

Aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Christian Rube

**Analyse der Dosisverteilung in der ipsilateralen Axilla bei
zwei intensitätsmodulierten Bestrahlungsmethoden der
Brust: Sequenzieller Boost versus simultan integrierter Boost**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2019

vorgelegt von:

Farid Mohammad,

geboren am

01.01.1984 in

Kabul

Tag der Promotion: 12.02.2020

Dekan: Prof. Dr. M. D. Menger

Berichterstatte: Prof. Dr. Chr. Rube

Prof. Dr. J. Engel

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis.....	II
Tabellenverzeichnis.....	III
Abbildungsverzeichnis	IV
1 Zusammenfassung	1
1.1 Zusammenfassung	1
1.2 Summary	3
2 Einleitung.....	5
2.1 Das Mammakarzinom.....	5
2.1.1 Epidemiologie	5
2.1.2 Screening und Diagnose	7
2.1.3 Klassifikation und Staging	8
2.1.4 Prognostische und prädiktive Faktoren	9
2.1.5 Therapie	10
2.1.5.1 Allgemeine Prinzipien	10
2.1.5.2 Therapie des Mammakarzinom im Stadium I und IIA	11
2.2 Strahlentherapie.....	12
2.2.1 Grundlagen der Strahlentherapie.....	12
2.2.2 Meilensteinen in der Strahlentherapie	13
2.2.3 Arbeitsablauf in der Therapieplanung.....	14
2.2.4 Planungstechniken bei Mammakarzinom.....	17
2.2.5 Der Boost.....	19
2.3 Ziel der Analyse.....	20
3 Material und Methodik.....	23
3.1 Datenerhebung und Patientenkollektiv.....	23
3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	23
3.2 Aufbau der Studie	24
3.3 Bestrahlungsplanung	24
3.3.1 Patientenlagerung.....	24
3.3.2 Konturierung	25
3.3.3 Bestrahlungsdosis.....	25
3.3.4 Bestrahlungstechnik mit IMRT: integrierter vs. sequenzielle Boost.....	26
3.5 Datenauswertung und Statistik.....	27

3.5.1 Relevante Daten	27
3.5.2 Statistische Methoden	27
4 Ergebnisse	28
4.1 Patientencharakteristiken.....	28
4.2 Ermittelte Werte für die relevante Volumina.....	29
4.3 Dosisverteilung.....	30
4.3.1 Strahendosis in der ipsilateralen Axilla	30
4.3.2 Dosisbelastung im Bereich der Risikoorgane.	33
5 Diskussion	36
5.1 Vergleich mit ähnlichen Publikationen.....	36
5.1.1 Axillären Levels I und II	36
5.1.2 Risikoorganen (ipsilaterale Lunge, Herz).....	39
5.2 Klinische Implikationen	41
5.2.1 Axillären Levels I und II	41
5.2.2 Strahlenbelastung im Bereich der Risikoorganen.....	44
5.3 Limitationen der Analyse	44
5.4 Schlussfolgerung und Perspektive	46
6 Literaturverzeichnis	47
7 Danksagung.....	53
8 Lebenslauf	54

Abkürzungsverzeichnis

Boost	Bezeichnung für eine kleinvolumige Dosisaufsättigung
CTV	Clinical Target Volume
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
EORTC	European Organisation for Research and Treatment Development of Cancer
ESTRO	European Society for Radiotherapy & Oncology
Gy	Gray
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
i.e.	id est
IMRT	intensitätsmodulierte Radiotherapie
LINAC	linear accelerator – Linearbeschleuniger
NST	No Special Type
PTV	Planning Target Volume
RKI	Robert Koch-Institut
ROI	Region of interest
RTOG	Radiotherapy Oncology Group
SIB	Simultan integrierter Boost
TNM	T = Tumor, N = Node, M = Metastasis
UICC	Union International Contre le Cancer
z. B.	zum Beispiel

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition der axillären Level I, II und III	17
Tabelle 2: Patientencharakteristika	28
Tabelle 3: Mittelwerte der Volumina des Patientenkollektivs	29
Tabelle 4: Die Mittelwerte der Gesamtdosis pro axillären Level	32
Tabelle 5: Die Mittelwerte des V90 % pro axillären Level	32
Tabelle 6: Mittelwerte für Strahlenbelastung der Risikoorgane	35
Tabelle 7: Übersicht Publikationen über die incidentelle Bestrahlung der Axilla	37
Tabelle 8: Übersicht Publikationen Dosiswerte der Risikoorgane	40

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersstandardisierte Neuerkrankungen <i>Quelle: „Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016“, Robert Koch-Institut</i>	5
Abbildung 2: Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Altersgruppe in Deutschland <i>Quelle: „Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016“, Robert Koch-Institut</i>	7
Abbildung 3: 3-D Darstellung des Level I, II und III der Axilla <i>Quelle: Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, UKS, Homburg</i>	16
Abbildung 4: <i>Ausrichtung der Bestrahlungsfelder bei einer IMRT-SIB der Brust</i> <i>Quelle: Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, UKS, Homburg</i>	26
Abbildung 5: Dmean für Level I	30
Abbildung 6: Dmean für Level II	31
Abbildung 7: Dmean für Level III	31
Abbildung 8: Dmean des Herzens	33
Abbildung 9: Dmean der ipsilateralen Lunge	34
Abbildung 10: V20 der ipsilateralen Lunge	34

1 Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung – Deutsch

Ziel der Studie: Verschiedene Bestrahlungstechniken können für die Bestrahlung des Tumorbettes nach brusterhaltender Therapie bei Brustkrebs verwendet werden. Während der Brustbestrahlung erhält die ipsilaterale Axilla unvermeidlich eine gewisse Bestrahlungsdosis. Diese unbeabsichtigte Bestrahlung der axillären Lymphknoten könnte therapeutische Effekte haben. Ziel dieser Analyse war es, die Dosisverteilung im Bereich der axillären Lymphabflusswege bei zwei modernen Boost-Techniken nach einer intensitätsmodulierten Bestrahlung (IMRT) der Brust zu quantifizieren und anschließend zu vergleichen. Die Boost-Bestrahlung erfolgte entweder als simultan integrierter Boost (SIB) oder als sequenzieller Boost (SEQ). Ergänzend erfolgte eine Analyse der Dosisbelastung im Bereich der ipsilateralen Lunge und des Herzens.

Material und Methoden: Es erfolgte eine monozentrische Analyse zweier Bestrahlungspläne mit jeweils unterschiedlicher Boost-Technik für Patientinnen mit Brustkrebs. 30 Patientinnen mit einem linksseitigen Mammakarzinom wurden retrospektiv ausgewählt. Für jeden Kasus lag der bereits klinisch verwendete Bestrahlungsplan der Brustregion mittels IMRT und mit einem simultan integrierten Boost vor. Für diese Analyse wurde ein zweiter Bestrahlungsplan mit einer IMRT der Brust und sequenziellem 3-Felder Boost erstellt. Die Brustdrüse wurde bei beiden Methoden mit einer Gesamtdosis von 50,4 Gy bestrahlt. Das Tumorbett erhielt bei der SIB-Methode 59,92 Gy und bei der SEQ-Methode 59,4 Gy. Die Dosisbelastung im Bereich der axillären Level I, II und III sowie der ipsilateralen Lunge und des Herzens wurden ermittelt. Die zwei unterschiedlichen Bestrahlungsmethoden wurden miteinander verglichen und statistisch mithilfe eines t-Test oder Wilcoxon-Test ausgewertet.

Ergebnisse: Das Level I der Axilla erhielt bei der SIB-Methode im Mittel 38 Gy und bei der SEQ-Methode 39,78 Gy. Diese Differenz war statistisch signifikant. Die Dosis im Level II und Level III lag bei beiden Methoden bei 18 Gy bzw. 11 Gy. Hier ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Methoden. 44 % des Volumens des Level I erhielt 45 Gy bei der SIB-Methode. Bei der SEQ-Methode waren es 48 %. Die untersuchten Variablen für die Dosisbelastung auf das Herz und die ipsilaterale Lunge waren bei der SIB-Methode durchschnittlich niedriger. Diese Differenzen waren für alle Variablen (Dmean Lunge, V20 Lunge, Dmean Herz) statistisch signifikant.

Schlussfolgerung: Die berechneten Dosen im Bereich der axillären Level I, II und III lagen bei beiden Bestrahlungsmethoden unterhalb der üblicherweise therapeutisch verwendeten Bestrahlungsdosen. Trotzdem erhielt etwa die Hälfte des Level I eine Dosis von 45 Gy, welche theoretisch eine therapeutische Auswirkung haben könnte. Die Risikoorgane, i. e. Herz und ipsilaterale Lunge, erhielten bei der Bestrahlung mittels simultan integriertem Boost geringere Bestrahlungsdosen.

1.2 Summary

Introduction: Different radiation techniques can be applied in the treatment of the tumor bed after breast conserving therapy for breast cancer. During radiotherapy of the breast the ipsilateral axilla inevitably receives an amount of radiation. This incidental irradiation of the axillary lymph nodes could harbor a therapeutic effect. The goal of this analysis was to quantify and compare the axillary dose distributions between two modern boost techniques to the tumor bed following an intensity-modulated radiotherapy (IMRT) of the breast. The studied techniques consisted of a simultaneous integrated boost (SIB) and a sequential boost (SEQ). Additionally, the dose distribution in the ipsilateral lung and the heart were analyzed for both methods.

Materials and Methods: A single institutional analysis of two radiation treatment plans with a different boost technique was carried out for patients with breast cancer. 30 patients with a left-sided tumor were retrospectively selected. The truly clinically applied radiation treatment plan for each patient, consisting of an intensity-modulated radiotherapy of the breast and a simultaneously integrated boost to the tumor bed, was already available. A second treatment plan consisting of an IMRT of the breast and a 3-field sequential boost to the tumor bed was generated solely for use in this analysis. In both treatment plans the breast was irradiated with a total dose of 50,4 Gy. The tumor bed received a total dose of 59,92 Gy with the SIB technique and 59,4 Gy with the SEQ technique. The dose distribution in the axillary levels I, II and III as well as for the heart and the ipsilateral lung were determined for both radiation techniques. The radiation doses were then compared and their differences statistically analyzed with a paired t-test and a Wilcoxon signed-rank test.

Results: Level I of the axilla received an average mean dose of 38 Gy with the SIB technique and 39,78 Gy with the SEQ technique. This dose difference was statistically significant. Level II and Level III received an average mean dose of 18 Gy, respectively 11 Gy. There was no statistically significant difference between the two radiation techniques. 44 % of the volume of Level I received 45 Gy with the SIB technique. With the SEQ technique this was 48 %. The evaluated doses for the heart and ipsilateral lung were lower with the SIB technique. These dose differences were statistically significant for all variables (Dmean Lung, V20 Lung, Dmean Heart)

Conclusion: The calculated radiation doses for Level I, II and III of the axilla with both of the analyzed techniques were lower than the commonly used therapeutic radiation doses. Nonetheless approximately half of Level I of the axilla received 45 Gy, which theoretically could have a therapeutic impact. The organs at risk, i.e. Heart and ipsilateral Lung received lower radiation doses with the SIB technique.

2 Einleitung

2.1 Das Mammakarzinom

2.1.1 Epidemiologie

Brustkrebs ist eine lebensbedrohliche Erkrankung mit weitreichenden Auswirkungen auf die Erkrankten und deren Umfeld. Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung bei Frauen in der Bundesrepublik Deutschland. Im Jahr 2013 gab es in Deutschland nach Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI), 71 640 neu erkrankte Frauen mit Tumoren der Brustdrüse. Auch Männer können ein Mammakarzinom entwickeln, jedoch mit einer deutlich niedrigeren Inzidenz. Im Jahr 2013 wurde bei 682 Männern die Erstdiagnose eines Malignoms der Brustdrüse gestellt.

Seit 1970 haben sich die Erkrankungsfälle in Deutschland in absoluten Zahlen fast verdoppelt. Für das Jahr 2020 werden 77600 Neuerkrankungen in Deutschland prognostiziert. Zwischen 2005 und 2009 zeigte sich parallel zur Einführung der Mammografie-Screening-Programme ein Anstieg der Neuerkrankungen. In den letzten Jahren ist jedoch eine leichter Rückgang der altersstandardisierten Neuerkrankungsraten zu verzeichnen. Bemerkenswert ist die höhere Brustkrebsinzidenz in wirtschaftlich stärker entwickelten Regionen (*Abbildung 1*).

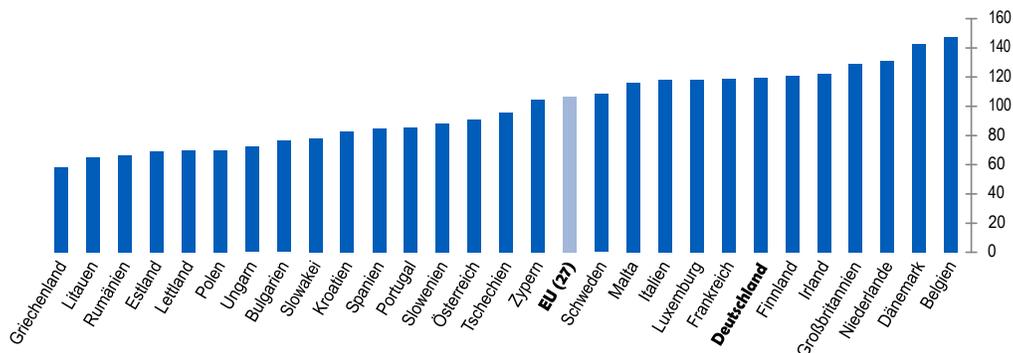


Abbildung 1 Altersstandardisierte Neuerkrankungen je 100.000 Frauen in den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union, Brustkrebs. Aus „Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016“, Robert Koch-Institut

Die Mortalität allerdings zeigt sich innerhalb der letzten Jahrzehnte rückläufig. Laut dem Bericht des RKI verstarben 2013 17.853 Frauen an Brustkrebs. Das relative 10-Jahres-Überleben betrug 82 % für Frauen und 65 % für Männer. Die bösartige Neubildung der Brustdrüse war 2015 die fünfthäufigste aller Todesursachen und die häufigste krebsbezogene Todesursache bei der Frau (1).

Neben Fortschritten in der Therapie haben wahrscheinlich Screening-Programme zu der Senkung der Sterberaten beigetragen (2). Die Vorsorgeuntersuchungen dienen der Früherkennung der Brustkrebserkrankung und haben langfristig eine Senkung der Mortalität als Ziel. Das Screening soll eine Reduktion der Inzidenz von fortgeschrittenen Tumorstadien bewirken (3). Der Bericht des RKI bestätigt eine Senkung der Zahl an fortgeschrittenen Tumorstadien bei der Altersgruppe von 50 bis 69 Jahren (Screeningpopulation) seit der Einführung von Vorsorgeuntersuchungen in Deutschland von 2005 bis 2009. Ein Einfluss des Screenings auf die Mortalität ist allerdings erst in den nächsten Jahren zu erwarten (2). Broeders et al. haben anhand einer ausführlichen Literaturrecherche eine Senkung der brustkrebsspezifischen Mortalität nach Einführung von Mammografie-Screening-Programmen in Europa von etwa einem Drittel berechnet (4).

Das mittlere Erkrankungsalter betrug laut Bericht des RKI bei Frauen 64,3 Jahre und bei Männern 69,9 Jahre. Die Inzidenz des Mammakarzinoms stieg mit dem Alter. Die Sterblichkeit von Frauen mit Brustkrebs unterschied sich je nach Altersgruppe. So ist seit 1999 eine Senkung der Mortalität bei der Gruppe der unter 70-Jährigen zu bemerken. Bei den über 70-jährigen Erkrankten zeigte sich hingegen im gleichen Zeitraum keine Veränderung (*Abbildung 2*).

- Einleitung -

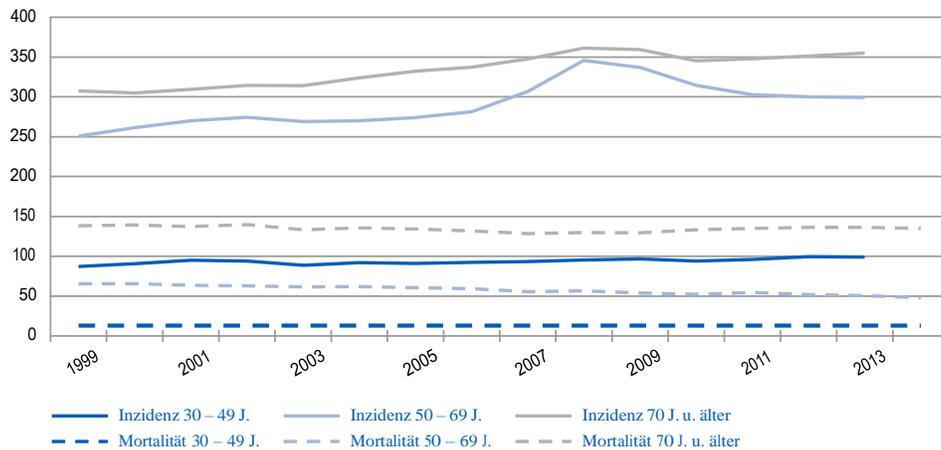


Abbildung 2 Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Altersgruppe in Deutschland. Aus „Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016“, Robert Koch-Institut

Das Mammakarzinom prägt unsere Gesellschaft und das Gesundheitssystem. Für die Diagnostik und Behandlung von Brustkrebs werden enorme Ressourcen eingesetzt. Die Patientenpopulation mit Brustkrebs macht sich im Klinikalltag deutlich bemerkbar. Im Jahr 2015 wurden 132 047 Patientinnen aufgrund eines Mammakarzinoms vollstationär behandelt (5). Das entspricht etwa 19,6 % aller stationären Krebsbehandlungen bei Frauen. Aufgrund der Häufigkeit von Brustkrebs und des durchschnittlichen Alters bei Erstdiagnose sind die Fälle von Arbeitsunfähigkeit (43 663 Fälle im Jahr 2013) unter den Patientinnen, die an Brustkrebs leiden, am höchsten. Neben den direkt entstandenen Kosten durch Diagnostik und Therapie können weitere Kosten im Zusammenhang mit der Erkrankung entstehen. So werden Patienten mit Brustkrebs und ihre Angehörigen neben den körperlichen Folgen der Erkrankung und ihrer Therapie mit psychischen, spirituellen und sozialen Problemen konfrontiert (6, 7).

2.1.2 Screening und Diagnose

Die Diagnosestellung erfolgt fachübergreifend. Suspekte Raumforderungen können erstmalig im Rahmen der Brustkrebsvorsorge oder durch Selbstuntersuchung auffallen. Das gesetzliche Früherkennungsprogramm bietet Frauen ab dem Alter von 30 Jahren eine jährliche klinische Untersuchung der Brust und der Achselhöhle an. Zusätzlich können Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren alle zwei Jahre eine Mammografie-

Untersuchung durchführen lassen. Diese Untersuchungen dienen der Früherkennung von Brustkrebs (8). Etwa 45 % der Neuerkrankungen erfolgen in der Altersgruppe 50 bis 69 Jahre (2).

Zur weiteren Einordnung der suspekten Raumforderung erfolgen klinische und bildgebende Untersuchungen. Als erste Bildgebung dient die Sonografie der Brust- und Lymphdrüsen. Zur weiteren Abklärung erfolgt in der Regel eine Mammografie. Ergänzend kann eine Magnetresonanztomografie durchgeführt werden. Die bildgebenden Befunde werden auf eine standardisierte Weise durch erfahrene Radiologen in unterschiedliche Kategorien eingestuft. Hierfür wird das US-amerikanische Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) angewendet (9).

Bei klinischem und oder bildgebendem Verdacht wird in der Regel eine Gewebprobe entnommen. Die histologische Beurteilung ist ausschlaggebend für die Sicherung der Diagnose. Sowohl das Biopsat als auch das nachfolgende Operationspräparat werden von den Pathologen untersucht. Multiple mikroskopische und makroskopische Eigenschaften des Tumors werden in dem histopathologischen Gutachten beschrieben. Letztendlich werden die Tumorcharakteristika nach Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in unterschiedliche Typen klassifiziert (10).

2.1.3 Klassifikation und Staging

Die häufigsten invasiven Malignome der Brust entstehen in den Milchgängen der Brustdrüse, die sogenannten invasiv duktales Karzinome oder auch nach aktueller Nomenklatur „kein spezieller Typ, NST (No Special Type)“ genannt. Am zweithäufigsten sind die Malignome ausgehend von Drüsenläppchen, der sogenannte invasiv lobuläre Typ. Seltener Subtypen sind unter anderem das tubuläre, muzinöse, medulläre oder kribriiforme Karzinom. Bei den spezielleren Subtypen (muzinös, tubulär etc.) sollte laut aktueller S3-Leitlinie die endgültige Klassifikation des Tumors anhand des Operationspräparates gesichert werden (11). Neben der Tumorausdehnung im Operationspräparat beschreibt der Pathologe weitere Merkmale des Tumors. Es erfolgt ein Grading des Tumors nach Elston und Ellis (12). Hier werden die Tumorzellen anhand morphologischer Merkmale in drei Kategorien eingeteilt (Grad 1 bis Grad 3).

Zusätzlich wird das Protein Ki-67 in den Tumorzellen gemessen. Dieses Antigen gilt als probater Indikator für die Zellproliferation (13). Auch die Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren sowie humane epidermale Wachstumsfaktor 2 (HER2)-Rezeptoren werden in den Tumorzellen quantifiziert.

Das Mammakarzinom wird anschließend analog zu anderen Krebserkrankungen in unterschiedliche Tumorstadien eingeteilt. Diese Einteilung wird „Staging“ genannt und basiert auf klinisch, histologisch und bildgebend erhobenen Parametern. In Deutschland wird häufig die TNM-Klassifikation der „Union internationale contre le cancer“ (UICC) verwendet. Das Akronym TNM steht für den (primären) Tumor, Nodalstatus und Metastasierungstatus.

Das pathologische Staging ergibt sich aus Merkmalen des chirurgisch entfernten Gewebes. Nach der Operation werden im Resektionspräparat unter anderem die Tumorausdehnung und die lokale Ausbreitung in Blutgefäße, Lymphgefäße und Lymphknoten beschrieben. Unentbehrlich für den pathologischen Befund ist die Beschreibung des Abstands des Malignoms zu den Resektionsrändern. Diese Informationen werden in einer pathologischen TNM-Klassifizierung (pTNM) der UICC erfasst (14).

2.1.4 Prognostische und prädiktive Faktoren

Nach erfolgter Sicherung der Diagnose und Bestimmung des Tumorstadiums muss eine Strategie für das weitere therapeutische Procedere erstellt werden.

Therapieentscheidungen werden unter Berücksichtigung des voraussichtlichen Krankheitsverlaufs getroffen. Die Prognose kann durch multiple Faktoren beeinflusst werden. Als wichtige prognostische Faktoren gelten die lokale Tumorausdehnung (TNM-Stadium), der Resektionsstatus (Resektionsrand tumorfrei = R0, Resektionsrand nicht tumorfrei = R1), die histologischen Merkmale des Tumors (z. B. histologischer Typ und Grading) sowie das Alter der Patientin bei der Diagnose. Größere Tumoren bei der Erstdiagnose haben zum Beispiel ein höheres Rückfallrisiko. Neben dem Tumorstadium spielen die biologischen Merkmale des Tumors eine wichtige Rolle. Als aggressiver gelten unter anderem Tumoren mit einer höheren Zellteilungsrate (11, 15).

Auch die prädiktiven Faktoren haben bei der Therapieplanung einen hohen Stellenwert. So kann das Ansprechen auf eine Therapie a priori abgeschätzt werden. Die Expression von Östrogen-, Progesteron- und Her2-Rezeptoren sind wichtige Beispiele für prädiktive Faktoren (11).

Neben morphologischen Eigenschaften des Tumors, wie Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus, Her2-Status und Ki-67, werden zunehmend ergänzende molekulare Eigenschaften (auch intrinsische Merkmale genannt) des Tumors untersucht. Die Tumoren werden anhand ihrer Genexpression häufig in fünf Subtypen kategorisiert: Luminal A, Luminal B, Her2-überexprimierend, basal-like und normal-like. Diese Subtypen sind heterogen und variieren in ihrer Prognose. Dementsprechend unterscheidet sich auch ihre Therapie. Die Klassifikation ist vor allem bei der Wahl der systemischen Therapie und weniger für die Strahlentherapie relevant (16-18).

2.1.5 Therapie

2.1.5.1 Allgemeine Prinzipien

Die Therapie des Mammakarzinoms hat sich im Laufe der letzten Jahre sichtlich weiterentwickelt. In der Regel ist eine multimodale Herangehensweise obligat. Hierbei muss eine Kombination aus Chirurgie, Strahlentherapie und/oder systemischer Therapie angewendet werden (11).

Für die Therapieentscheidung müssen eine Vielfalt an tumor- und patientenbezogenen Variablen sowie die reale Verfügbarkeit von Ressourcen für die Behandlung berücksichtigt werden. Um die medizinische Qualität der Versorgung zu gewährleisten, sind fachbezogene und fachübergreifende Kooperationen entstanden. Ein gutes Beispiel ist die Erschaffung der deutschen S3-Leitlinie für Brustkrebs durch die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (11). Die Leitlinie ist allerdings rechtlich nicht bindend und dient eher als Entscheidungshilfe für Mediziner in spezifischen Situationen.

Zu bemerken ist, dass sich neben Ärzten auch Fachkräfte aus anderen Disziplinen bei der Versorgung von Patientinnen mit Brustkrebs beteiligen, z. B. Pflegekräfte, Physiotherapeuten, Psychologen, Ernährungsberater und Sozialarbeiter mit Schwerpunkt in

der Onkologie. Sie versuchen gemeinsam, das körperliche, psychische und soziale Wohlbefinden der Betroffenen zu verbessern. Diese Fachkräfte organisieren sich zunehmend in multidisziplinären Teams (19). Eine retrospektive Kohortenstudie aus Großbritannien zeigte eine Senkung der Brustkrebsmortalität nach Einführung solcher multidisziplinären Teams (20).

Neben der multidisziplinären Zusammenarbeit ist für die Therapieergebnisse auch die Erfahrung der behandelnden Ärzte von Bedeutung. So zeigte eine Studie aus Schottland ein verbessertes Überleben, wenn ein auf Brustkrebsoperationen spezialisierter Chirurg die Operation ausführte (21).

Heutzutage werden vermehrt individualisierte Therapieempfehlungen im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards ausgesprochen. Die behandelnden Ärzte können sich anhand dieser Empfehlung und unter Berücksichtigung des Patientenwunsches für oder gegen eine bestimmte Therapie entscheiden.

Diese Arbeit wird im Folgenden hauptsächlich einen Einblick in die Radiotherapie bei lokoregional begrenztem Mammakarzinom geben.

2.1.5.2 Therapie des Mammakarzinoms im Stadium I und II

Brustkrebs im Stadium I und II nach der UICC-Klassifizierung entspricht einer lokoregional begrenzten Tumorerkrankung. In diesen Stadien sind eine Resektion des Tumors und die Heilung der Patientin grundsätzlich realisierbar. Die chirurgische Sanierung des Tumorgewebes spielt in der Therapie eine zentrale Rolle. Diese Tumorstadien beinhalten T1- und T2-Tumoren. Diese sind im größten Durchmesser kleiner als fünf Zentimeter. Außerdem können im Stadium IA und IIA keine bis maximal drei regionäre, ipsilaterale Lymphknoten (N0 oder N1) befallen sein.

Die Zielsetzung der Krebstherapien im kurativen Setting ist die Verlängerung der Lebenserwartung. Gleichzeitig wird kontinuierlich nach kurativen Therapiekonzepten mit der geringsten negativen Auswirkung auf die Lebensqualität gesucht. So haben ausgedehnte Operationen, wie die radikale Mastektomie nach Halsted mit Entfernung der gesamten Brustdrüse, umgebender Muskulatur und Lymphdrüsen, im Klinikalltag an

Relevanz verloren. Operationsmethoden mit geringerer Morbidität und besseren kosmetischen Ergebnissen wurden entwickelt (22, 23).

Für die Mammakarzinome in den Stadien I und II kommen prinzipiell ein radikales Verfahren mittels (modifizierter) Mastektomie oder ein konservatives Verfahren mittels brusterhaltender Therapie (BET) mit anschließender Bestrahlung der Restbrust infrage. In mehreren randomisierten klinischen Studien war das Langzeitüberleben in oben genannten Tumorstadien bei einer Mastektomie und BET mit anschließender Bestrahlung äquivalent (24-26). Grundsätzlich sollte immer eine Bestrahlung der Restbrust nach brusterhaltender Operation erfolgen (27). Eine Metaanalyse zeigte eine Senkung des Lokalrezidivrisikos sowie der brustkrebsspezifischen Mortalität, wenn die brusterhaltende Operation durch eine Bestrahlung ergänzt wurde (24-26, 28). Gemäß der S3-Leitlinien für Brustkrebs kann bei bestimmten Patientinnen mit Tumoren im Frühstadium und eingeschränkter Lebenserwartung ausnahmsweise auf die adjuvante Radiatio der Mamma verzichtet werden (11).

Abhängig von Patienten- und Tumorcharakteristiken und unter Berücksichtigung von Risikofaktoren kann eine systemische Therapie im Form einer Chemotherapie, Antikörpertherapie oder antihormonellen Behandlung entweder vor oder nach der Operation durchgeführt werden. Die Indikation zur Radiatio wird generell unabhängig vom Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie gestellt (11).

2.2 Strahlentherapie

2.2.1 Grundlagen der Strahlentherapie

Die Strahlentherapie in der Onkologie hat zum Ziel, maligne Zellen zu vernichten. Die therapeutische Bestrahlung menschlichen Gewebes beruht physikalisch auf einer Energieübertragung, welche chemische Reaktionen auslösen kann, die schließlich zu biologischen Veränderungen führen können. Die Energieübertragung kann mittels elektromagnetischer Strahlung (Photonen) erfolgen. Alternativ können auch Partikel wie Elektronen, Protonen, Kohlenstoffionen oder Neutronen eingesetzt werden. Die übertragene Energie der Strahlung auf das Gewebe mobilisiert Elektronen in der Atomhülle und erzeugt Ionen. Deshalb wird auch die Bezeichnung „ionisierende Strahlung“ verwendet.

Die Ionisation des Gewebes führt zu letalen und subletalen Zellschäden. Im Vordergrund stehen Strahlenschäden im Bereich der Desoxyribonukleinsäure (DNS), Enzyme und Membranbestandteile. Die DNS-Schäden werden entweder direkt durch die Strahlenteilchen oder indirekt durch die Wechselwirkung der Strahlung mit Molekülen in der Umgebung der DNS erzeugt. Zu bemerken ist, dass normale Zellen in der Regel bessere Reparaturmechanismen als maligne Zellen besitzen und sich meistens schneller regenerieren können. Bösartige Zellen haben häufig ihre Fähigkeiten zur Zellreparatur teilweise oder komplett verloren. Die Unterschiede in der Zellregeneration maligner und nicht maligner Zellen werden bei der Durchführung der Strahlentherapie genutzt. Die Bestrahlung wird fraktioniert, also in mehreren Sitzungen mit bestimmten Zeitintervallen verabreicht. So hat das normale Gewebe die Möglichkeit, sich zu regenerieren. Durch die Fraktionierung können summa summarum höhere Strahlendosen verabreicht werden. Das physikalische Maß für die absorbierte Strahlungsenergie durch die bestrahlte Materie wird als Energiedosis bezeichnet und in Gray ausgedrückt. So ist 1 Gray = 1 Joule/Kilogramm. (29)

2.2.2 Meilensteine in der Strahlentherapie

Bereits kurz nach der Entdeckung der Röntgenstrahlung 1895 durch den Physiker Wilhelm Conrad Röntgen an der Universität Würzburg wurden diese zur Therapie eingesetzt. 1903 wurde bereits das erste Buch über Radiotherapie mit dem Titel „*Grundriss der gesamten Radiotherapie für praktische Ärzte*“ von Dr. Leopold Freund von Urban & Schwarzenberg herausgegeben. Anfänglich wurden Röntgenröhren für die Strahlentherapie eingesetzt. Diese Geräte machten die Bestrahlung mit Röntgenstrahlung (elektromagnetische Strahlung) oberflächlich gelegener Zielvolumina möglich. Eine Bestrahlung von tiefer gelegenem Gewebe war aufgrund der Strahlencharakteristika und beschränkter Energieleistung des Gerätes nicht vertretbar. Nach dem Zweiten Weltkrieg wurden Geräte mit einer höheren Energieleistung und damit besserer Eindringtiefe entwickelt. Diese Geräte verwendeten radioaktive Quellen und machten eine vertretbare Therapie von tiefer gelegenem Gewebe mittels Gammastrahlung (elektromagnetische Strahlung aus Kernzerfällen) möglich.

Mit der Erfindung der Linearbeschleuniger (LINAC oder linear accelerator) brach eine neue Ära in der Strahlentherapie an. Mithilfe des Linearbeschleunigers konnten die für

die Bestrahlung benötigten Teilchen, meist Elektronen und Photonen, generiert und mittels elektrischer und magnetischer Felder gelenkt und beschleunigt werden. Dank der höheren Teilchenenergie konnten Strahlenbündel mit höherer Eindringtiefe sowie geringerer Strahlenbelastung auf der Haut erzeugt werden. Ein weiterer Vorteil war die Verkürzung der Behandlungszeiten pro Patient (29).

Die Fortschritte in der Radiodiagnostik und vor allem die Erfindung der Computertomografie erbrachten den Strahlentherapeuten ebenfalls neue Möglichkeiten. Die Zielvolumina konnten nun dreidimensional definiert werden. Wo die Strahlentherapie früher anhand einfacher, zweidimensionaler Bildern und klinisch-anatomischer Orientierungspunkte geplant wurde, können nun anhand hochqualitativer Schnittbilder Tumore genau abgegrenzt und zielgerichtet behandelt werden. Auch die Risikoorgane können nun genau abgegrenzt werden. Ärzte und Physiker sind dank der CT in der Lage, genauere Abschätzungen der Dosisverteilung im Tumor und im umliegenden Gewebe zu berechnen (30).

Durch die Fortschritte in der Radiodiagnostik, Bestrahlungsgerätetechnik und Computerleistung sind neue Bestrahlungsmethoden möglich. Die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) ist seit der Erfindung des Linearbeschleunigers ein weiterer Meilenstein in der Entwicklung der Strahlentherapie. Die IMRT ermöglicht eine präzisere Bestrahlung von konvex-konkaven Zielvolumina durch einen steileren Dosisabfall außerhalb des Zielvolumens, was zu niedrigeren Dosen in Risikoorganen führt (31). Die Anwendung der IMRT hat in den letzten Jahren merkbar zugenommen. Eine Publikation von Frenzel et al. aus dem Jahr 2015 im Deutschen Ärzteblatt konnte nach einer Befragung in 23 Kliniken nachweisen, dass bei 44 % der dort behandelten Patienten eine IMRT erfolgte (32).

2.2.3 Arbeitsablauf in der Therapieplanung

Heutzutage wird als erster Schritt der Bestrahlungsplanung eine Computertomografie (Planungs-CT) der zu behandelnden Körperregion angefertigt. Das Planungs-CT bildet die Basis für die weitere Therapieplanung.

Die Patientenlagerung während der Durchführung des Planungs-CT ist von großer Bedeutung. Die ausgewählte Positionierung muss geometrisch eine bestmögliche Appli-

kation der Strahlung ermöglichen. Bei der Bestrahlung der Brust werden die Arme nach oben gelagert, sodass eine Bestrahlung des Oberarms vermieden werden kann (*Abbildung 3*). Außerdem sollte die Lagerung des Patienten für die Durchführung der Strahlentherapie reproduzierbar sein. Abhängig von der Bestrahlungsmethode, der Größe des Zielvolumens, der applizierten Dosis bei den einzelnen Sitzungen und der bildgebenden Lagerungskontrollen kann sich die Liegezeit pro Bestrahlungssitzung verlängern. Eine für die Patientinnen unbequeme Lagerung kann zu unerwünschten Bewegungen während der Applikation der Bestrahlung führen. Häufig werden Lagerungshilfsmittel zur Stabilisierung eingesetzt. Sobald die bestmögliche Lagerung gefunden ist, erfolgt das Planungs-CT. Anschließend werden Hautmarkierungen am Patienten für eine reproduzierbare Lagerung eingezeichnet. Schließlich wird die Patientenpositionierung fotodokumentiert.

Die Bilder des Planungs-CT werden in ein Bestrahlungsplanungssystem importiert, in das Zielvolumina und die Risikoorgane eingezeichnet (oder konturiert) werden.

Relevant für die Konturierung der Zielvolumina bei der Radiotherapie der Brust ist zum einen das „Clinical Target Volume“ (CTV) und zum anderen das „Planung Target Volume“ (PTV). Das CTV umfasst das makro- und mikroskopisch befallene Gewebe. Bei der Brustbestrahlung handelt sich bei dem CTV um die gesamte Brustdrüse. Das CTV wird anhand der klinikinternen Leitlinien mit einem Sicherheitssaum von 1 bis 1,5 cm expandiert. Dieses generierte Volumen ist das PTV. Die Expansion des CTV dient der Kompensation von Lagerungsunterschieden sowie der Beweglichkeit des Zielgebietes wie z. B. durch die Atmung. Ein weiteres Zielvolumen ist der Boost. Hier wird in Analogie zur Entstehung des PTV zunächst ein klinisches Hochrisikogebiet definiert, und dies wird anschließend mit einem Sicherheitssaum expandiert. Bei der Bestrahlung der Brustdrüse umfasst das Boostvolumen die ehemalige Tumorregion. Das PTV und der Boost sind die zu bestrahlenden Zielvolumina. Die international einheitliche Nomenklatur für relevante Konturen wie das CTV und PTV wurde nach einem Bericht der „International Commission on Radiation Units and Measurements“ (ICRU) eingeführt (33, 34). In Situationen, in denen der Tumor noch makroskopisch in situ verblieben ist, wird zusätzlich ein Gross Tumor Volume (GTV) konturiert. Wenn vorhanden, liegt das GTV innerhalb des CTV. Dieses wird wiederum durch das PTV umfasst ($GTV < CTV < PTV$).

Neben den Vorgaben der ICRU entwickelten nationale und internationale Fachgesellschaften für Radiotherapie eigene Konturierungsempfehlungen für Zielvolumina und bestimmte Risikoorgane. Die US-amerikanische „Radiation Therapy Oncology Group“ (RTOG) konnte mittels einer multizentrischen Studie eine hohe Variabilität in der Konturierung der Zielvolumina und der Risikoorgane bei der Strahlentherapie der Brust nachweisen (35). Zur Vereinheitlichung entwickelte die RTOG Empfehlungen für die Konturierung der Zielvolumina und der Risikoorgane einschließlich der axillären Level. Die Europäische Gesellschaft für Radiotherapie (European Society for Radiotherapy and Oncology oder ESTRO) publizierte ebenfalls eine Konturierungsempfehlung, die sich nach eigenen Angaben eher für die moderne, CT-basierte Planung eignet und hauptsächlich auf dem Verlauf von Gefäßen basiert (36).

In *Tabelle 1* sind die Begrenzungen der axillären Level I, II und III aus beiden Leitlinien aufgeführt. *Abbildung 3* zeigt eine dreidimensionale Darstellung der Konturen der Level I, II und III.

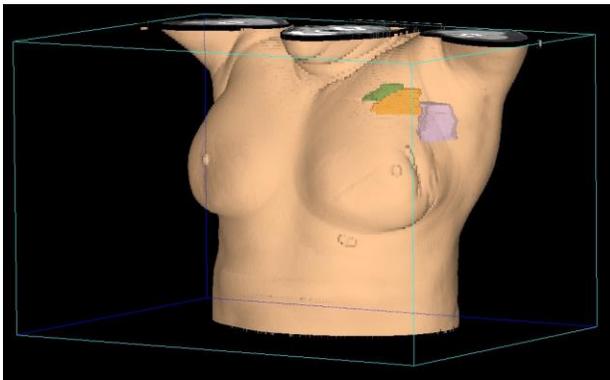


Abbildung 3

3-D Darstellung der Level I, II und III der Axilla im Bestrahlungsplanungssystem. *Lila:* Level I. *Orange:* Level II. *Grün:* Level III

Sobald die Konturierung beendet ist, wird der Kasus dem Medizinphysiker mit genauen Angaben zur erwünschten Dosis in den Zielgebieten und erlaubter Dosisbelastung der umliegenden Risikoorgane übertragen.

Nachdem der Strahlentherapeut und Medizinphysiker einen Konsensus über den optimalen Bestrahlungsplan erreicht haben, erfolgt seitens des Medizinphysikers eine Überprüfung des Bestrahlungsplans am Linearbeschleuniger.

Tabelle 1 Definition der axillären Level I, II und III nach ESTRO- und RTOG-Empfehlungen

		Level I	Level II	Level III
Ventral	ESTRO	<i>Musculi pectorales</i>	<i>M. pectoralis minor</i>	<i>M. pectoralis major</i>
	RTOG	Ebene definiert von anterioren M. pect. major & latis. dorsi	Anteriore Ebene M. pect. minor	Posteriore Ebene M. pect. major
Dorsal	ESTRO	<i>Cranial: A. & V. thoracodorsalis</i> <i>Caudal: imaginäre Linie zwischen M. latissimus dorsi & Musculi intercostales</i>	<i>Bis 5 mm dorsal der V. axillaris oder Rippen und Musculi intercostales</i>	<i>Bis 5 mm dorsal der V. subclavia oder Rippen und Musculi intercostales</i>
	RTOG	Anteriore Ebene M. subscapularis	Rippen & Musculi intercostales	Rippen & Musculi intercostales
Medial	ESTRO	<i>Level II, Interpectoralraum, Thoraxwand</i>	<i>Mediale Seite M. pect. minor</i>	<i>Anschlussstelle V. subclavia an V. jugularis interna</i>
	RTOG	Laterale Seite M. pect. minor	Mediale Seite M. pect. minor	Apertura thoracis superior
Lateral	ESTRO	<i>Cranial: imaginäre Linie M. pect. maj. und M. deltoideus</i> <i>Caudal: imaginäre Linie zwischen M. pect. maj. und M. latissimus dorsi</i>	<i>Laterale Seite M. pect. minor</i>	<i>Mediale Seite M. pect. minor</i>
	RTOG	Mediale Seite M. latissimus dorsi	Laterale Seite M. pect. minor	Mediale Seite M. pect. minor
Cranial	ESTRO	<i>Medial: 5 mm cranial der V. axillaris</i> <i>Lateral: bis max. 1 cm unterhalb des Caput humeri, 5 mm um die V. axillaris</i>	<i>Einschluss A. axillaris (i.e. 5 mm cranial der V. axillaris)</i>	<i>Einschluss A. subclavia (i.e. 5 mm cranial der V. subclavia)</i>
	RTOG	Axilläre Gefäße überqueren laterale Seite M. pect. minor	Axilläre Gefäße überqueren mediale Seite M. pect. minor	Insertio M. pect. minor auf Cricoid
Caudal	ESTRO	<i>Bis zu 4.–5. Rippe und unter Berücksichtigung der sichtbaren Veränderungen nach Sentinel Node Biopsie</i>	<i>Caudale Grenze M. pect. minor. Falls zutreffend cranial Ende Axilladissektionshöhle</i>	<i>5 mm caudal der V. subclavia. Falls zutreffend cranial Ende Axilladissektionshöhle</i>
	RTOG	Insertio M. pect. major auf Rippen	Axilläre Gefäße überqueren laterale Seite M. pect. minor	Axilläre Gefäße überqueren mediale Seite M. pect. minor

2.2.4 Planungstechniken beim Mammakarzinom

Bevor die Patientinnen bestrahlt werden können, muss zunächst ein Bestrahlungsplan berechnet werden; dieser wird gemeinsam durch den Medizinphysiker und den Strah-

lenthérapeuten erstellt. Anhand der Patientengeometrie, der definierten Zielvolumina und der verordneten Dosis kann die optimale Dosisverteilung im Bestrahlungsgebiet berechnet werden. Durch Variationen in Einstrahlrichtung, Form des Bestrahlungsfeldes, Energie und Art der Bestrahlungsteilchen kann die Dosisverteilung im Gewebe angepasst werden.

Die Berechnung der Dosisverteilung im Gewebe erfolgte früher und manchmal auch noch gegenwärtig anhand zweidimensionaler Bilder von einer Fläche, die sogenannte zweidimensionale Radiotherapie (2D-RT). Die 2D-RT bei Brustbestrahlungen wurde anhand von Röntgenbildern und/oder wenigen (ein bis drei) axialen CT-Schnittbildern des Thorax geplant. Die erwünschte Dosis für die gesamte Brust wurde häufig durch zwei tangentielle Felder appliziert und die Dosisverteilung auf einer Fläche zur Darstellung gebracht. Obwohl die erzeugten 2D-Pläne im Vergleich zu moderneren Bestrahlungsplänen eingeschränkte Informationen über die Dosisverteilung im Zielgebiet und in Risikoorganen wiedergaben, war die Methode praktikabel und effektiv.

Später konnte die Dosisverteilung dank der Fortschritte in der Qualität des CT und der Weiterentwicklung des Computers dreidimensional dargestellt werden. Die Körpergeometrie des Patienten, wie zum Beispiel der Umriss der Brust in allen Ebenen, konnte besser erfasst werden, um so eine genauere Dosisverteilung zu ermöglichen. Die Ära der CT-basierten, dreidimensionalen konformalen Radiotherapie (3 dimensional conformal radiotherapy oder 3D-CRT) war angebrochen (37). Die 3D-CRT ermöglichte eine Therapieplanung mit höherer Komplexität zur besseren Abdeckung des Zielgebietes und zur besseren Schonung der Risikoorgane. Es konnten nun sowohl mehr als auch geometrisch komplexere Bestrahlungsfelder eingesetzt werden.

Eine weitere Entwicklung in der Bestrahlungsplanung war die Einführung der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT). Die IMRT ist nur mithilfe von Hochleistungsrechnern und spezieller Software möglich. Neben den Vorteilen der CT-basierten, dreidimensionalen Planung kann bei dieser Technik die Intensität der Strahlungsdosis innerhalb eines einzelnen Bestrahlungsfeldes angepasst werden. Ein Bestrahlungsfeld wird mittels automatisierter, metallischer Blenden, eines sogenannten Multileaf-Kollimators, in mehrere geometrisch unterschiedliche Segmente unterteilt. Diese Segmente werden

nacheinander bestrahlt, und die Strahlungs-dosis addiert sich im Gewebe. Dieser Vorgang wird für jedes Bestrahlungsfeld wiederholt. Insgesamt können irreguläre Zielvolumina besser mit der geforderten Strahlungs-dosis versorgt werden, und der Dosisabfall außerhalb des Zielvolumens verläuft steiler. Aus diesem Grund werden die Risikoorgane besser geschont (31). Bei der Bestrahlung der Brust können beispielsweise akute strahlenassoziierte Nebenwirkungen durch die IMRT gesenkt werden. Die Reduktion der akuten Hautreaktionen nach einer IMRT im Vergleich zu konventionellen Methoden ist umfassend in der Literatur beschrieben (38-41).

2.2.5 Der Boost

Die lokale Dosisauf-sättigung des Tumorbettes wird in der internationalen Fachliteratur als „Boost“ bezeichnet. Mehrere klinische Studien konnten den Nutzen einer lokalen Dosisauf-sättigung im Bereich des Tumorbettes nachweisen (42, 43). Historisch erfolgte diese Boost-Bestrahlung im direkten Anschluss zur Ganzbrustbestrahlung. Bei dem Boost kann die Applikation der Dosis über unterschiedliche Techniken erfolgen. Grundsätzlich können die Bestrahlungstechniken in zwei Kategorien unterteilt werden, und zwar in die externe und interne Methode.

Analog zur Ganzbrustbestrahlung kann der Boost von extern (perkutan) mittels Photonen verabreicht werden. Durchaus können hier auch andere Teilchen verwendet werden, am häufigsten Elektronen. Bei der konventionellen Fraktionierung erhalten die Patienten eine Ganzbrustbestrahlung über einen Zeitraum von circa fünf Wochen. Im Anschluss wird der Boost zusätzlich über circa eine Woche appliziert. Dieser Vorgang wird als sequenzieller Boost bezeichnet. Durch die moderneren Linearbeschleuniger und die moderne Planungssoftware kann der Boost heutzutage während der Ganzbrustbestrahlung erfolgen. Durch die simultane Dosisauf-sättigung des Tumorbettes, welche in die Ganzbrustbestrahlung integriert ist, kann die Therapiedauer verkürzt werden. Diese Methode ist als „simultan integrierter Boost“ (SIB) bekannt.

Dogan et al. konnten bei einem Patientenkollektiv mit Kopf-Hals-Tumoren nachweisen, dass die intensitätsmodulierte Radiotherapie mit SIB zu signifikant geringeren Dosen außerhalb des Zielvolumens führt (44). In vielen klinischen Studien wird der SIB bei verschiedenen Tumorentitäten untersucht e.g. Rektumkarzinome, Ösophaguskarzino-

me, Lymphome oder Nasopharynxkarzinome (45-47). Durch die Reduktion der Strahlendosis auf das gesunde Gewebe kann man im Zielvolumen höhere Strahlendosen applizieren (48).

Die Implementierung der SIB-Methode erbrachte weitere Vorteile im Klinikalltag. Im Gegensatz zu einer Bestrahlung mit sequenziellem Boost muss für einen Bestrahlungsplan mit SIB nur ein einziger Plan berechnet und verwendet werden. Neben der Zeiterparnis in der Planung ist auch die Therapiedauer für die Patientinnen verkürzt. Durch die geringere Anzahl der Bestrahlungssitzungen ist das Risiko für das Auftreten von menschlichen Fehlern oder Lagerungsungenauigkeiten bei der Ausführung reduziert.

Bei der Boost-Bestrahlung werden statt Photonen häufig Elektronen eingesetzt, denn sie besitzen einen größeren Durchmesser als Photonen und haben im Gegensatz zu Photonen eine elektrische Ladung. Die physikalischen Eigenschaften der Elektronenbestrahlung führen zu einer besseren Dosisabdeckung im Bereich der oberflächlich gelegenen Zielvolumina.

Die zweite Kategorie der Bestrahlungstechniken ist die interne Bestrahlung, auch Brachytherapie genannt. Bei dieser Methode verwendet man Techniken, die aus der Nähe appliziert werden. Dabei werden Katheter im Bereich des Tumorbettes implantiert. Nach dem Eingriff werden vorübergehend radioaktive Quellen, häufig Iridium192, in diese Katheter eingebracht. Diese Methode wird als Afterloading bezeichnet.

Schließlich kann die Boost-Bestrahlung intraoperativ während der Tumorresektion erfolgen. Die Tumorköhle wird während einer Bestrahlungssitzung behandelt. Spezialisierte Bestrahlungsgeräte können entweder Photonen oder Elektronen für die lokale Therapie generieren (49). Diese Methode wird intraoperative Radiotherapie (intraoperative Radiotherapy, IORT) genannt. Die Bestrahlung der gesamten Brust erfolgt erst später nach abgeschlossener Wundheilung.

2.3 Ziel der Analyse

Während der Strahlentherapie der Brust kommt es aufgrund ihrer anatomischen Lage unvermeidlich zu einer Bestrahlung der ipsilateralen axillären Lymphabflusswege. Die incidentelle Bestrahlung der Axilla, insbesondere des Levels I und II, während einer

Brustbestrahlung wurde aufgrund ihrer potenziellen therapeutischen Effekte bereits von mehreren Autoren untersucht (50-54). Allerdings liegen bis dato keine Publikation über den Einfluss der Boost-Methode auf die Dosisbelastung der axillären Level I, II und III vor. Der Fokus der Publikationen lag bisher ausschließlich auf der axillären Strahlenbelastung bei Bestrahlungstechniken der gesamten Brust und nicht auf der Boost-Methode. Darüber hinaus wurde nur in wenigen Publikationen die IMRT für die Brustbestrahlung angewendet.

Nach Publikation der Zwischenergebnisse der randomisierten Phase-III-Studie Z0011 der American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG-Z0011) 2010 von Giuliano et al. wurde vermehrt über die mögliche Auswirkung der unbeabsichtigten Bestrahlung der axillären Lymphabflusswege diskutiert.

In dieser multizentrischen, zwei-armigen Studie wurden Patientinnen (n = 891) mit T1- und T2-Mammakarzinomen nach BET und mit einem oder zwei tumorbefallenen Sentinel-Lymphknoten eingeschlossen. Es wurde in einen Standardarm mit ergänzender Axilladisektion und einen experimentellen Arm mit Verzicht auf eine Axilladisektion randomisiert. In beiden Armen erfolgten eine systemische Therapie sowie eine Brustbestrahlung. Ziel der Studie war es einerseits, die Morbidität der Axilladisektion und andererseits das Gesamtüberleben zwischen den beiden Armen zu vergleichen. Im Standardarm wurden nach ergänzender Axilladisektion bei etwa 27 % der Patientinnen weitere Lymphknotenmetastasen entdeckt. Es wurde vermutet, dass in dem experimentellen Arm ohne Axilladisektion ebenfalls Lymphknotenmetastasen in situ verblieben waren. Giuliano et al. suchten eine Erklärung für die ähnliche Rate an lokoregionären Rezidiven der beiden Therapiearme. Die tangentielle Bestrahlungsmethode der Brust und die daraus resultierende Strahlenbelastung der axillären Lymphabflusswege wurden als eine mögliche Erklärung postuliert (55).

Primäres Ziel dieser Analyse war es, bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom die Dosisverteilung im Bereich der axillären Lymphabflusswege bei der intensitätsmodulierten Bestrahlung (IMRT) der Brust mit zwei unterschiedlichen Boost-Methoden zu quantifizieren und anschließend miteinander zu vergleichen. Für die Analyse wurden zwei im Klinikalltag häufig verwendete Bestrahlungsmethoden ausgewählt. Die Boost-

Bestrahlung erfolgte entweder als simultan integrierter Boost (SIB) oder als sequenzieller Boost (SEQ). Nach Ermittlung der Strahlenbelastung konnte beurteilt werden, ob überhaupt therapeutisch effektive Strahlendosen im Bereich der axillären Lymphflusswege verabreicht wurden.

Neben der Auswertung der axillären Strahlenbelastung erfolgte eine Analyse der Strahlendosis im Bereich der ipsilateralen Lunge und des Herzens von beiden Bestrahlungsmethoden. Insbesondere aufgrund der linksbetonten Lage des Herzens wurden ausschließlich Patientinnen mit einem linksseitigen Mammakarzinom für diese Analyse ausgewählt. Eine weitere Fragestellung in dieser Arbeit war es, ob die Bestrahlung der Brust mittels einer intensitätsmodulierten Radiotherapie mit simultan integriertem Boost des Tumorbettes im Vergleich zu der zweiten klassische Boost-Methode zu einer besseren Schonung der Risikoorgane führt.

3 Material und Methodik

3.1.1 Datenerhebung und Patientenkollektiv

Retrospektiv wurden Patienten- und Behandlungsinformationen von 30 Frauen mit Brustkrebs gesammelt, die im Jahr 2017 eine intensitätsmodulierte Bestrahlung der linken Brust mit einem simultan integrierten Boost des Tumorbettes erhielten. Die Patientendaten wurden anonymisiert der Datenbank der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS) entnommen.

3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Das Patientenkollektiv wurde retrospektiv anhand der folgenden Kriterien zusammengestellt:

Einschlusskriterien

- histologisch gesichertes Mammakarzinom
- Zustand nach brusterhaltender Operation
- T1- oder T2-Primärtumoren (TNM-Klassifikation der UICC, 8. Auflage)
- linksseitiges Mammakarzinom
- intensitätsmodulierte Radiotherapie der Brust
- simultan integrierter Boost des Tumorbettes
- Photonenbestrahlung

Ausschlusskriterien:

- simultane Bestrahlung von Zielvolumina außerhalb der linken Brust, wie zum Beispiel der axillären oder supra- und infraclaviculären Lymphabflusswege
- lymphogene Metastasierung
- Fernmetastasen
- Elektronenbestrahlung

3.2 Aufbau der Studie

Pro Kasus wurden zwei unterschiedliche Bestrahlungsmethoden miteinander verglichen. Durch die retrospektive Datenerhebung lag für jeden Kasus ein real durchgeführter Bestrahlungsplan aus der Datenbank des Bestrahlungsplanungssystems vor. Die verwendete Methode war nach Einschlusskriterien eine intensitätsmodulierte Radiotherapie der gesamten Brust mit einem simultan integrierten Boost (IMRT-SIB). Um eine Variabilität der Dosisverteilung aufgrund von Lagerungsunterschieden auszuschließen, wurde für jeden einzelnen Kasus ein zweiter, neuer Bestrahlungsplan anhand des gleichen Planungs-CT berechnet. Die zweite Bestrahlungsmethode war eine intensitätsmodulierte Radiotherapie der gesamten Brust mit sequenziellem Boost des Tumorbettes (IMRT-SEQ).

3.3 Bestrahlungsplanung

3.3.1 Patientenlagerung

Die Planungs-Computertomografie der Thoraxregion von 2017 war für jeden Kasus im Bestrahlungsplanungssystem der Klinik für Strahlentherapie des UKS zugänglich. Die Patienten wurden auf dem Rücken gelagert und hatten die Armen oberhalb des Kopfes abduziert. Für die Patientenlagerung wurden stets die gleichen Hilfsmittel verwendet. Eine Kopf- und Oberarmschale vom Typ WingSTEP™ (Firma Elekta, Stockholm Schweden) diente zur Stabilisierung des Oberkörpers. Unter den Knien erhielten die Patientinnen eine Auflage vom Typ KneeSTEP™ (Firma Elekta, Stockholm Schweden). Es wurde kein intravenöses Kontrastmittel appliziert. Das Planung-CT wurde mit einem Gerät vom Typ Brilliance Big Bore (Firma Philips, Niederlande) angefertigt.

Mehrere Hautmarkierungen wurden unmittelbar nach Durchführung des Planungs-CT am Rumpf der Patientinnen eingezeichnet. Diese Hautmarkierungen wurden ausschließlich zum Zwecke der Lagerung angebracht und verblieben über die gesamte Therapiedauer auf der Haut. Neben den Lagerungsmarkierungen auf der Haut wurden am CT einmalig Markierungen zur klinischen Abgrenzung der Brustdrüse angebracht. Der kraniale und der kaudale Rand der Brustdrüse wurden am CT mit einem Metalldraht markiert. Es erfolgte ebenfalls eine Markierung der OP-Narbe. Diese Markierungen wurden nach Durchführung des Planungs-CT wieder entfernt. Die Schichtführung erfolg-

te mit einer Schichtdicke von 3 mm axial. Die Bestrahlungsplanung wurde mit dem Softwareprogramm Pinnacle, Version 14 (Philips Radiation Oncology Systems, Fitchburg, WI, USA) durchgeführt. Für die Berechnung der Bestrahlungspläne wurde der „collapsed cone“-Algorithmus eingesetzt.

3.3.2 Konturierung

Die Zielvolumina und die Risikoorgane wurden von einem Facharzt für Strahlentherapie definiert und eingezeichnet. Als klinische Zielvolumina galten die gesamte linke Brust und die ehemalige Tumorregion i. e. Resektionshöhle. Das Tumorbett konnte mithilfe der intraoperativ eingebrachten Titanclips, der OP-Narbe sowie der prätherapeutisch vorliegenden Diagnostik (Mammosonografie, gegebenenfalls Magnetresonanztomografie oder Computertomografie) definiert werden. Anschließend wurden die klinischen Zielvolumina (CTV) mit einem Sicherheitssaum von 1 bis 1,5 cm zur Kompensierung der Lagerungs- und Einstellungsvariationen sowie der atmungsabhängigen Beweglichkeit der Brust erweitert. Diese zwei Zielvolumina wurden als *PTV Mamma* und *Boost* bezeichnet. Als Risikoorgane im Bereich des Thorax wurden die einzelnen Lungen und das Herz konturiert. Für diese Analyse wurden bei jedem Kasus nachträglich Level I, Level II und Level III der Axilla konturiert. Die Konturierung erfolgte nach den Konturierungsleitlinien der European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO)(36).

3.3.3 Bestrahlungsdosis

IMRT-SIB:

Die gesamte verordnete Dosis für das PTV (gesamte linke Mamma mit Sicherheitssaum) betrug stets 50,4 Gy. Die Bestrahlung erfolgte in 28 Fraktionen mit Dosen von 1,8 Gy pro Tag. Die Fraktionen wurden einmal täglich an 5 Tagen pro Woche appliziert. Bei dem IMRT-Plan mit simultan integriertem Boost (SIB) wurde eine lokale Dosis von 59,92 Gy verabreicht. Die Dosis im Boostvolumen betrug 2,14 Gy pro Einzelsitzung.

IMRT-SEQ:

Bei dem neu erstellten IMRT-Plan mit sequenziellem Boost (SEQ) des Tumorbettes war eine Dosis von 50,4 Gy in 28 Fraktionen für das PTV berechnet. Auf das Boostvolumen war nach abgeschlossener Ganzbrustbestrahlung eine zusätzliche Dosis von 9 Gy in

5 Einzelsitzungen vorgesehen. Die tägliche Einzelfraktion betrug damit jeweils 1,8 Gy. So lag die Gesamtdosis im sequenziellen Boost bei 59,4 Gy.

3.3.4 Bestrahlungstechnik mit IMRT: integrierter vs. sequenzieller Boost

Die IMRT-Bestrahlung der linken Brust erfolgte in der Regel mit insgesamt 6 koplanaren Feldern. Die Bestrahlungsfelder wurden bei beiden Methoden tangential zur optimalen Schonung der Lunge, des Herzens und der kontralateralen Brust ausgewählt. Der Boost wurde für beide Methoden durch drei zusätzliche Felder mit der oben genannten Dosis versorgt; insgesamt wurden 9 Felder verwendet (*Abbildung 4*). Bei dem simultan integrierten Boost des Tumorbettes erfolgte die Dosisaufsättigung gleichzeitig mit der Ganzbrustbestrahlung (IMRT-SIB). Die Medizinphysiker verwendeten ein inverses Planungsverfahren.

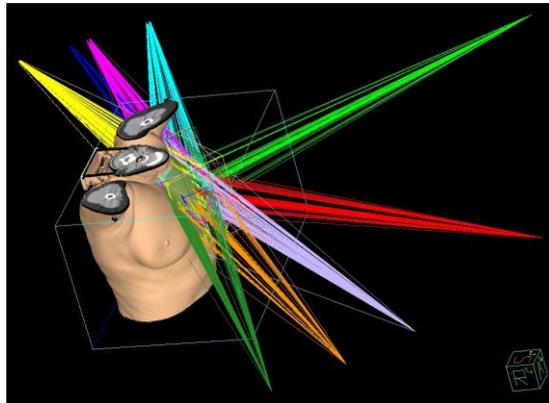


Abbildung 4 Ausrichtung der Bestrahlungsfelder bei einer IMRT-Brustbestrahlung mit SIB

Die Erstellung des Bestrahlungsplans unterschied sich bei den zwei Boost-Methoden. Bei der sequenziellen Boost-Methode wurden seitens der Medizinphysiker zwei unterschiedliche Pläne mit der Planungssoftware Pinnacle erstellt: ein Plan für das PTV (gesamte Brust mit Sicherheitssaum) und ein zweiter Plan für den Boost (Tumorbett mit Sicherheitssaum). Diese zwei Pläne wurden in der Bestrahlungsplanungssoftware aufsummiert, und ein abgeschätzter Summationsplan für Zwecke der Evaluation und Dokumentation der Dosisverteilung wurde erstellt. In der Praxis sollten die zwei Einzelpläne bei der IMRT-SEQ nacheinander bestrahlt werden.

3.4 Datenauswertung und Statistik

3.4.1 Relevante Daten

Aus dem Bestrahlungsplanungssystem Pinnacle (Philips Radiation Oncology Systems, Fitchburg, WI, USA) wurden pro Kasus jeweils für beide Bestrahlungsmethoden unten genannte Variablen erhoben und anonymisiert in Tabellenform mithilfe von Excel 2011 (Firma Microsoft, Redmond, WA, U.S.A.) dokumentiert.

- Dmean Level I, Dmean Level II, Dmean III. Dmean beschreibt die mittlere Gesamtdosis.
- V90 % Level I, V90 % Level II und V90 % Level III. Die V90 % entspricht dem Prozentsatz, welcher 90 % der verordneten Gesamtdosis des PTV erhält.
- Dmean Lunge: die mittlere Gesamtdosis der linken Lunge.
- Dmean Herz: die mittlere Gesamtdosis des Herzens.
- V20 der linken Lunge: das prozentuale Lungenvolumen, welches 20 Gy erhielt.
- Bestimmung des Boostvolumens
- Bestimmung des Gesamtvolumens der linken Brust

Insgesamt wurden 11 Variablen pro Patient für den IMRT-SIB Bestrahlungsplan und 11 Variablen pro Patient für den IMRT-SEQ Bestrahlungsplan erhoben.

3.4.2 Statistische Methoden

Die gesammelten Variablen wurden zur Auswertung in SPSS Statistics Version 25 (Firma IBM, Armonk, NY, USA) importiert. Eine grafische Darstellung der einzelnen Variablen pro Bestrahlungsmethode erfolgte in Boxplots. Der Mittelwert, die Standardabweichung der Variablen und der Median wurden bestimmt. Danach wurde die Normalverteilung der Variablen über die Boxplots geprüft.

Die Unterschiede zwischen den Mittelwerten beider Bestrahlungsmethoden wurden auf ihr Signifikanzniveau geprüft. Bei Normalverteilung wurde ein t-Test für abhängige Stichproben durchgeführt. Wenn keine Normalverteilung vorlag, erfolgte ein Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben. Ein t-Wert $< 0,05$ galt als statistisch signifikant. Der Zusammenhang zwischen dem Brust- und Boostvolumen wurde mithilfe des Korrelationskoeffizienten nach Pearson geschätzt.

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

Die 30 Patientinnen hatten bei der Auswertung dieser Arbeit im Mittel ein Alter von 62 Jahren, das Medianalter betrug 61 Jahre. Die Patientinnen hatten nach der Klassifikation der UICC entweder ein Mammakarzinom im Stadium IA (27 %) oder im Stadium IIA (73 %). Histologisch lag meistens ein Mammakarzinom vom „non special type“ (NST) vor. Es handelte sich in 77 % der Fälle um Hormonrezeptor-positiven Brustkrebs. Der Her2-Rezeptor war bei 10 % der Patientinnen überexprimiert. Die Parameter sind in *Tabelle 2* aufgelistet.

Tabelle 2 Patientencharakteristika

Anzahl Patienten (n)	30	
Mittleres Alter (in Jahren)	61,9	(Range 47–79)
T-Stadium		
T1	22	(27 %)
T2	8	(73 %)
T3, T4	0	(0 %)
N-Stadium		
N0	30	(100 %)
M-Stadium		
M0	30	(100 %)
Histologischer Subtyp		
Invasiv duktaler-Typ / NOS /	24	(80 %)
Invasiv lobulärer-Typ	5	(17 %)
Tubulärer-Typ	1	(3 %)
Hormonrezeptorstatus		
Positiv	23	(77 %)
negativ	7	(23 %)
Her2Neu-Status		
Positiv	3	(10 %)
Negativ	27	(90 %)
Neoadjuvante Chemothera-		
Chemotherapie	13	(43 %)
Keine Chemotherapie	17	(57 %)

4.2 Relevante Volumina

Die linke Brust hatte bei diesem Patientenkollektiv durchschnittlich ein Volumen von 753 ml. Das Boostvolumen umfasste im Mittel 24 % des gesamten Brustvolumens (Spannweite 10–38 %).

Es bestand eine mittelstarke Korrelation (Korrelation nach Pearson 0,679, $p < 0,001$) zwischen den Brustvolumina und den korrespondierenden Boostvolumina.

Das Level I der ipsilateralen Axilla hatte ein durchschnittliches Volumen von 55 ml. Im Mittel betrug in Level II das Volumen 15 ml, in Level III 11 ml (*Tabelle 3*).

Tabelle 3 Mittelwerte der Volumina des gesamten Patientenkollektiv (n=30)

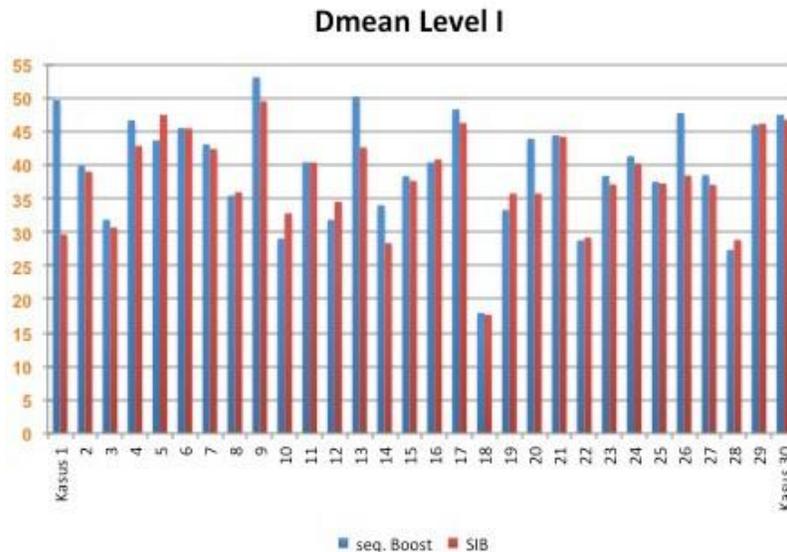
	Mittleres Volumen (in ml)	Spannweite (in ml)
Level I	55,36	26–87,53
Level II	15,19	8,7–25,18
Level III	10,52	4,3–17,5
Brust links	753,17	230–1640
Boost	168,6	73–560

4.3 Dosisverteilung

4.3.1 Strahlendosis in der ipsilateralen Axilla

Durchschnittlich betrug die Gesamtdosis im Level I der Axilla bei der Bestrahlungsmethode mit sequenziellem Boost 39,78 Gy. Die Gesamtdosis bei der alternativen Bestrahlungsmethode mit einem simultan integrierten Boost betrug im Mittel 38 Gy. Bei der sequenziellen Boost-Methode erhielten 9 Patientinnen im Mittel mehr als 45 Gy auf das Level I, gegenüber 6 Patientinnen bei der SIB-Methode. Nur drei Patientinnen erhielten im Mittel ≥ 50 Gy im Level I bei der seq. Boost-Methode. Bei der SIB-Methode erhielt keine der Patientinnen ≥ 50 Gy. Die durchschnittliche Gesamtdosis (Dmean) im Bereich des Level I der Achselhöhle pro Kasus ist für beide Bestrahlungsmethoden in *Abbildung 5* angezeigt.

Abbildung 5 Gesamtdosis im Mittel in Gray (orange) pro Kasus (schwarz) bei dem sequenziellen Boost (blau) und SIB (rot)



Die Dmean in Level II und Level III lagen stets unter 45 Gy. Die Dmean pro Kasus im Bereich des Level II und Level III der Achselhöhle sind in *Abbildung 6* und *Abbildung 7* angezeigt.

Abbildung 6 Gesamtdosis im Mittel pro Kasus (schwarz) in Gray (orange) bei dem sequentiellen Boost (blau) und SIB (rot) im Level II

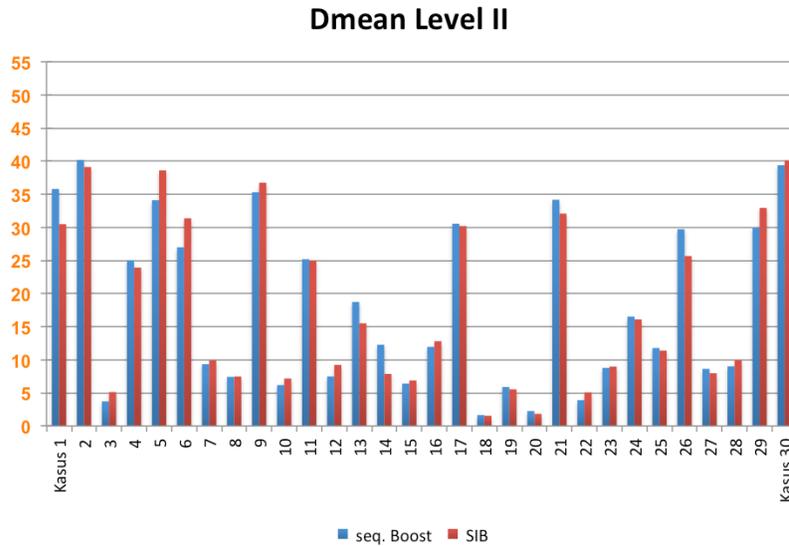
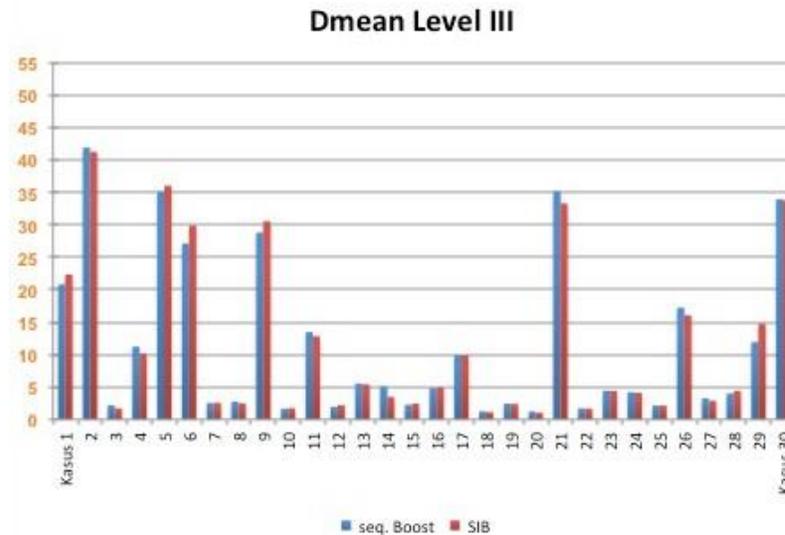


Abbildung 7 Gesamtdosis im Mittel pro Kasus (schwarz) in Gray (orange) bei dem sequenziellen Boost (blau) und SIB (rot) im Level III



Die Dosisdifferenz der beiden Mittelwerte für Level I zeigte sich als statistisch signifikant ($p = 0,046$). Im Level II und Level III lag dagegen kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Methoden vor. Die Dosis im Level II und Level III war im Mittel niedriger als in Level I.

Die Mittelwerte je nach Bestrahlungsvorgang sind für Level I, Level II und Level III in *Tabelle 4* aufgeführt.

Tabelle 4 Die Mittelwerte (M) der Gesamtdosis pro Level des gesamten Patientenkollektiv (n=30) mit Standardabweichung (SD)

Axilläre Levels	M bei Seq. Boost ± SD (in Gy)	M bei SIB ± SD (in Gy)	Differenz ± SD (in Gy)	p-Wert
Level I	39,78 ± 8,01	38 ± 7,09	1,78 ± 4,67	<u>0,046</u>
Level II	17,94 ± 12,74	17,89 ± 12,73	0,05 ± 2,22	0,80
Level III	11,35 ± 12,52	11,41 ± 12,71	-0,06 ± 1,05	0,46

V90 % im Level I betrug im Mittel 48 % bei der Bestrahlungsmethode mit seq. Boost und 44 % bei der SIB-Methode. Die Differenz zwischen beiden Bestrahlungsmethoden lag bei 4 %, und es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Auch im Level II und Level III waren der Dosisunterschiede zwischen den beiden Bestrahlungsmethoden statistisch nicht signifikant. Die entsprechenden Mittelwerte sind in *Tabelle 5* angezeigt.

Tabelle 5 Mittelwerte (M) der V90 % pro Level des gesamten Patientenkollektiv (n = 30) mit Standardabweichung (SD)

Axilläre Levels	M V90 % bei Seq. Boost ± SD (in %)	V90 % bei SIB ± SD (in %)	Differenz ± SD (in %)	p-Wert
Level I	48 ± 25	44 ± 20	4 ± 17	0,381
Level II	7,8 ± 13	7,1 ± 12	0,7 ± 6	0,624
Level III	4,1 ± 12	4,8 ± 11	-0,7 ± 3	0,523

4.3.2 Dosisbelastung im Bereich der Risikoorgane

Herz

Die durchschnittliche Gesamtdosis des Herzens (Dmean Herz) betrug bei der Bestrahlungsmethode mit sequenziellem Boost 5,12 Gy. Bei der alternativen Methode mit einem simultan integrierten Boost betrug die Dmean des Herzens 4,71 Gy. Die Differenz der durchschnittlichen Herzdosis zwischen den beiden Bestrahlungsmethoden war statistisch signifikant ($p = 0,015$). Bei 9 der 30 Patientinnen war die Dmean des Herzens bei der Bestrahlungsmethode mittels SIB höher als bei dem sequenziellen Boost. Die Dmean des Herzens pro Kasus ist für das gesamte Kollektiv in *Abbildung 7* dargestellt.

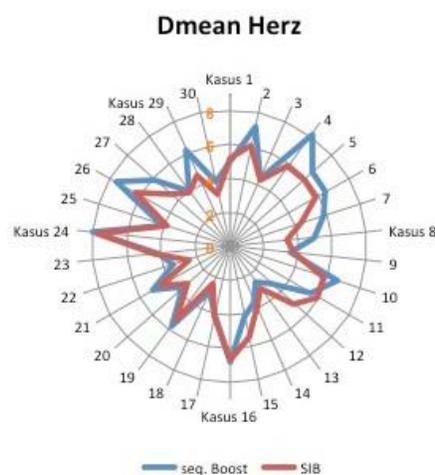


Abbildung 8 Die durchschnittliche Dosis des Herzens (Dmean) pro Patientin je nach Bestrahlungsmethode.
Vertikale Achse (orange): Dmean Herz in Gray. Rubrikenachse (schwarz): Patientinnen (n=30).
seq. Boost = sequentieller Boost; SIB = simultan integrierter Boost

Lunge

Die durchschnittliche Dosis der linken Lunge (Dmean Lunge) lag bei der sequenziellen Boostmethode bei 11,16 Gy. Im Vergleich betrug die Dmean Lunge bei der Methode mit SIB 10,03 Gy. Die Differenz von 1,13 Gy zeigte sich als statistisch signifikant ($p < 0,001$). Lediglich bei vier Patientinnen lag die Dmean der Lunge im Vergleich zum sequenziellen Boost bei der SIB-Methode höher (*Abbildung 9*).

- Ergebnisse -

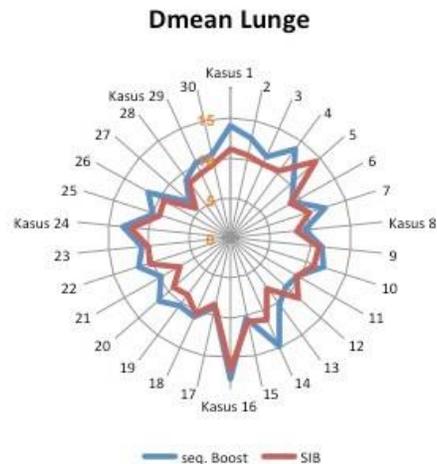


Abbildung 9 Dmean Lunge pro Patientin je nach Bestrahlungsmethode.
Vertikale Achse (orange): Mittelwert der Lungendosis in Gray. Rubrikenachse (schwarz): Patientinnen (n=30).
seq. Boost = sequentieller Boost; SIB = simultan integrierter Boost

Der zweite Parameter für die Strahlenbelastung links pulmonal war das „V20“ der linken Lunge. Das V20 betrug bei der Methode mit sequenziellem Boost im Mittel 18 % und 16 % bei der SIB-Methode. Die Differenz zwischen beiden Methoden war statistisch signifikant ($p < 0,001$). Die Einzelwerte für V20 sind in *Abbildung 10* dargestellt.

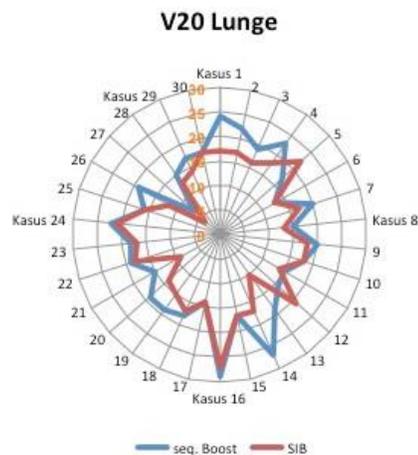


Abbildung 10 V20 der linken Lunge pro Patientin je nach Bestrahlungsmethode.
Vertikale Achse (orange): V20 der Lunge in Prozent. Rubrikenachse (schwarz): Patientinnen (n=30).
seq. Boost = sequentieller Boost; SIB = simultan integrierter Boost

Die Unterschiede zwischen den beiden Bestrahlungsmethoden waren bei allen drei ausgewerteten Parametern signifikant. Die entsprechenden Variablen sind in *Tabelle 6* erfasst.

Tabelle 6 Mittelwerte (M) für die Strahlenbelastung der Risikoorgane des Patientenkollektiv (n = 30) mit Standardabweichung (SD)

		M Seq. Boost ± SD	M bei SIB ± SD	Differenz ± SD	p-Wert
Dmean (in Gy)	Herz	5,12 ± 1,57	4,71 ± 1,29	0,41 ± 0,86	<u>0,015</u>
Dmean (in Gy)	Lunge	11,16 ± 2,16	10,03 ± 2,03	1,13 ± 1,48	<u>≤ 0,001</u>
V20 (in %)	Lunge	18 ± 4	16 ± 4	2 ± 3	<u>≤ 0,001</u>

5 Diskussion

5.1 Vergleich mit der Literatur

5.1.1 Axilläre Level

Das Hauptziel dieser Arbeit war es, die unbeabsichtigte Dosisbelastung auf die ipsilateralen axillären Level I, II und III bei zwei unterschiedlichen modernen Bestrahlungsmethoden der Brustdrüse zu quantifizieren und miteinander zu vergleichen. Außerdem wurde versucht hieraus Konsequenzen für den klinischen Alltag zu ziehen.

Die Dosisbelastung der Level I und II bei einer Bestrahlung der gesamten Brust wurde bereits von anderen Autoren untersucht (*Tabelle 7*). Allerdings liegen bis dato keine Publikationen vor, die den Einfluss des Boost auf die axilläre Dosisverteilung bei einer IMRT der Mamma untersucht haben. Die wahrscheinlichen Gründe für die Tatsache, dass nur die Ganzbrustbestrahlung untersucht wurde, sind zum einen die offensichtliche anatomische Nähe der Axilla zur Brust und zum anderen die höhere Dosis (ca. 50 Gy), die hier appliziert wird. Darüber hinaus grenzt der Boost im Gegensatz zur Brustdrüse nicht immer an die Achselhöhle. Die Boostdosis (10–16 Gy) ist niedriger als die Dosis auf der gesamten Brust.

Nichtsdestotrotz zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit für das Level I der Axilla einen signifikanten Unterschied für die durchschnittliche Gesamtdosis zwischen den zwei untersuchten Boost-Methoden. So erhielt Level I der Axilla im Mittel eine Dosis von 38 Gy bei der SIB-Methode und 39,78 Gy bei der sequenziellen Boost-Methode. Die durchschnittlichen Dosen im Level I variierten von 14 bis 50 Gy. Die ermittelten Dosiswerte aus dieser Arbeit liegen innerhalb der bereits publizierten Wertebereiche (*Tabelle 7*).

Tabelle 7 Publierte Dosiswerte bei der incidentellen axillären Bestrahlung

	n	Methode	Volumen Level I (in ml)	Dmean Level I (in Gy)	V90 % Level I (in %)	Volumen Level II (in ml)	Dmean Level II (in Gy)	V90 % Level II (in %)
Krasin et al. (56)	25	ST (2D)	50	32	-	23	26,5	-
Jung et al. (57)	27	ST (3D)	56	31,9	-	27,7	22,3	-
Aristei et al. (50)	35	3D-CRT	-	38,58	-	-	20,65	-
Ohashi et al. (58)	50	MTIT	48,1	-	93,7	7,9	-	48,2
		3D-CRT			97,6			85,8
Reznik et al. (53)	35	ST	85	33*	-	17	22*	-
		HTF		43*			36*	
Alço et al. (51)	30	3D HTF	62,46	39,49	-	11,97	26,62	-
		3D MLC-HTF		49,78			47,12	
Leonard et al. (59)	23	3D-CRT	106	33,26*	50	21	3,02*	1
Belkacemi et al. (60)	109	ST	-	20	-	-	4	-
		HTF		33			11	
Kataria et al. (61)	50	IMRT	68	39*	49	25	35*	35
		3D-CRT		40*	57		36*	41
		ST		43,5*	73		32,5*	25
Zhang et al. (62)	61	s-IMRT	-	27,7	22,1	-	10,6	2,7
		for-IMRT		29,1	34,5		10,9	4,4
Lee et al. (52)	20	3D-CRT	28	42,58	65,5	14	26,25	9,65
		IMRT		14,49	1,34		3,41	0
aktueller Arbeit	30	IMRT-SIB	55	38	44	15	17,89	7,1
		IMRT-SEQ		39,78	48		17,94	7,8

*Wert aus Dmean in % abgeleitet. IMRT: intensitätsmodulierte Radiotherapie; 3D: dreidimensional; MLC: multileaf collimator; MTIT: modified tangential irradiation technic; s-IMRT: simple IMRT; for-IMRT: field-in-field IMRT; ST: Standard Tangent; HTF: high tangent field; SEQ: sequenzieller Boost

Die Dosisvariabilität innerhalb der publizierten Daten aus *Tabelle 7* können teilweise durch die verwendeten Bestrahlungsmethoden erklärt werden.

In den Publikationen von Reznik et al.(53) und Alço et al.(51) lag der Mittelwert für Level I über 40 Gy. In beiden Arbeiten wurde die axilläre Dosisverteilung bei der sogenannten „hohen Tangente“ untersucht. Im Gegensatz zu der klassischen Tangente (im Englischen Standard Tangent, ST) liegt der obere Rand der (zwei) tangentiellen Bestrahlungsfelder absichtlich höher als üblich. In der Regel wird hierfür der Unterrand des Humeruskopfes als anatomische Grenze ausgewählt. Die Verlängerung der Bestrahlungsfelder in kraniokaudaler Richtung dient der besseren Erfassung der Achselhöhle im Strahlenfeld. In der Vergangenheit kam die hohe Tangente bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für subklinisch verbliebene axilläre Metastasen zum Einsatz. Aus diesem Grund kann man bei dieser Methode nicht ganz von einer unbeabsichtigten Bestrahlung der Axilla sprechen. Die Publikationen, die eine Strahlentherapie mittels klassischer Tangente mit der hohen Tangente verglichen, zeigen erwartungsgemäß eine durchschnittlich höhere axilläre Dosis für die Letztgenannte (53, 60).

Hervorzuheben ist, dass keine der publizierten Studien eine intensitätsmodulierte Radiotherapie in Kombination mit einem SIB untersucht hat. In wenigen Studien kam eine IMRT der Brust zum Einsatz, i.e. Zhang et al. (62), Lee et al. (52) und Kataria et al. (61). Diese Daten zeigen auch, dass im Vergleich zu anderen Methoden die IMRT durchschnittlich zu niedrigeren axillären Strahlungsdosen führt. Die niedrigeren Dosiswerte bei der IMRT lassen sich durch eine bessere Konformalität des Bestrahlungsplans erklären. Die Zielvolumina werden besser erfasst, und gleichzeitig kommt durch den steileren Dosisgradienten weniger Strahlung im umgebenden Gewebe an.

5.1.2 Risikoorgane

Diese Arbeit zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied der Strahlenbelastung von Risikoorganen zwischen den untersuchten Boost-Methoden. Bei dem simultan integrierten Boost wurden die Risikoorgane mit durchschnittlich niedrigeren Dosen belastet. Dieses Erkenntnis lässt sich durch die Literatur bestätigen. Ein Review von Taylor et al. fand für das Herz bei modernen Brustbestrahlungsmethoden ein Dmean von 1,9 Gy bis 7,4 Gy bei linksseitigen Tumoren (63). In der vorliegenden Arbeit liegen die durchschnittlichen Dosen für das Herz innerhalb der oben genannten Wertbereiche.

Im Jahr 2007 konnten Van der Laan et al. in einem vergleichbaren Patientenkollektiv mit Brustkrebs eine bessere Dosisverteilung im Zielvolumen sowie eine geringere Dosisbelastung im Bereich der Risikoorgane bei der SIB-Methode feststellen. Allerdings erfolgte hier keine IMRT (64).

Small et al. verglichen eine intensitätsmodulierte Radiotherapie der Brust und SIB mit einer 3D-konformalen Bestrahlung und sequenziellem Boost. Nach Auswertung der physikalischen Eigenschaften der Pläne (Konformitätsindex und „conformation number“), zeigte sich bei der SIB-Methode eine höhere Konformalität (65).

Singla et al. verglichen in einer Studie fünf unterschiedliche Bestrahlungsmethoden pro Fall und konnten feststellen, dass bei der IMRT der Brust mit SIB die Dosisbelastung im Bereich der Risikoorgane niedriger war als bei den konventionellen Bestrahlungsmethoden (66).

Die Ergebnisse dieser Publikationen sind zum Vergleich zu dieser Arbeit in *Tabelle 8* aufgelistet.

Tabelle 8 Dosisbelastung der Risikoorgane je nach Boost-Methode

	n	Methode	Dosis Mamma + Boost = Ges amtdosis (in Gy)	Dmean Herz (in Gy)	Dmean ipsilat. Lunge (in Gy)	V20 ipsilat. Lunge (in %)	V20 beider Lunge (in %)
Van der Laan et al. (64)	30	Seq. Boost (3D-CRT)	50 + 16 = 66	5,3	4,7	-	5,6
		SIB (3D-CRT)	28 x 1,81- 2,3 = 64,4	4,8	4,3		5,5
Small et al. (65)	25	Seq. Boost (3D-CRT)	50 + 10 = 60	-	-	-	20,03
		SIB (IMRT)	25 x 2-2,4= 60				21,73
Singla et al. (66) *	10	Seq. Boost (WP)	50,4 + 16 = 66,4	2,98	9,11	16,2	-
		SIB (IMRT)	28 x 1,8- 2,37 = 66,36	5,25	8,56	12,5	
aktuelle Arbeit	30	IMRT-seq. Boost	50,4 + 9 = 59,4	5,12	11,16	18	-
		IMRT-SIB	28 x 1,8- 2,14 = 59,92	4,71	10,03	14	

*Insgesamt 5 Methoden verglichen, nur 2 hier aufgeführt; seq. Boost: sequenzieller Boost; 3D-CRT: 3D-conformal radiation therapy; IMRT: intensity-modulated radiotherapy; WP: tangents using wedges and photon boost; seq.Boost: sequenzieller Boost; SIB: simultan integrierter Boost

5.2 Klinische Implikationen

5.2.1 Axilläre Level I und II

Nun wird diskutiert, ob die axillären Lymphabflusswege während einer Brustbestrahlung unbeabsichtigt mit wirksamen Dosen versorgt werden wie von Giuliano et al. (Z0011 Studie) postuliert.

Diese Annahme über die Bestrahlung beruhte auf einer Arbeit von Schlembach et al. aus dem Jahr 2001 (67). Schlembach et al. beschrieben eine nahezu komplette Dosisabdeckung der Region der Wächterlymphknoten sowie eine relevante Abdeckung der axillären Level I und II bei der tangentiellen Brustbestrahlung.

Im Jahr 2014 analysierten Jagsi et al. die Bestrahlungsdaten der Patientinnen aus der ACOSOG-Z0011-Studie (68). Zunächst konnten die Autoren lediglich Informationen über etwa ein Drittel der bestrahlten Patientinnen des Gesamtkollektivs sammeln. In einer noch kleineren Subgruppe (n = 142) konnte letztendlich die Ausdehnung der Bestrahlungsfelder näher untersucht werden. Die Autoren stellten fest, dass ungefähr bei der Hälfte der analysierten Bestrahlungspläne die Brustbestrahlung mittels einer hohen Tangente erfolgt war. Außerdem war bei einigen Patientinnen eine gezielte Bestrahlung der supra- und infraclaviculären Lymphabflusswege erfolgt. 11 % erhielten keine Bestrahlung. Eine statistische Analyse zeigte keinen signifikanten Unterschied bei dem Einsatz der verschiedenen Bestrahlungsmodalitäten zwischen beiden Studienarmen. Insbesondere ergab sich kein Hinweis auf den vermehrten Einsatz von größeren Bestrahlungsfeldern im experimentellen Arm mit alleiniger Sentinel-Node-Biopsie, welche die Ergebnisse der ACOSOG-Z0011 beeinflusst haben könnten.

So bleibt die Frage offen, ob eine Brustbestrahlung Auswirkungen auf die axilläre Tumorkontrolle hat.

Wichtig für die Beantwortung der Fragestellung wäre ein Konsens über die benötigte Dosis für eine elektive Bestrahlung der Lymphabflusswege. Withers et al. postulierten 1995 anhand einer ausgedehnten Literaturrecherche, dass elektive Bestrahlungsdosen von 45 bis 50 Gy für subklinisch vorhandene (okkulte) Brustkrebsmetastasen wirksam seien (69). Diese Dosen beziehen sich auf eine normale Fraktionierung mit Einzelfrakti-

onen von 1,8–2 Gy. Die Deutsche S3-Leitlinie für Mammakarzinome empfiehlt eine elektive Gesamtdosis von ca. 50 Gy (bei normaler Fraktionierung) für die Lymphabflusswege. Die aktuelle US-amerikanische Leitlinie für Brustkrebs der National Comprehensive Cancer Network (NCCN) empfiehlt eine Dosis von 46 bis 50 Gy (70).

In einem Versuch, die oben genannte Frage zu beantworten, könnte man 45 Gy als minimal erforderliche elektive Dosis für die Bestrahlung der Lymphabflusswege annehmen.

In dieser Doktorarbeit wurde unter anderem die V90 % für die Level I, II und III der Axilla bestimmt. Die V90 % entsprach 45 Gy. Angenommen, dass 45 Gy als eine elektive Strahlendosis für die Lymphabflusswege ausreicht, dann hat 48 % des Volumens der Level I, 7,8 % des Level II und 4,1 % des Level III bei der sequenziellen Boost-Methode diese Dosis erhalten. Bei der SIB-Methode waren es lediglich 44 % des Level I, 7,1 % des Level II und 4,8 % des Level III. Daraus könnte man schließen, dass in diesem Patientenkollektiv mehr als die Hälfte des Volumens des Level I unzureichend mit Strahlendosis versorgt war. In Level II war es sogar weniger als 10 % des Volumens.

Die publizierten Ergebnisse anderer Autoren bestätigen die partielle Abdeckung der axillären Lymphabflusswege bei der IMRT der Brust (52, 59, 61, 62). Darüber hinaus zeigten Reznik et al. und Belkacemi et al., dass trotz einer „hohen tangentiellen“ Brustbestrahlung die axillären Level I und II mit einer inadäquaten Bestrahlungsdosis versorgt werden (53, 60). Das würde bedeuten, dass eher andere Faktoren als die Strahlentherapie für die Ergebnisse der ASOCOG-Z0011 verantwortlich waren.

Möglicherweise könnte eine alternative Hypothese die vermutete Auswirkung der Brustbestrahlung auf die Axilla erklären.

Unterstellt man, dass bei bestimmten Subgruppen die Bestrahlung eines Hochrisikoareals in der Axilla mit Strahlendosen um 40 Gy für eine tumorizide Wirkung auf okkulte axilläre Lymphknotenmetastasen ausreicht, dann könnte die Brustbestrahlung tatsächlich eine therapeutische Auswirkung haben. Die Region um den Wächterlymphknoten würde sich am besten für das angenommene Hochrisikoareal eignen.

Von Roozendaal et al. konnten in einer prospektiven Arbeit aus dem Jahr 2015 zeigen, dass bei einer IMRT der Brust das Areal um den Wächterlymphknoten im Mittel etwa 90 % der verordneten Brustdosis (V90 %) erhalten hat (71). Das könnte bedeuten, dass diese Region mit einer wirksamen elektiven Dosis bestrahlt wurde. Auch eine retrospektive Arbeit von Witucki et al. aus dem Jahr 2015 untersuchte die Dosisbelastung der Region des Wächterlymphknotens (72). Im Mittel erhielt diese Region bei einer tangentiellen Brustbestrahlung 40 Gy. Leonard et al. fanden 2012 heraus, dass das V90 % im Level I bei 50 % lag. Für die Region der entfernten Wächterlymphknoten wurde ein V90 % von mehr als 90 % beschrieben. Das bedeutet: Obwohl nur 50 % des axillären Level I eine wirksame Dosis erhielt, wurden trotzdem 90 % der Umgebung des Wächterlymphknotens mit wirksamer Strahlendosis abgedeckt (59). Diese Publikationen könnten die Hypothese eines klinisch wirksamen Strahleneffekts bei einer partiellen Bestrahlung der Axilla unterstützen.

In Analogie mit der elektiven partiellen Bestrahlung der Brust (im Englischen Partial Breast Irradiation) könnte auch die partielle axilläre Bestrahlung wirksam sein. Mehrere randomisierte Studien konnten im Vergleich zu einer Ganzbrustbestrahlung äquivalente lokale Kontrollraten durch eine Teilbestrahlung der Brust nachweisen (73-75). Bei diesen Studien wurde lediglich die erweiterte ehemalige Tumorregion bestrahlt, um die Dosisbelastung auf das umgebende Gewebe zu minimieren.

In der chirurgischen Therapie des Mammakarzinoms im Frühstadium bewegt man sich ebenfalls zunehmend in Richtung weniger ausgedehnten Operationen zugunsten der Morbidität. Die Axilladisektion hat bereits bei der Behandlung von nodal-negativen Mammakarzinomen an Bedeutung verloren und zunehmend auch bei Patientinnen mit beschränkter lymphatischer Metastasierung (76-78).

So könnte eine Patientenpopulation mit günstigen Tumorcharakteristiken existieren, bei denen eine partielle Bestrahlung des Level I therapeutisch adäquat sein könnte. Die Patientinnen aus der ACOSOG-Z0011-Studie könnten zu dieser Subgruppe gehören.

Abgesehen von den Annahmen über die therapeutischen Konsequenzen und Wirkungsmechanismen der axillären Bestrahlung sollte Folgendes bemerkt werden. In älteren Studien wurden ältere Bestrahlungsmethoden verwendet. Gegenwärtig Analo-

gieschlüsse aus diesen alten Studien zu ziehen, könnte somit irreführend sein. So erfolgen heutzutage zunehmend Bestrahlungen der Brust mittels einer intensitätsmodulierten Radiotherapie. Diese Methode führt wie bereits erwähnt zu geringeren Dosen in Risikoorganen sowie in der Axilla. Die SIB-Methode führt, wie auch durch diese Doktorarbeit bestätigt, zur weiteren Reduktion der Dosis außerhalb des Zielvolumens.

5.2.2 Strahlenbelastung im Bereich der Risikoorgane

Die Bestrahlung der Brust hat potenzielle Kurz- und Langzeitnebenwirkungen. Durch die SIB-Methode kann die Dosisbelastung im Bereich der Risikoorgane gesenkt werden. Infolgedessen kann man annehmen, dass die SIB-Methode zu einer Reduktion des Risikos auf strahlenassoziierte Nebenwirkungen führen kann.

5.3 Kritische Betrachtung

Eine Limitation der Analyse war die Fallzahl der Stichprobe. Die Aussagekraft der Ergebnisse und die statistische Analyse wären mit einer höheren Fallzahl fundierter gewesen.

Die Konturierung der axillären Level, die Datenerhebung und die Interpretation erfolgte durch die gleiche Person. Unbeabsichtigte Fehler sind hierdurch nicht auszuschließen.

Ein weiterer möglicher Einflussfaktor auf die Ergebnisse der Arbeit war die gewählte Richtlinie für die Konturierung. Die Konturierung der axillären Level erfolgte analog zu den ESTRO-Empfehlungen, die sich an der Anatomie der Gefäße orientieren. Autoren aus dem englischsprachigen Raum verwenden häufig die US-amerikanische Konturierungsempfehlung der RTOG. Die leichten Unterschiede in der Abgrenzung der axillären Level (*Tabelle 1*) können zu Unterschieden in der ermittelten Dosisbelastung führen. Es gibt bis dato keine international anerkannten Standards für die Konturierung der Risikoorgane. Das erschwert die Interpretation und Vergleiche der publizierten Dosiswerte für die Risikoorgane.

Die berechneten Dosiswerte des Bestrahlungsplanungsprogramms für die Risikoorgane sind ungenau. Die Bestrahlungsplanungssoftware und ihre Algorithmen sind für die Berechnung der Strahlenbelastung von Zielvolumina innerhalb der Bestrahlungsfelder und im Hochdosisbereich gut geeignet. Die berechnete Strahlenbelastung im Niedrigdosisbereich (z. B. < 5 % der verordneten Dosis) wird jedoch oft unterschätzt (79). Laut Literatur vergrößert sich die Diskrepanz zwischen berechneten und real gemessenen Bestrahlungsdosen proportional mit der Entfernung zum Hochdosisbereich. Real gemessene Dosiswerte bei einer IMRT können sich durchschnittlich um 50 % von der berechneten Strahlenbelastung in der Bestrahlungsplanungssoftware Pinnacle unterscheiden (80). Deshalb sollte in Situationen, in denen diese Niedrigdosisbereiche relevant sind, eine Messung am Patienten erfolgen. Bezogen auf diese Arbeit sollten die berechneten Bestrahlungsdosen im Bereich des Herzens, der Lunge oder im Level III der Axilla kritisch betrachtet werden.

Das ausgewählte Patientenkollektiv könnte möglicherweise höhere Dosen als üblich in der Axilla erhalten haben. Um ein uniformes Patientenkollektiv zu gewährleisten, wurden nur Patientinnen mit einem linksseitigen Mammakarzinom inkludiert. Die maximale Herzschonung ist bei der elektiven Bestrahlung der Brust von großer Bedeutung. Plausibel wäre es, dass im Rahmen der Bestrahlungsplanung die Winkel der Bestrahlungsfelder geometrisch so ausgewählt wurden, dass letztendlich eine höhere Dosis in der Axilla zugunsten der Herzschonung ankam.

5.4 Schlussfolgerung und Perspektive

Moderne Bestrahlungsmethoden, wie die IMRT mit SIB, ermöglichen eine Strahlentherapie der Brust mit einer geringen Dosisbelastung auf Herz und Lunge. Der steile Dosisabfall außerhalb des Zielvolumens führt ebenso zur Reduktion der Strahlendosis auf die axillären Lymphabflusswege.

Falls eine Bestrahlung der axillären Lymphabflusswege erforderlich ist, sollten bei dem Einsatz moderner und hochpräziser Bestrahlungsmethoden die Lymphknotenregionen bewusst und konsequent konturiert und in das Zielvolumen eingeschlossen werden.

Die klinische Auswirkung der unbeabsichtigten Bestrahlung der axillären Lymphknoten muss weiter untersucht werden. Eine prospektive Studie bei Patientinnen mit frühen Tumorstadien, standardisierte Systemtherapie und Operationsmethoden sowie festgelegte Vorgaben für eine intensitätsmodulierte Strahlentherapie (Konturierung, Bestrahlungsplanung, Bestrahlungstechnik und Bestrahlungsdosis) im Vergleich zur klassischen 3D-konformalen tangentiellen Bestrahlung könnten mehr Klarheit bringen.

6 Literaturverzeichnis

1. Statistisches Bundesamt. Staat & Gesellschaft - Todesursachen - Die 10 häufigsten Todesursachen bei Frauen - Statistisches Bundesamt (Destatis). 2017.
2. RKI. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland. Berlin, Deutschland: Robert Koch-Institut, 2016.
3. Bleyer A, Welch HG. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med.* 2012; 367: 1998-2005.
4. Broeders M, Moss S, Nystrom L, et al. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. *Journal of medical screening.* 2012; 19 Suppl 1: 14-25.
5. Bundesamt S. Staat & Gesellschaft - Krankenhäuser - Die 10 häufigsten Krankenhausbehandlungen aufgrund von Krebserkrankungen bei Frauen - Statistisches Bundesamt (Destatis). 2017.
6. Ferrell BR, Grant M, Funk B, et al. Quality of life in breast cancer. *Cancer Pract.* 1996; 4: 331-40.
7. Leclerc AF, Jerusalem G, Devos M, et al. Multidisciplinary management of breast cancer. *Arch Public Health.* 2016; 74: 50.
8. Bundesausschuss G. Richtlinie über die Früherkennung von Krebserkrankungen. http://www.kbv.de/media/sp/2017_07_20_KFE_RL_2017_11_08.pdf (Stand: 18.11.2018), 2017.
9. Rao AA, Feneis J, Lalonde C, et al. A Pictorial Review of Changes in the BI-RADS Fifth Edition. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2016; 36: 623-39.
10. Lakhani S, Ellis I, Schnitt S, et al. WHO Classification of Tumours of the Breast. Lyon: IARC Press, 2012.
11. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.1., 2018 AWMF Registernummer: 032-045OL.
12. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology.* 1991; 19: 403-10.
13. Denkert C, Budczies J, von Minckwitz G, et al. Strategies for developing Ki67 as a useful biomarker in breast cancer. *Breast (Edinburgh, Scotland).* 2015; 24 Suppl 2: S67-72.
14. Gospodarowicz MK, Brierley JD, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. John Wiley & Sons, 2017.
15. Bundred NJ. Prognostic and predictive factors in breast cancer. *Cancer Treatment Reviews.* 2001; 27: 137-42.
16. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2001; 98: 10869-74.
17. Parker JS, Mullins M, Cheang MCU, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2009; 27: 1160-67.

18. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2015; 26: 1533-46.
19. Rabinowitz B. Interdisciplinary breast cancer care: declaring and improving the standard. *Oncology (Williston Park, NY)*. 2004; 18: 1263-8; discussion 68-70, 75.
20. Kesson EM, Allardice GM, George WD, et al. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13 722 women. *BMJ (Clinical research ed)*. 2012; 344: e2718.
21. Gillis CR, Hole DJ. Survival outcome of care by specialist surgeons in breast cancer: a study of 3786 patients in the west of Scotland. *BMJ (Clinical research ed)*. 1996; 312: 145-8.
22. Lanitis S, Tekkis PP, Sgourakis G, et al. Comparison of skin-sparing mastectomy versus non-skin-sparing mastectomy for breast cancer: a meta-analysis of observational studies. *Ann Surg*. 2010; 251: 632-9.
23. Black DM, Mittendorf EA. Landmark Trials Affecting the Surgical Management of Invasive Breast Cancer. *Surgical Clinics of North America*. 2013; 93: 501-18.
24. Arriagada R, Le MG, Rochard F, et al. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *J Clin Oncol*. 1996; 14: 1558-64.
25. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1227-32.
26. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-Year Follow-up of a Randomized Trial Comparing Total Mastectomy, Lumpectomy, and Lumpectomy plus Irradiation for the Treatment of Invasive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2002; 347: 1233-41.
27. Sedlmayer F, Sautter-Bihl ML, Budach W, et al. DEGRO practical guidelines: radiotherapy of breast cancer I: radiotherapy following breast conserving therapy for invasive breast cancer. *Strahlenther Onkol*. 2013; 189: 825-33.
28. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Darby S, McGale P, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2011; 378: 1707-16.
29. Wannemacher M. WF, Debus J. *Strahlentherapie 2. Auflage ed.*: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2013.
30. Purdy JA. 3D treatment planning and intensity-modulated radiation therapy. *Oncology (Williston Park, NY)*. 1999; 13: 155-68.
31. Taylor A, Powell MEB. Intensity-modulated radiotherapy--what is it? *Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society*. 2004; 4: 68-73.
32. Frenzel T, Krull A. The use of IMRT in Germany. *Strahlenther Onkol*. 2015; 191: 821-6.
33. ICRU. Dose specification for reporting external beam therapy with photons and electrons. International commission on radiation units and measurements, 1978.
34. ICRU. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU Report No. 50). 2000.

35. Li XA, Tai A, Arthur DW, et al. Variability of Target and Normal Structure Delineation for Breast Cancer Radiotherapy: An RTOG Multi-Institutional and Multiobserver Study. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2009; 73: 944-51.
36. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. *Radiother Oncol*. 2015; 114: 3-10.
37. Solin LJ, Chu JC, Sontag MR, et al. Three-dimensional photon treatment planning of the intact breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991; 21: 193-203.
38. Harsolia A, Kestin L, Grills I, et al. Intensity-modulated radiotherapy results in significant decrease in clinical toxicities compared with conventional wedge-based breast radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 68: 1375-80.
39. McDonald MW, Godette KD, Butker EK, et al. Long-term outcomes of IMRT for breast cancer: a single-institution cohort analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 72: 1031-40.
40. Freedman GM, Anderson PR, Li J, et al. Intensity modulated radiation therapy (IMRT) decreases acute skin toxicity for women receiving radiation for breast cancer. *American journal of clinical oncology*. 2006; 29: 66-70.
41. Pignol JP, Olivetto I, Rakovitch E, et al. A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 2085-92.
42. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2015; 16: 47-56.
43. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol*. 1997; 15: 963-8.
44. Dogan N, King S, Emami B, et al. Assessment of different IMRT boost delivery methods on target coverage and normal-tissue sparing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; 57: 1480-91.
45. Lertbutsayanukul C, Prayongrat A, Kannarunimit D, et al. A randomized phase III study between sequential versus simultaneous integrated boost intensity-modulated radiation therapy in nasopharyngeal carcinoma. *Strahlenther Onkol*. 2018; 194: 375-85.
46. Bae BK, Kang MK, Kim J-C, et al. Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy versus 3-dimensional conformal radiotherapy in preoperative concurrent chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Radiation oncology journal*. 2017; 35: 208-16.
47. Engels B, Platteaux N, Van den Begin R, et al. Preoperative intensity-modulated and image-guided radiotherapy with a simultaneous integrated boost in locally advanced rectal cancer: report on late toxicity and outcome. *Radiother Oncol*. 2014; 110: 155-9.
48. Geier M, Astner ST, Duma MN, et al. Dose-escalated simultaneous integrated-boost treatment of prostate cancer patients via helical tomotherapy. *Strahlenther Onkol*. 2012; 188: 410-6.
49. Sedlmayer F, Reitsamer R, Wenz F, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) as boost in breast cancer. *Radiation oncology (London, England)*. 2017; 12: 23-23.

50. Aristei C, Chionne F, Marsella AR, et al. Evaluation of level I and II axillary nodes included in the standard breast tangential fields and calculation of the administered dose: results of a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 51: 69-73.
51. Alco G, Igdem SI, Ercan T, et al. Coverage of axillary lymph nodes with high tangential fields in breast radiotherapy. *Br J Radiol.* 2010; 83: 1072-6.
52. Lee J, Kim SW, Son SH. Dosimetric evaluation of incidental irradiation to the axilla during whole breast radiotherapy for patients with left-sided early breast cancer in the IMRT era. *Medicine.* 2016; 95: e4036.
53. Reznik J, Cicchetti MG, Degaspe B, et al. Analysis of axillary coverage during tangential radiation therapy to the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 61: 163-8.
54. Rabinovitch R, Ballonoff A, Newman F, et al. Evaluation of breast sentinel lymph node coverage by standard radiation therapy fields. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 70: 1468-71.
55. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg.* 2010; 252: 426-32; discussion 32-3.
56. Krasin M, McCall A, King S, et al. Evaluation of a standard breast tangent technique: a dose-volume analysis of tangential irradiation using three-dimensional tools. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 47: 327-33.
57. Jung J, Kong M, Kim SS, et al. Coverage of Axillary Lymph Nodes with Tangential Breast Irradiation in Korea: A Multi-Institutional Comparison Study. *International journal of breast cancer.* 2016; 2016: 8576357.
58. Ohashi T, Takeda A, Shigematsu N, et al. Dose distribution analysis of axillary lymph nodes for three-dimensional conformal radiotherapy with a field-in-field technique for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 73: 80-7.
59. Leonard KL, Solomon D, Hepel JT, et al. Axillary lymph node dose with tangential whole breast radiation in the prone versus supine position: a dosimetric study. *Radiation oncology (London, England).* 2012; 7: 72-72.
60. Belkacemi Y, Allab-Pan Q, Bigorie V, et al. The standard tangential fields used for breast irradiation do not allow optimal coverage and dose distribution in axillary levels I–II and the sentinel node area. *Annals of Oncology.* 2013; 24: 2023-28.
61. Kataria T, Bisht SS, Gupta D, et al. Incidental radiation to axilla in early breast cancer treated with intensity modulated tangents and comparison with conventional and 3D conformal tangents. *Breast (Edinburgh, Scotland).* 2013; 22: 1125-9.
62. Zhang L, Yang Z-Z, Chen X-X, et al. Dose coverage of axillary level I-III areas during whole breast irradiation with simplified intensity modulated radiation therapy in early stage breast cancer patients. *Oncotarget.* 2015; 6: 18183-91.
63. Taylor C, Correa C, Duane FK, et al. Estimating the Risks of Breast Cancer Radiotherapy: Evidence From Modern Radiation Doses to the Lungs and Heart and From Previous Randomized Trials. *J Clin Oncol.* 2017; 35: 1641-49.
64. van der Laan HP, Dolsma WV, Maduro JH, et al. Three-dimensional conformal simultaneously integrated boost technique for breast-conserving radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 68: 1018-23.
65. Small K, Kelly C, Beldham-Collins R, et al. Whole breast and excision cavity radiotherapy plan comparison: Conformal radiotherapy with sequential boost versus intensity-modulated radiation therapy with a simultaneously integrated boost. *Journal of medical radiation sciences.* 2013; 60: 16-24.

66. Singla R, King S, Albuquerque K, et al. Simultaneous-integrated boost intensity-modulated radiation therapy (SIB-IMRT) in the treatment of early-stage left-sided breast carcinoma. *Medical dosimetry : official journal of the American Association of Medical Dosimetrists*. 2006; 31: 190-6.
67. Schlembach PJ, Buchholz TA, Ross MI, et al. Relationship of sentinel and axillary level I-II lymph nodes to tangential fields used in breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001; 51: 671-8.
68. Jagsi R, Chadha M, Moni J, et al. Radiation field design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014; 32: 3600-06.
69. Withers HR, Peters LJ, Taylor JM. Dose-response relationship for radiation therapy of subclinical disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995; 31: 353-9.
70. Breast Cancer (Version 3.2018). National Comprehensive Cancer Network., 2018.
71. van Roozendaal LM, Schipper RJ, Smit LH, et al. Three-Dimensional Breast Radiotherapy and the Elective Radiation Dose at the Sentinel Lymph Node Site in Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22: 3824-30.
72. Witucki G, Degregorio N, Rempen A, et al. Evaluation of Sentinel Lymph Node Dose Distribution in 3D Conformal Radiotherapy Techniques in 67 pN0 Breast Cancer Patients. *International journal of breast cancer*. 2015; 2015: 539842-42.
73. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*. 2016; 387: 229-38.
74. Antonucci JV, Wallace M, Goldstein NS, et al. Differences in patterns of failure in patients treated with accelerated partial breast irradiation versus whole-breast irradiation: a matched-pair analysis with 10-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009; 74: 447-52.
75. Polgar C, Fodor J, Major T, et al. Breast-conserving treatment with partial or whole breast irradiation for low-risk invasive breast carcinoma--5-year results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 69: 694-702.
76. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2010; 11: 927-33.
77. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2013; 14: 297-305.
78. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet Oncology*. 2014; 15: 1303-10.
79. Kry SF, Bednarz B, Howell RM, et al. AAPM TG 158: Measurement and calculation of doses outside the treated volume from external-beam radiation therapy. *Medical Physics*. 2017; 44: e391-e429.
80. Huang JY, Followill DS, Wang XA, et al. Accuracy and sources of error of out-of-field dose calculations by a commercial treatment planning system for intensity-

modulated radiation therapy treatments. Journal of Applied Clinical Medical Physics. 2013; 14: 186-97.

7 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Christian Rube, Direktor der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikum des Saarlandes Homburg/Saar, der mir nicht nur die Dissertationsarbeit ermöglichte, sondern auch meine fundierte Facharztausbildung.

Bei Herrn Georg Blass bedanke ich mich besonders für die freundliche Unterstützung bei der Bestrahlungsplanung.

Ich bedanke ich mich auch bei meiner Verlobten Alea für ihre moralische Unterstützung und meiner Mutter Najiba, die mir das Medizinstudium ermöglichte.