der nodal positiven Patientinnen mit der Tumorlokalisierung innen oder zentral. Im Gegensatz zu diesen historischen Daten

konnten klinische Beobachtungen von Fowble et al (97) zeigen, dass die Parasternalbestrahlung weder das Gesamtüberleben noch das Auftreten von Fernmetastasen beeinflusst. Auf Grund dieser und anderer Publikationen wurde in den deutschsprachigen Ländern die Bestrahlung der IMN – Kette wieder verlassen. In der im Jahr 2000 erschienene Publikation von Sauer et al (98) wird dennoch empfohlen, bei zentralen/medialen Tumorlokalisationen und axillärem Befall und bei Befall von 4 oder mehr axillären Lymphknoten, unabhängig von der Tumorlokalisation, die parasternale Bestrahlung in Erwägung zu ziehen. Argumente hierfür liefern die dosimetrische Auswertungen der 3D-konformalen Bestrahlung der Mamma einschließlich der IMN-Kette (99), wo sich eine niedrige Herz- und Lungenbelastung ergaben, sodass mögliche Toxizitäten unwahrscheinlich sind. Randomisierte Studien dazu fehlen noch, die Ergebnisse der EORTC Studie, die sich mit dieser Fragestellung beschäftigt, sind noch abzuwarten und eine parasternale Bestrahlung ist nur in Hochrisikosituationen zu verantworten.

5.2 Risikoorgane

5.2.1 Herz

Die radiogen bedingte Erhöhung der kardialen Mortalität in der Literatur wird kontrovers diskutiert, z.B. ergaben einige großangelegte Studien eine eindeutige Erhöhung der kardialen Mortalität (**1, 3, 4, 5, 18, 39,40**). Insbesondere hebt die Metaanalyse von der Early Breast Cancer Trialist`s Collaborative Group ein signifikantes Risiko der kardialen Mortalität hervor(**5**). Die Radiotherapie konnte die Lokalrezidivrate um 2/3 senken, während die Mortalität, insbesondere die kardiale, signifikant anstieg. Im Mittel nach 2 Jahren sank die brustkrebspezifische jährliche Mortalität um 13,2%, während die der nicht brustkrebspezifischen um 21,2% zunahm. Während hier der absolute Gewinn an Gesamtüberleben nach 10 Jahren bei 2,1% (56,6% vs. 54,5%) lag, hat sich der Überlebensbenefit nach 20 Jahren auf 1,2% verringert (37,1% in der Radiotherapiegruppe versus 35,9% ohne Radiotherapie (p=0,06), vermutlich zum größten Teil assoziiert mit kardialen Ereignissen. Die meisten dieser nicht- brustkrebspezifischen Todesfälle ereigneten sich in den Fällen, wo alle lokoregionären Zielvolumina bestrahlt worden sind (Brust/Thoraxwand, Axilla/Supragrube und parasternale Lymphknoten), was zu der Annahme führt, dass die kardiale Ereignisse direkt mit der Parasternalbestrahlung korrelieren. Die Parasternalbestrahlung der Mammaria-interna-Kette bedeutet eine höhere radiogene Belastung des Herzens mit höherem Risiko für die Entwicklung der kardialen Spättoxizität. In dem Behandlungszeitraum von 1970-79 war nach der Parasternalbestrahlung das Risiko für Myokardinfarkte und Herzversagen signifikant erhöht, während die Myokardinfarktrate nach 1979 deutlich abnahm. Eine Chemotherapie oder Tabakrauchen simultan zur Radiotherapie stellten ein zusätzliches Risiko dar (**51**).

Der Einsatz von Zytostatika wie Antrazykline und Taxane sowie von EGF-Rezeptor-Blocker (Trastuzumab) in der neoadjuvanten Behandlung von Mammakarzinom führt zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamt- und des krankheitsfreien Überlebens (**52, 53**). Allerdings stellt deren synergistische kardiotoxische Wirkung ein großes Problem dar. Der zeitnahe Einsatz von Trastuzumab mit Paclitaxel und Anthrazykline führte signifikant zu Senkung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (**54-56**), die allerdings klinisch asymptomatisch verlief. In der NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) B-31 Studie (**57**) wurde der Einsatz von Anthrazykline mit und ohne Trastuzumab verglichen, der Unterschied in der kumulativen Inzidenzrate an kardialen Ereignissen nach 3 Jahren war 3,3%. Diese Nebenwirkungen scheinen kurzfristiger Natur zu sein und bilden sich zurück nach Absetzen der Therapie, längere Beobachtungen fehlen hier allerdings noch.

Über mögliche Interaktionen von Trastuzumab mit Radiotherapie ist noch wenig bekannt. Zumindest geben neue Daten Hinweise, dass die simultane Gabe von Trastuzumab mit Bestrahlung nach vorangegangener Chemotherapie nicht zu übermäßigen kardialen Ereignissen führen. (58, Halyard et al, ASCO 2006). Weitere Studien mit längerer Beobachtungsdauer sind hier erforderlich um hier sich eine bessere Gewissheit zu schaffen.

Die ständige Verbesserung der Planungssysteme in der perkutanen Bestrahlung führt nachweislich zu einer Senkung der kardialen Mortalitätsraten nach linksseitiger Brustbestrahlung. In der Gruppe von Frauen die zwischen 1970-1975 nach einer Mastektomie eine Bestrahlung erhielten, war das Risiko an Zweittumoren und an kardialen Nebenwirkungen zu sterben erhöht, der Unterschied ist signifikanter bei linksseitiger Bestrahlung mit Orthovolttechnik (40). Zum Beispiel haben Giordano et al die 12-Jahresmortalitätsraten zwischen links- und rechtsseitiger Bestrahlung in den Zeiträumen 1973-1979, 1980-1984 und 1985-1989 verglichen und haben festgestellt, dass nach 1979 eine jährliche, mit der linksseitigen Brustbestrahlung assoziierte Senkung der kardialen Mortalitätsrate von 6% erfolgte. Die Kardiale Mortalität war nach 15 Jahren Beobachtungsdauer am höchsten bei den Frauen die zwischen 1973-1979 adjuvante Bestrahlung erhielten und sank in den nachfolgenden Jahren von 1980-1984 and 1985-1989 (59), dieser Effekt ist möglicherweise auf die modernere Bestrahlungstechnik zurückzuführen.

Aufgrund der inhomogenen anatomischen Struktur des Herzens und der Herzbewegung ergibt die adjuvante Mammabestrahlung eine inhomogene kardiale Dosisbelastung und kein Parameter ist für sich allein in der Lage, die Dosis am Herzen ausreichend zu beschreiben (60). Eine Analyse der Daten aus der Stockholm-Studie (3) deutet darauf hin, dass die radiogen induzierte Erhöhung des Mortalitätsrisiko am Herzen mit der Dosisverteilung korreliert. Deshalb halten wir es für notwendig in der täglichen Praxis insbesondere die Patientinnen mit ungünstigen anatomischen Gegebenheiten zu identifizieren und unter Einbeziehung der drei wichtigsten oben diskutierten Parameter die Technik, die Gesamtdosis und eventuell das Zielvolumen so zu modifizieren, so dass kardiale Probleme vermieden werden können. Auf diese Weise war es uns möglich sowohl die Dmean und die Dmax als auch die bestrahlten Herzvolumina niedrig zu halten.

Wir haben die DVH's der Brust/Thoraxwandbestrahlung bezüglich der relevanten Parameter, die kardiale Morbiditäts- und Mortalitätsrate beeinflussen, ausgewertet und die Ergebnisse für die jeweilige Gruppe in der Tabelle 21 zusammengefasst.

Tabelle 21 Herzbelastung in den verschiedenen Gruppen

	li. Mamma (SD)	li. Thoraxwand (SD)	re. Mamma (SD)	re. Thoraxwand (SD)
Meandosis(Gy)	2,35(1,02)	2,7(1,53)	1,12(0,25)	1,08(0,31)
Maxdosis(Gy)	40,01(13,9)	39,06(19,1)	3,24(1,12)	2,81(0,84)
V50%	1,5778(1,95)	2,0556(2,0)	0,0000	0,0000
V90%	0,8750(1,45)	1,2333(1,43)	0,0000	0,0000
V>60%	1,4244(1,86)	1,7556(1,8)	0,0000	0,0000

Im Gesamtkollektiv liegt die mittlere Belastung am Herzen bei etwa 2,5Gy (Range 0,6-5,6). In der Literatur wird eine Schwellendosis von 30Gy angegeben die möglicherweise für die kardiale Spättoxizität verantwortlich ist (**3, 5, 39-45**). Andere Studien konnten diese Korrelation nicht feststellen (**46-50**), vermutlich ist hier durch kleine Patientenzahlen keine ausreichende statistische Signifikanz erreicht worden oder in den neueren Studien dieser Effekt war zum Zeitpunkt der Datenauswertung noch nicht manifest. In der Arbeit von Gagliardi et al (**14**) wurde gezeigt, dass eine Dosis unterhalb von 30Gy nur selten zu kardialen Nebenwirkungen führte. Hinweise für ein erhöhtes Risiko einer kardialen Mortalität bei mastektomierten Patientinnen gab es in verschiedenen Studien (**1, 5, 6, 18, 39, 61**). Eine Erklärung hierfür könnte die Einschluss der lokoregionären Lymphknoten in das Zielvolumen zusätzlich zu der Thoraxwand sein. Da in unserem Institut die Bestrahlung der lokoregionären Lymphknoten (axilläre und parasternale) nicht zum Standard gehört, ist erwartungsgemäß kein Unterschied in der Dosisbelastung zwischen der Brust- und der Thoraxwandbestrahlung zu erkennen. Erwartungsgemäß ist die kardiale Belastung in unserem Patientenkollektiv bei der linksseitigen Bestrahlung größer, beinahe doppelt so groß verglichen zu rechts. Bei der linksseitigen Thoraxwandbestrahlung ist die Dmean am höchsten und liegt bei 2,7Gy. Jedoch liegen diese Werte weit unterhalb der bisher angenommenen Grenzdosis für kardiale Nebenwirkungen. Allerdings zeigen hier neue Daten, dass die Spättoxizitäten nach mehr als 10 Jahren nach RT schon ab mittleren Herzdosen von ca. 1,5-2,0 Gy mit einem 1,5fach erhöhtem Risiko für kardiale Morbidität assoziiert ist (**62**). Diese Daten beruhen auf die großen epidemiologischen Studien an den japanischen Atombombenüberlebenden (Life-Span Study, LSS, **63**), und auf den Patientendaten (**64**), die früher eine Radiotherapie beim Magenulcusleiden erhielten. Diese Daten sind allerdings mit Vorsicht zu bewerten, da bei den Atombombenüberlebenden für die kardiale Morbidität auch andere kardiovaskuläre

Risikofaktoren eine Rolle spielen und die Bestrahlung der Magenculcera mit der damals üblichen Technik eine erhebliche Risikoorganbelastung u.a. für das Herz bedeutete.

Rutquist et al (18, 19) vermutet, dass nicht nur die Meandosis, sondern auch das Dosismaximum an den sensiblen Strukturen wie Koronararterien, das Myokard, das Reizleitungssystem und das Perikard die radiogene Morbidität bestimmt. Radiogen induzierte Atherosklerose der Koronararterien könnte hinsichtlich der Entwicklung einer ischämischen Herzerkrankung theoretisch wichtiger sein als die anderen Spätwirkungen (42, 65). In der retrospektiven Analyse von Fuller et al (42) wurden Dosisbelastungen über 40Gy im Bereich der linken anterioren Koronararterie angegeben. Zusätzlich zu den veralteten Techniken wurden hier die Feldgrenzen -anders als bei uns- so gewählt, dass größere Bereiche des Herzens und der Lunge im Bestrahlungsfeld lagen. Janjan und seine Mitarbeiter (66) haben die Dosisbelastung am Gefäß- und Reizleitungssystem des Herzens untersucht und haben eine Belastung von über 45Gy am linken Ventrikel gemessen.

Zur Beurteilung einer Risikoorganbelastung ist neben Dmean und dem D-Maximum der Volumenanteil wichtig, welcher von der für das jeweilige Organ spezifischen, kritischen Isodose belastet wird, z.b. beim Herzen das V50%, V60% und V90%. Diese Parameter sind auch in der Literatur am häufigsten verwendet und deshalb als Vergleichsparameter geeignet.

Bei rechtsseitiger Bestrahlung laufen die 50%, 60% und die 70% Isodosen in unserem Patientenkollektiv am Herzen vorbei, womit die V50%, V60% und V90% in den entsprechenden Patientengruppen (Postmastektomie/Brusterhaltung) gleich null ist.

Bei der linksseitigbestrahlten Patientinnen beträgt das V50% für das Herz etwa 1,7% im Mittel (Range 0,0-7,1). In der Abbildung 26 ist ersichtlich dass bei 33 (73%) der Patientinnen das Volumen, das mit 50% der verschriebenen Dosis bestrahlt wird, unter 2% des Gesamtvolumens liegt. Das V>60% und V90% liegt im Mittel etwa bei 1,4% und 1,0%(Range 0,0-6,8% bzw.0,0-5,7%). Auch hier liegen die V>50% und V90% bei der Mehrzahl der Patientinnen unter 2% des Gesamtvolumens (Abbildung 26, Abbildung 27).

Das Dosismaximum im Mittel beträgt bei uns bei linksseitig bestrahlten Patientinnen etwa 79% (Range 8,3-102,7). Die Auswertung der DVH's zeigen, dass diese Dosispitzen nur kleinste Volumenanteile erfassen. Wir können aber im nachhinein nicht aufschlüsseln in welchen Strukturen diese Dosispitzen liegen, worin der Nachteil der

Dosisvolumenhistogramme liegt. Z. B. wäre hier interessant zu wissen, in welchem Dosisbereich die Koronararterien liegen, dies ist aber anhand der normalen CT-Bilder schwer zu identifizieren, zumal die CT- Aufnahmen statische Momenttaufnahmen sind und die Herzaktion während der Bestrahlungszeit nicht berücksichtigen. Deshalb ist es erforderlich, vor der Freigabe des Planes zusammen mit dem Medizinphysiker den Plan Schicht für Schicht die Isodosenverläufe vor dem anatomischen Hintergrund zu bewerten. Das Dosismaximum bei der rechtseitigen Bestrahlung liegt im Mittel bei 3Gy (Range 2,8-3,2) in den kleinsten Volumenanteilen sodass diese Dosisspitzen praktisch vernachlässigbar sind.

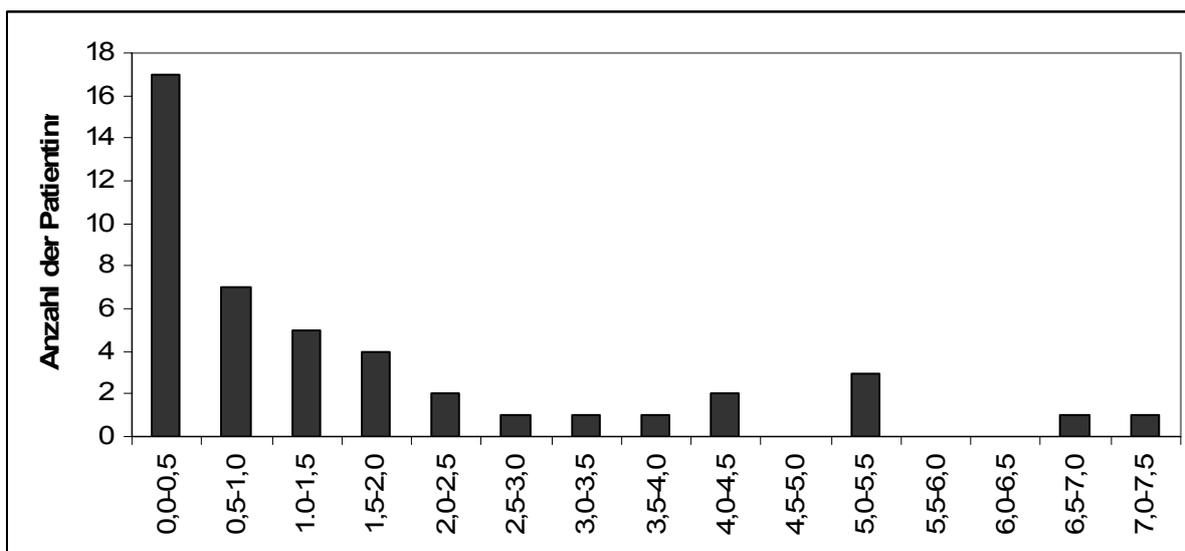


Abbildung 26 Herzvolumen bestrahlt mit 50% der verschriebenen Dosis bei linksseitig bestrahlten Patientinnen.

Gyenes et al (67) untersuchten die kardiale Dosisbelastungen in 100 konservativ chirurgisch behandelten und anschließend bestrahlten Patienten. Hier lag das V50% bei 5,7%(SD±4,5%) höher als bei unserem Patientenkollektiv.

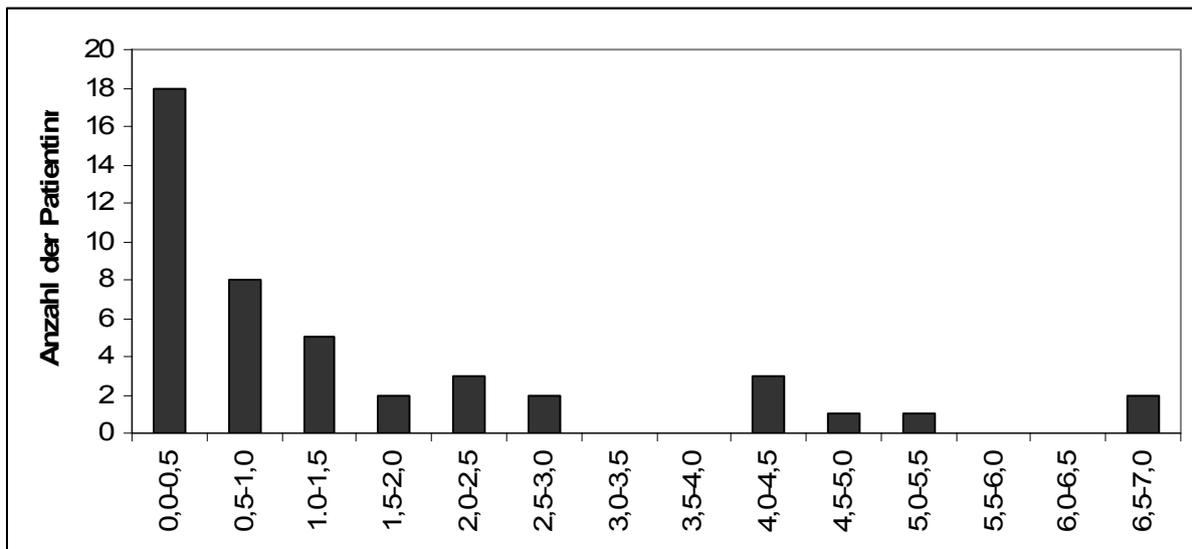


Abbildung 27 Herzvolumen bestrahlt mit mindestens 90% der verschriebenen Dosis bei linksseitig bestrahlten Patientinnen

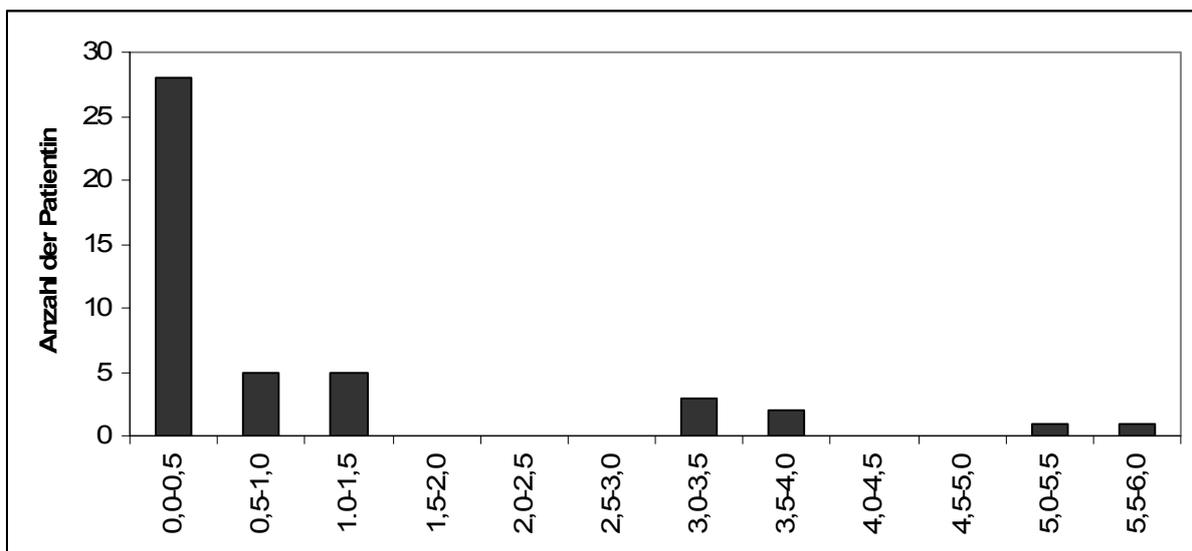


Abbildung 28 Herzvolumen bestrahlt mit >50% der verschriebenen Dosis bei linksseitig bestrahlten Patientinnen

Die DVH-Analyse in der Arbeit von Das et al (68) ergab <5% des Herzvolumens in der Hochdosisregion. In der Arbeit von Landau et al (26) ergab die volumetrische Analyse der Standardtangente eine Dosisbelastung von >60% durchschnittlich im 4,4% und >90% im 2,4% des Herzvolumens. Diese Werte sind höher als bei unseren Patientinnen. In den Studien von Gyenes et al (67) und Hurkmans et al (69) wurde die Dosisbelastung mit >50% der verschriebenen Dosis (50Gy) im Mittel 5,7% und 2,3% des Volumens angegeben. Bei uns liegen die entsprechenden Werte bei maximal 2,0%, diese Unterschiede könnten durch unterschiedliche Zielvolumendefinitionen bedingt sein.

Eine andere Herangehensweise die vielerseits zum Vergleich der verschiedenen Behandlungstechniken benutzt wird -ist der NTCP-Wert, der durch die Berücksichtigung des α/β -Quotienten für das jeweilige Gewebe eine Quantifizierung der Gewebstoxizität ermöglicht. So ergab ein Vergleich zwischen Standard vs. konformale tangentielle Bestrahlung von Muren et al (70) ein V50% von 4,8% bzw. 1,7%, hier konnte eine 50%ige Senkung des kardialen Mortalitätsrisiko im Vergleich zu der Standardtangente demonstriert werden. Das Risiko für eine Perikarditis war hier zu niedrig um eine Signifikanz zwischen den beiden Techniken festzustellen.

Hurkmans et al (34) verglichen die Standardtechnik mit der konformalen Technik und mit der IMRT(Intensitäts Modulierte Radiotherapie) und stellten fest, dass die konformale Technik den NTCP-Wert der kardialen Spättoxizität um 30% senken konnte, während die IMRT-Technik das Risiko um weitere 50% senkt. Gagliardi und seine Mitarbeiter haben aus Daten von zwei großen randomisierten Studien (**Oslo and Stockholm Breast Cancer Trials. 3, 39**) NTCP(Normal Tissue Complication Probability)-Werte ermittelt, die gezeigt haben, dass der Anteil des bestrahlten Volumens(PIV – Planning Irradiated Volume) mit der Mortalität direkt korreliert. So war z.B. zu beobachten, dass für eine 2%ige kardiale Mortalität eine Dosis von 26Gy mit 100% PIV, 28Gy mit 80%, 32Gy mit 33% und 35Gy mit 30% PIV verantwortlich war. In unserer Studie umschlossen die 50%, >60% und die 90% Isodose weniger als 2% des Gesamtvolumens sodass hier vermutlich keine kardiale Auswirkungen zu erwarten sind.

Was die Lateralität betrifft scheint die Spätmortalität bei der linksseitigen Bestrahlung höher als rechts (3, 18), insbesondere betraf dies die Frauen, die zwischen 1971-1988 bestrahlt worden sind (40,71). In der ersten Metaanalyse der EBCTCG von 1998 konnte eine zweifache statistisch signifikante Erhöhung der Myokardinfarktrate nach der postoperativen Bestrahlung des linksseitigen Mammacarcinoms festgestellt werden. Das Risiko am Myokardinfarkt zu sterben war bei diesem <60jährigen Patientenkollektiv 10 Jahre nach der adjuvanten Bestrahlung am höchsten. Eine erneute Analyse dieser Daten im Jahr 2005 bestätigten die früheren Ergebnisse. Von insgesamt 115165 postoperativ bestrahlten Frauen sind nach 10 Jahren 4130 verstorben. 42% dieser Frauen an Brustkrebs und 22% an kardial bedingten Erkrankungen. Während das Risiko ein Rezidiv zu erleiden keinen Seitenunterschied ergab, war das kardiale Mortalitätsrisiko nach linksseitiger Bestrahlung um 44% höher. Hooning et al (72) stellten ebenfalls diesen Seitenunterschied bezüglich des kardialen Mortalitätsrisikos fest, allerdings spielte hier das bestrahlte Herzvolumen keine

Rolle. Im Gegensatz hierzu haben Patt et al (73) und Vallis et al (74) bei Frauen die nach 1980 bestrahlt wurden, bezüglich der kardialen Mortalität nach einer Beobachtungsdauer von 10-15 Jahren keine Signifikanz zwischen links und rechts gefunden.

Kurz zusammengefasst zeigen die neuesten Daten dass die Toleranzgrenze am Herzen langfristig betrachtet weit unterhalb der angenommenen liegt: - Die Herzbelastung nach 3D-konformaler Bestrahlung der Mammatangente und ohne parasternale Bestrahlung ist in unserem Patientenkollektiv so niedrig dass in der Regel keine erhöhte kardiale Toxizität zu erwarten ist.

5.2.2 Lunge

Sowohl die Wahrscheinlichkeit und Intensität der Früh- und Spätnebenwirkungen an der Lunge (siehe Abbildung 24 und Tabelle 17) nach der adjuvanten Brustbestrahlung werden von der Gesamtdosis, den Einzelfractionen, dem bestrahlten Lungenvolumen, der Mean Lung Dose (MLD), einer evtl. Chemotherapie und nicht zuletzt von den individuellen anatomischen Variationen beeinflusst.

Im Gegensatz zu den kardialen Nebenwirkungen sind die radiogenen Nebenwirkungen an der Lunge schon sehr früh bildmorphologisch darstellbar. Die anhand einer quantitativen Assay demonstrierten radiogenen Lungenveränderungen erfolgen in zwei Phasen. Die Frühveränderungen treten schon einige Wochen nach der Bestrahlung auf und erreichen ihr Maximum ungefähr nach 6 Monaten, klinisch imponieren diese als trockener Reizhusten. Auf zellulärer Ebene wirken die Strahlen unmittelbar schädigend auf Alveolar- und Kapillarzellen, durch Differenzierungsfehler der Pneumozyten kommt es zu Gewebenekrosen, einem interstitiellen und intraalveolären Ödem (Pneumonitis, 4 bis 6 Wochen post radiationem). Hierdurch werden Fibroblasten aktiviert, es stellt sich eine bindegewebige Verdickung der Alveolar- und Interlobärsepten ein, die bei höheren Dosen bis zur Lungenfibrose (1 bis 2 Jahre post radiationem) und Vaskulopathie (mehr als 5 Jahre post radiationem) als Spätfolgen führt. In einigen Fällen konnte eine Senkung der Lungendichte aber auch eine Zunahme im Sinne einer Fibrosierung des Lungengewebes beobachtet werden (75). Verdickte Alveolarsepten und verstreute fibrotische Herde imponieren als retikuläre Verdichtungen, während sich das intraalveoläre Ödem sowie hämorrhagische und entzündliche Infiltrate als diskrete Verdichtungszone darstellen. Diese Veränderungen sind am besten je nach Schweregrad im konventionellen CT oder im High Resolution-CT (HRCT) darstellbar (20, 21, 76, 77, 78, 79, 80), wobei die zeitliche Korrelation zwischen den bildmorphologischen Veränderungen bei der tangentialen Brustbestrahlung ohne den Einschluss von supraklavikulären Feldern einerseits und der akuten subjektiven Symptomatik und der funktionellen Beeinträchtigung der Lunge andererseits nicht unbedingt übereinstimmt (21, 22, 81).

Die Auswertung der Dosisvolumenhistogramme bei der dreidimensionalen Planung zur Bestrahlung des adjuvanten Mammacarcinoms erfolgte seitengetrennt und getrennt für die Brust- und Thoraxwandbestrahlung. Sie ist in der unteren Tabelle zusammengefasst (Tabelle 22).

Tabelle 22 Summenlungenbelastung in den verschiedenen Gruppen

	li. Mamma (SD)	li. Thoraxwand (SD)	re. Mamma (SD)	re. Thoraxwand (SD)
Meandosis (Gy)	2,9(0,74)	4,0(0,97)	3,9(0,77)	6,0(1,66)
Maxdosis (Gy)	51,74(1,15)	51,97(1,32)	52,55(1,28)	52,06(0,98)
V40%	3,4050(1,4)	4,0444(1,59)	4,5332(1,55)	5,7600(3,0)

Die dreidimensionale Planung liefert wichtige dosimetrische Parameter wie die Mean Lung Dose(MLD), die einen hohen prädiktiven Stellenwert für radiogenbedingte Organschädigung besitzen (**9, 10, 82**).

Für das Gesamtkollektiv beträgt die MLD bei uns 3,6 Gy (Range 2,6-11,3). Dabei ist die Belastung links niedriger als rechts und bei Bestrahlung nach konservativer Operation niedriger als bei mastektomierten Frauen wobei der Unterschied sehr gering ist. Eine theoretische Überlegung für die niedrigere Belastung auf der linken Seite könnte sein dass das Herz auf der linken Seite die Lunge aus den höheren Dosisbereichen zum Teil „abdrängt“.

Lind et al (**83**) haben in ihrer Arbeit die MLD und V20 (Volumen, das von der 20 Isodose erfasst wird) bei lokaler Brustbestrahlung, bei loko-regionärer Brustbestrahlung mit und ohne die Mammaria-interna -Lymphknotenkette nach brusterhaltender Operation, und nach Mastektomie untersucht. Die MLD für die verschiedenen Patientengruppen lagen hier im Mittel bei 7,5; 13,5; 16 und 16,6 Gy wobei sich eine Korrelation zwischen den steigenden MLD-Werte und der pulmonalen Komplikationsrate ergab. Die MLD ist hier für die lokale Brustbestrahlung etwas mit 7,5 Gy höher als bei uns in der entsprechenden Patientengruppe mit 3,3 Gy (Range 2,7-9,4 Gy). Bei mastektomierten Frauen betrug bei uns die MLD 4,7 Gy (Range 2,6-11,3) im Vergleich zu 16 Gy wobei hier die wesentlich höhere Belastung durch den Einschluss der Mammaria -interna-Lymphknotenkette, der Axilla und der supraklavikulären Feldes sowie durch den Boost resultiert.

Ein Vergleich von zwei verschiedenen Bestrahlungstechniken von Jansson et al (**84**) ergab eine MLD von 7,5 Gy, die höher als in unserem Patientenkollektiv ausfällt. In der Studie von Kwa et al (**9**) mit 540 Patienten wurde bei 64 Patienten die eine MLD von bis zu 8 Gy erhielten, keine radiogene Pneumonitis festgestellt. Mit einer Dosisbelastung zwischen 8-12 Gy entwickelten 8 von 81 Patienten (10%) eine radiogene Pneumonitis. Die Meanlungdosis

variierte in der Arbeit von Hurkmans et al (69) zwischen 0,9 -9,9 Gy wo drei verschiedene Bestrahlungstechniken verglichen wurden. Die NTCP-Werte für die Lunge waren hier so niedrig, dass die Autoren daraus keine klinische Relevanz ziehen. Die MLD für das gesamte Patientenkollektiv liegt bei uns 3,6 Gy (Range 2,6-11,3) wesentlich niedriger im Literaturvergleich, so dass das Risiko der pulmonalen Komplikationsrate gering einzuschätzen ist.

Die klinischen prospektiven Studien der niederländischen Krebsgesellschaft(NKI) zeigten bei 81 Patienten mit Brustkrebs und Lymphomen eine positive Korrelation zwischen der MLD und der Senkung der Diffusionskapazität und FEV1 der Lunge 3 Monate nach Abschluss der Bestrahlung (10).

Der Co-Diffusionskoeffizient (DLco) ist der wichtigste und sensibelste Indikator für die Lungenfunktion bei Kohlearbeitern (85). Schon eine Dosis über 13 Gy in kleineren Lungenvolumina bewirkt einen starken Verlust des lokalen DLCo nach Mediastinalbestrahlung z.b. beim Bronchialkarzinom. Daher empfehlen die Autoren größere Flächen mit niedriger Dosis zu bestrahlen und nicht umgekehrt (86). Allerdings fehlen in dieser Arbeit Angaben über die bestrahlten Volumina und da im Allgemeinen bei einer Mediastinalbestrahlung größere Lungenvolumina bestrahlt werden als bei einer Mamma/Thoraxwandtangente, ist es schwierig, zwischen diesen unterschiedlichen Patientenkollektiven einen Vergleich zu ziehen. Wir haben in unserem Patientenkollektiv ein $V_{>13\text{ Gy}}$ von im Mittel 4,48% und bei den meisten Frauen macht es <6% des gesamten Lungenvolumens aus(Abbildung 29).

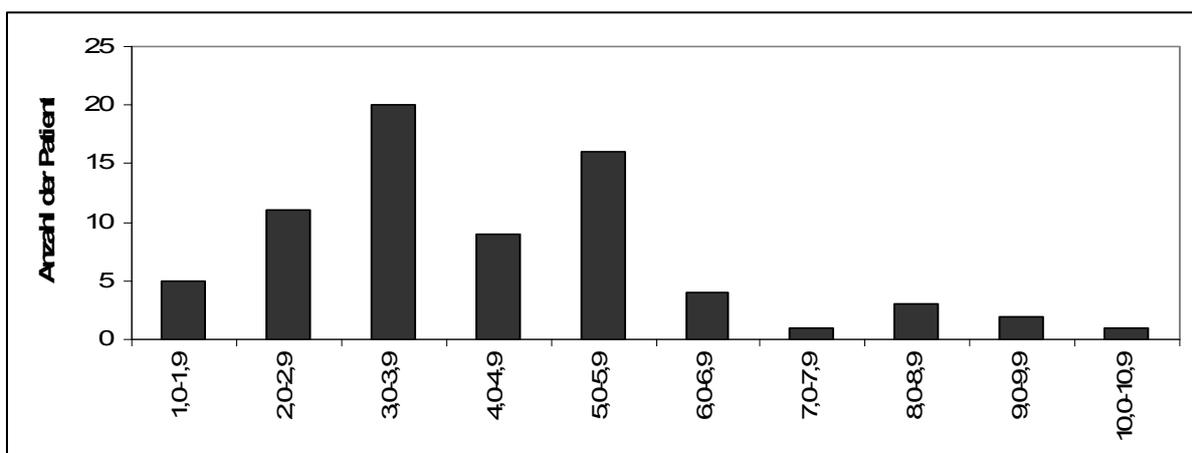


Abbildung 29 Lungenvolumen bestrahlt mit >26% der verschriebenen Dosis des Gesamtkollektivs

Rothwell et al (87) zeigte, dass sowohl die Inzidenz als auch die Intensität einer Pneumonitis mit dem bestrahlten Volumen exponential ansteigen. Bei Rotstein et al korrelierte das bestrahlte Volumen zwar mit der subjektiven Symptomatik, nicht jedoch mit den bildmorphologischen Veränderungen (21). Die Toleranzdosis des Lungengewebes ist in der Größenordnung von etwa 20Gy (**Lind PARM-short term pulmonary Sideeffects, Doctoral Thesis, Sweden 1999, 88, 89**). Die Studie von Lind et al (83) ergab eine signifikante Korrelation zwischen steigendem ipsilateral bestrahlten Lungenvolumen mit >20 Isodose und pulmonalen Komplikationen. Bei ca. 7% des mit mehr als >20Gy bestrahlten Volumens wurde in 96% der Frauen keine, in 3,5% milde und in 0,5% moderate Komplikationen festgestellt, d.h. moderate Komplikationen, die einen Einsatz von Steroiden bedürfen waren hier extrem selten, während die Komplikationsraten bei einem V20 von 35% schon 65,5%, 23% bzw. 11,5% entsprachen.

Graham et al (8, 88) hat ähnliche Studien bei Patienten mit Bronchialcarcinom durchgeführt und keine höhergradige (≥ 3) Pneumonitis bei Patienten mit einem $V20 < 32\%$ bzw. keine Grad 2 Komplikationen bei Patienten mit einem $V20 < 22\%$ festgestellt. Bei einem $V20$ von $\leq 20\%$, 21-25%, 26-30%, und $\geq 31\%$ lag die kumulative Inzidenzrate für eine radiogene Pneumonitis nach 6 Monaten bei 8,7%, 18,3%, 51% bzw. 85%. Allerdings erhielten hier alle Patienten simultan eine Platin- und Taxanhaltige Chemotherapie (89).

In unserem Patientenkollektiv betrug das $V20$ im Mittel nur ca. 3,9% (Range 1,2-9,9%), was eine niedrige Pneumonitisrate erwarten lässt, wobei hier auch wieder zu berücksichtigen ist, dass ca. 40% der Frauen eine präradiotherapeutische Chemotherapie erhielten, deren Stellenwert bezüglich der Pneumonitisrate bisher unklar ist. Lind et al zeigten, dass ein Abstand von mindestens 8 Wochen zwischen der Chemo- und Radiotherapie den interaktiven Effekt an der Lunge deutlich abschwächen würde (90). In der Abbildung 30 ist es ersichtlich, dass bei der Mehrzahl der Frauen das $V20 < 6\%$ des Gesamtvolumens liegt.

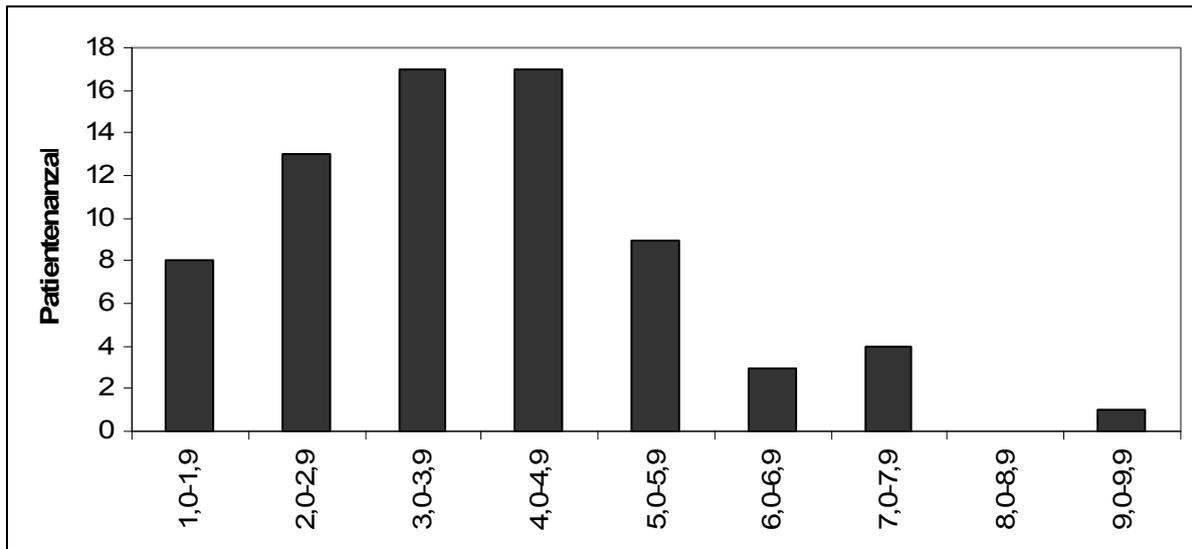


Abbildung 30 Lungenvolumen bestrahlt mit 40% der verschriebenen Dosis des Gesamtkollektivs

Muren et al (70) haben einen großen Vorteil der conformalen tangentialen Bestrahlung hinsichtlich der Risikoorganschonung gegenüber der Standardtangente festgestellt, wobei hier der Nutzen hinsichtlich der kardialen Toxizität eindeutig ausfiel. Hinsichtlich eines Pneumonitisrisikos war in dieser Vergleichsstudie das Risiko bei allen Verfahren so niedrig, dass der Unterschied nicht signifikant war. Der NTCP-Wert für die radiogene Pneumonitis war bei Hurkmans et al (34) mit der Standardtangente bereits niedrig(0,5%), der mit der conformalen und der IMRT-Technik weiter reduziert werden konnte. Es bestand eine Signifikanz zwischen der Standard- und conformalen Technik, wohl aber keine zwischen der conformalen und IMRT-Planung.

Außer diesen dosis-volumetrischen Parametern spielen auch Faktoren wie das Alter, sequentielle Chemotherapie, simultane Tamoxifentherapie, bestehende Lungenfunktionseinschränkung und Tabakrauchen eine Rolle bei der Entwicklung von radiogenen Nebenwirkungen an der Lunge (81, 83, 91-94). Theuws et al berichteten in der multivariaten Analyse den Einfluss obenerwählter Faktoren auf frühe radiogenbedingte Nebenwirkungen in der Lunge (95).

Es ist wenig bekannt über die Relevanz der Strahlenschädigung in verschiedenen Lungenregionen bei Menschen. Im Gegensatz zu Theuws et al (13) haben Graham und seine Mitarbeiter (88) ein erhöhtes Risiko für eine symptomatische radiogene Pneumonitis nach Bestrahlung der unteren Lungenabschnitte verglichen mit den Patienten die in den oberen Lungenabschnitten bestrahlt wurden. Wennberg et al (96) hat ein Zusammenhang zwischen morphologischen Veränderungen in den zentralen Lungenabschnitten und symptomatischer RP festgestellt.

In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen dass bei der Bewertung eines Bestrahlungsplanes anhand von DVH's keine räumliche Information mehr enthalten ist. Es kann beispielsweise nicht festgestellt werden, ob eine Über- oder Unterdosierung in einem großen, zusammenhängenden Bereich auftritt, oder ob an mehreren Stellen so genannte Hot- bzw. Coldspots auftreten. Hierzu muss der Isodosenverlauf bezogen auf die Fläche und die anatomischen Strukturen im Planungs-CT bewertet werden. Genauso wenig möglich ist eine Aussage über den Beitrag des einzelnen Strahls für das Auftreten von diesen Über-/Unterdosierungen. Auch die Position eines überdosierten Bereichs im Verhältnis zu gefährdeten Strukturen kann von Interesse sein, wird jedoch im DVH nicht wiedergegeben. Deshalb ist es erforderlich den gesamten Plan Schicht für Schicht bezogen auf die Anatomie zu bewerten.

Die MLD im Mittel liegt bei uns unter 4% der verschriebenen Dosis(sieheTabelle 22), wobei anzumerken ist, dass die Lungenbelastung bei der Dosisaufsättigung(Boost) des ehemaligen Tumorbettes und bei der Suprabestrahung nicht berücksichtigt werden konnte. Die supraklavikuläre Bestrahung wurde zum Zeitpunkt der Datensammlung mittels konventionellem Simulator und das Boostfeld mit einem Elektronentubus eingestellt, sodass hier die Risikoorganbelastung nicht errechnet werden konnte. Dementsprechend dürfte bei Patientinnen mit Suprabestrahung und Dosisaufsättigung im ehemaligen Tumorbett die Lungenbelastung höher sein. In der Regel ist bei fehlender Parasternalbestrahung in unserem Patientenkollektiv die Lungenbelastung im Vergleich zu den in der Literatur angegebenen Werten so niedrig, dass funktionelle Einbuße in der Lunge nicht zu erwarten sind.

6. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden retrospektiven Arbeit ist es, sowohl die Konformität der 3D-konformalen Planung als auch die Risikoorganbelastung bei der adjuvanten Bestrahlung bei Patienten mit Brustkrebs zu analysieren und mit der aktuellen Literatur zu vergleichen. Es wurden insgesamt die Daten von 72 Patienten analysiert, die Ergebnisse waren bis auf einige Fällen ICRU-konform. Der Literaturvergleich hat sich durch die Unterschiede in der angewendeten Techniken und unterschiedlichen Zielvolumendefinitionen als sehr schwierig herausgestellt. Dennoch lässt sich sagen, dass die mittlere Lungen- und Herzbelastung in unserem Patientenkollektiv verglichen mit anderen Arbeiten viel niedriger liegt und folglich die Wahrscheinlichkeit, radiogene Komplikationen zu entwickeln, gering ist. Im Gegensatz zu den verglichenen Studien wurde bei uns nur der vordere Anteil der Axilla bestrahlt, was eine geringere Lungenbelastung bedeuten kann. Außerdem wurde die durch die konventionelle Einstellung der Boost- und Suprafelder die Risikoorganbelastung dosimetrisch nicht erfasst somit hier unterbewertet. Die Mammaria-interna-Lymphknoten gehörten hier nicht zum Zielvolumen, was zur niedrigen kardialen Belastung beiträgt. Abschließend muss man betonen dass die absoluten Werte der Dosis- und Volumenbelastung nur eine grobe Einschätzung hinsichtlich der zu erwartenden Komplikationen bei einzelnen Patienten erlauben um erforderlichenfalls eine Optimierung des jeweiligen Planes vorzunehmen. In mehreren Studien hat sich der NTCP-Wert als ein sehr wertvoller prädiktiver Parameter für die radiogene Komplikationen herausgestellt. Letztendlich bleibt die klinische Langzeitbeobachtung die einzige Möglichkeit, um verlässliche Daten bezüglich der Wirkung von Dosis und bestrahltem Volumen auf das gesunde Gewebe zu erhalten.

7. Literatur

1

Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, Houghton J, Edwards R, Redmond C, Peto R, Baum M, Fisher B, Host H, et al.

Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of Radiotherapy.

J Clin Oncol. 1994 Mar;12(3):447-53

2

Whelan TJ, Julian J, Wright J, Jadad AR, Levine ML.

Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis.

J Clin Oncol. 2000 Mar;18(6):1220-9

3

Rutqvist LE, Johansson H.

Mortality by laterality of the primary tumour among 55,000 breast cancer patients from the Swedish Cancer Registry.

Br J Cancer. 1990 Jun;61(6):866-8

4

Jones JM, Ribeiro GG.

Mortality patterns over 34 years of breast cancer patients in a clinical trial of post-operative radiotherapy.

Clin Radiol. 1989 Mar;40(2):204-8

5

[No authors listed]

Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.

Lancet. 2000 May 20;355(9217):1757-70.

6

Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, Godwin J, Gray R, Hicks C, James S, MacKinnon E, McGale P, McHugh T, Peto R, Taylor C, Wang Y; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG).

Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials.

Lancet. 2005 Dec 17;366(9503):2087-106. Review.

7

Carmel RJ, Kaplan HS.

Mantle irradiation in Hodgkin's disease. An analysis of technique, tumor eradication, and complications.

Cancer. 1976 Jun;37(6):2813-25.

8

Graham MV, Purdy JA, Emami B, Harms W, Bosch W, Lockett MA, Perez CA.

Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC)

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999 Sep 1;45(2):323-9.

9

Kwa SL, Lebesque JV, Theuws JC, Marks LB, Munley MT, Bentel G, Oetzel D, Spahn U, Graham MV, Drzymala RE, Purdy JA, Lichter AS, Martel MK, Ten Haken RK.

Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 54 patients.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998 Aug 1;42(1):1-9.

10

Theuws JC, Kwa SL, Wagenaar AC, Seppenwoolde Y, Boersma LJ, Damen EM, Muller SH, Baas P, Lebesque JV.

Prediction of overall pulmonary function loss in relation to the 3-D dose distribution for patients with breast cancer and malignant lymphoma

Radiother Oncol. 1998 Dec;49(3):233-43.

11

Fan M, Marks LB, Hollis D, Bentel GG, Anscher MS, Sibley G, Coleman RE, Jaszczak RJ, Munley MT.

Can we predict radiation-induced changes in pulmonary function based on the sum of predicted regional dysfunction?

J Clin Oncol. 2001 Jan 15;19(2):543-50.

13

Theuws JC, Seppenwoolde Y, Kwa SL, Boersma LJ, Damen EM, Baas P, Muller SH, Lebesque JV.

Changes in local pulmonary injury up to 48 months after irradiation for lymphoma and breast cancer

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000 Jul 15;47(5):1201-8.

14

Gagliardi G, Lax I, Soderstrom S, Gyenes G, Rutqvist LE.

Prediction of excess risk of long-term cardiac mortality after radiotherapy of stage I breast cancer.

Radiother Oncol. 1998 Jan;46(1):63-71.

15

Cardinale RM, Kavanagh BD.

Conformal radiotherapy: what is it and why does it matter?

Surg Oncol Clin N Am. 2000 Jul;9(3):415-34, vii. Review.

16

Eisbruch A, Marsh LH, Martel MK, Ship JA, Ten Haken R, Pu AT, Fraass BA, Lichter AS. Comprehensive irradiation of head and neck cancer using conformal multisegmental fields: assessment of target coverage and noninvolved tissue sparing.

PMID: 9635702 [PubMed - indexed for MEDLINE]

17

Khoo VS, Oldham M, Adams EJ, Bedford JL, Webb S, Brada M.

Comparison of intensity-modulated tomotherapy with stereotactically guided conformal radiotherapy for brain tumors.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999 Sep 1;45(2):415-25.

18

Rutqvist LE, Lax I, Fornander T, Johansson H.

Cardiovascular mortality in a randomized trial of adjuvant radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1992;22(5):887-96.

19

Rutqvist LE, Liedberg A, Hammar N, Dalberg K.

Myocardial infarction among women with early-stage breast cancer treated with conservative surgery and breast irradiation.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998 Jan 15;40(2):359-63.

20

Ikezoe J, Takashima S, Morimoto S, Kadowaki K, Takeuchi N, Yamamoto T, Nakanishi K, Isaza M, Arisawa J, Ikeda H, et al.

CT appearance of acute radiation-induced injury in the lung.

AJR Am J Roentgenol. 1988 Apr;150(4):765-70.

21

Rotstein S, Lax I, Svane G.

Influence of radiation therapy on the lung-tissue in breast cancer patients: CT-assessed density changes and associated symptoms.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1990 Jan;18(1):173-80.

22

Ooi GC, Kwong DL, Chan KN, Ngan H, Lock DT, Lam WK, Chan FL, Au G, Tsang KW. Serial HRCT lung changes after 3-field radiation treatment of breast cancer.

Clin Radiol. 2000 Nov;55(11):817-24.

23

Majurin ML, Valavaara R, Varpula M, Kurki T, Kulmala J.

Low-dose and conventional-dose high resolution CT of pulmonary changes in breast cancer patients treated by tangential field radiotherapy.

Eur J Radiol. 1995 Jul;20(2):114-9.

24

Cazzaniga LF, Bossi A, Cosentino D, Frigerio M, Martinelli A, Monti A, Morresi A, Ostinelli A, Scandolaro L, Valli MC, Besana G.

Radiological findings when very small lung volumes are irradiated in breast and chest wall Treatment.

Radiat Oncol Investig. 1998;6(1):58-62.

25

Cheng SH, Jian JJ, Chan KY, Tsai SY, Liu MC, Chen CM.

The benefit and risk of postmastectomy radiation therapy in patients with high-risk breast Cancer.

Am J Clin Oncol. 1998 Feb;21(1):12-7.

26

Landau D, Adams EJ, Webb S, Ross G.

Cardiac avoidance in breast radiotherapy: a comparison of simple shielding techniques with intensity-modulated radiotherapy.

Radiother Oncol. 2001 Sep;60(3):247-55.

27

Donovan EM, Bleackley NJ, Evans PM, Reise SF, Yarnold JR.

Dose-position and dose-volume histogram analysis of standard wedged and intensity modulated treatments in breast radiotherapy.

Br J Radiol. 2002 Dec;75(900):967-73.

28

Neal AJ, Torr M, Helyer S, Yarnold JR.

Correlation of breast dose heterogeneity with breast size using 3D CT planning and dose-volume histograms.

Radiother Oncol. 1995 Mar;34(3):210-8.

29

Clarke D, Martinez A, Cox RS.

Analysis of cosmetic results and complications in patients with stage I and II breast cancer treated by biopsy and irradiation.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1983 Dec;9(12):1807-13.

30

Liauw SH, Sanfilippo LJ, Santoro E.

Breast size versus cosmesis and local control in stages I and II breast carcinoma.

N J Med. 1987 Oct;84(10):706-10. No abstract available.

31

Taylor ME, Perez CA, Halverson KJ, Kuske RR, Philpott GW, Garcia DM, Mortimer JE, Myerson RJ, Radford D, Rush C.

Factors influencing cosmetic results after conservation therapy for breast cancer.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995 Feb 15;31(4):753-64.

32

Moody AM, Mayles WP, Bliss JM, A'Hern RP, Owen JR, Regan J, Broad B, Yarnold JR. The influence of breast size on late radiation effects and association with radiotherapy dose inhomogeneity. *Radiother Oncol.* 1994 Nov;33(2):106-12.

33

Huang XB, Jiang GL, Chen JY, Chen LF, Hu WG. Dosimetric evaluation of intensity-modulated tangential beam versus conventional tangential irradiation for breast cancer. *Ai Zheng.* 2006 Jul;25(7):855-60. Chinese.

34

Hurkmans CW, Cho BC, Damen E, Zijp L, Mijnheer BJ. Reduction of cardiac and lung complication probabilities after breast irradiation using conformal radiotherapy with or without intensity modulation. *Radiother Oncol.* 2002 Feb;62(2):163-71.

35

Bollet MA, Campana F, Kirova YM, Dendale R, Saliou MG, Rosenwald JC, Fourquet A. Breast radiotherapy in women with pectus excavatum (funnel chest): is the lateral decubitus technique an answer? A dosimetric study. *Br J Radiol.* 2006 Oct;79(946):785-90. Epub 2006 Jul 5.

36

Grann A, McCormick B, Chabner ES, Gollamudi SV, Schupak KD, Mychalczak BR, Heerdt AS, Merchant TE, Hunt MA. Prone breast radiotherapy in early-stage breast cancer: a preliminary analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 May 1;47(2):319-25.

37

Kahan Z, Csenki M, Varga Z, Szil E, Cserhati A, Balogh A, Gyulai Z, Mandi Y, Boda K, Thurzo L.

The risk of early and late lung sequelae after conformal radiotherapy in breast cancer Patients.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 Jul 1;68(3):673-81. Epub 2007 Mar 9.

38

Gagliardi G, Lax I, Ottolenghi A, Rutqvist LE.

Long-term cardiac mortality after radiotherapy of breast cancer--application of the relative seriality model.

Br J Radiol. 1996 Sep;69(825):839-46.

39

Höst H, Brennhovd IO, Loeb M.

Postoperative radiotherapy in breast cancer-long-term results from the Oslo study.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1986 May;12(5):727-32.

40

Haybittle JL, Brinkley D, Houghton J, A'Hern RP, Baum M.

Postoperative radiotherapy and late mortality: evidence from the Cancer Research Campaign trial for early breast cancer.

BMJ. 1989 Jun 17;298(6688):1611-4.

41

Jones JM, Ribeiro GG.

Mortality patterns over 34 years of breast cancer patients in a clinical trial of post-operative radiotherapy.

Clin Radiol. 1989 Mar;40(2):204-8.

42

Fuller SA, Haybittle JL, Smith RE, Dobbs HJ.

Cardiac doses in post-operative breast irradiation.

Radiother Oncol. 1992 Sep;25(1):19-24.

43

Paszat LF, Mackillop WJ, Groome PA, Schulze K, Holowaty E.

Mortality from myocardial infarction following postlumpectomy radiotherapy for breast cancer: a population-based study in Ontario, Canada

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999 Mar 1;43(4):755-62.

44

Brosius FC 3rd, Waller BF, Roberts WC.

Radiation heart disease. Analysis of 16 young (aged 15 to 33 years) necropsy patients who received over 3,500 rads to the heart.

Am J Med. 1981 Mar;70(3):519-30.

45

Carmel RJ, Kaplan HS.

Mantle irradiation in Hodgkin's disease. An analysis of technique, tumor eradication, and

complications.

Cancer. 1976 Jun;37(6):2813-25.

46

Nixon AJ, Manola J, Gelman R, Bornstein B, Abner A, Hetelekidis S, Recht A, Harris JR.
No long-term increase in cardiac-related mortality after breast-conserving surgery and radiation therapy using modern techniques.

J Clin Oncol. 1998 Apr;16(4):1374-9.

47

Vallis KA, Pintilie M, Chong N, Holowaty E, Douglas PS, Kirkbride P, Wielgosz A.
Assessment of coronary heart disease morbidity and mortality after radiation therapy for early breast cancer.

J Clin Oncol. 2002 Feb 15;20(4):1036-42.

48

Hojris I, Andersen J, Overgaard M, Overgaard J.

Late treatment-related morbidity in breast cancer patients randomized to postmastectomy radiotherapy and systemic treatment versus systemic treatment alone.

Acta Oncol. 2000;39(3):355-72.

49

Hojris I, Overgaard M, Christensen JJ, Overgaard J.

Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high-risk breast-cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomised trials. Radiotherapy Committee of the Danish Breast Cancer Cooperative Group.

Lancet. 1999 Oct 23;354(9188):1425-30.

50

Gustavsson A, Bendahl PO, Cwikiel M, Eskilsson J, Thapper KL, Pahlm O.

No serious late cardiac effects after adjuvant radiotherapy following mastectomy in premenopausal women with early breast cancer.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999 Mar 1;43(4):745-54.

51

Hooning MJ, Botma A, Aleman BM, Baaijens MH, Bartelink H, Klijn JG, Taylor CW, van Leeuwen FE.

Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer.

J Natl Cancer Inst. 2007 Mar 7;99(5):365-75.

52

Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, Tan-Chiu E, Martino S, Paik S, Kaufman PA, Swain SM, Pisansky TM, Fehrenbacher L, Kutteh LA, Vogel VG, Visscher DW, Yothers G, Jenkins RB, Brown AM, Dakhil SR, Mamounas EP, Lingle WL, Klein PM, Ingle JN, Wolmark N.

Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer.

N Engl J Med. 2005 Oct 20;353(16):1673-84.

53

Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Bell R, Jackisch C, Cameron D, Dowsett M, Barrios CH, Steger G, Huang CS, Andersson M, Inbar M, Lichinitser M, Lang I, Nitz U, Iwata H, Thomssen C, Lohrisch C, Suter TM, Ruschoff J, Suto T, Greatorex V, Ward C, Straehle C, McFadden E, Dolci MS, Gelber RD; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team.

Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer.
N Engl J Med. 2005 Oct 20;353(16):1659-72.

54

Burstein HJ, Harris LN, Gelman R, Lester SC, Nunes RA, Kaelin CM, Parker LM, Ellisen LW, Kuter I, Gadd MA, Christian RL, Kennedy PR, Borges VF, Bunnell CA, Younger J, Smith BL, Winer EP.

Preoperative therapy with trastuzumab and paclitaxel followed by sequential adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide for HER2 overexpressing stage II or III breast cancer: a pilot study.

J Clin Oncol. 2003 Jan 1;21(1):46-53.

55

Kelly H, Kimmick G, Dees EC, Collichio F, Gatti L, Sawyer L, Ivanova A, Dressler L, Graham ML, Carey LA.

Response and cardiac toxicity of trastuzumab given in conjunction with weekly paclitaxel after doxorubicin/cyclophosphamide.

Clin Breast Cancer. 2006 Aug;7(3):237-43.

56

Gori S, Colozza M, Mosconi AM, Franceschi E, Basurto C, Cherubini R, Sidoni A, Rulli A, Bisacci C, De Angelis V, Crino L, Tonato M.

Phase II study of weekly paclitaxel and trastuzumab in anthracycline- and taxane-pretreated patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer.

Br J Cancer. 2004 Jan 12;90(1):36-40.

57

Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CE Jr, Ewer M, Keefe D, Shannon RP, Swain SM, Brown A, Fehrenbacher L, Vogel VG, Seay TE, Rastogi P, Mamounas EP, Wolmark N, Bryant J.

Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer:

NSABP B-31.

J Clin Oncol. 2005 Nov 1;23(31):7811-9.

58

Willner J, Jost A, Baier K, Flentje M.

A little to a lot or a lot to a little? An analysis of pneumonitis risk from dose-volume histogram parameters of the lung in patients with lung cancer treated with 3-D conformal radiotherapy.

Strahlenther Onkol. 2003 Aug;179(8):548-56.

59

Giordano SH, Kuo YF, Freeman JL, Buchholz TA, Hortobagyi GN, Goodwin JS.

Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer.

J Natl Cancer Inst. 2005 Mar 16;97(6):419-24.

60

Dale E, Olsen DR.

Specification of the dose to organs at risk in external beam radiotherapy.

Acta Oncol. 1997;36(2):129-35.

61

[No authors listed]

Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.

N Engl J Med. 1995 Nov 30;333(22):1444-55. Erratum in: N Engl J Med 1996

Apr 11;334(15):1003.

62

Schultz-Hector S, Trott KR.

Radiation-induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data?

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 Jan 1;67(1):10-8. Review.

63

Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A, Mabuchi K.

Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997.

Radiat Res. 2003 Oct;160(4):381-407.

64

Carr ZA, Land CE, Kleinerman RA, Weinstock RW, Stovall M, Griem ML, Mabuchi K.

Coronary heart disease after radiotherapy for peptic ulcer disease.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 Mar 1;61(3):842-50.

65

Stewart JR, Fajardo LF, Gillette SM, Constine LS.

Radiation injury to the heart.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995 Mar 30;31(5):1205-11. Review.

66

Janjan NA, Gillin MT, Prows J, Arnold S, Haasler G, Thorsen MK, Jennings R, Wilson JF.

Dose to the cardiac vascular and conduction systems in primary breast irradiation.

Med Dosim. 1989;14(2):81-7. Erratum in: Med Dosim 1989 Dec;14(4):305.

67

Gyenes G, Gagliardi G, Lax I, Fornander T, Rutqvist LE.
Evaluation of irradiated heart volumes in stage I breast cancer patients treated with postoperative adjuvant radiotherapy.
J Clin Oncol. 1997 Apr;15(4):1348-53.

68

Das IJ, Cheng EC, Freedman G, Fowble B.
Lung and heart dose volume analyses with CT simulator in radiation treatment of breast cancer
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998 Aug 1;42(1):11-9.

69

Hurkmans CW, Borger JH, Bos LJ, van der Horst A, Pieters BR, Lebesque JV, Mijnheer BJ.
Cardiac and lung complication probabilities after breast cancer irradiation.
Radiother Oncol. 2000 May;55(2):145-51.

70

Muren LP, Maurstad G, Hafslund R, Anker G, Dahl O.
Cardiac and pulmonary doses and complication probabilities in standard and conformal tangential irradiation in conservative management of breast cancer.
Radiother Oncol. 2002 Feb;62(2):173-83.

71

Roychoudhuri R, Robinson D, Putcha V, Cuzick J, Darby S, Moller H.
Increased cardiovascular mortality more than fifteen years after radiotherapy for breast cancer: a population-based study.
BMC Cancer. 2007 Jan 15;7:9.

72

Borger JH, Hooning MJ, Boersma LJ, Snijders-Keilholz A, Aleman BM, Lintzen E, van Brussel S, van der Toorn PP, Alwhouhayb M, van Leeuwen FE.
Cardiotoxic Effects of Tangential Breast Irradiation in Early Breast Cancer Patients: The Role of Irradiated Heart Volume.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 Jun 30; [Epub ahead of print]

73

Patt DA, Goodwin JS, Kuo YF, Freeman JL, Zhang DD, Buchholz TA, Hortobagyi GN, Giordano SH.
Cardiac morbidity of adjuvant radiotherapy for breast cancer.
J Clin Oncol. 2005 Oct 20;23(30):7475-82. Epub 2005 Sep 12.

74

Vallis KA, Pintilie M, Chong N, Holowaty E, Douglas PS, Kirkbride P, Wielgosz A.
Assessment of coronary heart disease morbidity and mortality after radiation therapy for early breast cancer.
J Clin Oncol. 2002 Feb 15;20(4):1036-42.

75

Skoczylas JZ, Bentzen SM, Overgaard M, Overgaard J.
Time course of radiological lung density changes after postmastectomy radiotherapy.
Acta Oncol. 2000;39(2):181-7.

76

Ooi GC, Kwong DL, Chan KN, Ngan H, Lock DT, Lam WK, Chan FL, Au G, Tsang KW.
Serial HRCT lung changes after 3-field radiation treatment of breast cancer.
Clin Radiol. 2000 Nov;55(11):817-24.

77

Sigmund G, Slanina J, Hinkelbein W.
Diagnosis of radiation-pneumonitis.
Recent Results Cancer Res. 1993;130:123-31. Review. No abstract available.

78

Bell J, McGivern D, Bullimore J, Hill J, Davies ER, Goddard P.
Diagnostic imaging of post-irradiation changes in the chest.
Clin Radiol. 1988 Mar;39(2):109-19.

79

Svane G, Rotstein S, Lax I.
Influence of radiation therapy on lung tissue in breast cancer patients. CT-assessed density changes 4 years after completion of radiotherapy.
Acta Oncol. 1995;34(6):845-9.

80

Libshitz HI, DuBrow RA, Loyer EM, Charnsangavej C.
Radiation change in normal organs: an overview of body imaging.
Eur Radiol. 1996;6(6):786-95. Review.

81

Lind PA, Wennberg B, Gagliardi G, Fornander T.
Pulmonary complications following different radiotherapy techniques for breast cancer, and the association to irradiated lung volume and dose.
Breast Cancer Res Treat. 2001 Aug;68(3):199-210.

82

Rancati T, Wennberg B, Lind P, Svane G, Gagliardi G.
Early clinical and radiological pulmonary complications following breast cancer radiation therapy: NTCP fit with four different models.
Radiother Oncol. 2007 Mar;82(3):308-16. Epub 2007 Jan 16.

83

Lind PA, Rosfors S, Wennberg B, Glas U, Bevegard S, Fornander T.
Pulmonary function following adjuvant chemotherapy and radiotherapy for breast cancer and the issue of three-dimensional treatment planning.
Radiother Oncol. 1998 Dec;49(3):245-54.

84

Jansson T, Lindman H, Nygard K, Dahlgren CV, Montelius A, Oberg-Kreuger C, Asplund S, Bergh J.

Radiotherapy of breast cancer after breast-conserving surgery: an improved technique using mixed electron-photon beams with a multileaf collimator.

Radiother Oncol. 1998 Jan;46(1):83-9.

85

Susskind H, Acevedo JC, Iwai J, Rasmussen DL, Heydinger DK, Pate HR, Harold WH, Brill AB.

Heterogeneous ventilation and perfusion: a sensitive indicator of lung impairment in nonsmoking coal miners.

Eur Respir J. 1988 Mar;1(3):232-41.

86

Gopal R, Tucker SL, Komaki R, Liao Z, Forster KM, Stevens C, Kelly JF, Starkschall G.

The relationship between local dose and loss of function for irradiated lung.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003 May 1;56(1):106-13.

87

Rothwell RI, Kelly SA, Joslin CA.

Radiation pneumonitis in patients treated for breast cancer.

Radiother Oncol. 1985 Aug;4(1):9-14.

88

Graham MV, Purdy JA, Emami B, Matthews JW, Harms WB.

Preliminary results of a prospective trial using three dimensional radiotherapy for lung cancer.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995 Dec 1;33(5):993-1000.

89

Tsujino K, Hirota S, Endo M, Obayashi K, Kotani Y, Satouchi M, Kado T, Takada Y.

Predictive value of dose-volume histogram parameters for predicting radiation pneumonitis after concurrent chemoradiation for lung cancer.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003 Jan 1;55(1):110-5.

90

Lind PA, Marks LB, Jamieson TA, Carter DL, Vredenburgh JJ, Folz RJ, Prosnitz LR.

Predictors for pneumonitis during locoregional radiotherapy in high-risk patients with breast carcinoma treated with high-dose chemotherapy and stem-cell rescue.

Cancer. 2002 Jun 1;94(11):2821-9. Review.

91

Lind PA, Gagliardi G, Wennberg B, Fornander T.

A descriptive study of pulmonary complications after postoperative radiation therapy in node-positive stage II breast cancer.

Acta Oncol. 1997;36(5):509-15.

92

Marks LB, Halperin EC, Prosnitz LR, Ross M, Vredenburg JJ, Rosner GL, Peters W. Post-mastectomy radiotherapy following adjuvant chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for breast cancer patients with greater than or equal to 10 positive axillary lymph nodes. Cancer and Leukemia Group B. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1992;23(5):1021-6.

93

Bentzen SM, Skoczylas JZ, Overgaard M, Overgaard J. Radiotherapy-related lung fibrosis enhanced by tamoxifen. J Natl Cancer Inst. 1996 Jul 3;88(13):918-22.

94

Bjermer L, Franzen L, Littbrand B, Nilsson K, Angstrom T, Henriksson R. Effects of smoking and irradiated volume on inflammatory response in the lung of irradiated breast cancer patients evaluated with bronchoalveolar lavage. Cancer Res. 1990 Apr 1;50(7):2027-30.

95

Theuws JC, Kwa SL, Wagenaar AC, Boersma LJ, Damen EM, Muller SH, Baas P, Lebesque JV. Dose-effect relations for early local pulmonary injury after irradiation for malignant lymphoma and breast cancer. Radiother Oncol. 1998 Jul;48(1):33-43.

96

Wennberg B, Gagliardi G, Sundbom L, Svane G, Lind P. Early response of lung in breast cancer irradiation: radiologic density changes measured by CT and symptomatic radiation pneumonitis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002 Apr 1;52(5):1196-206.

97

Fowble B, Hanlon A, Freedman G, Nicolaou N, Hoffman J, Sigurdson E, Boraas M, Torosian M, Goldstein L. Internal mammary node irradiation neither decreases distant metastases nor improves survival in stage I and II breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000 Jul 1;47(4):883-94.

98

Sauer R. Adjuvant radiotherapy after breast conserving surgery for breast cancer. Pro. Eur J Cancer. 2000 Jun;36(9):1073-8. Review. No abstract available.

99

Sautter-Bihl ML, Hultenschmidt B, Melcher U, Ulmer HU. Radiotherapy of internal mammary lymph nodes in breast cancer. Principle considerations on the basis of dosimetric data. Strahlenther Onkol. 2002 Jan;178(1):18-24.

8. Abkürzungen

ASCO - American Society of Clinical Oncology

AWMF - Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

BET – Brusterhaltende Therapie

CTV – Clinical Target Volume

CT – Computer Tomographie

DCIS – Ductales Carzinoma In Situ

Dlco – Kohlen Monoxid Diffusionskoeffizient

DVH – Dosis Volumen Histogramm

EBCTCG – Early Breast Cancer Triallist's Collaborative Group

EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer

HI – Homogenitätsindex

HRCT – High Resolution Computertomographie

IMN – Internal Mammary Nodes

ICRU – International Commission on Radiation Units

IMRT – Intensitäts Modulierte Radiotherapie

LSS – Life span Study

LK – Lymphknoten

MLD – Mean Lung Dose

MTA – Medizinisch Technische(r) AssistentIn

NSABP – National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project

NTCP – Normal Tissue Complication Probability

OAR – Organs at Risk

PTV – Planning Target Volume

PIV – Planning Irradiated Volume

RKI – Robert Koch Institut

RP – Radiation Pneumonitis

SD – Standard Deviation

SL – Summenlunge

TA – Targetabdeckung

TD – Targetabdeckung

Danksagung

Herrn Universitätsprofessor Dr. med. W. Budach danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. Pape, Oberärztin in der Strahlenklinik der Universität Düsseldorf, für die fachliche Beratung, für die vielen hilfreichen Ratschläge und die Betreuung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Weiterhin danke ich alle Kollegen, insbesondere Dr. Klaus Muskalla, die mich tatkräftig unterstützt haben.

Lebenslauf

Persönliche Daten	Usha Kiran Kretschmar, geboren Maganti Geb.: 12.12.1970 in Vijayawada, Indien
Klinische Tätigkeit	<p>seit 16.10.2003: Assistenzärztin Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universität Düsseldorf</p> <p>15.4.2002-15.10.2003 Ärztin im Praktikum Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universität Düsseldorf</p>
Zusatzqualifikation	11/2000-10/2001 Seminar für Gesundheitsmanagement, Mibeg Institut, Köln
Studium	<p>1990-1997 Charite, Berlin</p> <p>1996-1997 Praktisches Jahr Innere Medizin, Chirurgie, Pädiatrie, Gynäkologie. Rudolf-Virchow-Krankenhaus, Berlin</p>
Schule	<p>1976-1986 Primary School in Vijayawada</p> <p>1986-1988 Secondary High School in Vijayawada</p> <p>1989-1990 Studienvorbereitende Sprachschule in Glauchau, Sachsen</p>
Sprachen	<p>Telugu (Muttersprache) Englisch, Deutsch und Hindi fließend in Wort und Schrift</p>

3D-konformale Bestrahlung der Brust - Evaluation der Dosis- und Volumenverteilung

Usha Kiran Kretschmar

Ziel: Ziel dieser Arbeit war eine Qualitative Analyse der Bestrahlungs-Pläne bei Patientinnen in der adjuvanten Situation nach Mammakarzinom um auf diese Weise einerseits eine interne Übersicht über die Qualität der Bestrahlungsplanung zu bekommen und zum anderen einen internationalen Vergleich anzustellen. Die Analyse orientiert sich an den international anerkannten Richtlinien des ICRU 50 – Reportes, welche die möglichst komplette Abdeckung des Zielvolumens, die Homogenität der Dosisverteilung innerhalb des Zielgebietes und die maximale Schonung der Risikoorgane zum Gegenstand hat.

Patienten und Methoden: Die Behandlungspläne von 72 Patientinnen, die im Zeitraum vom 01.01.04 -31.06.04 in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, zur adjuvanten Bestrahlung vorgestellt worden sind, werden ausgewertet. Patientinnen, die brusterhaltend operiert worden sind 81,6% (n=58), wurden über eine Mammatangente bestrahlt, die verbleibenden 14 Patientinnen (19,7%) erhielten nach einer Ablation eine Thoraxwandtangente. Die Planung erfolgte. isozentrisch über zwei bilaterale tangentielle Felder. Hinzu kam bei entsprechender Indikation eine Dosisaufsättigung im Tumorbett und eine supraklavikuläre Bestrahlung. Ausgewertet wurden die **Zielvolumenerfassung über verschiedene Parameter und die Risikoorganbelastung.**

Ergebnisse: Sowohl bei der Mammatangente als auch bei der Thoraxwandtangente ergab die Auswertung eine ICRU Konforme Targetabdeckung von 0,94 und einen Homogenitätsindex von 0,88 bzw. 0,89. Die Meandosis betrug ca. 48,7Gy. Im Gesamtkollektiv liegt die mittlere Belastung am Herzen bei etwa 2,5Gy (Range 0,6-5,6). Die Belastung am Herzen war bei der linksseitigen Bestrahlung etwa doppelt so groß als auf der kontralateralen Seite. Die 50%Isodose umfasst links ca.2.0% des Gesamtvolumens und auf der rechten Seite verläuft die 50%Isodose am Herzen vorbei. Für das Gesamtkollektiv beträgt die MLD bei uns 3,6 Gy (Range 2,6-11,3). Die 40%Isodese umfasst ein Volumen von unter 7% des Gesamtvolumens der Lunge.

Zusammenfassung: Die 3D konformale Bestrahlung der Brust/Thoraxwand bei Mammakarzinom stellt für die meisten Patientinnen eine optimale Technik mit einer sehr guten Zielvolumenabdeckung und einer insgesamt sehr geringen Risikoorganbelastung dar. Durch den Verzicht der Mammaria-interna-Bestrahlung deren Wirksamkeit in der Literatur kontrovers diskutiert wird, konnte die Risikoorganbelastung insbesondere die kardiale, erheblich gesenkt werden. Zur Zeit dieser Auswertung wurden die Dosisaufsättigung und die supraklavikulären Felder am konventionellen Simulator eingestellt was zur Folge hatte dass die zusätzliche Dosisbelastung insbesondere für Lunge nicht quantifiziert werden konnte. Das heißt die Gesamtbelastung der Lunge dürfte in unserem Patientenkollektiv etwas höher sein. Ein internationaler Vergleich dieser Ergebnisse stellte sich auf Grund der nicht näher erläuterten Methodik als sehr schwierig heraus, wobei sowohl die Zielvolumenabdeckung und die Risikoorganbelastung in unserem Patientenkollektiv etwas günstiger anzusehen sind.