

Aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie,

Universität des Saarlandes, Homburg/ Saar

Direktor: Univ. Prof. Dr. med. M. Hecht

**Nebenwirkungs- und Sekundärkrebs-Risiko bei der perkutanen und
brachytherapeutischen Bestrahlung des Mammakarzinoms**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2023

vorgelegt von: Jonas Gade

geb. am: 27.08.1990 in Hannover

Tag der Promotion: 01.02.2024

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Yvonne Dzierma
Univ.-Prof. Dr. med. Erich Solomayer
Prof. Dr. med. Lorenz Thurner

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	1
Abstract	3
1 Einleitung	5
2 Grundlagen	9
2.1 Medizinische Grundlagen	9
2.2 Strahlentherapeutische Grundlagen	14
2.2.1 Strahlenbiologie.....	14
2.2.2 Dosis-Wirkungs-Beziehung.....	17
2.2.2.1 Linear-quadratisches (LQ) Modell	17
2.2.2.2 Fraktionierte Bestrahlung	18
2.2.2.3 Strahleninduziertes Risiko für Nebenwirkungen	20
2.2.2.4 Sekundärkrebsrisiko	23
2.2.3 Grundlagen der Bestrahlungsplanung.....	27
2.2.4 Perkutane Bestrahlung.....	30
2.2.4.1 3D-konformale Radiotherapie.....	33
2.2.4.2 Intensitätsmodulierte Radiotherapie.....	34
2.2.4.3 Boostbestrahlung	37
2.2.5 Interstitielle Brachytherapie.....	39
2.2.6 In der Forschungsstudie berücksichtigte Bestrahlungsverfahren	41
2.2.6.1 Verfahren: 3D-CRT + sequentieller Boost (SB)	41
2.2.6.2 Verfahren: 3D-CRT + BB	42
2.2.6.3 Verfahren: IMRT + simultan integrierter Boost (SIB)	43
2.2.6.4 Verfahren: IMRT + BB	43
3 Material und Methoden	45
3.1 Patientenkollektiv	45
3.2 Angewandte Bestrahlungsplanungssysteme	48
3.2.1 Pinnacle 16.2	48
3.2.2 Oncentra Masterplan 4.6.0	49
3.2.3 MIM Maestro 6.8.7	50
3.3 Modellierung des Nebenwirkungsrisikos	52
3.4 Modellierung des Sekundärkrebsrisikos	54
3.4.1 Sekundärkrebsrisikoszenarien	54

3.4.2	Hochdosisbereich.....	54
3.4.3	Niedrigdosisbereich	55
3.4.3.1	Übertragung der Bestrahlungspläne auf das Alderson Phantom	55
3.4.3.2	Brachytherapie und 3D-Druck.....	58
3.4.3.3	Dosismessung.....	62
3.4.3.4	Auswertung der gemessenen Niedrigdosis.....	64
3.5	Klinische Befundung der Haut.....	64
3.6	Statistische Auswertung	65
4	Ergebnisse.....	66
4.1	Dosimetrische Analyse	66
4.1.1	Hochdosisbereich.....	67
4.1.2	Niedrigdosisbereich	72
4.2	Nebenwirkungsrisiko-Analyse.....	80
4.3	Sekundärkrebsrisiko-Analyse	84
4.3.1	Hochdosisbereich.....	84
4.3.2	Niedrigdosisbereich	84
4.4	Nebenwirkungen an der Haut.....	91
5	Diskussion	93
5.1	Dosimetrische Analyse	93
5.2	Nebenwirkungsrisiko	99
5.3	Sekundärkrebsrisiko	103
5.4	Nebenwirkungen an der Haut.....	106
5.5	Limitationen.....	110
6	Zusammenfassung und Ausblick	111
	Literaturverzeichnis	113
	Abbildungsverzeichnis	124
	Tabellenverzeichnis.....	129
	Anhang	132
	Publikationen.....	143

Danksagungen	144
Lebenslauf	146

Zusammenfassung

Nebenwirkungs- und Sekundärkrebs-Risiko bei der perkutanen und brachytherapeutischen Bestrahlung des Mammakarzinoms

Hintergrund:

Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung der Frau. Mit dem Bestreben, eine immer geringe invasive Therapie zu ermöglichen, rückt die brusterhaltene Therapie mit adjuvanter Bestrahlung weiter in den Mittelpunkt der Therapieoptionen. Dabei wird in der gängigen Routine, neben älteren Verfahren wie bspw. der dreidimensional geplanten, konformalen Radiotherapie (3D-CRT), zunehmend die neuere und stärker rechner- und algorithmusgestützte, intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) eingesetzt. Überdies hat sich für die Steigerung der lokoregionären Tumorkontrolle das Einbringen einer zusätzlichen Bestrahlungsdosis im Tumorbett etabliert, beispielsweise durch einen perkutanen Boost oder eine kathetergestützte Brachyboost(BB)-Therapie. Um das Risiko für kurz- und langfristige strahlenbedingte Nebenwirkungen im tumorumgebenden Normalgewebe oder eines Sekundärkrebs zu minimieren, ist eine Anforderung an die Bestrahlungsplanung fallabhängig das geeignetste Bestrahlungsverfahren auszuwählen.

Methodik:

Im Rahmen der Forschungsstudie wurden retrospektiv verschiedene Bestrahlungsszenarien aus IMRT und 3D-CRT in Kombination mit einem sequentiellen Boost (SB), simultan integrierten Boost (SIB) oder interstitiellen BB anhand von 38 Bestrahlungsplänen für Mammakarzinome der linken weiblichen Brust miteinander verglichen. Es erfolgte eine dosimetrische Analyse der Risikoorgane Herz, linke Lunge, rechte Lunge, gesamte Lunge und rechte Brust. Die Dosiswerte für den Hochdosisbereich bzw. innerhalb des Strahlenfeldes wurden mittels der Bestrahlungsplanungssoftware Pinnacle 16.2. erhoben. Im Niedrigdosisbereich bzw. außerhalb des Strahlenfeldes wurden Thermolumineszenzdosimeter(TLD)-Messungen an einem anthropomorphen Phantom durchgeführt. Für die Verfahren mit BB wurden hierfür von zwei Patientinnen zwei Brustaufsätze mittels eines eigens erstellten 3D-Druck-Procederes angefertigt. Auf Grundlage der erhobenen Dosiswerte erfolgte die Berechnung des Nebenwirkungsrisikos im Normalgewebe für die Endpunkte „SWOG Strahlenpneumonitis Grad ≥ 2 “ und „symptomatische Strahlenpneumonitis“ für die linke und gesamte Lunge mittels des NTCP-

Modells von Lyman-Kutcher-Burman (LKB). Der Endpunkt „großes koronares Ereignis“ für das Herz wurde anhand der Formel von Darby et al. berechnet. Das Sekundärkrebsrisiko der linken und rechten Lunge sowie der rechten Brust wurde mittels des „full model“ nach Schneider et al. ermittelt und der Grad einer Strahlendermatitis gemäß der CTCAE anhand der ärztlichen Dokumentation erhoben.

Ergebnisse:

Allgemein hängen die Ergebnisse von der Kombination aus primärer Ganzbrustbestrahlung und Boost-Technik ab. Die Wahrscheinlichkeiten für Komplikationen im Normalgewebe für die verschiedenen Endpunkte liegen in der Größenordnung: 1 - 2% (symptomatische Strahlenpneumonitis, linke Lunge), 2 - 3% (symptomatische Pneumonitis, gesamte Lunge) und 1 - 2% (Strahlenpneumonitis Grad ≥ 2 , gesamte Lunge). Das zusätzliche relative Risiko für das Auftreten eines großen koronaren Ereignisses liegt zwischen +25% und +35%. Das Sekundärkrebsrisiko im Strahlenfeld für die linke Lunge liegt bei Bestrahlung im Alter von 55 Jahren 20 Jahre nach Exposition bei etwa 40-55 pro 10.000 person years (PY) und nach 40 Jahren bei etwa 115-155 pro 10.000 PY. Für den Bereich außerhalb des Strahlenfeldes ergaben die Berechnungen für die rechte Lunge Werte von etwa 3-5 pro 10.000 PY bzw. 8-14 pro 10.000 PY und für die rechte Brust Werte von etwa 5-7 pro 10.000 PY bzw. 7-10 pro 10.000 PY. Hinsichtlich des klinischen Hautbefundes wurde in allen Fällen eine Strahlendermatitis beschrieben. Dabei zeigte sich eine Dermatitis Grad 1 bei 12 von 38 Patientinnen (12/38), eine Dermatitis Grad 1 - 2 bei 13/38, eine Dermatitis Grad 2 bei 11/38 und eine Dermatitis Grad 3 bei 2/38 Patientinnen.

Schlussfolgerung:

Insgesamt zeigten sich die Szenarien mit 3D-CRT in allen untersuchten Endpunkten vorteilhafter als jene mit IMRT. Gleiches gilt für die Verfahren mit BB gegenüber Verfahren mit perkutanem Boost. Am günstigsten erwies sich die Kombination aus 3D-CRT + BB. Damit schneidet das vermeintlich ältere Verfahren bezüglich der Nebenwirkungen und geschätzten Sekundärkrebsrate im Vergleich zum neueren Verfahren der IMRT besser ab, wobei Unterschiede in der Abdeckung des Zielvolumens hier nicht untersucht werden konnten. Für die Anwendung von Boost-Konzepten bleibt auf Grund einer begrenzten Datenlagen in der verfügbaren Literatur offen, in welchem Patientinnen-Szenario welches Boost-Konzept zu empfehlen ist. Weitere Studien sind somit nötig. Dabei könnte das vorgestellte 3D-Druck-Prozedere zur Herstellung von anatomisch individuellen Brustaufsätzen neue Möglichkeiten in Methodik und Studiendesign bieten.

Abstract

Side effects and secondary cancer risk in percutaneous and brachytherapeutic irradiation of breast carcinoma

Background:

Breast cancer is the most common form of cancer in women. With a trend towards less invasive therapies, breast-conserving therapy with adjuvant radiation is increasingly becoming the treatment of choice where possible. Present-day radiotherapy practice includes well-established traditional techniques such as 3D-conformal radiation therapy (3D-CRT), as well as the newer and more computer-optimized intensity-modulated radiotherapy (IMRT). In addition, dose escalation of the tumour bed by means of a percutaneous boost or an interstitial, catheter-based brachytherapy boost (BB), has been shown to increase the locoregional tumor control. One requirement of radiation planning is to select the individually most suitable radiation method depending on the case in order to minimise the risk of short- and long-term radiation-related side effects or secondary cancer in the tumour-surrounding normal tissue.

Methods:

In this research study, different irradiation scenarios of IMRT and 3D-CRT in combination with a sequential, simultaneously integrated or interstitial brachytherapy boost were retrospectively compared on the basis of 38 treatment plans for breast carcinomas of the left female breast. A dosimetric analysis of the organs at risk: heart, left lung, right lung, total lung and right breast was performed. The dose values for the high-dose range or „in-field“ region were read from the treatment planning system Pinnacle 16.2; in the low-dose range or „out-of-field“ region, TLD measurements were performed on an anthropomorphic phantom. For the treatments with brachyboost, two breast attachments were manufactured for two representative patients using a specially created 3D printing procedure. Based on the collected dose values, the risk of side effects in normal tissue was calculated for the endpoints "SWOG radiation pneumonitis grade ≥ 2 " and "symptomatic radiation pneumonitis" for the left and whole lung adopting the Lyman-Kutcher-Burman (LKB) NTCP-model. The endpoint "major coronary event" for the heart was calculated using the formula of Darby et al. The secondary cancer risk of the left and right lung as well as the secondary cancer risk for the right breast was determined employing the "full model" according to Schneider et al. and the degree of radiation dermatitis according to the CTCAE was assessed from the medical records.

Results:

In general, the results depend on the combination of primary whole breast irradiation and boost technique. The normal tissue complication probabilities (NTCP) are in the order of: 1-2% (symptomatic radiation pneumonitis, left lung), 2-3% (symptomatic pneumonitis, whole lung) and 1-2% (radiation pneumonitis grade ≥ 2 , whole lung). The additional relative risk for the occurrence of a major coronary event is between +25% and +35%. The secondary cancer risk in the „in-field“ region for the left lung for radiation treatment age 55 years is about 40-55 per 10.000 person-years (PY) 20 years after exposure and about 115-155 per 10.000 PY for 40 years after exposure. For the „out-of-field“ region, the modelled values range around 3-5 per 10.000 PY and 8-14 per 10.000 PY for the right lung and about 5-7 per 10.000 PY and 7-10 per 10.000 PY for the right breast. With regard to the clinical skin condition, radiation dermatitis was described in all cases. Dermatitis grade 1 was found in 12 of 38 patients (12/38), dermatitis grade 1-2 in 13/38, dermatitis grade 2 in 11/38 and dermatitis grade 3 in 2/38 patients.

Conclusion:

Overall, the scenarios involving whole-breast treatment with 3D-CRT were more beneficial than the procedures with IMRT in all endpoints investigated. The same applies to the procedures with brachytherapy compared to procedures with percutaneous boost. The combination of 3D-CRT + BB was the most favourable. This implies an advantage for the seemingly older 3D-CRT technique in comparison with the modern IMRT technique regarding treatment-related sequela and secondary cancer risk, while keeping in mind that differences in target coverage were not included in the analysis. For the application of boost concepts, it ultimately remains open in which patient scenario which boost concept is to be recommended due to a paucity of data in the available literature. Further studies are therefore needed. Thereby the presented 3D printing procedure for the production of anatomically individual breast attachments could offer new possibilities in methodology and study design.

1 Einleitung

Das Mammakarzinom war 2018 sowohl die häufigste Tumorlokalisation aller Krebsneuerkrankungen als auch die häufigste Todesursache aller Krebssterbefälle von Frauen in Deutschland. Die Inzidenz bei Frauen lag im selben Jahr bei 69.900 (ca. 166,4 pro 100.000), mit 18.591 Sterbefällen (ca. 44,3 pro 100.000) und einer 5-Jahres Prävalenz von 304.100. Das mediane Erkrankungsalter lag bei Frauen bei 64 Jahren, bei einem medianen Sterbealter von 76 Jahren. Das Lebenszeiterkrankungsrisiko lag bei 35jährigen Frauen bei 12,2 %, bei 55jährigen Frauen bei 9,7% und bei 75jährigen Frauen bei 5,1%, bei einem Gesamtlebenszeiterisiko von 12,4% [47].

Während bis in die 1990er Jahre die Mastektomie, kombiniert mit einer Anthrazyklin und Taxan basierten Chemotherapie, Grundpfeiler der kurativen Therapie waren, setzten sich ab den 2000er Jahren zunehmend neue Behandlungsmöglichkeiten und -regime durch [44,45]. Neben (neo-) adjuvanter antihormoneller und Immuntherapie, konnte mit der Brust erhaltenen Therapie (BET), mit anschließender Bestrahlung der Brust, eine gleichwertige chirurgische Behandlungsoption im Rahmen der Tumortherapie etabliert werden [4,38,54,87,131].

In einer Nachbeobachtungsstudie konnten Veronesi et al. (2002) [131] die prognostische Gleichwertigkeit der radikalen Mastektomie im Vergleich zur BET in Kombination mit adjuvanter Bestrahlung hinsichtlich des Langzeitüberlebens (≥ 20 Jahre) belegen. Dabei zeigten sich für den medianen Beobachtungszeitraum von 20 Jahren nach Intervention keine signifikanten Unterschiede zwischen den randomisiert zugeordneten Patientinnen der Behandlungsgruppen radikale Mastektomie ($n = 349$) versus BET + adjuvante Bestrahlung ($n = 352$) hinsichtlich der Endpunkte allgemeine Todesrate (41,2 % vs. 41,7 %) und Tod in Folge des Brustkrebses (24,3 % vs. 26,1%). Van Maaren et al. (2016) [128] konnten für frühe Stadien des Brustkrebses (T1-2, N0-1, M0) sogar eine signifikante Verbesserung des 10-Jahres-Gesamtüberlebens durch die Kombination BET + adjuvante Bestrahlung gegenüber einer Mastektomie feststellen (HR 0,51 [95% CI 0,49-0,53]; $p \leq 0,0001$). Hierbei zeigte sich die adjuvante Bestrahlung im Rahmen der BET als ein unerlässlicher Bestandteil des Therapieregimes. Eine Metaanalyse der EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) (2011) [32] unter Einschluss von 10.801 Patientinnen aus 17 randomisierten Studien stellte für den Vergleich der adjuvanten Bestrahlung versus keine adjuvante Bestrahlung sowohl eine signifikante Senkung des Rezidivrisikos binnen 10 Jahren (35,0% vs. 19,3%, $p \leq 0,00001$) als auch eine signifikante Senkung der Wahrscheinlichkeit fest, binnen 15 Jahren an einem Brustkrebs zu versterben (25,2% vs. 21,4%, $p = 0,00005$).

Auch die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO) spricht sich in ihrer Leitlinien-Empfehlung (2013) [113] zur Behandlung des Mammakarzinoms deutlich für eine adjuvante Bestrahlung aus und betont gleichzeitig die Wichtigkeit einer zusätzlichen Dosisaufsättigung im Tumorbett, um das Rezidivrisiko weiter zu senken.

Für die adjuvante Bestrahlung der Brust (engl.: whole breast irradiation, WBI) werden gegenwärtig vor allem die Verfahren 3D-CRT (three-dimensional conformal radiotherapy), IMRT (intensity-modulated radiotherapy) und deren Weiterentwicklung VMAT (volume modulated arc therapy) in der S-3 Leitlinie erwähnt und auch in der gängigen Routine angewandt [38].

Das Bestrahlungsverfahren 3D-CRT war bis in die 2010er Jahre der Behandlungsstandard, wird aber, insbesondere durch höhere Rechenleistungen der verfügbaren Hardware und verbesserter Planungssoftware, zunehmend durch die IMRT oder VMAT ersetzt [26]. Mittels computergestützter inverser Optimierung gelingt bei diesem Verfahren durch Überlagerung vieler unterschiedlich geformter und gewichteter Teilsegmente bzw. Einstrahlrichtungen auch bei stark irregulären und konvex geformten Zielvolumen eine hohe Konformität in der Dosisverteilung, bei einem gleichzeitig steilen Dosisabfall zum Normalgewebe [135]. Im Vergleich zum Verfahren 3D-CRT wird so der Hochdosisbereich außerhalb des PTV signifikant reduziert, jedoch bei gleichzeitiger Zunahme des Niedrigdosisbereichs [106].

In Hinblick auf die Dosisaufsättigung („Boost“) des Tumorbetts stehen zum einen externe Bestrahlungsverfahren zur Verfügung, beispielsweise additive perkutane sequentielle Bestrahlungssitzungen (im Verlauf „sequentieller Boost“ (SB) genannt) im Anschluss an die Gesamtbrustbestrahlung oder mittels eines simultan integrierten Boosts (SIB), bei dem die Aufsättigung während der perkutanen WBI eingebracht wird [135].

Zum anderen kann die Strahlungsquelle auch unmittelbar in das Tumorbett eingebracht werden, beispielsweise mittels Brachytherapie („Brachyboost“, BB). Hierbei werden im Anschluss an die WBI operativ Katheter in das Tumorbett vorgeschoben, über die eine Strahlungsquelle in das Boost-Areal eingefahren werden kann, sodass die zusätzliche gewünschte Dosis im Verlauf von mehreren Bestrahlungssitzungen im Zielvolumen deponiert werden kann [31,106]. Alternativ kann die Strahlungsquelle auch über eine einmalige intraoperative Bestrahlungssitzung (engl.: intraoperative radiotherapy ,IORT), unmittelbar im Operationssaal im Exzisionsbett, eingebracht werden [135].

Dabei gilt der prognostische Nutzen eines Boosts als gesichert. So konnten Bartelink et al. (2001) [7] zeigen, dass eine zusätzliche Aufsättigung des Tumorbetts mit 16 Gy nach BET die 5-Jahresrate eines lokalen Rezidivs signifikant von 7,3 % auf 4,3 % gegenüber einer Vergleichsgruppe ohne Boost-Bestrahlung senkt. Zu einem gleichen Ergebnis kommen Kindts

et al. (2017) [72] in einem systematischen Review im Rahmen einer Cochrane-Studie, welche für die lokale 5-Jahres Tumorkontrolle eine hazard ratio (HR) von 0,64 (95% Konfidenzintervall: 0,55 bis 0,75) bei Boost-Bestrahlung ergab. Auch die aktuelle S3-Leitlinie Mammakarzinom empfiehlt einen Boost für alle Patientinnen ≤ 50 Jahre sowie für Patientinnen > 50 Jahre mit histologischen Risikofaktoren (G3, HER2-positiv, tripelnegativ, $> T1$) [38].

Hinsichtlich der Überlegenheit einer Boost-Technik gegenüber einer anderen zur Reduktion des Rezidivrisikos (external beam boost vs. BB) konnten weder Verhoeven et al. (2015) [130] noch Kindts et al. (2019) [72] einen signifikanten Unterschied feststellen. Auch in der aktuellen S3-Leitlinie wird bemerkt, dass es zurzeit noch keine Hinweise dafür gebe, dass ein Boost-Verfahren gegenüber einem anderen eindeutig überlegen sei. Vielmehr solle die Technik berücksichtigt werden die vor Ort verfügbar und in der gängigen Routine umsetzbar sei und für die Erfahrung bestehe [38].

Während für den Bereich des Planungszielvolumens (engl.: planning target volume, PTV) hohe Dosisbeiträge beabsichtigt sind, wird für das umliegende Normalgewebe und die umliegenden Organe bzw. Risikoorgane (engl.: organ at risk, OAR) eine bestmögliche Dosisreduktion angestrebt, um eine Schädigung durch ionisierende Strahlung zu reduzieren [106]. Lagebedingt gilt dies insbesondere für die Haut, das Herz, die Lunge sowie die kontralaterale Brust. Mögliche Nebenwirkungen sind kosmetische Schäden, Strahlendermatitis und Brustfibrose sowie kardial ischämische Schäden und Strahlungspneumonien [3,33,115]. Weiterhin ist es möglich, dass durch die ionisierende Strahlung die Induktion eines Sekundärtumors begünstigt wird [61,117].

In der vorliegenden Forschungsarbeit wird untersucht, ob sich Unterschiede bei der Kombination verschiedener Bestrahlungsverfahren bei der adjuvanten Ganzbrust- und zusätzlicher Boostbestrahlung im Rahmen der BET eines Mammakarzinoms für die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Nebenwirkungen oder eines Sekundärtumors zeigen.

Zunächst erfolgt dies retrospektiv anhand von CT-Datensätzen und Bestrahlungsplänen von Patientinnen, die im Rahmen ihrer Therapie eine Bestrahlung der linken Brust im Zeitraum Januar 2011 – Dezember 2019 in der hiesigen Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie erhalten haben.

Für die Überprüfung werden die Kombinationen IMRT + BB, IMRT + SIB, 3D-CRT + BB und 3D-CRT + SB berücksichtigt. Neben einer dosimetrischen Analyse werden die NTCP (Normal Tissue Complication Probability) für verschiedene Endpunkte, gemäß des Modells nach Lyman-Kutcher-Burman [19,82], sowie der klinische Hautbefund und das berechnete Sekundärkrebsrisiko, gemäß Schneider et al. (2011) [108], einbezogen.

Auf Grund von Schwächen der gängigen Planungssoftware für die Berechnung des Niedrigdosisbereichs im Bestrahlungsfeld, werden einige Bestrahlungspläne auf ein anthropomorphes Alderson-Phantom (CIRS Atom Dosimetry Verification Phantom Model 701) mit verschiedenen Brustaufsätzen abgestrahlt und mittels TLDs (Thermolumineszenzdosimeter) dosimetrisch nachgemessen. Für die Kohorten mit Brachy-Therapie werden hierfür in einem eigens entwickelten 3D-Druck-Fertigungsverfahren Brustmodelle anhand von CT-Datensätzen rekonstruiert, gedruckt, mit Kathetern bestückt und als Aufsatz auf dem Alderson-Phantom angebracht, so dass die jeweiligen Pläne entsprechend abgestrahlt und wieder mittels TLDs Dosismessungen durchgeführt werden können.

2 Grundlagen

2.1 Medizinische Grundlagen

Das Mammakarzinom bezeichnet eine maligne Entartung des Brustdrüsengewebes, die im Wesentlichen von den Milchgängen (ductus lactiferi, ca. 85-90%), entsprechend ductales Karzinom, und von den Drüsenläppchen (lobi glandulae mammae, 10-15%), entsprechend lobuläres Karzinom, ausgehen (vgl. Abbildung 2.1) [136]. Als seltene Sonderformen können weiterhin das tubuläre, das medulläre und das muzinöse Karzinom sowie der Morbus Paget der Mamille und das inflammatorische Mammakarzinom genannt werden [15,53].

Histopathologisch wird zudem zwischen invasiven und nicht-invasiven (in situ), d.h. die Basalzellschicht der Epidermis nicht überschreitenden, Mammakarzinomen unterschieden. Die nicht-invasiven Karzinome unterteilen sich weiter in duktales Carcinoma in situ (DCIS) und lobuläre Carcinoma in situ (LCIS) [15]. Auf Carcinoma in situ wird im Verlauf dieser Arbeit nicht weiter eingegangen, da der thematische Schwerpunkt der vorliegenden Forschungsarbeit auf invasiven Mammakarzinomen liegt.

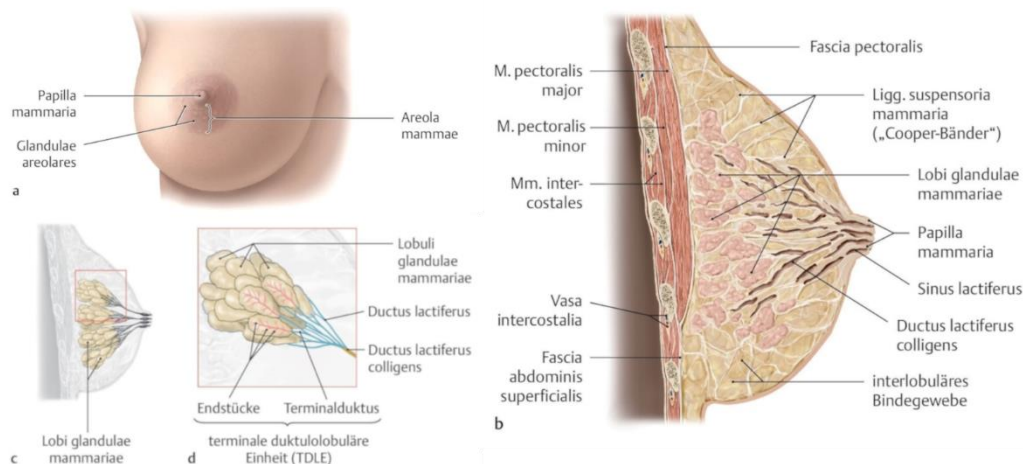


Abbildung 2.1: Anatomie der Mamma: **a** Äußerlicher Aspekt. **b** Makroskopische Anatomie. **Mikroskopische Anatomie:** **c** Gangsystem und Anteile eines Lobus im Sagittalschnitt, **d** Terminale duktulolobuläre Einheit [112].

Risikofaktoren für ein Mammakarzinom sind neben einer positiven Familienanamnese und genetischen Ursachen (ca. 5–10%, insb. BRCA1-Gen- und BRCA2-Gendefekte) [73] u.a. ein Alter > 60 Jahre, ein vorheriges Mammakarzinom einer Seite, eine frühe Menarche < 12 Jahre, keine oder späte (> 30 Jahre) Gravidität sowie Zustand nach Präkanzerosen wie DCIS, LCIS und ADH (atypisch duktales Hyperplasie). Hinzu kommen beeinflussende Risikodeterminanten sowohl positiver bzw. protektiver Art wie Ernährung (Obst, Gemüse), aktive Bewegung sowie

Sport (> 7 Stunden/Woche) und Stillen, als auch negativer Art wie Hormonsubstitution (insb. Orale Kontrazeptiva), Konsum von stark gegrilltem Fleisch und Alkohol sowie Rauchen (v. a. in der Pubertät) [2,136].

Hinsichtlich der Häufigkeit der Tumorlokalisation zeigt sich eine Dominanz des oberen äußeren Quadranten (ca. 55%), wobei 5–25% der Mammakarzinome multizentrisch, also in mehreren Quadranten, wachsen [136].

Therapie- und prognosebestimmend ist die frühe lymphogene als auch hämatogene Metastasierungsneigung des Mammakarzinoms. Lymphogen erfolgt häufig zunächst eine Metastasierung in die regionären Lymphknoten der Axilla, welche in die anatomischen Level I-III unterteilt werden können (vgl. Abbildung 2.2). Ein höheres Level geht mit einer potenziell schlechteren Prognose einher. Hinsichtlich der hämatogenen Metastasierung sind Skelettsystem, Pleura, Lungen, Leber und Gehirn die häufigsten betroffenen Organe [136].

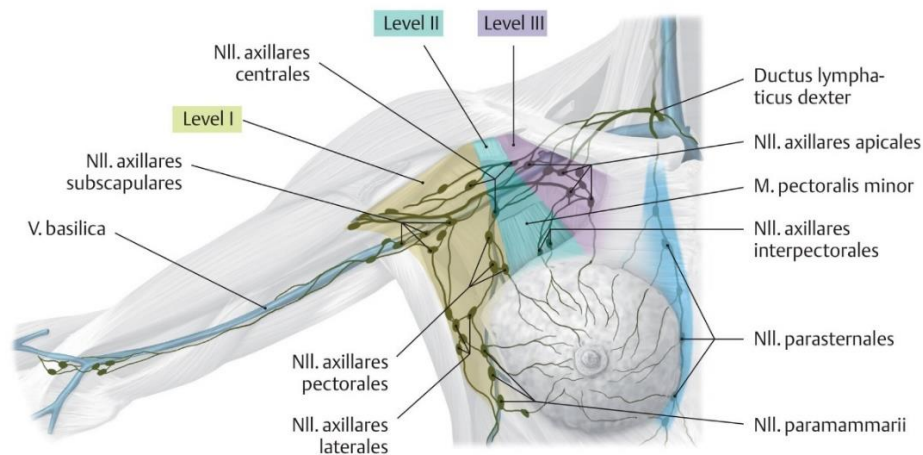


Abbildung 2.2: Lymphgefäßsystem der Brustdrüse mit Einteilung der Lymphknoten in die Level I-III [112].

Als Basisuntersuchungen spielen sowohl in der Vorsorge als auch in der klinischen Untersuchung das Abtasten bzw. Palpieren und die äußere Inspektion der Brust eine bedeutende Rolle. Hierbei kann ein maligner Tumor durch eine derbe und knotige, im Gewebe nicht verschiebbare und gegenüber dem umliegenden Gewebe nur schwer abgrenzbare zumeist nicht druckdolente Raumforderung auffallen. Bereits recht früh kann es zu einer einseitigen serös-blutigen Mamillensekretion kommen sowie zu einer Vorwölbung als auch einer Einziehung der Haut über dem Tumor (Plateauphänomen). Diese Phänomene können ggf. durch das Anheben des ipsilateralen Armes und durch das Zusammenschieben der Haut über dem Tumor noch verstärkt werden (Jackson-Test). Dabei kann fallweise eine über die Physiologie hinausgehende Asymmetrie der Brüste im Seitenvergleich bemerkt werden. In weiter fortgeschrittenen Stadien können das Orangenhautphänomen (als Spätzeichen bei

Infiltration der Subkutis) oder eine Retraktion der Mamille festgestellt werden [93,136]. Unter Berücksichtigung der frühen Metastasierung ist auch eine allgemein ärztliche körperliche und grob orientierende neurologische Untersuchung empfohlen, wie bspw. das Erfragen einer B-Symptomatik, die Inspektion und Palpation der axillären, supra- und infraklavikulären Lymphknoten oder das Beklopfen der Wirbelsäule hinsichtlich Knochenmetastasen [53,93]. Bei auffälligem Tastbefund ist der Anschluss einer Mammographie empfohlen. Mit einer Gewebedichte-abhängigen Sensitivität zwischen 85–90 % ist sie der Goldstandard der Mammakarzinom Diagnostik [136]. Insbesondere für die Alterskohorte der Frauen zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr ist die Teilnahme am Nationalen Mammographie Screening Programm empfohlen und erreicht hier als Methode der ersten Wahl eine Mortalitätssenkung von 20% gegenüber nicht teilnehmenden Frauen auf [38].

Da die Sensitivität der Mammographie stark von der Gewebedichte abhängt, sollte bei hoher Dichte als auch bei eingeschränkter mammographischer Beurteilbarkeit eine Sonographie der Brust ergänzend durchgeführt werden. Bei weiterhin bestehendem nicht eindeutigen Befund kann eine Galakto- oder Duktosonographie oder ein Kontrastmittel-MRT der Mamma angeschlossen werden [38,53].

Die histologische Diagnosesicherung erfolgt standardmäßig mittels einer bildgebungsgesteuerten minimalinvasiven Stanz- oder Vakuumbiopsie. Ist eine minimalinvasive Biopsie nicht möglich wird in Ausnahmefällen eine primäre, offene diagnostische Exzisionsbiopsie durchgeführt [38,136]. Das Grading der histologischen Schnitte aus Stanz- und Vakuumbiopsien als auch den Operationspräparaten der Mamma erfolgt anhand des von Elston und Ellis modifizierten Bloom-Richardson-Systems und berücksichtigt die Kriterien Tubulusbildung, Kernpleomorphie und Mitoserate. Immunhistochemisch erfolgen des Weiteren die Bestimmung des Progesteron- und Östrogenrezeptor- und HER2-Status sowie der Ki-67-Proliferationsindex in den Gewebeschnitten [38,93].

Die Einteilung des Mammakarzinoms nach Größe des Primärtumors (T), Lymphknotenbefall (N) und Metastasierung (M) erfolgt anhand der TNM-Klassifikation gemäß den Kriterien der aktuellen UICC-Klassifikation (Union internationale contre le cancer) [16]. Tabellarische Darstellungen des von Elston und Ellis modifizierten Bloom-Richardson-Systems (Tabelle A. 1), der TNM-Klassifikation (Tabelle A. 2, Tabelle A. 3 und Tabelle A. 4) sowie der Einteilung in ein Tumorstadium (Tabelle A. 5) sind im Anhang beigefügt.

Im Rahmen der Basis-Untersuchungen sollte bei neu diagnostiziertem Mammakarzinom und dem klinischen Verdacht auf Metastasen ein bildgebendes Staging von Lunge, Leber und Skelett durchgeführt werden. Ein Ganzkörperstaging mit zusätzlicher Skelettszintigraphie sollte restriktiv und nur bei Frauen mit höherem Metastasierungsrisiko (N+, > T2) und/oder

aggressiver Tumorbiologie (z. B.: HER2+, triple-negativ), klinischen Zeichen und Symptomen erfolgen. Das axilläre Staging als Bestandteil der operativen Therapie und zur weiteren Identifikation von Patientinnen mit erhöhtem systemischen und lokalen Risiko sowie zur zielgerichteten Erfassung des Lymphknotenstatus des invasiven Mammakarzinoms sollte mittels Sentinel-Node-Biopsie (SLNB) durchgeführt werden [2,38].

Aus der Zusammenschau der bildgebenden Verfahren, des Gradings, der TNM-Klassifikation und des Progesteron- und Östrogenrezeptor- und HER2-Neu-Status, des Ki-67-Proliferationsindex, des Alters und des Menopausenstatus ergeben sich Prognose und weiteres therapeutisches Vorgehen. Je nach Befundkonstellation und den physischen Voraussetzungen der Patientin wird so ein Behandlungskonzept aus der Kombination aus Elementen der neoadjuvanten und adjuvanten (Poly-)Chemo, Radio- und endokrinen Therapie erstellt und operativ eine brusterhaltende Therapie (BET) vor einer Mastektomie bevorzugt angestrebt [38,93]. Bei lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen oder inflammatorischen Mammakarzinomen gilt eine neoadjuvante systemische Therapie als Standardbehandlung. Diese sollte präoperativ vollständig und über mindestens 6 Zyklen über einen Zeitraum von 18-24 Wochen durchgeführt werden und ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten. Bei HER 2 neu positiven Befund sollte eine simultane Antikörpertherapie mit Trastuzumab zu den Taxan-Zyklen erfolgen [2,38].

Wenn der individuelle zu erwartende Nutzen die möglichen Nebenwirkungen und Spätschäden überwiegt sollte eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden [38]. Indikationen sind:

- HER2-positiven Tumoren
- endokrin nicht sensitive Tumore (ER- und PgR-negativ)
- fraglich endokrin sensitive Tumore
- nodal positive Tumore
- G 3
- junges Erkrankungsalter (< 35 Jahre)

Auch die adjuvante Chemotherapie sollte eine Kombination aus Anthrazyklin und Taxan (bspw. Epirubicin und Docetaxel) sein und kann ggf. im Falle eines triple-negativen Karzinom um ein Platinderivat (z.B. Cisplatin) ergänzt werden [38].

Nach Abschluss der Chemotherapie sollte sich bei östrogen- und/oder progesteronrezeptor-positiven invasiven Tumoren eine endokrine Therapie, bspw. mit Tamoxifen und/ oder Aromatasehemmern, anschließen. Eine Radiotherapie kann dabei parallel durchgeführt werden [38]. Insbesondere in Bezug auf eine brusterhaltende Therapie (BET) zeigt sich die Wichtigkeit der Strahlentherapie, da die Kombination beider hinsichtlich des Überlebens mit einer alleinigen Mastektomie gleichwertig ist [2]. Gleichzeitig ist die postoperative Bestrahlung

auch die wichtigste und effektivste Maßnahme um das Risiko für ein intramammäres Rezidiv zu senken und die lokale Tumorkontrolle zu optimieren [38,104,134].

Als Bestrahlungsregime haben sich die Hypofraktionierung mit einer Gesamtdosis von ca. 40 Gy in 15-16 Fraktionen in ca. 3-5 Wochen oder die konventionelle Fraktionierung mit 50 Gy Gesamtdosis in ca. 25-28 Fraktionen in ca. 5-6 Wochen im Zielvolumen etabliert [2]. Mittels einer lokalen zusätzlichen Dosisaufsättigung des Tumorbettes (Boost-Bestrahlung) mit 10-16 Gy wird die lokale Rezidivrate weiter gesenkt, diese ist daher insbesondere für alle Patientinnen ≤ 50 Jahre sowie für alle Patientinnen > 51 Jahre mit erhöhtem lokalen Rückfallrisiko (G3, HER2-positiv, tripelnegativ, $> T1$) empfohlen [38,104]. Hierbei ist es hilfreich im Rahmen der Biopsie, spätestens intraoperativ, für die spätere Boost-Bestrahlung das Tumorbett mit röntgendichten Clips zu markieren, um eine genaue Applikation der Boost-Bestrahlung auch nach intramammären Verschiebeplastiken zu ermöglichen [102].

In der hiesigen Klinik sind bevorzugte Bestrahlungsregime die konventionelle Fraktionierung mit 50 Gy à 2 Gy, welche bei Indikation durch einen sequentiellen Teleboost des Tumorbetts in 5 Bestrahlungssitzungen à 2 Gy auf 60 Gy Gesamtdosis aufgesättigt wird und die intensitätsmodulierte Fraktionierung mit 50 Gy à 1,8 Gy und simultan integrierten Boost (SIB) à 2,4 Gy im Tumorbett mit ca. 60 Gy Gesamtdosis. Alternativ erfolgt die Tumorbettaufsättigung mittels interstitieller High-Dose-Rate (HDR)–Brachyboost-Therapie mit ca. 12 Gy à 6 Gy in 2 Sitzungen.

Durch die Kombination verschiedener therapeutischer Mittel und den stetigen Fortschritt haben sich die Heilungsraten und die Überlebenszeiten in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert. 2018 lag bei Frauen die relative 5-Jahres-Überlebensrate im Median bei 88%, bei Männern bei 84% [47]. In Folge dessen gewinnen die möglichen Nebenwirkungen und häufiger erwartbaren Spätfolgen der Therapie zunehmend auch bei der Auswahl des Therapie- und Planungsregimes an Bedeutung [117]. In Bezug auf die Strahlentherapie empfiehlt die DEGRO hierfür, dass eine Betreuung grundsätzlich bis zum Abklingen möglicher Akutreaktionen durch den behandelnden Strahlentherapeuten erfolgen sollte. Nach kurativer Strahlentherapie sollte im Rahmen der Nachsorge eine Kontrolle innerhalb der ersten drei Monate durchgeführt werden und weitere Verlaufskontrollen mindestens nach einem, drei und fünf Jahren erfolgen [121]. In diesem Zusammenhang werden in dieser Forschungsarbeit verschiedene adjuvante Bestrahlungstechniken hinsichtlich ihres Nebenwirkungsrisikos und ihres Sekundärkrebsrisikos in verschiedenen Organen und Endpunkten anhand von Dosismessungen, verschiedenen mathematischen Modellen und klinischen Befunden untersucht und verglichen.

2.2 Strahlentherapeutische Grundlagen

2.2.1 Strahlenbiologie

Die Zellhomöostase von Normalgewebe als auch Tumorgewebe kann durch Applikation von ionisierender Strahlung beeinflusst und gestört werden. Mit diesem Ansatz verfolgt die Strahlentherapie das primäre Ziel eine ungerichtete Proliferation und Vermehrung von Tumorzellen zu verhindern [135].

Durch die eingebrachte Energiedosis (absorbierte Energie einer ionisierenden Strahlung pro Masseinheit; Einheit: Gray, $1 \text{ Gy} = 1 \text{ Joule/kg}$ [121]) kommt es zu Wechselwirkungsprozessen in der bestrahlten Materie und in der Folge zur Ionisation und Anregung von Atomen und Molekülen [106]. Strahlenschäden können dabei entweder direkt durch Energieabsorption am gleichen biologischen Molekül welches die Energie erhält (direkte Strahlenwirkung) oder mit vorherigen Zwischenschritten und der Bildung von zellschädigenden freien Wasserradikalen (indirekte Strahlenwirkung, s.u.) resultieren [99]. In der Strahlentherapie wird vor allem Photonenstrahlung angewandt, welche vorrangig über diese sekundären bzw. indirekten Effekte an den Zellen wirkt [135]. Hinzu kommen unterschiedliche Faktoren, die Einfluss auf die Stärke bzw. Anfälligkeit für eine Schädigung haben. Dazu gehören neben dem Zelltyp, dem Zelldifferenzierungsgrad, der angewandten Dosisleistung und Strahlenart, der Ionisationsdichte und der Expositionszeit auch der Sauerstoffgehalt und die Phasen des Zellzyklus zum Zeitpunkt der Bestrahlung [99].

Ein hoher Sauerstoffgehalt geht mit einer erhöhten Strahlensensibilität einher (Sauerstoffeffekt) [99]. Dies liegt unter anderem daran, dass Wasser den größten Anteil in den Zellen ausmacht. Durch ionisierende Strahlung kommt es verstärkt zu einer Radiolyse des Wassers und bei Anwesenheit von Sauerstoff zur vermehrten Bildung von hochtoxischen und zellschädigenden Peroxidradikalen, die als indirekte Strahlenwirkung zu DNA-Schäden führen [135]. Auch die Phasen des Zellzyklus weisen unterschiedliche Strahlensensibilitäten auf. Besonders strahlensensibel sind die Zellen kurz vor Eintritt in und während der Mitose (M-Phase) sowie frühen S-Phase, besonders strahlenresistent in der mittleren- und späten S-Phase sowie der G1-Phase (Abbildung 2.3) [99,135].

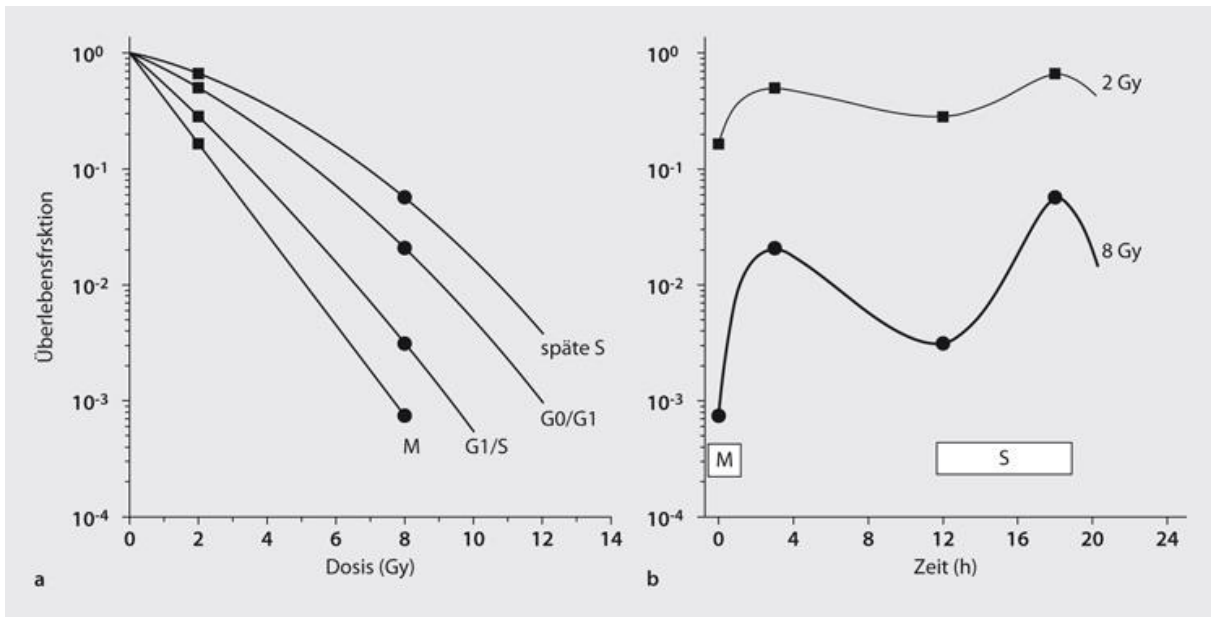


Abbildung 2.3: Zyklusabhängige Darstellung der Überlebensfraktion nach Bestrahlung. Die Daten wurden mit synchronisierten Zellen ermittelt, die nach ihrer Gewinnung zu geeigneten späteren Zeitpunkten bestrahlt wurden. **a)** zeigt die Überlebensfraktion in Abhängigkeit von einer applizierten Dosis [Gy], dabei zeigen sich bspw. Zellen in der Mitose strahlensensibler als Zellen der späten S-Phase. Gleiches zeigt sich in **b)**, bei der Darstellung der Überlebensfraktion in Abhängigkeit von der Zeit [h]. [135]

Schädigungen der DNA sind oftmals eine Limitation des Zellüberlebens. Diese sind durch verschiedenste Schädigungsursachen wie Einzelstrangbruch, Doppelstrangbruch, DNA-Vernetzungen und Basenschaden bedingt (Abbildung 2.4) [99].

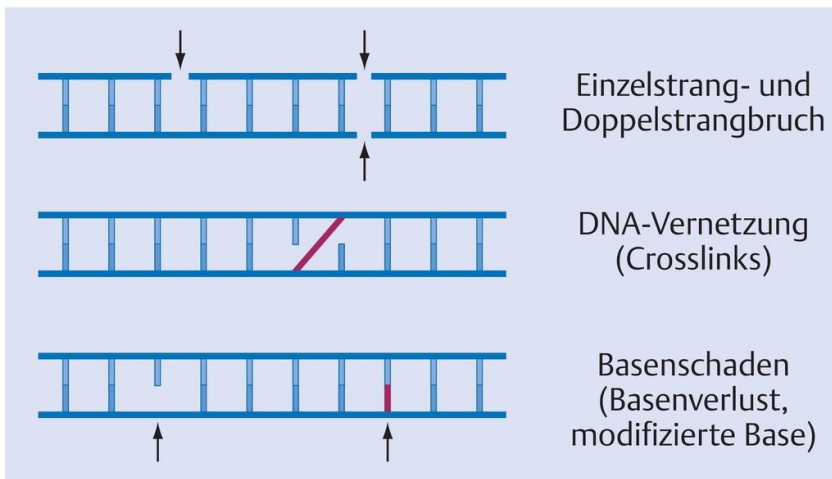


Abbildung 2.4: Mögliche DNA-Schäden in Folge ionisierender Strahlung [99].

Dem gegenüber stehen unterschiedliche DNA-Reparaturmechanismen, wie die Basen- und Nukleoid-Exzisionsreparatur und die homologe und nicht homologe End-zu-End Rekombination [98].

Irreparable DNA-Schäden bzw. fehlerhafte Abfolgen der Basen der DNA können in der Folge zu Gen-, Chromosomen- oder Genommutationen führen und in einer letalen Zellschädigung resultieren. Dieses kann sich im Allgemeinen als klonogener Zelltod bzw. Mitosetod mit einem Verlust der Teilungsfähigkeit zeigen, als Nekrose mit schnellen und vollständigen Funktionsverlust oder als programmierter Zelltod (Apoptose) [99,135]. Zu einem geringen Teil führen strahleninduzierte Mutationen und Schädigungen nicht immer zu einem sofortigen Zelltod und können, in Kombination mit weiteren Mutationsereignissen, das Risiko für eine maligne Entartung des Normalgewebes nach Jahren steigern (Sekundärkrebs) [22].

2.2.2 Dosis-Wirkungs-Beziehung

2.2.2.1 Linear-quadratisches (LQ) Modell

Es existieren verschiedene biologisch mathematische Modelle um die Dosis-Wirkungs-Beziehung von ionisierender Strahlung auf zellulärer Ebene näherungsweise zu beschreiben. Die etablierteste mathematische Beschreibung hinsichtlich des zellulären Überlebens (engl.: Survival Fraction, SF) nach Einzelbestrahlung liefert das linear-quadratische (LQ) Modell [106,135]:

$$SF(D) = \frac{N}{N_0} = e^{(-\alpha d - \beta d^2)}, \quad (1)$$

Dabei stellt d die applizierte Dosis, N_0 die Anzahl der bestrahlten und N die Anzahl der überlebenden Zellen dar. α und β sind experimentell erhobene gewebespezifische Konstanten, die die Empfindlichkeit der Zellen gegenüber der eingebrachten Strahlung beschreiben. α bestimmt den linearen Anteil des Exponenten und stellt den Anteil nicht-reparabler Strahlenschäden in Zellen dar, ein einzelnes Partikel der applizierten Dosis bewirkt dabei bereits potentiell letale Schäden. β bestimmt den quadratischen Anteil des Exponenten und beschreibt den Anteil reparabler bzw. subletaler Strahlenschäden (SLD), multiple Partikel sind für den Zelltod nötig [135]. Das Verhältnis von α/β bestimmt die Reparaturkapazität eines Gewebes. Dabei gilt, dass frühreagierendes bzw. strahlensensibles Gewebe ein höheres α/β -Verhältnis von >7 Gy aufweist. Die Reparaturkapazität von Strahlenschäden ist dann gering. Beispiele sind Haut, Mundschleimhaut und Knochenmark. Spät reagierendes bzw. weniger stark strahlensensibles Gewebe weist ein niedrigeres α/β -Verhältnis < 5 Gy auf und geht mit einer höheren Reparaturkapazität einher. Beispiele sind Herz, Lunge und Nieren. In der Literatur wird für Tumorgewebe häufig eine pauschale Abschätzung von $\alpha/\beta = 10$ Gy und für Normalgewebe von $\alpha/\beta = 3$ Gy angegeben [85,127,135].

Die Erholungs- bzw. Reparaturfähigkeit eines Gewebes wird durch den Verlauf der Schulterkurve bei der halblogarithmischen Darstellung der überlebenden Zellfraktion und der Dosis [Gy] beschrieben. Das α/β -Verhältnis bestimmt dabei die Krümmung der Kurve (vgl. Abbildung 2.3 und Abbildung 2.5) [106].

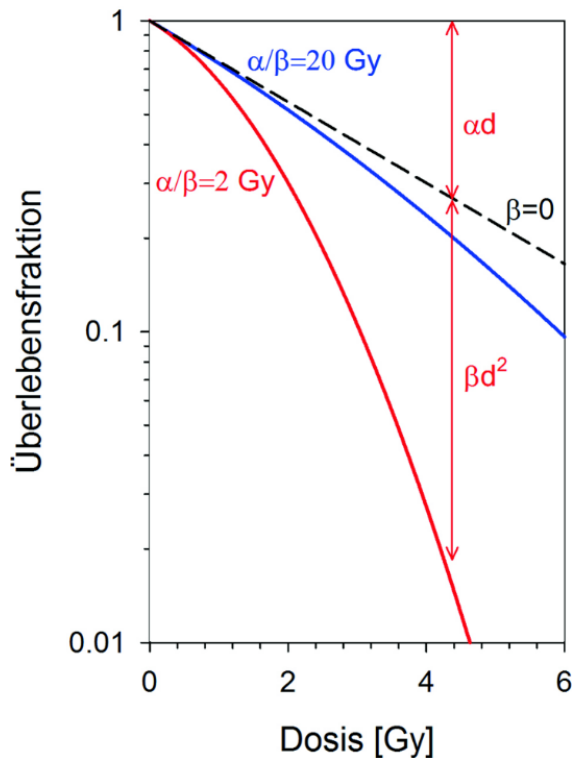


Abbildung 2.5: Darstellung der Überlebensfraktion in Abhängigkeit von einer applizierten Dosis. Ein hoher α/β -Wert spiegelt sich als eher lineares Verhalten wider, ein niedriger α/β -Wert zeigt sich als stärker ausgeprägte Schulterkurve [106].

2.2.2.2 Fraktionierte Bestrahlung

Wenn die Gesamtdosis nicht als Einzelbestrahlung appliziert wird, sondern zu gleichen Teilen auf mehrere Bestrahlungssitzungen verteilt, wird von einer fraktionierten Bestrahlung gesprochen. Liegt zwischen den Sitzungen ein Zeitintervall von 6-24 Std. können subletale Strahlenschäden durch die Zellen repariert werden [85]. Bei erneuter Bestrahlung verhalten sich diese Zellen dann so wie unbestrahlte Zellen. Dies gilt insbesondere für spät reagierendes Gewebe. Bei Darstellung der Überlebenskurve zeigt sich dies in dem schulterförmigen Anteil in jedem Bestrahlungsintervall (Abbildung 2.6) [135]. Da Tumorzellen im Allgemeinen eine geringere Reparaturkapazität als physiologische Zellen besitzen, trägt Fraktionierung so zu einer Schonung des spät reagierenden Normalgewebes bei, obwohl sich die Gesamtdosis im Vergleich zu einer Einzelbestrahlung erhöht [106,135]. Spättoxischen Strahlungseffekten wie Lungen- oder Brustfibrosen kann so entgegengewirkt werden. Früh reagierendes Normalgewebe verhält sich ähnlich wie Tumorgewebe, sodass frühtoxische Strahlungsereignisse wie Strahlendermatitis oder -mucositis weniger stark von der Fraktionierung profitieren [99].

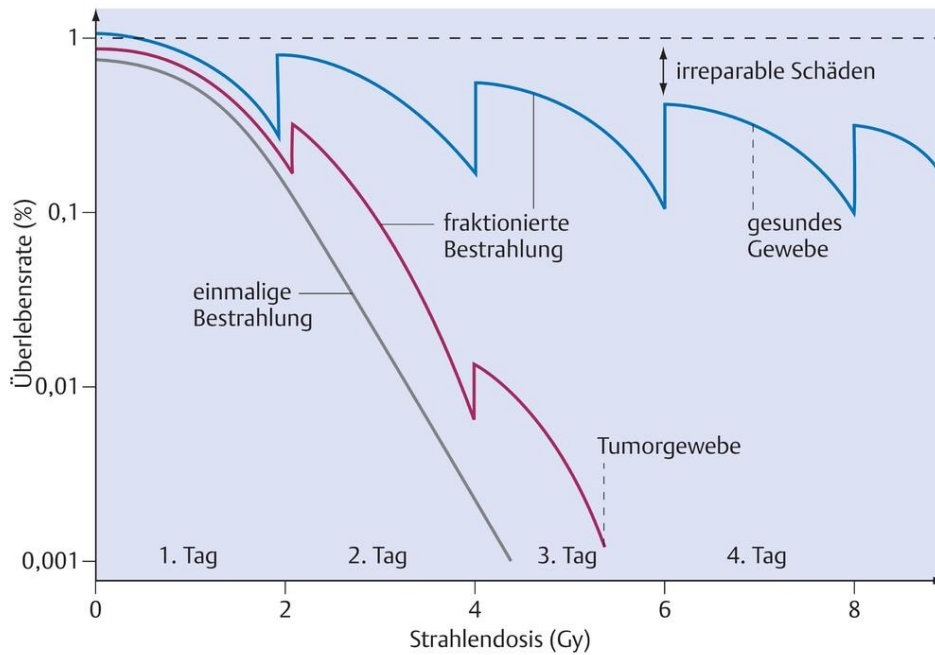


Abbildung 2.6: Vergleich einer Einzelbestrahlung mit einer fraktionierten Bestrahlung. Die Fraktionierung erlaubt eine Regeneration der subletalen Strahlenschäden im Normalgewebe [99].

Unter Annahme einer kompletten Erholung nach jeder Fraktion ergibt sich für den beschriebenen Fraktionierungseffekt mit n Bestrahlungen der Einzeldosis d und der Gesamtdosis $D = nd$ für die Überlebensfraktion folgender Ausdruck [106]:

$$SF(D) = e^{(-nad - n\beta d^2)}. \quad (2)$$

Verschiedene Fraktionierungsschemata wirken gemäß des Fraktionierungseffekts unterschiedlich auf das Zellüberleben. Der Vergleich bzw. die Umrechnung isoeffektiver Fraktionierungsregime ineinander ist mittels der effektiven biologischen Dosis möglich (BED).

Hierfür gilt:

$$BED = -\frac{\ln(SF)}{\alpha} = nd \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right). \quad (3)$$

2.2.2.3 Strahleninduziertes Risiko für Nebenwirkungen

Bei der therapeutischen Bestrahlung wird neben dem Tumorgewebe auch das Normalgewebe der Organe im Strahlenfeld durch Ionisierungsprozesse geschädigt [135]. Die Stärke der Schädigung durch die Höhe einer applizierten Dosis zeigt sich durch das Ausmaß der Funktionseinschränkung in dem betroffenen Organ. Dabei tritt ein Schaden erst mit Überschreiten einer Schwellendosis bzw. der Reparaturkapazität auf und nimmt mit Steigerung der Applikationsdosis weiter zu (deterministische Strahlenwirkung) [106]. Das daraus resultierende Risiko für Nebenwirkungen wird als Normalgewebekomplikationswahrscheinlichkeit (engl.: normal tissue complication probability, NTCP) bezeichnet [19]. Klinisch manifeste Nebenwirkungen werden durch den funktionellen Aufbau der Organe bestimmt. Dabei erfolgt eine Einteilung in „serielle“ und „parallele“ Organe. In parallelen Organen sind die Teilgewebekompartimente, bezogen auf das Gesamtgewebekompartiment, relativ unabhängige Funktionseinheiten. Bei Schädigung nur kleiner Areale des Organs können klinische Befunde ausbleiben. Erst die Überschreitung einer kritischen Gewebekompartimentmenge führt zu Komplikationen und klinischen Befunden. Beispiele hierfür sind Lunge, Leber und Nieren. Bei seriellen Organen kann bereits die Schädigung kleiner Teilgewebekompartimente erhebliche Komplikationen und klinische Befunde verursachen. Beispiele hierfür sind das Rückenmark, Cauda Equina und Plexus Brachialis [84].

Zur Abschätzung und Modellierung der Nebenwirkungsrisiken existieren verschiedene biologisch-mathematische Modelle. Das etablierteste Modell, das auch in der vorliegenden Forschungsarbeit verwendet wird, ist das NTCP-Modell nach Lyman-Kutcher-Burman (LKB) [76,82]:

$$NTCP = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^u \exp\left(-\frac{t^2}{2}\right) dt . \quad (4)$$

Die obere Grenze des Integrals ist gegeben durch

$$u(v) = \frac{D - TD_{50}(v)}{mTD_{50}(v)} , \quad (5)$$

Hier ist

$$TD_{50}(v) = \frac{TD_{50}(1)}{v^n}, \quad (6)$$

und

$$v = \frac{V}{V_{Ref}}. \quad (7)$$

Dabei beschreibt v das Verhältnis zwischen dem bestrahlten Volumen V und einem Referenzvolumen V_{Ref} , wobei V_{Ref} in der Regel dem Gesamtvolumen des untersuchten Organs entspricht. $TD_{50}(1)$ entspricht der applizierten Dosis, die bei gleichmäßiger Bestrahlung des gesamten Organs ein 50%iges Komplikationsrisiko induziert. Somit kann $TD_{50}(v)$ als die organspezifische Toleranzdosis für den bestrahlten Anteil eines Volumens v beschrieben werden. Der Parameter $n \in [0; 1]$ beschreibt den Effekt des Volumens auf das Komplikationsrisiko [76,82]. Dabei sind die Werte paralleler Organe näher an 1 und Werte serieller Organe näher an 0 [84]. m ist die Steigung der sigmoidalen Kurve und D die Organdosis, die, falls homogen auf das gesamte Organ verteilt, die gleiche Wirkung erzielt wie eine inhomogene Dosisverteilung. D wird in der Literatur daher auch EUD (äquivalente einheitliche Dosis, engl.: *equivalent uniform dose*) bezeichnet. Für $n = 1$ entspricht D der mittleren Organdosis (vgl. Abbildung 2.7) [76,82].

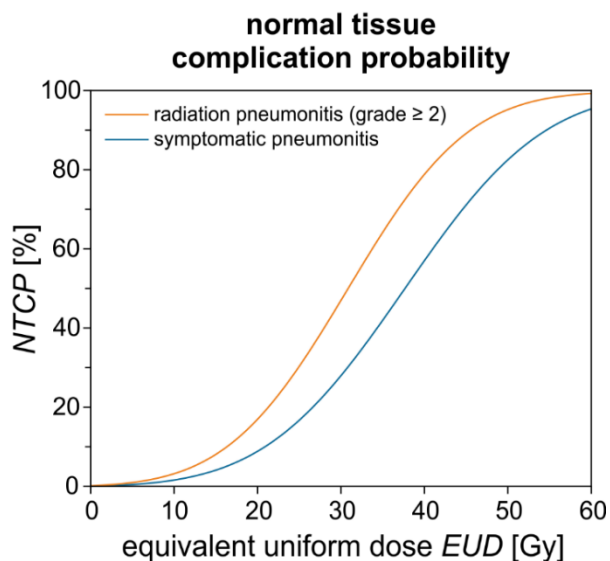


Abbildung 2.7: Darstellung der Berechnung der NTCP [%] am Beispiel der Lunge für verschiedene Endpunkte in Abhängigkeit von der EUD [Gy] gemäß des LKB-Modells [133].

2. Grundlagen

Der Erhebung der Parameter n , m und $TD_{50}(1)$ zur Berechnung der NTCP in den Organen bei verschiedenen Endpunkten liegt in der Regel ein konventionelles Fraktionierungsschema von 1,8 – 2 Gy pro Fraktion bei fünf Bestrahlungssitzungen pro Woche zu Grunde [20].

2.2.2.4 Sekundärkrebsrisiko

Neben Sofort- und Spätnebenwirkungen im Normalgewebe in Folge strahleninduzierter Ionisierungsprozesse können durch Strahlung auch Mutationsprozesse initiiert werden, die nach Jahren das Risiko für die Entstehung von Tumoren steigern. Durch eine zunehmend verbesserte Tumorkontrolle und deutlich häufigere kurative Behandlungsansätze, hat die Anzahl an Langzeitüberlebenden nach einer Krebserkrankung signifikant zugenommen. Das Risiko, in Folge einer Bestrahlung eines Primärtumors im Verlauf von 10-30 Jahren an einem Sekundärkrebs zu erkranken ist gegenüber Personen, die nicht bestrahlt wurden, signifikant erhöht [22,121]. Ein Einflussfaktor ist hier das Alter zum Zeitpunkt der Erstbestrahlung [41]. Dies ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass die natürliche höhere Zellproliferationsrate im Kindes- und Jugendalter eine stärkere Anfälligkeit für strahleninduzierte DNA-Schäden und somit eine höhere Wahrscheinlichkeit für Mutationsereignisse begünstigt [100]. Zum anderen darauf, dass Personen mit einem hohen Alter bei Erstbestrahlung aufgrund der natürlichen Sterberate statistisch seltener späte Häufigkeitsgipfel der Sekundärkrebsereignisse erreichen, wohingegen dies bei jungen Menschen häufig berücksichtigt werden muss [41]. Des Weiteren existieren geschlechterspezifische Unterschiede, wobei Frauen ein insgesamt höheres Sekundärkrebsrisiko aufweisen, was insbesondere durch die Häufigkeit des Mammakarzinoms bedingt ist [5,86].

Zur Vorhersage und Stratifizierung des Sekundärkrebsrisikos gibt es verschiedene mathematische Modelle. Das etablierteste Modell, das bei Strahlenschutzüberlegungen im Bereich niedriger Dosiswerte < 100 mSv Anwendung findet, ist das lineare Modell ohne Schwellendosis (engl.: linear-no-threshold model, LNT) und stützt sich auf Langzeitbeobachtungen von Überlebenden der Atombombenangriffe auf Hiroshima und Nagasaki [30]. Es wird angenommen, dass bereits ein einzelner auf die DNA treffender Strahlungsquant Schäden verursachen kann und in Folge dessen das Entartungsrisiko dieser Zelle potentiell gesteigert ist. Gemäß diesem Modell gibt es keinen unteren oder oberen Schwellenwert für Schäden durch ionisierende Strahlung. Vielmehr ist die Menge der Strahlenschäden proportional zur Menge der auf die Zelle treffenden Strahlenpartikel, welche wiederum proportional zur applizierten Dosis ist [28]. Schäden an der DNA entstehen dabei zufällig und unterliegen einer statistischen Zufallsverteilung. Somit können nur statistische Vorhersagen der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Sekundärkrebs berechnet werden und nicht das individuelle Risiko einer Person. Im Allgemeinen wird dies als stochastische Strahlenwirkung bezeichnet [18,106].

Das zusätzliche absolute Sekundärkrebsrisiko in einem kleinen Volumen eines Organs oder Gewebes in Folge einer Exposition mit einer Dosis D gegenüber Personen, welche dieser

Exposition nicht ausgesetzt waren, wird als „excess absolut risk“ (*EAR*) bezeichnet und mit der Einheit „zusätzliche Fälle pro 10.000 Personenjahre (PY) pro Gy“ [$(10^4 \text{ PY Gy})^{-1}$] angegeben. Im LNT-Modell gilt [30,108]:

$$EAR(D) = \beta D \mu(age_x, age_a), \quad (8)$$

wobei β den linearen Anstieg der Dosis-Wirkungs-Kurve beschreibt. μ beinhaltet alters- und populationsabhängige Variablen:

$$\mu(age_x, age_a) = \exp\left(\gamma_e(age_x - 30) + \gamma_a \ln\left(\frac{age_a}{70}\right)\right). \quad (9)$$

Dabei sind die altersmodifizierenden Parameter (γ_e, γ_a) über beide Geschlechter gemittelte Werte und als Bezugsgrößen das Ausgangsalter der Erstexposition age_x auf 30 Jahre sowie das erreichte Alter age_a auf 70 Jahre standardisiert festgelegt. age_x beschreibt das Alter der bestrahlten Person zum Zeitpunkt der Erstbestrahlung und age_a das Alter, für welches das Risiko berechnet werden soll [108].

Sowohl β als auch γ_e und γ_a sind organ- und populationspezifische Parameter. Alle Parameter wurden gemäß Schneider et al. (2011) [108] angesetzt (vgl. Tabelle 2-1).

Organ	β	γ_e	γ_a
Solide Organe gesamt	74	-0,024	2,38
Weibliche Brust	8,2	-0,037	1,7
Lunge	8,0	0,002	4,23

Tabelle 2-1: Organ- und populationspezifische Parameter für die Modellierung des Sekundärkrebsrisikos, modifiziert nach Schneider et al. (2011) [108].

Im Bereich hoher Strahlendosisleistungen ist das LNT-Modell nicht anwendbar. Hier müssen weitere Effekte wie klonogener Zelltod, Nekrose und Apoptose zunehmend berücksichtigt werden, die das LNT-Modell nicht erfasst [30,108].

Ein etabliertes Modell, das versucht die Strahlungsauswirkungen sowohl im Niedrig- als auch Hochdosisbereich gleichermaßen einzuschließen, ist die „full modell“ Modellierung nach Schneider et al (2011) [108]. Diese stützt sich zum einen auf das LNT-Modell für die Abbildung der Langzeitwirkung von Strahlung im Niedrigdosisbereich, zum anderen auf die

epidemiologischen Beobachtungsdaten von 32.591 Hodkin-Lymphom-Erkrankten, die im Rahmen ihrer Therapie eine hohe lokale Bestrahlungsdosis von bis zu 40 Gy erhielten. Dieser Anteil des Modells soll die Langzeitwirkung von Strahlung im Hochdosisbereich abbilden (vgl. Abbildung 2.8) [108].

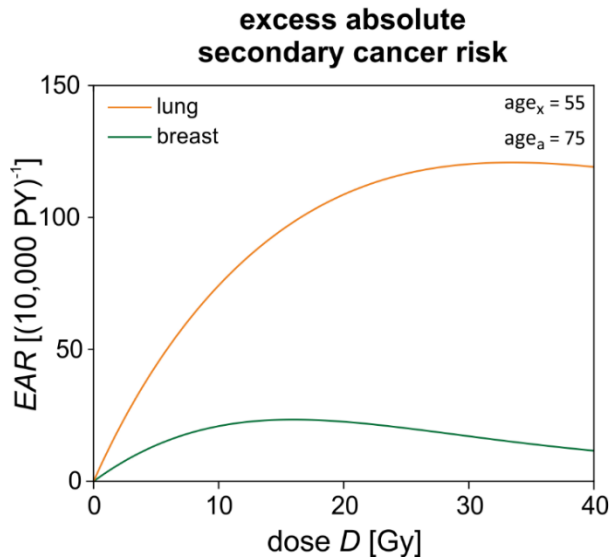


Abbildung 2.8: Darstellung der EAR für das Sekundärkrebsrisiko am Beispiel der Lunge und der (kontralateralen) Brust in Abhängigkeit von der Dosis D [Gy] gemäß des "full model" von Schneider et al. (2011). Als age_x wurde ein Alter von 55 Jahren und als age_a ein Alter von 75 Jahren angenommen [133].

Die nicht-lineare Dosisabhängigkeit des Modells wird durch eine Verallgemeinerung der Formel für das EAR ausgedrückt [108]:

$$EAR = \beta \cdot RED(D) \cdot \mu (age_x, age_a), \quad (10)$$

wobei $RED(D)$ verschiedene nicht-lineare Effekte der Dosis beinhaltet.

Weiterhin berücksichtigt das Modell für die $RED(D)$ auch die Möglichkeit, dass bei einem fraktionierten Bestrahlungsregime Zellen Strahlenschäden reparieren können bzw. betroffenes Gewebe durch neu gebildetes Gewebe ersetzt werden kann. Zellüberleben und Fraktionierungseffekt drücken sich in diesem Modell wie folgt aus:

$$RED(D) = \frac{e^{-dD}}{\alpha'R} \left(1 - 2R + R^2 e^{-\alpha'D} - (1 - R)^2 e^{-\frac{\alpha'R}{1-R}D} \right), \quad (11)$$

Wobei für die Gesamtdosis D eine gleichbleibende Fraktionierungsdosis d angenommen wird. R beschreibt die Repopulations- bzw. Reparaturkapazität eines Gewebes im Intervall zwischen zwei Bestrahlungsfractionen und kann Werte zwischen 0 (keine Regeneration) und 1 (vollständige Regeneration) annehmen. Die Anzahl der untergehenden Zellen ist proportional zu α' und ergibt sich aus dem LQ-Modell zu:

$$\alpha' = \alpha + \beta d = \alpha + \beta \frac{D}{D_T} d_T, \quad (12)$$

Dabei entspricht D_T der vorgeschriebenen Dosis im Zielvolumen und d_T der Fraktionierungsdosis.

α und R sind organ- bzw. gewebespezifische empirische Parameter (Tabelle 2-2), die sich aus der Langzeitanalyse von 32.591 Hodkin-Erkrankten ergaben und für dessen Berechnung die Dosiswerte $D_T = 40 \text{ Gy}$ und $d_T = 2 \text{ Gy}$ verwendet wurden [107,108].

Organ	α	R
Solide Organe	0,089	0,17
Weibliche Brust	0,044	0,15
Lunge	0,042	0,83

Tabelle 2-2: Organ- bzw. gewebespezifische Parameter der Werte α' und R , modifiziert nach Schneider et al. (2011) [108].

2.2.3 Grundlagen der Bestrahlungsplanung

Die Voraussetzung der Bestrahlungsplanung bildet in der Regel ein Planungs-CT [106]. Es erfolgt im Allgemeinen in unmittelbarer zeitlicher Nähe zum Beginn der strahlentherapeutischen Behandlung, die postoperativ nach abgeschlossener Wundheilung bzw. spätestens 6–8 Wochen nach Operation angestrebt wird [121]. Die Bilddaten werden im DICOM-Format (Digital Imaging and Communications in Medicine) gespeichert und an ein Bestrahlungsplanungssystem (engl.: Treatment Planning System, TPS) übermittelt [106,119]. Anschließend werden die therapeutischen Zielvolumina definiert (Abbildung 2.9). In den Ebenen der Körperschichtaufnahmen wird das Bestrahlungs-Zielvolumen (engl.: planning target volume, PTV) konturiert, das, neben dem makroskopischen Tumervolumen bzw. -bett (engl.: gross tumor volume, GTV) und der mikroskopischen Ausbreitzzone (engl.: clinical target volume, CTV), auch einen Sicherheitssaum für Positionsungenauigkeiten des Patienten auf dem Bestrahlungstisch und eventuelle Organbeweglichkeiten miteinbezieht. Zusätzlich werden auch die in der Nähe des PTVs bzw. im erwarteten Strahlengang liegenden Risikoorgane (engl.: organs at risk, OAR) in den Schnittbildern konturiert, sodass hierfür zuvor festgelegte Dosisgrenzwerte berücksichtigt werden können [21]. Die Grenzwerte und Dosisverteilungen können anhand der Elektronendichte der CT-Schnittbilddatensätze in Form von Isodosen (Bereiche gleicher Dosis) und übergeordnet anhand von Dosis-Volumen-Histogrammen (DVH) bereits vor Bestrahlungsbeginn berechnet und dargestellt werden (Abbildung 2.10, Abbildung 2.11) [40].

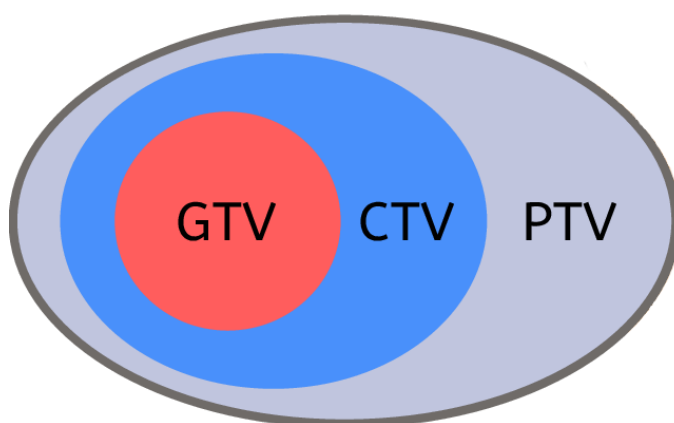


Abbildung 2.9: Darstellung der Zielvolumina gemäß der International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). Von innen nach außen: rot = „gross target volume“ (GTV), blau = „clinical target volume“ (CTV), grau = „planning target volume“ (PTV), modifiziert nach [92].

Zur Beurteilung der Dosisabdeckung des PTVs und der OAR anhand des DVHs existieren in der Literatur etablierte Zielvorgaben (engl.: constraints) [70], die häufig als Richtwerte im

Rahmen der Bestrahlungsplanung dienen. Für das Planungszielvolumen wurde in der Klinik, in der diese Arbeit durchgeführt wurde, gefordert, dass mindestens 95% des Volumens mindestens 95% der verschriebenen Dosis erhalten soll. Das heißt, dass die 95% Isodosenkurve das PTV möglichst vollständig umschließen soll. Gleichzeitig wird gefordert, dass die Maximaldosis im Zielvolumen höchstens 107% betragen darf. Bei der Bewertung des DVHs werden in der Regel die Parameter D_{max} , D_{mean} , $D_{1\%}$ und V_{xGy} berücksichtigt. D_{max} gibt die maximale Dosis an, die innerhalb des jeweiligen Organs gestattet ist. D_{mean} beschreibt die über das gesamte Organ gemittelte Dosis. $D_{1\%}$ ist die Dosis, die maximal in einem Prozent des Volumens überschritten werden darf. V_{xGy} gibt das Volumen des entsprechenden Organs in Prozent an, welches die Dosis x Gy oder mehr erhält.

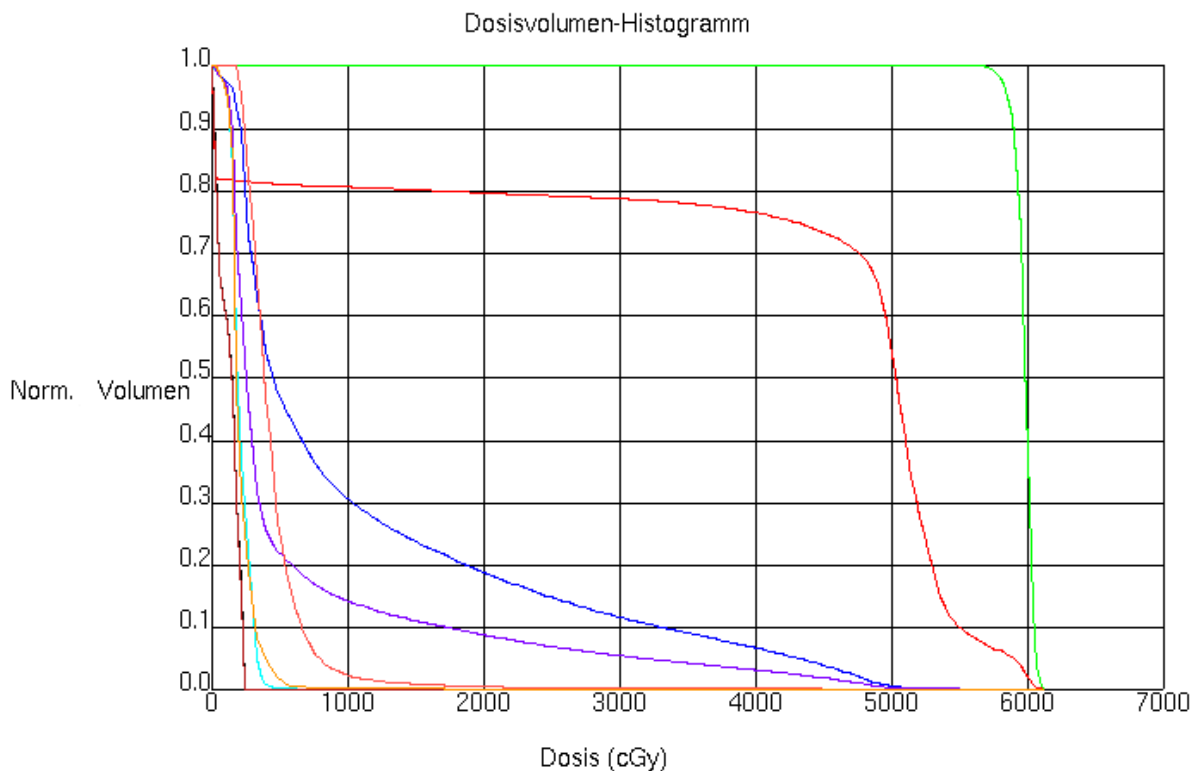


Abbildung 2.10: Darstellung des DVHs: grün = Boost, rot = PTV, lila = gesamte Lunge, blau = linke Lunge, türkis = rechte Lunge, rosa = Herz, schwarz = Spinalkanal, bordeaux rot = Spinalkanal mit Sicherheitssaum (5mm).



Abbildung 2.11: Darstellung der Dosisverteilung anhand der jeweiligen Isodosen (dünne Linien, Farbskala links), Konturen der Risikoorgane sowie des PTVs und Boosts (dicke Linien, Farbgebung vgl. Abbildung 2.10) im transversalen CT-Schnittbild.

Der erste Schritt der Bestrahlungsplanung ist die optimale Auswahl der Strahlenart und der Bestrahlungstechnik. Die Wahl unterliegt der Prämisse eine auf der einen Seite homogene und ausreichend hohe Dosis im PTV zu applizieren und auf der anderen Seite gleichzeitig das gesunde Gewebe bestmöglich zu schonen. Der Dosisabfall bzw. -gradient sollte also außerhalb des PTVs möglichst steil bzw. groß sein (Abbildung 2.12) [74,135].

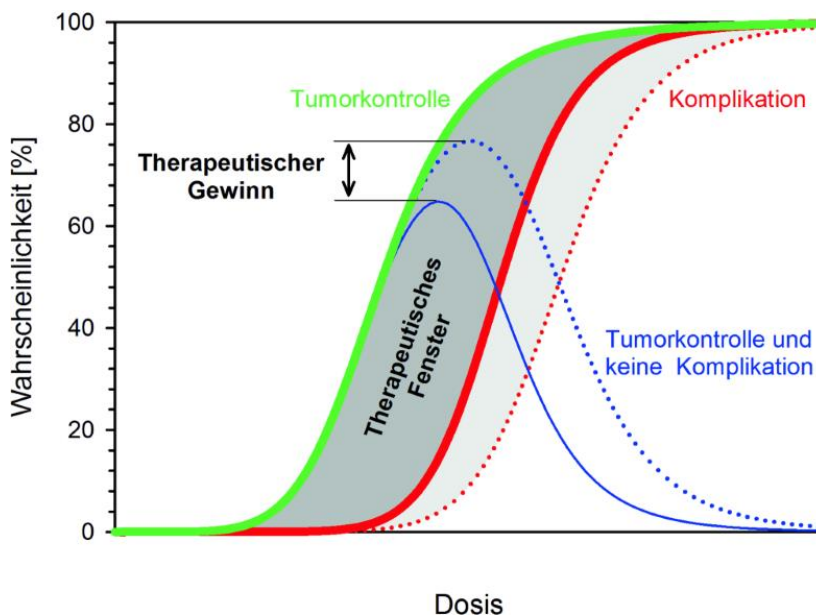


Abbildung 2.12: Qualitative Darstellung der Dosis-Wirkungs-Kurven für Tumor und Normalgewebe. Der Bereich zwischen den Kurven zeigt das therapeutische Fenster. Bei Vergrößerung des Fensters (hellgrauer Bereich) erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für eine komplikationsfreie Tumorkontrolle (therapeutischer Gewinn) [106].

Im Folgenden wird auf die in der Forschungsarbeit angewandten Bestrahlungsarten und -planungstechniken eingegangen.

2.2.4 Perkutane Bestrahlung

Bestrahlungsverfahren, bei denen die Strahlung von außerhalb des Körpers durch die Haut eingebracht wird sind die gängigste Form der Strahlentherapie und werden als Teletherapie oder perkutane Bestrahlung bezeichnet [106]. Sowohl die durch ionisierende Strahlung verursachten Dosisverteilungen im Gewebe als auch der Tiefendosisverlauf der Strahlung im Gewebe sind charakteristisch für die jeweils gewählte Strahlenart und Strahlenenergie. In der modernen Strahlentherapie wird hauptsächlich Photonenstrahlung für die Tiefentherapie angewandt (Abbildung 2.13) [99,135].

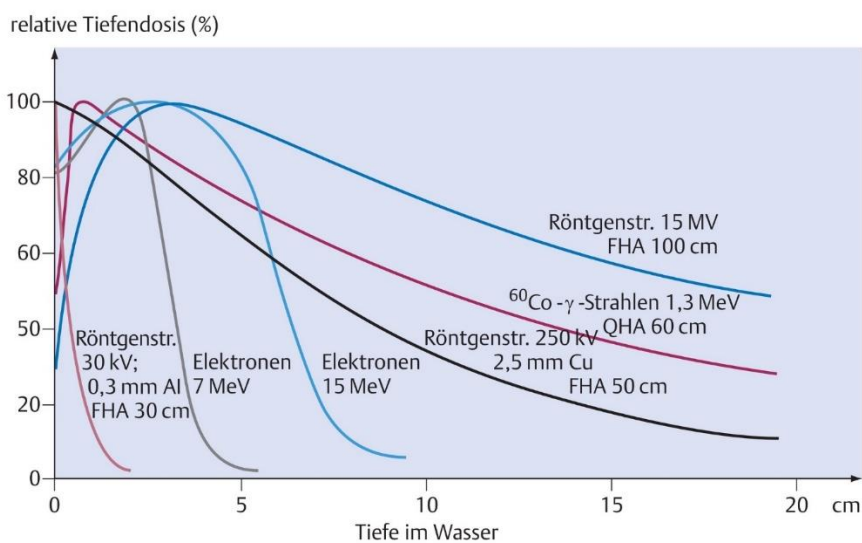


Abbildung 2.13: Vergleich des Tiefendosisverlauf verschiedener Photonenstrahlungen und Elektronenstrahlung verschiedener Energie in Wasser; FHA = Fokus-Haut-Abstand, QUA = Quellen-Haut-Abstand [99].

Durch Kombination mehrerer Einstrahlfelder (Mehrfeldertechnik), mit Schnittpunkt im PTV, kann der Hochdosisbereich außerhalb des Zielvolumens gesenkt werden. Zusätzlich werden tiefliegende PTVs besser erreicht und homogener gesättigt. Dies gelingt durch Reduktion der Dosisbeiträge der einzelnen Einstrahlrichtungen, bei gleichbleibender Gesamtdosis im PTV durch Addition der Beiträge im Schnittpunkt [99,106]. In der Folge ergeben sich so jedoch mehr Bereiche mit Niedrigdosisbelastung und einer potenziellen Gefahr für Nebenwirkungen oder der Bildung eines Sekundärkrebses (Abbildung 2.14) [30].

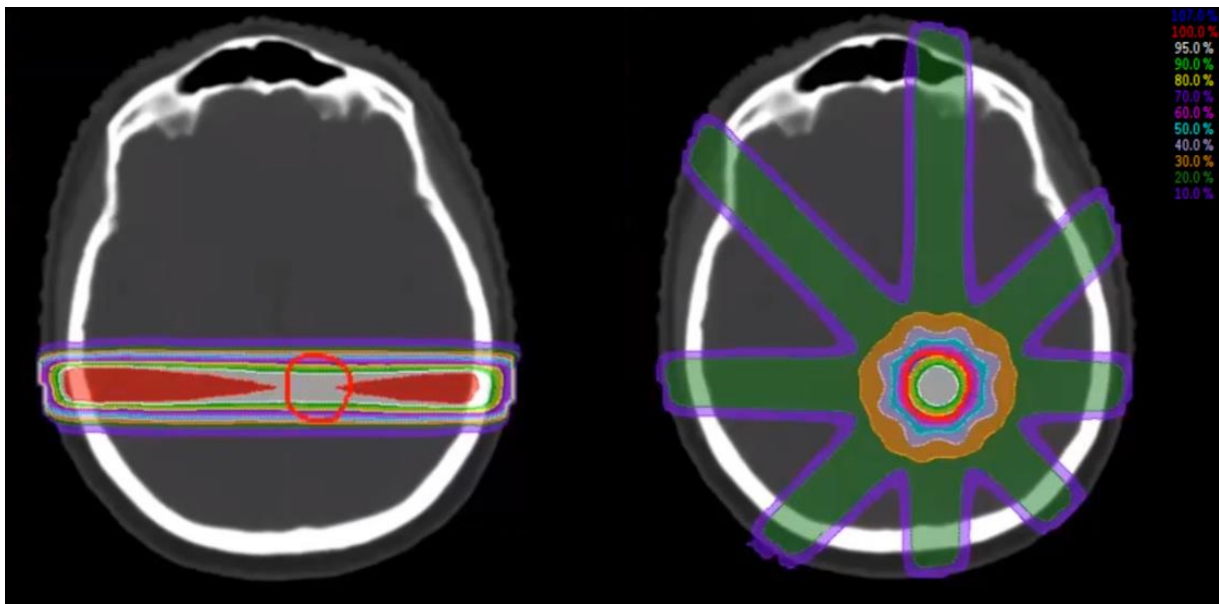


Abbildung 2.14: Darstellung der Mehrfeldertechnik am Beispiel einer Kopfbestrahlung; roter Kreis = PTV. Die Isodosen unterschiedlicher Farbe zeigen Areale gleichen Anteils [%] der verschriebenen Strahlendosis; Links: 2-Felder-Einstrahlung mit 95% bis 130% Isodosen außerhalb des PTVs. Rechts: 8-Felder-Einstrahlung mit 95% bis 130% Isodosen nur innerhalb des PTVs, bei deutlich größerem Bereich mit 20% und 30% Isodosen. [Abbildung mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Dr. Y. Dzierma]

Weitere mögliche Hilfsmittel zur Reduktion der Strahlenbelastung in gesundem Gewebe und zur Eingrenzung des Strahlenfelds auf das Zielvolumen sind die Anwendung von Keilfiltern und Strahlbegrenzungssystemen (Kollimatoren) bzw. Multilamellenkollimatoren (engl.: multi leaf collimator, MLC) [135].

Physikalische bzw. mechanische Keilfilter sind häufig bis zu ca. 10 cm hohe keilförmige Wolframblocke (vgl. Abbildung 2.15 a), die im Sinne eines Strahlungsabsorbers unterhalb des Blendensystems des Linearbeschleunigers (LINAC) in einen Zubehöralter eingeschoben werden können [99,135]. Die dicke Seite eines Keils absorbiert mehr Strahlung als dessen Spitze, sodass durch Kombination mehrerer Keile bei gekrümmten Oberflächen ein Ausgleich des Isodosenverlaufs erzielt werden kann. Standardmäßig werden sie durch ihren verursachenden Ablenkungswinkel der 50 %-Isodose als 15°-, 30°-, 45°- oder 60°-Keilfilter bezeichnet (vgl. Abbildung 2.15 b) [99]. Bevorzugt werden jedoch sogenannte virtuelle oder dynamische Keile verwendet, die den gleichen Effekt durch Verschiebung des Blendensystems während der Bestrahlung erzielen (vgl. Abbildung 2.15 c) [106].

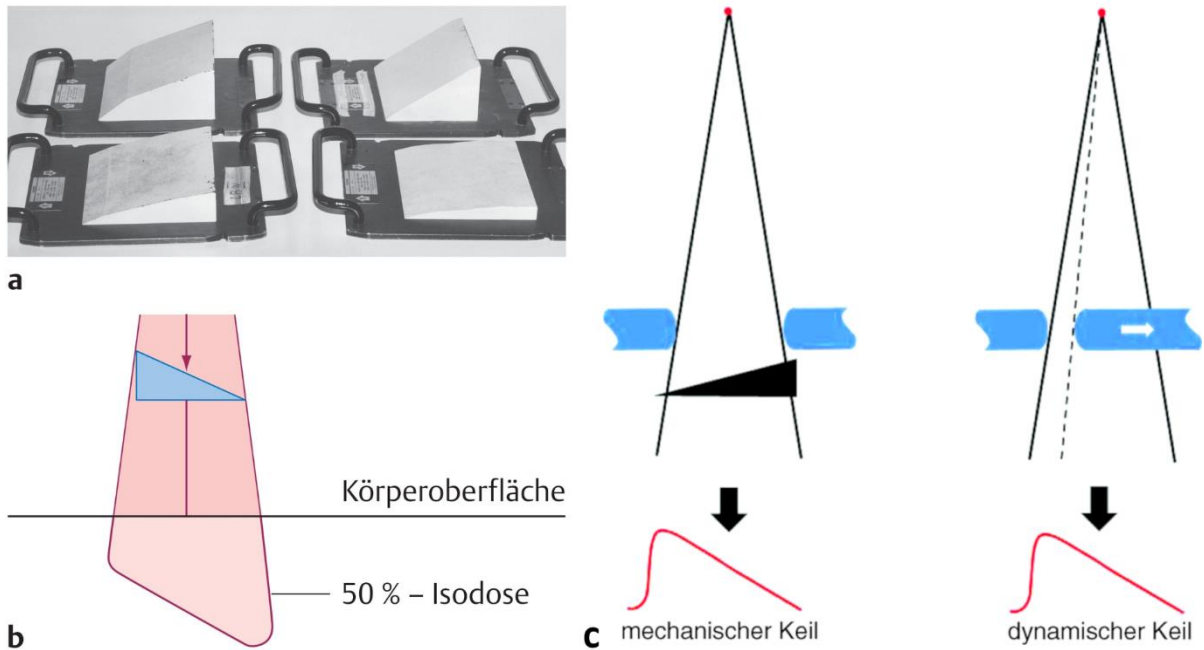


Abbildung 2.15: a) Keilfilter und b) Funktionsprinzip [99]; c) Vergleich des Funktionsprinzips mechanischer (links) und dynamischer Keilfilter (rechts) [106].

Multilamellenkollimatoren bestehen aus ca. 120 bis 160 2,5 mm bis 10 mm dünnen Schwermetallscheiben, häufig Wolfram, die paarweise einander gegenüberliegend angeordnet sind. Die Lamellen sind in der Regel im Strahlerkopf integriert und können computergesteuert einzeln verstellt werden. Auf diese Weise können individuell angepasste Strahlenfelder und Feldformen erzeugt werden, die das irreguläre Strahlenfeld kollimieren (Abbildung 2.16) [99,106].

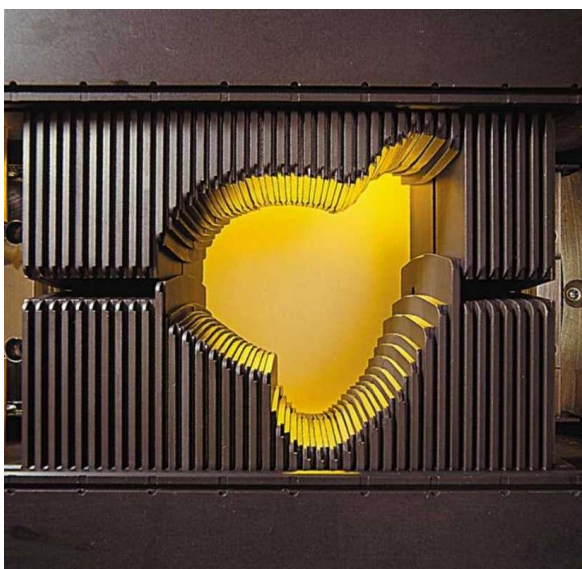


Abbildung 2.16: Exemplarische Feldform, die durch einen MultiLeafCollimator (MLC) erzeugt wird [106].

2.2.4.1 3D-konformale Radiotherapie

Bei der 3D-CRT Bestrahlungsplanung legt ein Medizinphysiker mittels eines CT-Datensatzes in einem TPS von Hand fest aus welchen und wie vielen Richtungen eingestrahlt werden soll, passt die Feldformen an das festgelegte Zielvolumen an und bestimmt, wie die resultierende Dosis auf die Einstrahlrichtungen verteilt werden soll. Dieses Vorgehen wird auch als „forward planning“ bezeichnet [105,106]. Dass „3D“ beschreibt, dass bei der Bestrahlungsplanung die Dreidimensionalität des Körpers berücksichtigt wird [106]. Dies betont den Unterschied zur früheren Routine, vor der standardisierten Verfügbarkeit von CTs, als die Bestrahlungsplanung auf Grundlage zweidimensionaler Bilder, insb. Röntgenbilder, erfolgte [97]. Die Anzahl der Einstrahlrichtungen beträgt üblicherweise zwei bis sechs. Bei jeder Einstrahlrichtung wird die Feldform durch die Lamellen des MLCs und der Blenden an die Projektion des ärztlich vorgegebenen PTVs möglichst nah („konformal“) angepasst. Dabei wird im Verlauf der Einstrahlrichtungen auch Dosis im Normalgewebe und den Risikoorganen deponiert (Abbildung 2.17) [106]. Eine Schwierigkeit bei diesem Verfahren ist die optimale händische Anpassung der Feldformen und Dosisgewichtung der einzelnen Felder im TPS für eine möglichst homogene Bestrahlung des PTV, bei gleichzeitig möglichst geringer Dosisbelastung des umliegenden Normalgewebes. Dabei unterliegt die Abwägung und Optimierung dieser beiden Zielsetzungen unter anderem der Expertise und Erfahrung des jeweiligen Medizinexperten und Strahlentherapeuten und begünstigt eine interne Variabilität der Planungsqualität [106].

2.2.4.2 Intensitätsmodulierte Radiotherapie

Bei der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) werden wie bei der 3D-CRT mehrere Einstrahlrichtungen verwendet. Allerdings wird aus jeder Richtung nicht mit einer homogenen Intensität und Dosis eingestrahlt, sondern mit inhomogenen abgestuften Intensitäts- und Dosisverteilungen [106]. Diese Inhomogenitäten ergeben sich durch die Verwendung mehrerer Subsegmente mit verschiedenen MLC-Stellungen pro Einstrahlrichtung. Im Vergleich zur 3D-konformalen Radiotherapie kann auf diese Weise die Eingrenzung des Gesamtstrahlenfelds weiter optimiert und Dosisabstrahlungen dort reduziert werden, wo ein Risikoorgan innerhalb des Strahlungsfeldes oder der unmittelbaren Umgebung liegt [26,74]. Die dadurch resultierende fehlende Dosis dieser Einstrahlrichtung im Zielvolumen wird dann aus einer anderen Richtung eingebracht (Abbildung 2.17) [135].

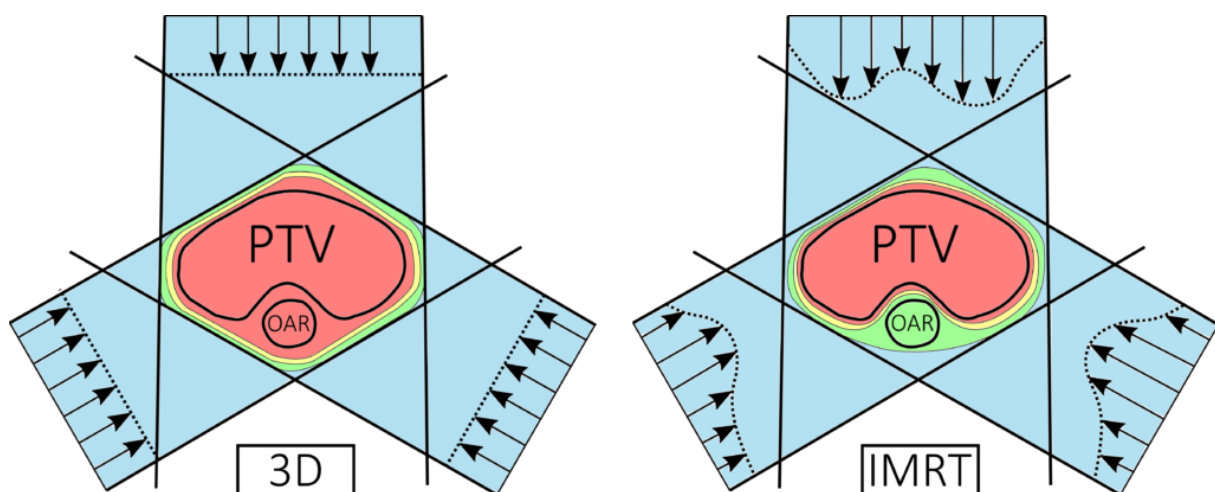
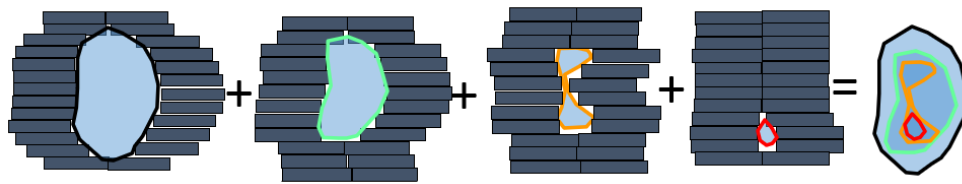


Abbildung 2.17: Vergleich des Bestrahlungsvolumens (rote Fläche) mit konventioneller konformaler 3D-Technik (links) und IMRT (rechts). Die gestrichelte Linie repräsentiert die räumliche Dosismodulation durch verschiedene MLC Konfigurationen. Im Gegensatz zur konventionellen Therapie kann mit intensitätsmodulierten Feldern das OAR geschont werden, ohne Dosisverluste im PTV akzeptieren zu müssen [17,135].

Die gängigsten Verfahren zur Erzeugung dieser intensitätsmodulierten Subfelder sind die statische „step-and-shoot“ (SMLC)- und die dynamische „sliding-window“ (DMLC)-Technik. Beim erst genannten werden die Subsegmente automatisch hintereinander mit kurzen Strahlunterbrechungen abgestrahlt, beim zweiten hingegen ununterbrochen und unter kontinuierlicher Bewegung der MLC (Abbildung 2.18, Abbildung 2.19) [40,74,106].

"Step-and-shoot"-Technik



Dynamische Technik

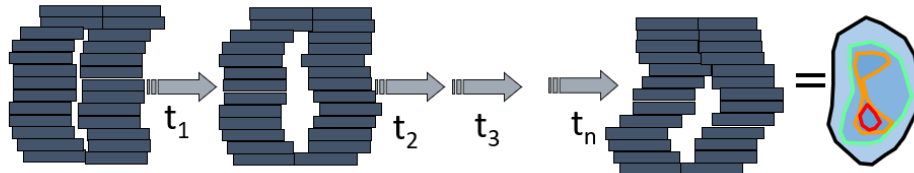


Abbildung 2.18: Erzeugung modulierter Felder durch statische („step-and-shoot“) und dynamische („sliding-window“) Feldkollimatoren. Im ersten Fall existiert eine diskrete Anzahl an Blendenkonfigurationen pro Einstrahlrichtung (schwarz, grün, orange, rot) während im zweiten Fall die Lamellenstellung zeitabhängig ist. Beide Verfahren sind prinzipiell dazu geeignet die benötigte Dosisverteilung im Zielvolumen (rechts) zu erzeugen, modifiziert nach [34].

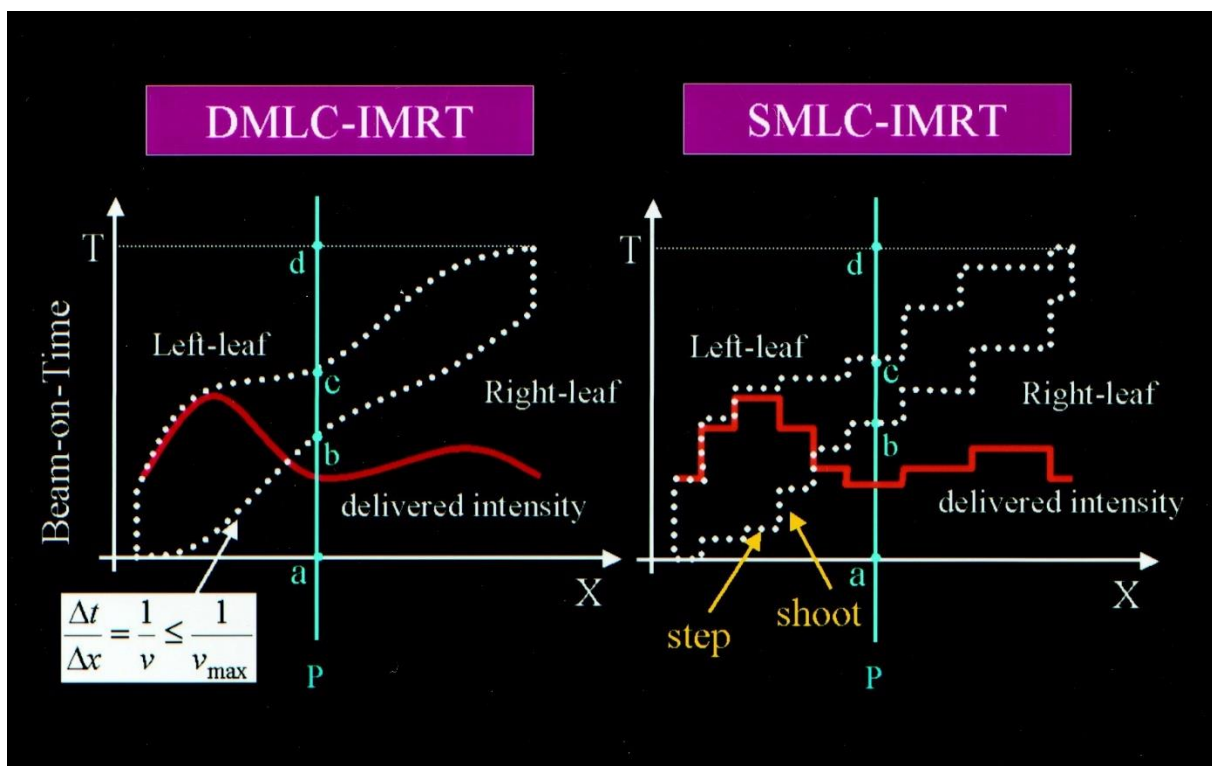


Abbildung 2.19: Intensitätsprofile der DMLC- und SMLC-Technik im Vergleich. Die y-Achse beschreibt die Bestrahlungszeit („beam-on-Time“), die x-Achse zeigt ein Lamellenpaar („left-leaf“ und „right-leaf“) und die gepunkteten Linien zeigen die Position des Lamellenpaars als eine Funktion der Bestrahlungszeit. Der Punkt P erhält eine Dosis, sobald die rechte Lamelle die Strahlung passieren lässt (Punkt b) und solange bis die linke Lamelle die Strahlung blockt (Punkt c). Über die Bewegung der Lamellen kann so die Bestrahlungszeit im Punkt P und somit auch Intensität bestimmt werden. Während mit SMLC die Intensität maßgeblich von der diskreten Anzahl der Einstrahlrichtungen mit der jeweiligen Bestrahlungszeit abhängt, lässt sich mit DMLC über einen computergesteuerten Algorithmus eine stetige Veränderung der Lamellenposition über die Zeit erstellen, sodass ein sehr viel dynamischeres Intensitätsprofil für den Punkt P möglich ist [64].

Schlussendlich werden so nach ärztlicher Festlegung der Risikoorgangrenzdosismerte und der Form und Dosisverteilung des PTVs computergestützt spezifische Fluenzprofile berechnet sowie iterativ korrigiert. Damit wird eine möglichst optimale Abdeckung des Zielvolumens erreicht. Dieses Vorgehen der computergestützten automatischen Optimierung anhand von zuvor festgelegten Vorgaben wird als „inverse planning“ bezeichnet [26,37].

Als Vorteile der IMRT gegenüber 3D-CRT ergeben sich für das PTV bzw. den Hochdosisbereich eine bessere Homogenität und Konformität. Dies gilt insbesondere auch dann, wenn das Zielvolumen eher unregelmäßig begrenzt ist. Des Weiteren können Hochdosisbereiche außerhalb des Zielvolumens reduziert werden, sodass Verfahren mit IMRT in der perkutanen Strahlentherapie bei vielen Indikationen zunehmend als Standardverfahren etabliert werden [26,106].

Nachteile der IMRT-Bestrahlungstechnik sind zum einen, dass durch die meist größere Anzahl an Einstrahlrichtungen ein vergrößerter Niedrigdosisbereich erzeugt wird. Zum anderen ist die Gesamtanzahl von Monitoreinheiten deutlich erhöht, was mit einer verstärkten Ganzkörperbestrahlung durch Streustrahlung einhergeht [26,135]. Dabei herrscht insbesondere für Wertebereiche von $< 100 \text{ mGy}$ gegenwärtig noch eine Unsicherheit darüber, welche Effekte solche applizierten Dosismengen über mehrere Wochen auf zellulärer Ebene bewirken und ob sich diese langfristig nachteilig für die bestrahlte Person auswirken könnten [26,30,106]. Eine weitere Schwäche der IMRT-Bestrahlungstechnik ist, dass es durch die im Allgemeinen bessere Konformität der Bestrahlungspläne eine höhere Anfälligkeit für Lagerungsungenauigkeiten, Volumenänderungen und Organbewegungen gibt [135]. Des Weiteren kann es durch die Abstrahlung einer hohen Zahl von Subsegmenten zu längeren Bestrahlungszeiten kommen und so das Risiko anatomischer Änderungen während der Bestrahlungsfraction weiter erhöhen. Außerdem können sich längere Behandlungszeiten nachteilig hinsichtlich ökonomischer Aspekte als auch auf die Patientencompliance auswirken [26,135].

2.2.4.3 Boostbestrahlung

Neben der Primärbehandlung (engl.: primary treatment) zielt eine zusätzliche Verstärkung (engl.: boost) der Dosis im Tumorbett und insbesondere in dessen Randbereich mittels „Boostbestrahlung“ darauf ab, die Wahrscheinlichkeit für das Verbleiben von teilungsfähigen Tumorzellen weiter zu senken [72]. Das intraoperative Einbringen von Clips in der Tumorkapsel wird dabei empfohlen, da so eine bessere postoperative Abgrenzung des Tumorbetts und somit bessere Boostbestrahlungsplanung möglich ist [102]. In Bezug auf das Mammakarzinom wird so die Lokalrezidivrate signifikant gesenkt [72].

Zur Applikation der zusätzlichen Dosis stehen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung. Beim Teleboost wird die Boost-Dosis perkutan appliziert. Dies erfolgt typischerweise in zusätzlichen Bestrahlungssitzungen die in der Regel in Anschluss an die Ganzbrustbestrahlung stattfinden, solange bis die festgelegte Boost-Gesamtdosis (sequentiell) erreicht wird [113]. Beim simultan integrierten Boost (SIB) wird die zusätzliche Dosis bereits während der Bestrahlung des PTVs eingebracht, sodass darüber hinaus keine weiteren Bestrahlungssitzungen anfallen. Zusätzlich wird in Bezug auf das Mammakarzinom die höhere Sensitivität von Brusttumorzellen gegenüber höheren Einzelbestrahlungsdosismengen ausgenutzt [114]. Die unterschiedlichen Boostkonzepte sind in Abbildung 2.20 veranschaulicht.

Eine weitere Möglichkeit für die Deponierung eines Boosts im Tumorbett ist die Applikation mittels interstitieller Brachy-Therapie. Dieses Verfahren wird im folgenden Abschnitt am Beispiel des Mammakarzinoms detaillierter vorgestellt.

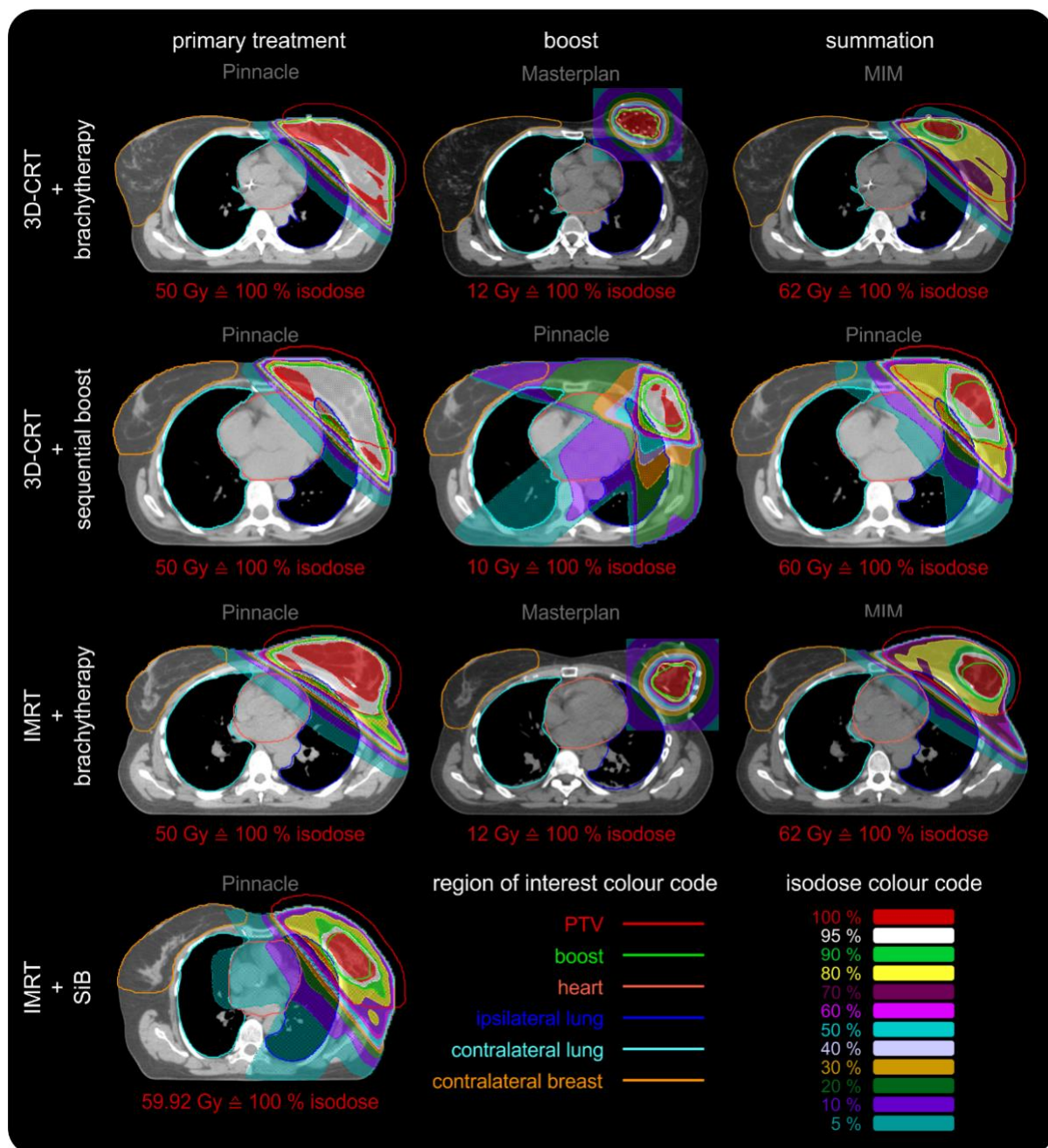


Abbildung 2.20: Repräsentative Dosisverteilungen aller vier betrachteten Szenarien für Primärbehandlung, Boost und deren Summation am Beispiel des Mammakarzinoms. Die Farbcodes der interessierenden Regionen (engl.: region of interest) und Isodosenkurven sind in der unteren rechten Ecke dargestellt. Der entsprechende Dosiswert der roten 100 %-Isodose ist für jedes Bild separat angegeben. Jede Zeile stellt ein anderes Szenario dar. Die Spalten stellen die primäre Behandlung (Dosisberechnung in Pinnacle, linke Spalte), den zusätzlichen Boost (Dosisberechnung in Pinnacle und Masterplan, mittlere Spalte) und ihre Summierung (Pinnacle und MIM, rechte Spalte) dar. Die jeweiligen Bestrahlungsplanungssysteme (Pinnacle, MIM, Masterplan) werden im Verlauf detaillierter beschrieben. Das Szenario "IMRT + SiB" wird nur in einer Spalte dargestellt, da bei diesem Konzept ein integrierter Boost verwendet wird. Die Risikoorgane wurden mit verschiedenen Farben konturiert: PTV = rote Linie, Boost-Volumen = grüne Linie, Herz = hellrote Linie, linke und rechte Lunge = blaue und türkise Linie, kontralaterale bzw. rechte Brust = orange Linie. Bereiche gleicher Dosisverteilungen („isodose“) sind als farbige Flächen dargestellt. Die für die klinische Akzeptanz erforderliche Mindestabdeckung des Zielvolumens (PTV oder Boost) beträgt mindestens 95 % (weiße Isodosenflächen) und wurde für alle primären WBI- und Boost-Behandlungen erfüllt [133].

2.2.5 Interstitielle Brachytherapie

In der Brachytherapie des Mammakarzinoms wird in der Regel die interstitielle high-dose-rate (HDR) Brachytherapie mit Iridium 192 (Symbol: ^{192}Ir) als Strahlungsquelle angewandt. Postoperativ und nach Abschluss der Ganzbrustbestrahlung werden im Rahmen einer kurzen operativen Intervention in Vollnarkose Katheter in das Gewebe um und im Tumorbett („interstitiell“) eingebracht. Die Ein- und Austrittsorte orientieren sich an den präoperativen bildgebenden Befunden und dem OP-Bericht [31,106]. Die Anordnung der Katheter erfolgt gemäß des Pariser Systems (Abbildung 2.21 a) [74]. Im Anschluss wird erneut eine CT durchgeführt, um die Lage der röntgendichten Katheter in Bilddatensätze zu erfassen. Mittels dieser können nun computergestützt individuelle Haltepunkte und zugehörige Haltepunktzeiten der Strahlungsquelle errechnet und so die Dosisverteilung sehr flexibel an die Form des Zielvolumens angepasst werden [31,106]. Für die Bestrahlung werden die Katheter über Transferschläuche mit einem sogenannten Afterloading-Gerät (AL) verbunden (Abbildung 2.21 b). Bei dieser „Nachladetechnik“ befindet sich die Strahlenquelle in einer Metallhülse am Ende eines Drahtes, welcher automatisch in das Tumorbett vorgefahren werden kann und anschließend die Positionen und Haltezeiten gemäß des Bestrahlungsplans abfährt [99,135]. Nach der Intervention wird der Draht mit der Strahlungsquelle auf einer Trommel innerhalb des AL aufgerollt, welche sich in einem integrierten Strahlenschutz-Tresor aus Wolfram oder Blei befindet [106]. Die hohe spezifische Aktivität von ^{192}Ir erlaubt eine HDR-Therapie von $1 - 4 \frac{\text{Gy}}{\text{min}}$ in 2 cm Abstand und ermöglicht so kurze Bestrahlungszeiten von 5–30 min, die sich primär aus der Anzahl der angefahrenen Katheter und Haltepositionen ergeben [135]. Auf Grund der hohen räumlichen Nähe der Strahlungsquelle zum Tumorbett und des steilen Dosisabfalls des Strahlers können so bei gleichzeitiger Schonung der umliegenden Gewebe und Organe hohe Strahlendosiswerte im Zielvolumen appliziert werden [106,135]. Nach Beendigung aller Boost-Bestrahlungsfraktionen können die Katheter atraumatisch gezogen und die Einstichstellen trocken verbunden werden. In der Regel erfolgt die Abheilung binnen weniger Tage.

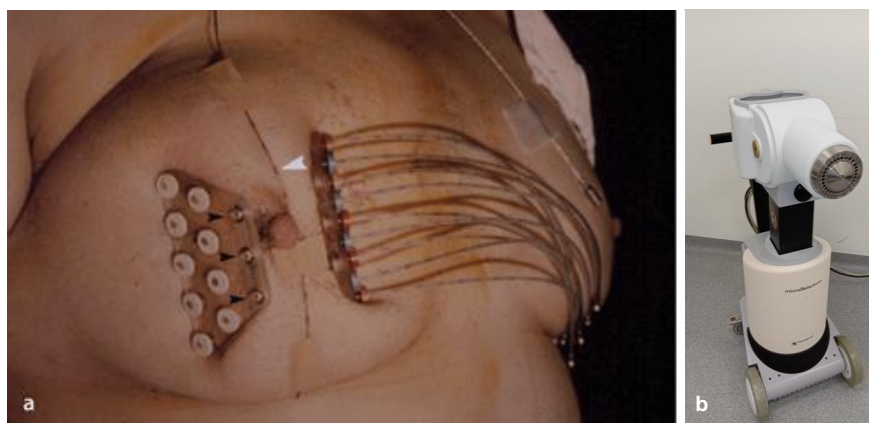


Abbildung 2.21: a) Interstitieller Boost des Exzisionsbezirks nach brusterhaltender Operation und postoperativer perkutaner Bestrahlung. Das Template zeigt die typische dreiecksförmige Anordnung der Schlauchapplikatoren gemäß des Pariser Systems [135]. b) Foto des in der Forschungsstudie angewandten Afterloading-Geräts Flexitron (Elekta, Hamburg).

2.2.6 In der Forschungsstudie berücksichtigte Bestrahlungsverfahren

Im folgenden Kapitel werden die beschriebenen Bestrahlungstechniken und -planungen nun konkret auf die Bestrahlung der linken Brust übertragen. Dabei werden ausschließlich jene Verfahren vorgestellt, die im Rahmen der vorliegenden Forschungsarbeit eingeschlossen wurden.

2.2.6.1 Verfahren: 3D-CRT + sequentieller Boost (SB)

Im Rahmen der vorliegenden Forschungsarbeit wurde für die Kohorte ein einheitliches Schema von 50 Gy à 2 Gy in 25 Sitzungen für die Ganzbrustbestrahlung und eine sequentielle perkutane Boost-Bestrahlung des Tumorbetts mit 10 Gy à 2 Gy in 5 Sitzungen festgelegt.

Für die Ganzbrustbestrahlung wurde eine tangentielle Feldanordnung mit zwei entgegengesetzten Feldern mit zwei bis sechs divergenten Subfeldern gewählt. Für die festgelegte Anordnung bedeutet dies, dass die von der Strahlenquelle ausgehende Dosis soweit eingegrenzt und ausgerichtet wurde, dass die ionisierende Strahlung die Lunge im Optimalfall lediglich tangiert und nicht durchquert. Gleichzeitig wurde der seitliche Anteil des Feldes über den Körper bzw. die Brust hinaus geöffnet, sodass auch während Atembewegungen und Lageveränderungen der Brust, das PTV im Strahlenfeld liegt. Für eine homogene Dosisabdeckung des Zielgebiets wurden für die Subfelder Energien von 6 MV und 18 MV kombiniert, sodass sowohl eine gute Dosisabdeckung der oberflächennahen als auch tiefen Bereiche gewährleistet wurde. Zur weiteren Optimierung und Eingrenzung des Strahlenfelds und zur Berücksichtigung der unterschiedlichen Gewebedicke im Zielgebiet wurden dynamische Keile eingefügt. Die Boost-Bestrahlung erfolgte mit drei 6MV Strahlenfeldern in „field-in-field“ Technik. Dies bedeutet, dass für ausgewählte Strahlenfelder der Ganzbrustbestrahlung Subfelder erzeugt wurden. Dabei blieben die zuvor angesetzten Strahlenfeldparameter wie beispielsweise Einstrahlwinkel und Feldanordnung erhalten, jedoch wurden alle Bereiche außerhalb des festgelegten Boostareals ausgeblockt (vgl. Abbildung 2.22).

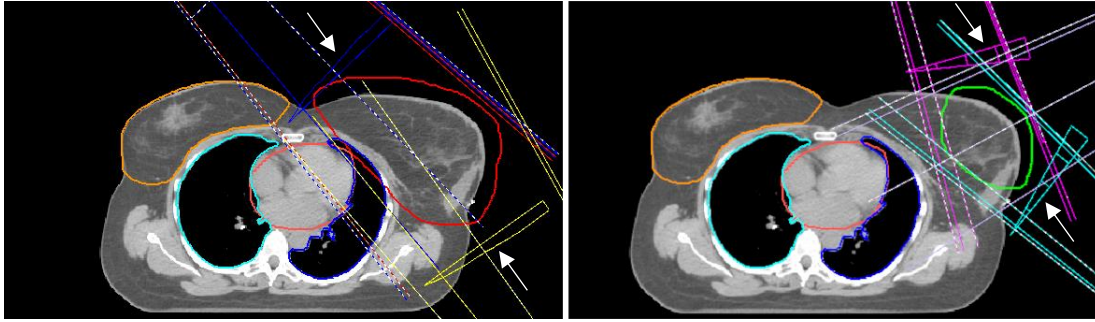


Abbildung 2.22: Beispielhafte Darstellung einer Feldanordnung für das Verfahren 3D-CRT + SB. Links: Ganzbrustbestrahlung (PTV = rot) mit vier-Feldern. Das gelbe und blaue Feld wurden zur Tiefendosisabdeckung mit einer Energie von 18 MV eingebracht. Aus den gleichen Einstrahlrichtungen (jeweils vom gelben bzw. blauen Feld überdeckt) wurden zur Oberflächendosisabdeckung zwei Felder mit einer Energie von 6 MV appliziert. Zur Eingrenzung des Strahlenfeldes wurden dynamische Keilfilter eingebracht (weiße Pfeile). Rechts: Boostbestrahlung des Tumorbetts (Boostareal = grün) mit drei Feldern (lila, grau, türkis). Zur Eingrenzung des Strahlenfeldes wurden ebenfalls dynamische Keilfilter eingebracht (weiße Pfeile).

2.2.6.2 Verfahren: 3D-CRT + BB

Im Rahmen der vorliegenden Forschungsarbeit wurde für die Kohorte ein einheitliches Schema von 62 Gy Gesamtdosis bei 50 Gy à 2 Gy in 25 Sitzungen für die perkutane Ganzbrustbestrahlung sowie einen interstitieller Brachy Boost von 12 Gy à 6 Gy in zwei Sitzungen.

Für die Ganzbrustbestrahlung mittels 3D-CRT galten für die Feldanordnung die gleichen Bedingungen wie zuvor beschrieben (s.o.). Für den BB wurden nach Abschluss der perkutanen Bestrahlung bis zu 16 Katheter in der Nähe des Tumorbett platziert und gemäß der Planungsvorgaben mit einem Afterloading-Gerät angefahren (vgl. Abbildung 2.23).

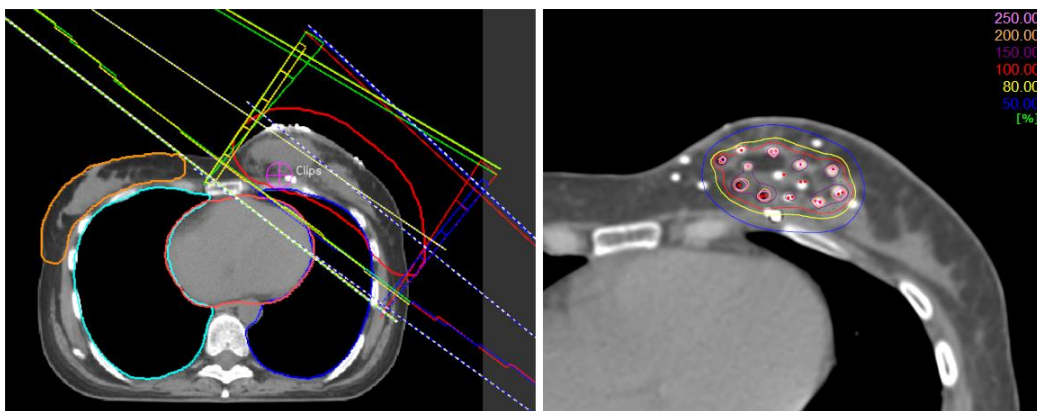


Abbildung 2.23: Beispielhafte Darstellung einer Feldanordnung für das Verfahren 3D-CRT + BB. Links: Ganzbrustbestrahlung (PTV = rot) mit vier Feldern. Für die Feldanordnung galten die gleichen Bedingungen wie in Abbildung 2.22 beschrieben. Rechts: BB Bestrahlung des Tumorbetts mittels interstitieller Multikatheter-Technik. Die Katheter sind röntgendicht und zeigen sich je nach Anschnitt in der Ebene als weiße Punkte. Von dem Afterloading-Gerät in der jeweiligen Schnittebene angefahrne Haltepunkte werden von der Software (Oncentra Masterplan) als rote Punkte dargestellt. Die 100%-Isodose entspricht 6 Gy.

2.2.6.3 Verfahren: IMRT + simultan integrierter Boost (SIB)

Für die Kohorte wurde ein einheitliches Schema für die Ganzbrustbestrahlung und den simultan integrierten Boost des Tumorbetts von 50,4 Gy à 1,8 Gy ad 59,92 Gy à 2,14 Gy Gesamtdosis festgelegt. Dabei wurden abhängig von der Anatomie der jeweiligen Patientin bis zu acht Felder mit 6 MV in „step-and-shoot“-Technik fächerförmig angelegt, Einstrahlrichtungen durch den Rücken oder die kontralaterale Brust wurden ausgeschlossen (vgl. Abbildung 2.24).

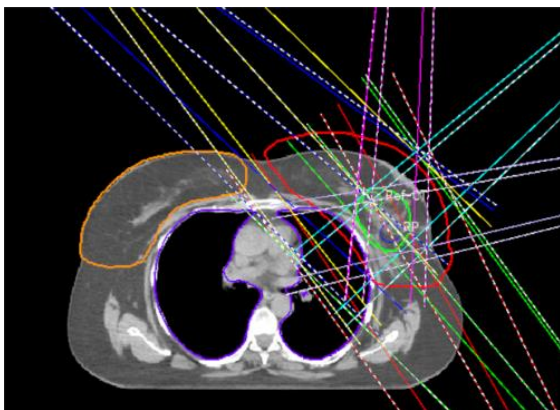


Abbildung 2.24: Beispielhafte Darstellung einer Feldanordnung für das Verfahren IMRT + SIB. Die Ganzbrustbestrahlung (PTV = rot) verläuft simultan mit dem perkutanen Boost (Boostareal = grün). Insgesamt wurden sieben Felder (rot, grün, grau, türkis, lila, gelb, blau) aus unterschiedlichen Einstrahlrichtungen angelegt.

2.2.6.4 Verfahren: IMRT + BB

Für die Kohorte wurde ein einheitliches Schema von 62 Gy Gesamtdosis bei 50 Gy à 2 Gy in 25 Sitzungen für die Ganzbrustbestrahlung und einem interstitiellen BB mit 12 Gy à 6 Gy in zwei Sitzungen für das Tumorbett festgelegt. Die Bedingungen für die Ganzbrustbestrahlung mittels IMRT und des Tumorbetts mit BB entsprechen den bereits weiter oben beschriebenen (vgl. Abbildung 2.25).

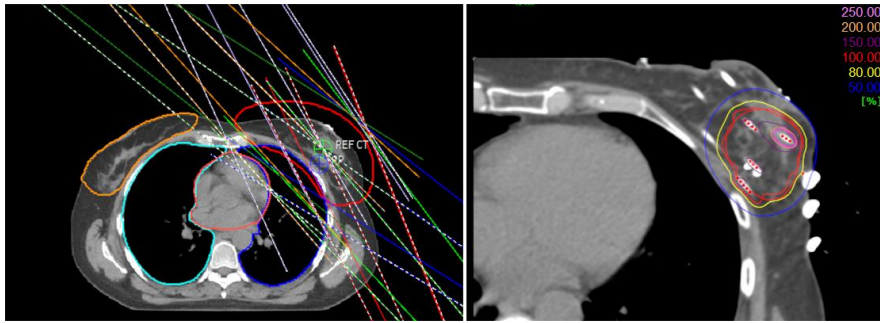


Abbildung 2.25: Beispielhafte Darstellung einer Feldanordnung für das Verfahren IMRT + BB. **Links:** Ganzbrustbestrahlung (PTV = rot) mit sieben Feldern (rot, hellgrün, blau, grau, orange, dunkelgrün) aus verschiedenen Einstrahlrichtungen. **Rechts:** BB Bestrahlung des Tumorbetts mittels interstitieller Multikatheter-Technik. Die Katheter sind röntgendicht und zeigen sich je nach Anschnitt in der Ebene als weiße Punkte bzw. Ellipsen. Die angefahrenen Haltepunkte der Strahlungsquelle werden von der Software (Oncentra Masterplan) als rote Punkte dargestellt. Die 100%-Isodose entspricht 6 Gy.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Das untersuchte Patientenkollektiv besteht aus 38 Patientinnen im Alter von 35 – 76 Jahren, mittleres Alter 53,4 Jahre, die auf Grund eines linksseitigen Mammakarzinoms im Zeitraum 01.01.2011 – 31.12.2019 in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums des Saarlandes behandelt wurden (Tabelle 3-1). Zwischen den beiden Kohorten mit perkutaner Bestrahlung gibt es hinsichtlich des Alters keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,420$), gleiches gilt für die beiden Kohorten mit BB ($p = 0,610$) als auch für den Vergleich der Kohorten 3D-CRT vs. IMRT ($p = 0,716$). Bei dem paarweisen Vergleich der Kohorten mit perkutaner Bestrahlung (60,10 Jahre) vs. BB (46,83 Jahre) zeigte sich letztere signifikant jünger ($p \leq 0,0001$).

Die Auswahl erfolgte anhand der Eingabe der Stichwörter „Mamma-Ca“, „Mammakarzinom“ und „Brustkrebs“ in der Such- und Filterfunktion des hausintern genutzten digitalen Patientenarchivs CGM MEDISTAR (Firmenversion 404.72.119560, CompuGroup Medical SE & Co. KGaA, Koblenz, Deutschland). Zuzüglich konnten einer hausintern händisch geführten Liste alle Patientinnen entnommen werden, bei denen eine interstitielle HDR-Brachytherapie als Boost-Bestrahlung durchgeführt wurde.

Unter Berücksichtigung des Untersuchungszeitraums, des Fall-Verlaufsberichts und des Entlassungsbriefts wurden die jeweiligen Patientinnen gemäß der durchgeführten Behandlungsstrategie einer der Gruppen „3D-CRT + sequentieller Boost (SB)“, „3D-CRT + BB“, „IMRT SIB“ und „IMRT + BB“ zugeordnet, bis die angestrebte Patientenzahl von zehn Personen pro Bestrahlungstechnik erreicht wurde.

Als Startzeitpunkt für den Einschluss in die Studie wurde Januar 2011 gewählt, da zu diesem Zeitpunkt drei neue Linearbeschleuniger, ein neue Afterloading-Einheit und ein neuer CT-Scanner etabliert wurden, die alle bis Ende 2019 funktionstüchtig und im klinischen Einsatz waren. So wurden für alle Patientinnen in dieser Studie die gleichen Geräte und Behandlungsplanungssysteme verwendet. Zu Beginn des Untersuchungszeitraums 2011 war die Bestrahlungsvariante 3D-CRT mit perkutanem oder interstitiellem Multikatheter-BB das Standardbehandlungssystem. Davon ausgehend erfolgte die Patientinnenauswahl für die jeweilige Kohorte chronologisch aufsteigend. Bis 2019 wurden die meisten Patientinnen zunehmend entweder mit IMRT + SIB oder mit IMRT + BB behandelt, so dass für diese Kohorten chronologisch absteigend von der jeweils letzten Patientin ausgewählt wurde. Das

zeitliche aufeinander zubewegen von beiden Enden des Untersuchungszeitraums wurde gewählt um mögliche Unsicherheiten und Unerfahrenheit in der Übergangsphase in der Anwendung von Verfahren mit 3D-CRT hin zu IMRT bestmöglich auszuschließen, sodass für alle Kohorten eine gleichwertige therapeutische Durchführungsqualität angenommen werden kann. Für die Kohorte „3D-CRT + BB“ konnten so allerdings nur 8 Fälle im Beobachtungszeitraum zugeordnet werden.

Kohortenübergreifend ergaben sich Tumorgradings von G1-G3 sowie Tumorstadien von pT1b/ pT1c/ pT2 pN0 cM0 L0 R0. In sechs Fällen wurde der Befund pN1, in sieben Fällen L1 und einmalig ein fraglicher M1 Befund gestellt. Eine kohortenbezogene Auflistung der Gradings und Tumorstadien ist dem Anhang beigefügt (Tabelle A. 6, Tabelle A. 7, Tabelle A. 8 und Tabelle A. 9).

Eine leitliniengerechte Chemotherapie wurde hauptsächlich nach dem EC-Regime (Epirubicin, Cyclophosphamid) durchgeführt, oft in Kombination mit Paclitaxel/Docetaxel, Carboplatin oder 5-FU [38]. Aufgrund der relativ kleinen Kollektive konnte kein signifikanter Unterschied in den systemischen Therapieschemata zwischen den vier Szenarien nachgewiesen werden. Insgesamt erhielten nur zwei Patientinnen überhaupt keine systemische Therapie. Achtzehn Patientinnen (47 %) erhielten eine Chemotherapie, vier davon im Rahmen einer neoadjuvanten Behandlung. Eine endokrine Therapie wurde in 28 Fällen (74 %) durchgeführt, eine zielgerichtete Therapie bei drei Patientinnen (8 %).

Das Bestrahlungstherapiemuster verhielt sich kohortenintern einheitlich und wurden an drei Beam-gematchten Linearbeschleunigern der Modelle Siemens ONCOR und Artiste (Siemens Healthcare, Erlangen) durchgeführt. Die Brachytherapie erfolgte mittels des Afterloading-Geräts Flexitron (Elekta, Hamburg).

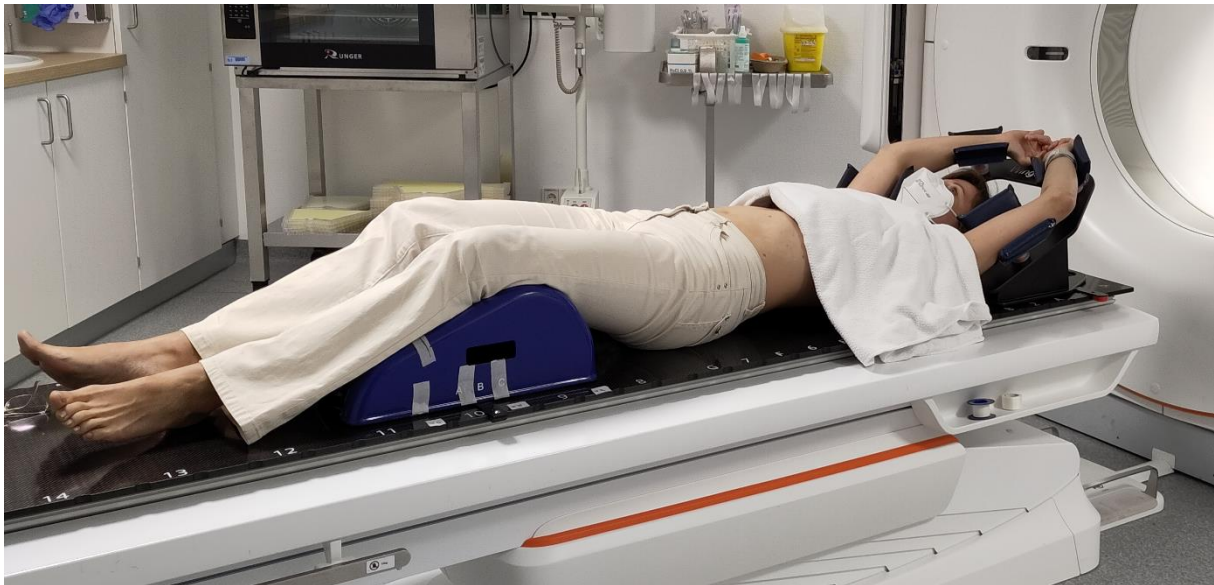
Als Bestrahlungstherapieschema erhielten Patientinnen der Untergruppe „3D-CRT + SB“ 60 Gy Gesamtdosis bei 50 Gy à 2 Gy in 25 Sitzungen sowie einen Boost mit 10 Gy à 2 Gy in 5 Sitzungen. Der Untergruppe „3D-CRT + BB“ 62 Gy Gesamtdosis bei 50 Gy à 2 Gy in 25 Sitzungen sowie einen Boost von 12 Gy à 6 Gy in 2 Sitzungen. Der Untergruppe „IMRT SIB“ 50,4 Gy à 1,8 Gy mit simultan integriertem Boost ad 59,92 Gy à 2,14 Gy und der Untergruppe „IMRT + BB“ 62Gy Gesamtdosis bei 50 Gy à 2 Gy in 25 Sitzungen sowie einen BB von 12 Gy à 6 Gy in 2 Sitzungen. (Tabelle 3-2). Für alle Verfahren galt eine Strahlenenergie von 6 MV und 18 MV. Während der perkutanen Bestrahlung lagen alle Patientinnen in Rückenlage und die Arme wurden oberhalb des Kopfes gelagert. Dabei wurden für die Reproduzierbarkeit der Lagerung Lagerungshilfen für die Beine und Arme verwendet (Abbildung 3.1).

Tabelle 3-1: mittleres Alter je nach Bestrahlungsregime.

Bestrahlungsverfahren	IMRT + BB	IMRT + SIB	3D-CRT + BB	3D-CRT + SB
Alter _{Mittelwert}	47,6 Jahre	58,8 Jahre	45,9 Jahre	61,4 Jahre

Tabelle 3-2: Darstellung der einzelnen Bestrahlungsregime.

Bestrahlungsverfahren	IMRT + BB	IMRT + SIB	3D-CRT + BB	3D-CRT + SB
Anzahl der Sitzungen	25 x IMRT 2 x BB	28 x	25 x 3D-CRT 2 x BB	25 x 3D-CRT 5 x SB
Dosis pro Sitzung	IMRT: 2 Gy BB: 6 Gy	IMRT: 1,8 Gy SIB: 2,14 Gy	3D-CRT: 2 Gy BB: 6 Gy	3D-CRT: 2Gy SB: 2 Gy
Gesamtdosis	62 Gy	59,92 Gy	62 Gy	60 Gy

**Abbildung 3.1:** Lagerung und Lagerungshilfen, hier am Planungs-CT gezeigt. Die jeweiligen Hilfsmittel für Beine und Arme können anhand der Skalierung auf der Liegefläche für jede Bestrahlungssitzung an gleicher Stelle angebracht werden.

3.2 Angewandte Bestrahlungsplanungssysteme

3.2.1 Pinnacle 16.2

Sämtliche Bestrahlungspläne wurden mit dem Bestrahlungsplanungssystem Pinnacle angefertigt und im Rahmen der Promotionsarbeit auf die Firmenversion 16.2 aktualisiert (Pinnacle 16.2, Philips Radiation Oncology Systems, Philips Healthcare, Fitchburg, WI, USA). Neben der Konturierung des PTVs und des Boostbereichs werden standardmäßig bei der Mammakarzinom Bestrahlungsplanung in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie folgende Organe als Risikoorgane (OAR) markiert:

- Herz
- Lunge links
- Lunge rechts
- Lunge gesamt
- Spinalkanal
- Spinalkanal mit 5mm Sicherheitssaum

Die Konturierung der rechten Brust erfolgte im Rahmen der Promotionsarbeit nachträglich und wurde durch den Oberarzt Dr. med. P. Melchior vidiert.

Die Beurteilung der Planqualität und der Risikoorganschonung erfolgte anhand der gängigen Planungsroutine der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie und bezog die Dosisverteilung, die Isodosen und die quantitative Auswertung des DVHs mit ein. Dabei wurden für die Risikoorgane Herz, Lunge rechts, Lunge links, Lunge gesamt und Mamma rechts die Kriterien D_{mean} , V_{20Gy} und $D_{1\%}$ berücksichtigt (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Planungskriterien für die jeweiligen berücksichtigten Risikoorgane.

Organ	Planungskriterien
Herz	$D_{mean} < 3 \text{ Gy}$
Rechte Lunge (kontralateral)	$D_{mean} < 5 \text{ Gy}$
Linke Lunge (ipsilateral)	$D_{mean} < 12 \text{ Gy}$
Gesamte Lunge	$D_{mean} < 10 \text{ Gy}$, $V_{20Gy} < 10\%$
Rechte Brust (kontralateral)	$D_{mean} [\text{Gy}] = \text{*minimal}$, $D_{1\%} [\text{Gy}] = \text{*minimal}$

*in der hiesigen Klinik ist für die rechte Brust keine determinierte Vorgabe festgelegt, als Planungskriterium wird eine möglichst geringe Dosis angestrebt

Weitere Risikoorgane wie beispielsweise Spinalkanal, Plexus brachialis, Larynx, Stimmbänder, Humeruskopf, Axilla bzw. Lymphabflusswege im Zielgebiet wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht betrachtet.

Um für die Auswertung möglichst genaue und einheitliche DICOM-Datensätze zu erzeugen, wurde für das Dosisraster eine Voxelgröße von $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ festgelegt und für die Schichtdicke und den Schichtabstand Werte zwischen 3 mm und 5 mm akzeptiert. Die Dosisberechnung wurde einheitlich mittels Konvolutions-Superpositions-Algorithmus (engl.: Collapsed Cone Convolution, CCC) durchgeführt.

3.2.2 Oncentra Masterplan 4.6.0

Die CT-bildgebungsgestützte Bestrahlungsplanung des Brachy Boosts wird in der hiesigen Klinik mit der Software Oncentra Masterplan (Version 4.6.0, Nucletron B.V., Veenendaal, Utrecht, Netherlands) durchgeführt. Nach Applikation der Brachytherapie-Katheter erfolgt ein Planungs-CT, durch das die Katheter digital erfasst werden (Abbildung 3.2).

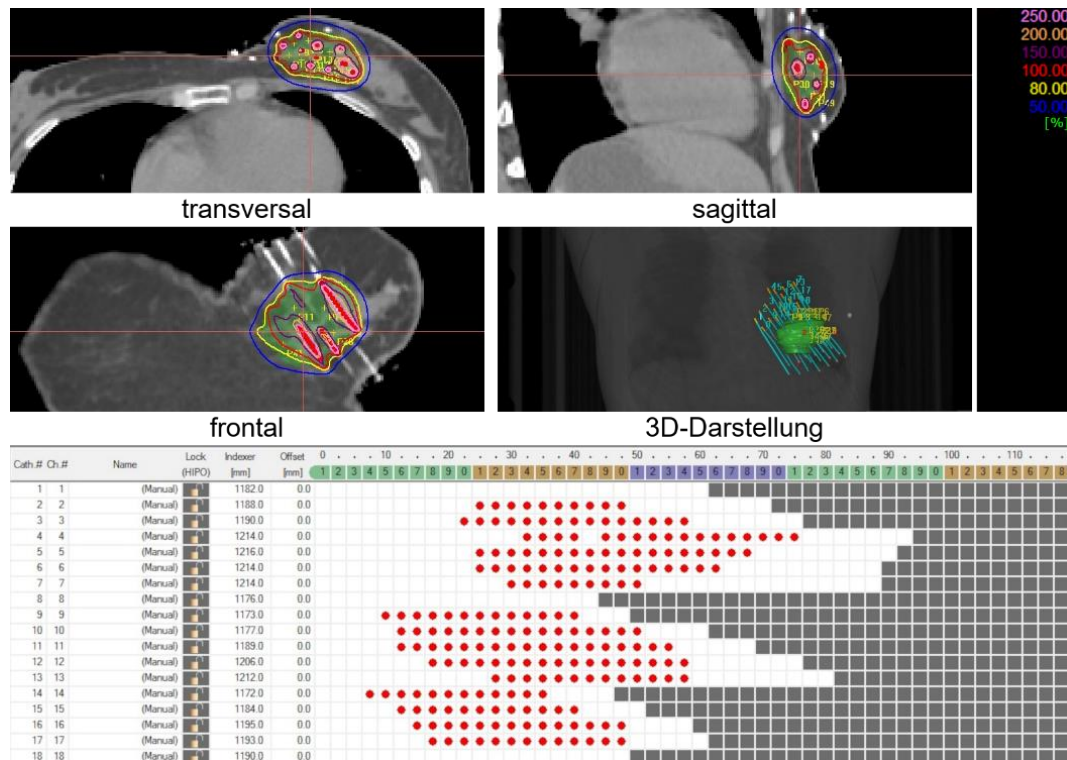


Abbildung 3.2: Beispiel eines Planungs-CTs im Rahmen einer Brachy-Therapie Bestrahlungsplanung mit der Software Oncentra Masterplan in verschiedenen Ebenen und einer 3D-Darstellung des Boostareales sowie der Katheter. Zzgl. ein Überblick der Haltepunkte (schematisch als rote Punkte dargestellt) der Strahlenquelle in den Kathetern. Dabei ist ersichtlich, dass die Katheter 1, 8 und 18 mit der Quelle nicht angefahren werden.

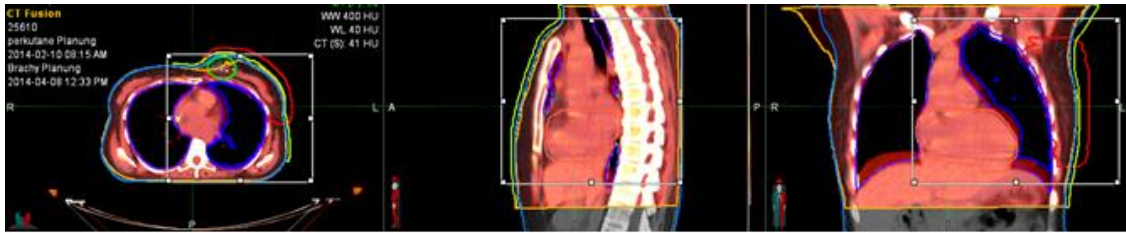
3.2.3 MIM Maestro 6.8.7

Um den für die Auswertung benötigten Gesamtbestrahlungsplan und die Gesamtdosis zu ermitteln, müssen die DICOM Bild- und Dosisdatensätze der perkutanen Ganzbrustbestrahlungsplanung und der Brachytherapiebestrahlungsplanung fusioniert werden. Dabei ist die effektive biologische Dosis zu berücksichtigen (vgl. Formel (3), S. 19). Hierfür wurde die in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie vorhandene Software MIM Maestro (Version 6.8.7, MIM Software Inc., Cleveland, Ohio, USA) verwendet.

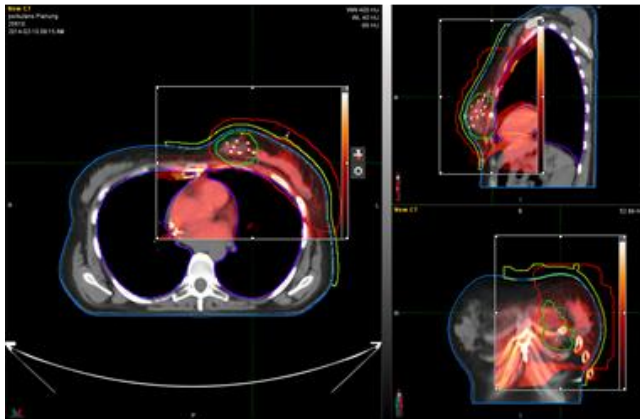
Mit der Fusionsoption „Dose Accumulation - Deformable“ wurde der Brachytherapie Planungsbilddatensatz auf den perkutanen angepasst, sodass die finale Dosissumme auf dem perkutanen CT-Datensatz dargestellt wird.

Im ersten Schritt wurde mittels der Funktion „Box-based Assisted Alignment“ ein automatischer Funktionsalgorithmus gewählt, der den Bereich innerhalb der Box als bevorzugtes Fusionsleitmotiv berücksichtigt. Im Anschluss erfolgte eine individuelle Sichtung der automatischen Prozessierung und ggf. eine händische Anpassung. Dabei wurden als orientierende Fusionsleitmotive die knöchernen Strukturen Wirbelsäule und Rippen gewählt, wobei darauf geachtet wurde, dass diese bestmöglich kongruent übereinander liegen bei gleichzeitig bestmöglicher kongruenter Überlagerung der linken Brust bzw. des PTVs und Boosts. Im Anschluss wurde die deformable Registration gestartet. Dabei beschreibt „deformable“, dass in diesem Fall der Bilddatensatz der Brachytherapieplanung in den Bilddatensatz der perkutanen Bestrahlung „hinein“ deformiert bzw. eingepasst wird. Vor Abschluss der endgültigen Fusion erfolgt im Rahmen des Fusionsablaufs standardmäßig eine erneute Überprüfung, bei der mittels der Funktionen Reg Refine und Reg Reveal eine Vorschau der Fusion und ggf. eine direkte händische Nachjustierung möglich ist. Im Anschluss kann die Fusion direkt gesichtet und abschließend mit den Brachytherapie und perkutanen Datensätzen verglichen werden (Abbildung 3.3).

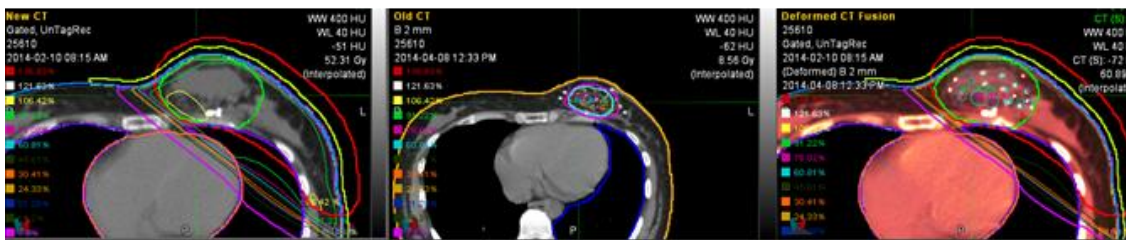
Abschließend wurden alle Fusionspläne durch einen Medizinphysik-Experten auf Plausibilität geprüft und erneut als DICOM-Datensätze zur Dosisauslesung und -berechnung auf Pinnacle 16.2 überführt.



a) Box-based Assisted Alignment-Funktion, der Bereich innerhalb der Box wird bei der Fusion als Leitmotiv bevorzugt berücksichtigt



b) Zweite Sichtung nach der deformable Registration, Überprüfung und Anpassung sind mit den Funktionen Reg Refine und Reg Reveal möglich



c) Abschließender Vergleich der Fusion mit den Ausgangsdatensätzen. Links = perkutaner Datensatz, mittig = Brachytherapie Datensatz, rechts = Fusion

Abbildung 3.3: Überblick über den Fusionsprozess mittels des Bestrahlungsplanungssystems MIM Maestro 6.8.7.

3.3 Modellierung des Nebenwirkungsrisikos

Das Nebenwirkungsrisiko für die Risikoorgane „gesamte Lunge“ und „linke Lunge“ wurde mittels des NTCP-Modells nach Lyman-Kutcher-Burman (LKB) [76,82] ermittelt. Dabei wurden die in Tabelle 3-4 angegebenen Parameter und Endpunkte berücksichtigt.

Tabelle 3-4: Berücksichtigte Parameter für die Berechnung der NTCP mittels des LKB-Modells für verschiedene Endpunkte. [115,116]

Referenz	n	m	TD ₅₀ [Gy]	Endpunkt
Gesamte Lunge				
Seppenwoolde et al. 2003 [116]	0,99	0,37	30,8	SWOG Grad ≥ 2 Strahlenpneumonitis
Semenenko et al. 2008 [115]	1	0,41	29,9	Symptomatische Strahlenpneumonitis
Linke Lunge				
Semenenko et al. 2008 [115]	1	0,35	37,6	Symptomatische Strahlenpneumonitis

Die Berechnung erfolgte durch das etablierte MATLAB Tool „Computational Environment für Radiotherapy Research“ (CERR, für Firmenversion MATLAB R2020a). Grundlage zur Ausführung dieses Tools waren erneut die DICOM-CT-Bilddatensätze, die DICOM-Structure-Set-Dateien und die DICOM-RT-Dose-Dateien, ebenfalls generiert durch das Bestrahlungsplanungssystem Pinnacle 16.2. Mit dem CERR-Tool „NTCP-Modeling“ konnten, unter Berücksichtigung der entsprechenden Parameter, die NTCP für verschiedene Endpunkte berechnet werden (Abbildung 3.4) [36].

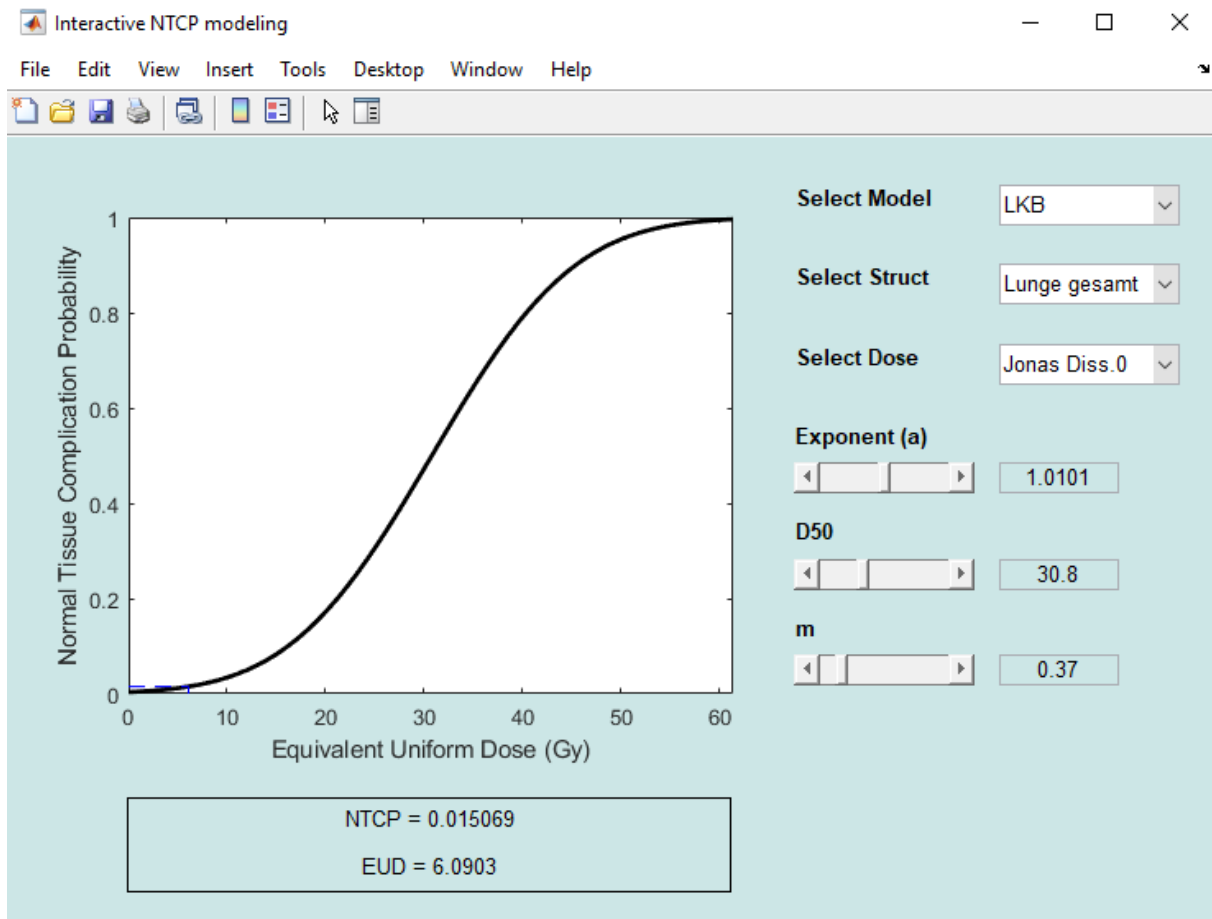


Abbildung 3.4: Darstellung des CERR-Tools NTCP-Modeling, hier für das Organ „gesamte Lunge“ und Parametern gemäß Seppenwoolde et al. (2003) [116].

Für das Risikoorgan Herz wurde das Nebenwirkungsrisiko für den Endpunkt „großes koronares Ereignis“ mittels der „excess relative risk“ (ERR) gemäß den Vorgaben nach Darby et al. (2013) [33] bestimmt. Dabei beschreibt die ERR das Verhältnis zwischen der natürlichen Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Endpunktes und der durch eine Bestrahlung induzierten erhöhten Wahrscheinlichkeit für den gleichen Endpunkt. Nach Darby et al. (2013) [33] ergibt sich hierbei ein linearer Zusammenhang zwischen der Rate für kardiovaskuläre Ereignisse und der applizierten mittleren Dosis mit einer Risikoerhöhung ohne Schwelle um 7,4% pro Gy:

$$ERR = D_{mean} \cdot 0,074 \text{Gy}^{-1}. \quad (13)$$

Als großes koronares Ereignis beschrieben Darby et al. (2013) Befunde wie Myokardinfarkt, koronare Revaskularisationseingriffe oder Tod in Folge einer ischämischen Herzerkrankung [33,51].

3.4 Modellierung des Sekundärkrebsrisikos

3.4.1 Sekundärkrebsrisikoszenarien

Mittels des Modells nach Schneider et al. (2011) [108] wurden zwei verschiedene Sekundärkrebsrisikoszenarien berechnet. In beiden Fällen wurde als „ age_x “ das fiktive Alter von 55 Jahren für alle Patientinnen festgelegt und als Variationen für „ age_a “ die Szenarien $Alter_{55+20}$ und $Alter_{55+40}$, respektive die Berechnung des Risikos bei 75 und 95 Lebensjahren.

Das fiktive, für alle Patientinnen geltende gleiche Ausgangsalter wurde angesetzt, um den starken Alterseffekt durch unterschiedlich hohe Werte des „ age_x “ im Rahmen des Modells nach Schneider et al. (2011) [108] zu vermeiden. Durch ein gleiches Ausgangsalter werden somit die unterschiedlichen Bestrahlungstechniken und die jeweiligen applizierten Dosismengen in den Risikoorganen bestmöglich für die Berechnung des EAR-Wertes berücksichtigt.

3.4.2 Hochdosisbereich

Die Berechnung im Hochdosisbereich für das Risikoorgan linke Lunge wurde mittels eines MATLAB Tools durchgeführt, welches im Rahmen einer hausinternen vorangegangenen Masterarbeit von Herrn P. Richter (2015) [101] programmiert und anschließend von Herrn Dr. M. Vogel (Medizinphysik-Experte) erweitert wurde. Als Eingabedateien werden für die Auswertung die DICOM-CT-Bilddatensätze, die DICOM-Structure-Set-Dateien, welche die Konturierung der OARs beinhalten, und die DICOM-RT-Dose-Dateien, welche die Dosisverteilung darstellen, benötigt.

Die Formeln und die organ- und populationsspezifischen Parameter β , γ_e und γ_a werden gemäß des „full model“ Modells von Schneider et al. (2011) [108] angesetzt (vgl. Tabelle 2-1). „ age_x “ markiert das Alter zum Zeitpunkt der ersten Bestrahlung und „ age_a “ das Alter der Patientin für welches das Sekundärkarzinomrisiko berechnet werden soll (vgl. Kapitel 2.2.2.4 Sekundärkrebsrisiko, S.23). Des Weiteren wird die kohortenspezifische Gesamtdosis eingetragen. Für die Fraktionierung wird eine Dosis von $d = 2Gy$ ausgewählt, wobei in den Kohorten mit BB die Umrechnung in die BED erfolgen musste (vgl. Formel (3), S.19).

Durch Überlagerung der Konturierungen und Dosisverteilungen kann das Programm nun jedem Pixel eine Dosis zuordnen, sodass sich für die Risikoorgane ein spezifischer über das Organ gemittelter EAR-Wert ergibt.

3.4.3 Niedrigdosisbereich

Im Niedrigdosisbereich verlieren die routinemäßig eingesetzten Bestrahlungsplanungssysteme zunehmend an Genauigkeit, da es sich hier um Streudosis außerhalb des eigentlichen Strahlenfelds handelt [63]. Um trotzdem auch die Niedrigdosisbelastung realistisch erfassen zu können, wurden pro Kohorte je zwei Bestrahlungspläne auf einem anthropomorphen Alderson Phantom (CIRS Atom Dosimetry Verification Phantom Model 701) mit Brustaufsatz abgestrahlt und die Strahlenbelastung mittels Thermolumineszenzdosimetern (TLD) gemessen. Für die perkutanen Bestrahlungspläne stehen in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie zwei verschiedene Brustaufsätze zur Verfügung: eine kleinere Brust mit 350ml Volumen und eine größere mit 1200ml Volumen (Abbildung 3.5). Für die Bestrahlungspläne mit Brachytherapie wurden von zwei Patientinnen zwei anatomisch korrekte Brustaufsätze angefertigt. Das eigens erstellte 3D-Druck-Procédere wird im Verlauf des Kapitels detaillierter beschrieben.

3.4.3.1 Übertragung der Bestrahlungspläne auf das Alderson Phantom

Im ersten Schritt erfolgte eine Vorauswahl der Bestrahlungspläne. Diese unterlag mehreren Vorgaben, da der jeweilige Bestrahlungsplan möglichst repräsentativ für die gesamte Kohorte und gleichzeitig auch eine realistische Übertragbarkeit auf das Phantom gewährleisten sollte. Zum einen sollte das Volumen und die Form der „kleinen“ bzw. „großen“ Brust möglichst nahe den standardisierten Phantombrustaufsätzen entsprechen. Zum anderen ist zu beachten, dass sowohl der Torso als auch die Aufsätze des Phantoms starre Gebilde sind und ausgeprägtes Körperfett, Hautfalten oder stark verlagerte Brüste folglich erschwert dargestellt bzw. berücksichtigt werden können.

Im nächsten Schritt wurde je ein Planungs-CT des Phantoms mit kleiner und großer Brust angefertigt. Hierfür wurde das Phantom auf eine BlueBag™ (Elektra, Stockholm, Schweden) Vakuummatratze gelegt, dessen Relief sich durch Absaugen der Luft an die Form des Phantoms anpasst. Auf diese Weise kann eine gleiche Lagerung für jeden Bestrahlungsplan bestmöglich garantiert werden. Anschließend wurde das Isozentrum durch die Referenzpunkte auf dem Phantom markiert. Dieser Fixpunkt ist notwendig, damit die Einstrahlrichtungen des LINACs den Bestrahlungsplänen räumlich zugeordnet werden können und die dafür nötige Lage- und Tischposition im Verlauf gemäß der Bestrahlungspläne angepasst werden kann (Abbildung 3.5).



Abbildung 3.5: Durchführung des Planungs-CTs am antropomorphen Alderson-Phantom. a) Das Einbetten in die BlueBag™ erlaubt eine bessere Reproduzierbarkeit der Lagerung. b) Zeigt das Planungs-CT mit dem kleinem und c) mit dem großem Brustaufsatz. In b) und c) sind zusätzlich die Referenzpunkte (Pflasterstreifen mit grünem Strich) auf der BlueBag™ und dem Alderson-Phantom zusehen. Diese wurden mittels Ausrichtungslaser an dem festgelegten Isozentrum (gelber Ring) ausgerichtet.

Die resultierenden DICOM-CT-Bilddatensätze wurden zu Pinnacle exportiert, um die Bestrahlungspläne mit den Phantom-CT-Datensätzen zu fusionieren. Als Primärbilddatensatz wurden die CT-Daten des Originalplans des Patienten, als Sekundärbilddatensatz die CT-Daten des Phantoms festgelegt.

Bei der Fusion wurden als orientierende Leitmotive insbesondere die Strukturen der linken Brust und der vorderen Rippen gewählt, wobei darauf geachtet wurde, dass diese bestmöglich kongruent übereinanderliegen. Gleichzeitig wurde berücksichtigt, dass vor allem das PTV und der Boost bestmöglich bei der Überlagerung erfasst sind. Nach der Fusion wurde das Isozentrum des Bestrahlungsplans auf die Markierung des Isozentrums des Phantoms versetzt und die Verschiebevorschrift des Tisches für die spätere Bestrahlung ausgedruckt (Abbildung 3.6).

Der gesamte Prozess der Anfertigung der auf das Phantom abgestimmten Bestrahlungspläne wurde repetitiv im Verlauf und zum Abschluss durch einen Medizinphysik-Experten auf Plausibilität geprüft.

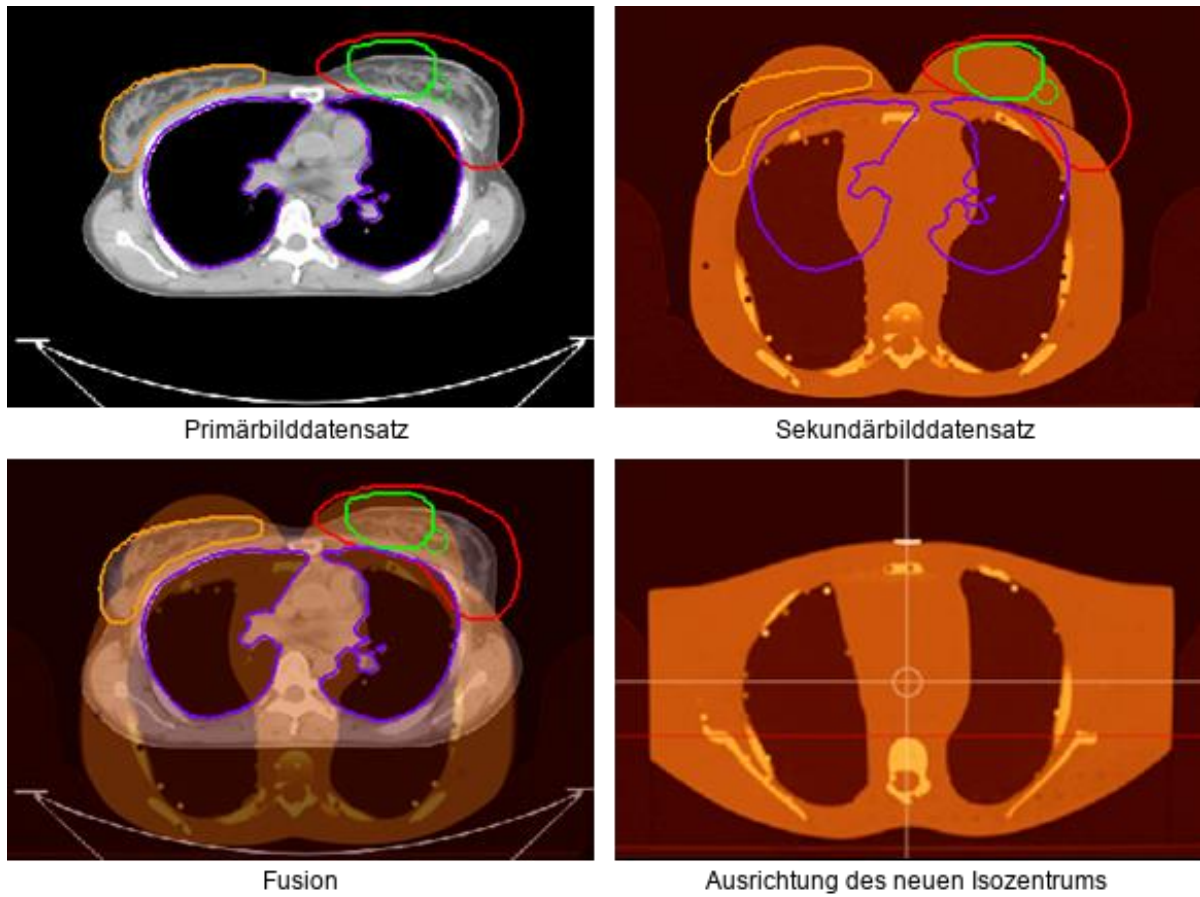


Abbildung 3.6: Ablauf der Fusion des Primärbilddatensatzes (grau) mit dem Sekundärbilddatensatzes (orange) sowie der Ausrichtung des Isozentrums; PTV = rot, Boost = grün, rechte Brust = orange, gesamte Lunge = lila.

3.4.3.2 Brachytherapie und 3D-Druck

Für die Berücksichtigung der Bestrahlungspläne mit einem Brachy Boost wurden zwei Brüste zweier Patientinnen aus den abgestrahlten Brachytherapie Plänen mittels eines 3D-Druckers (Modell: PRUSA MK3S+, Prusa Research a.s, Prag) als Aufsätze für das Alderson Phantom gedruckt. Einerseits ist nur so eine planungsgerechte Applikation der Katheter möglich ohne dabei die verfügbaren Brustaufsätze durchbohren zu müssen. Andererseits können so die applikationsbedingten Formveränderungen, bspw. eine Stauchung der Brust, realistischer miteinbezogen werden.

Die Auswahl der Brüste unterlag der Vorgabe, dass diese gleichermaßen bestmöglich in Form und Volumen den Alderson-Standardbrustaufsätzen kleine und große Brust entsprachen als auch in Form und Lage der Brüste sowie Lokalisation des Tumorbettes bestmöglich repräsentativ für das Gesamtkollektiv waren. Hierfür wurden mittels CT-Bilddatensätzen in Pinnacle die Brüste aller Patientinnen der Kohorten mit BB unter Berücksichtigung der genannten Vorgaben untereinander und mit den CT-Bilddatensätzen des Alderson Phantoms mit großer und kleiner Brust verglichen. Für die Ermittlung des Volumens wurden die Brüste in Pinnacle konturiert und im Anschluss die Volumina berechnet und dargestellt.

Die nachfolgenden Schritte zur Erzeugung von Computermodellen der gedruckten Brust wurden von Herrn Dr. M. Vogel (Medizinphysik-Experte, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie) und unter dessen Anleitung durchgeführt.

Zunächst wurden die ausgewählten Patientinnen-CT-Bilddatensätze mit den Alderson-CT-Bilddatensätzen, entsprechend für die kleine bzw. große Brust, gemäß obiger Kriterien in Pinnacle fusioniert (Abbildung 3.7 a). Um im Verlauf sowohl die Applikation der Katheter als auch den eigentlichen 3D Druck zu erleichtern, wurde für das Druckverfahren auf ein gefülltes Druckvolumen verzichtet. Es erfolgte vielmehr die Konturierung der Brust in zwei Teilen mit einer Schichtdicke von 5 mm: Einerseits die Unterseite der Brust, dessen Relief und Form der Körperoberfläche des Alderson-Phantoms entspricht und andererseits die Oberseite, die der äußeren Form und Größe der jeweiligen Patientinnenbrust entspricht (Abbildung 3.7 b). Die Ein- und Austrittstellen der Katheter wurden bei der Konturierung ausgespart, sodass sich im Verlauf das Einbringen der Katheter plangerecht an den Durchtrittslöcher orientieren konnte. Insgesamt wurde eine symmetrische Befestigung und Lage in Hinblick auf die kontralaterale Brust berücksichtigt, sodass für die Bestrahlung eine möglichst reale räumliche Situation gewährleistet ist (Abbildung 3.7 c). Die Konturierungen wurden im nächsten Schritt als DICOM-Structure-Set- und DICOM-RT-Dose-Dateien zu MATLAB (version R2019b, MathWorks, Natick, Massachusetts, USA) exportiert. Dies ermöglichte eine Punktdarstellung der Konturierungen entsprechenden Voxel (Darstellung als Punktwolke) und anschließend die

Konvertierung in ein STL (STereoLithographie)-Format. Als STL-Format ist die Weiterverarbeitung der Bilddateninformationen in CAD (computer-aided design) -Systemen möglich, mit deren Hilfe dreidimensionale rechnergestützte digitale Konstruktionen erstellt werden können. Mittels der CAD-Software Fusion360 (Version 2.0.10148, AutoDesk, San Rafael, Kalifornien, USA) wurden die einzelnen Voxel der Konturierungen zu Netzkörpern verbunden, sodass 3D-Objektmodelle erstellt werden konnten (Abbildung 3.7 d). Diese STL-3D-Objektmodell-Dateien sind die Basis für den zuletzt erfolgten Druck mittels des 3D-Druckers PRUSA MK3S+ (Schichtdicke: 200 μm ; Geschwindigkeit: 40 mm/s; Füllfaktor: 100%), durchgeführt von Herrn B. Timm (Techniker Siemens, 3D-Drucker im Privatbesitz). Als 3D-Filament (Dichte: 1,24 g/cm^3) wurde 3D-JAKE ecoPLA (niceshops GmbH, Paldau, Deutschland) benutzt.

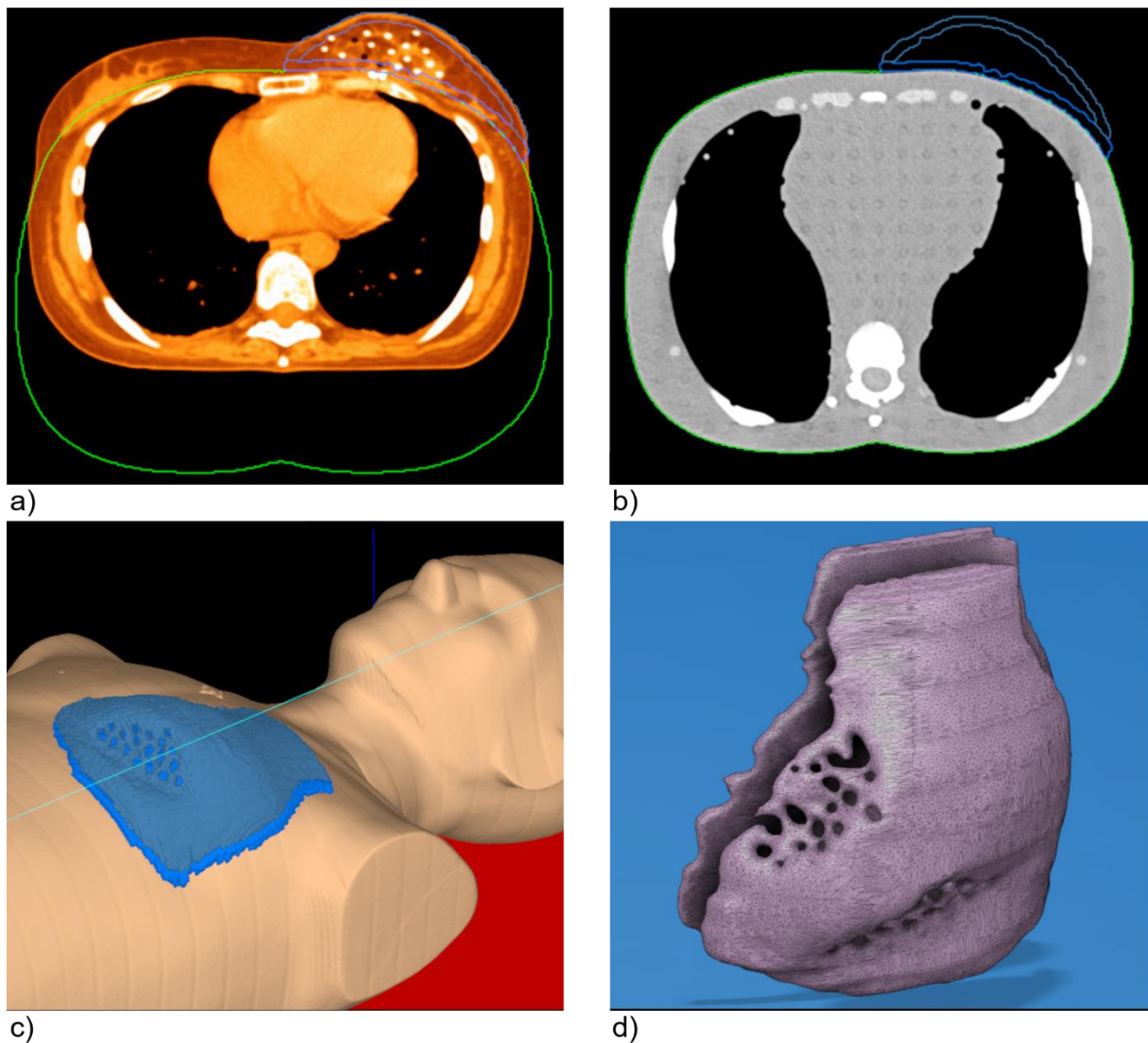


Abbildung 3.7: Schematische Darstellung der Arbeitsschritte vom CT-Datensatz der Brust bis zur Darstellung als druckfähiges 3D-Modell. a) Fusion der beiden Datensätze in Pinnacle: in orange der CT-Datensatz der Patientin und in grün der äußere Rand des Alderson-Phantoms. b) CT-Datensatz des Alderson-Phantoms mit der Konturierung der Brust (blaue Doppellinie) aus den fusionierten Bilddatensätzen. c) Dreidimensionale Darstellung des Brustaufsatzes zur Lage- und Formkontrolle. d) Darstellung der Voxel der Konturierungen als Netzkörper in der CAD-Software Fusion360.

Die Endmontage des Druckes, sowie das Einbringen und die Zuordnung der Katheter erfolgte gemäß des Bestrahlungsplanes durch Vergleich des gedruckten Modells mit der 3D-Darstellung der Katheterapplikation in der Software Oncentra Masterplan (vgl. Abbildung 3.2). Nach der Bestückung wurden die Längen der eingebrachten Katheter ausgemessen und die Werte in Oncentra in der jeweiligen Bestrahlungsplanung aktualisiert, sodass die Haltepositionen und -zeiten der Strahlenquelle in den angefahrenen Kathetern weiterhin dem Originalplan entsprachen. Da die im Druck ausgesparten Durchtrittslöcher der Katheter nach Einbringen der Katheter nicht vollständig abgedichtet waren, wurden die Lücken mit handelsüblicher Modelliermasse und mittels Heißkleber aus einer Klebepistole verschlossen (Abbildung 3.8 a und d).

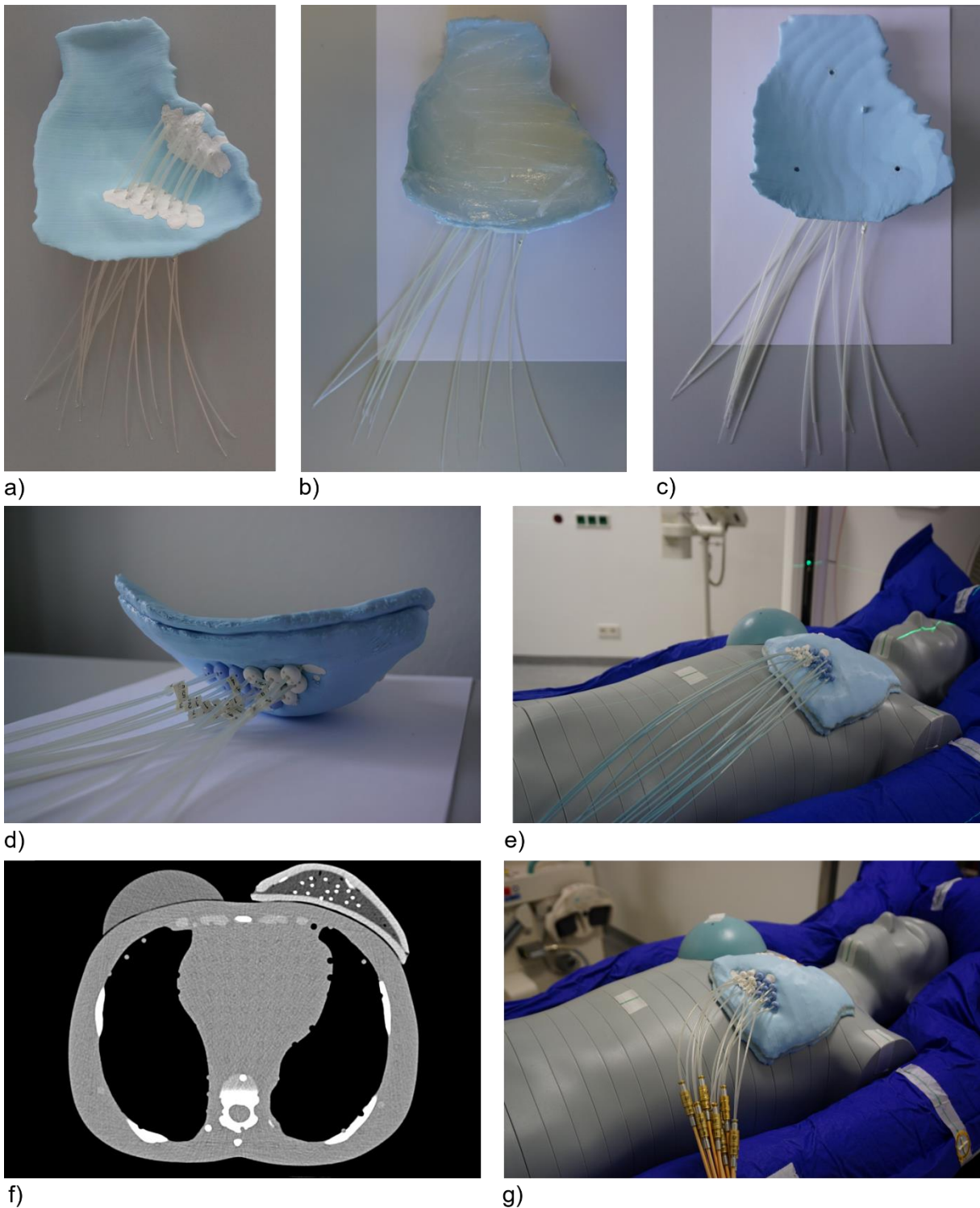


Abbildung 3.8: Schematische Darstellung der Arbeitsschritte von der gedruckten Brust bis zur Anbringung am Alderson Phantom, beispielhaft für die kleine Brust. a) Oberseite des Brustaufsatzes mit Blick auf die Innenseite. Die Katheter wurden gemäß der Position des Bestrahlungsplan eingebracht und die Durchtrittslöcher mit Modelliermasse vollständig abgedichtet. b) Füllung der Oberseite mit Vaseline. c) Unterseite des Brustaufsatzes mit Blick auf die Innenseite. Nach zusammenfügen und verkleben der beiden Brustteile konnte durch die drei Löcher mittels einer Spritze Vaseline eingebracht werden, sodass der Hohlraum ausgefüllt wurde. d) Darstellung der zusammengefügten Brustteile. Im nächsten Schritt wurden beide Teile mittels Heißkleber verklebt. e) Anlage des Brustaufsatzes am Alderson Phantom mit zusätzlich eingebrachten röntgendichten Inseraten in den Kathetern. f) CT-Transversalschnitt durch das Alderson Phantom und den Brustaufsatz zur Lagekontrolle und Kontrolle auf Lufträume. Die weißen Punkte im Brustaufsatz markieren die röntgendichten Inserate. Die Vaseline im Inneren des Brustaufsatzes zeigt sich homogen verteilt ohne größere Lufteinschlüsse. g) Brustaufsatz mit Verbindungsschläuchen zwischen den Kathetern und dem Afterloading-Gerät.

Es folgte das Füllen und Verkleben der beiden Brustteile. Als Füllmaterial wurde Vaseline (CAELO-PRIMA Vaseline, Caesar & Loretz GmbH, Hilden, Deutschland) gewählt, da es zum einen ein Weichteilgewebe ähnlichen Dichtewert ($0,9 \text{ g/cm}^3$ bei 20°C) besitzt und zum anderen eine möglichst blasen- bzw. luftarme Füllung erlaubt (Abbildung 3.8 a-d). Die Kontrolle auf Lufträume erfolgte mittels eines CT-Scans der Brust (Abbildung 3.8 f). Zur Lagekontrolle und besseren Sichtbarmachung wurden röntgendichte Inerate in die Katheter eingebracht. (Abbildung 3.8 e).

Im Anschluss erfolgte die Anlage der mit Kathetern bestückten Brüste auf dem Alderson Phantom und die Montage der Verbindungsschläuche zwischen dem Applikator und der Katheter (Abbildung 3.8 g). Zuletzt wurde die Abstrahlung der zuvor festgelegten und auf das Alderson Phantom angepassten Brachytherapiebestrahlungspläne durchgeführt.

3.4.3.3 Dosismessung

Die applizierte Dosis wurde in verschiedenen Messpunkten in unterschiedlichen Schichten des Thorax sowie Positionen der Brust mittels Thermolumineszenzdosimetern (TLD 100H, Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, USA) erfasst (Tabelle 3-5, Abbildung 3.9). Im Ausleseprozess wird durch Zuführung von Wärme bei 10°C/s bis zu einer Höchsttemperatur von 260°C für $23 \frac{1}{3}\text{s}$ die aufgenommene Energie in Form von Licht wieder emittiert und photometrisch erfasst. Das Ausmaß der Emission verhält sich entsprechend proportional zur initial eintreffenden Energiedosis und ist somit ein Maß für die aufgenommene Strahlenenergie. Im Anschluss wird durch starkes Erhitzen bis 260°C für 20s ein Ausglühen der Dosimeter erreicht. Dies entspricht einer vollständigen Rückkehr zum Ausgangsenergieniveau, sodass die TLDs für weitere Messverfahren zur Verfügung stehen. Im Vorfeld der Arbeit erfolgte eine Kalibrierung mittels eines Sr90/Y90 TLD Irradiators (Thermo Electron 2210, Thermo Fisher Scientific, USA). Die erhobenen Messwerte wurden entsprechend durch den jeweiligen Kalibrierungsfaktor korrigiert. Das gesamte Prozedere entsprach dem vom Hersteller empfohlenen Zeit-Temperatur-Protokoll. Das Erhitzen, Auslesen und Ausglühen der TLDs erfolgte mittels des Harshaw TLD 5500 (Thermo Fisher Scientific, USA) [13,55].

Tabelle 3-5: Verteilung der TLDs im jeweiligen Organ und in der entsprechenden Phantomschicht.

Organ	Phantomschicht	Anzahl TLDs
Lunge rechts	15	2
	17	3
Lunge links	15	2
	17	3
Lunge gesamt		10
Herz	16	2
	17	3
Herz gesamt		5
Brust rechts		5
		Gesamt: 20

**Abbildung 3.9:** Verteilung der TLD (Löcher) in den Schichten des Alderson Phantoms. Bei den Brustaufsätzen befinden sich die TLD ca. mittig der eingekreisten Bereiche.

3.4.3.4 Auswertung der gemessenen Niedrigdosis

Die ausgelesenen Dosiswerte der TLDs in den Risikoorganen rechte Lunge und rechte Brust wurden organspezifisch gemittelt und das EAR gemäß dem linearen Modell ohne Schwellendosis für Niedrigdosisbereiche nach Schneider et al (2011) [108] mit den entsprechenden Werten „ age_a “ und „ age_x “ berechnet (vgl. Kapitel 2.2.2.4. Sekundärkrebsrisiko, S.23).

3.5 Klinische Befundung der Haut

Die strahleninduzierten Nebenwirkungen an der Haut im Bestrahlungsfeld wurden retrospektiv anhand der Fall-Verlaufsberichte sowie der Entlassungs- und endgültigen Arztbriefe erfasst. Standardmäßig orientiert sich die ärztliche Bewertung von Strahlenschäden an der CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) [89], bei dem die Strahlendermatitis in den Graden 1 bis 5 (I-V) eingeordnet wird (Tabelle 3-6). Für die Auswertung wurde nur der höchstbeschriebene Grad pro Fall berücksichtigt.

Tabelle 3-6: Einteilung der Stärke einer Strahlendermatitis in den Graden I-V gemäß der CTCAE [89].

Injury, poisoning and procedural complications					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Burn	Minimal symptoms; intervention not indicated	Medical intervention; minimal debridement indicated	Moderate to major debridement or reconstruction indicated	Life-threatening consequences	Death
<p>Definition: A finding of impaired integrity to the anatomic site of an adverse thermal reaction. Burns can be caused by exposure to chemicals, direct heat, electricity, flames and radiation. The extent of damage depends on the length and intensity of exposure and time until provision of treatment.</p> <p>Navigational Note: -</p>					
Dermatitis radiation	Faint erythema or dry desquamation	Moderate to brisk erythema; patchy moist desquamation, mostly confined to skin folds and creases; moderate edema	Moist desquamation in areas other than skin folds and creases; bleeding induced by minor trauma or abrasion	Life-threatening consequences; skin necrosis or ulceration of full thickness dermis; spontaneous bleeding from involved site; skin graft indicated	Death
<p>Definition: A finding of cutaneous inflammatory reaction occurring as a result of exposure to biologically effective levels of ionizing radiation.</p> <p>Navigational Note: Synonym: Radiation induced skin toxicities (CTCAE v3.0)</p>					

3.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Planungsvorgaben, des Sekundärkrebsrisikos sowie des Nebenwirkungsrisikos erfolgte mittels des Statistikprogramms Origin Pro 2019b (Version 9.6.5.169, OriginLab Corporation, Northampton, Massachusetts, USA).

Die deskriptive Statistik umfasste hierbei Mittelwert, Standardabweichung und Spannweite. Es erfolgte zunächst eine Überprüfung auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk- und Anderson-Darling-Test. Die weitere Auswertung der Bestrahlungsszenarien erfolgte paarweise (Tabelle 3-7). Im Falle einer Normalverteilung wurde der t-Test für zwei unabhängige Stichproben angewandt und bei nicht vorliegender Normalverteilung der Wilcoxon-Mann-Whitney-Rangsummentest für zwei unabhängige Stichproben. Für alle Tests galt ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$. Sämtliche Vergleiche und Ergebnisse der Signifikanzüberprüfung werden im Anhang aufgeführt.

Tabelle 3-7: paarweiser Vergleich der Planungsszenarien.

IMRT + BB	vs.	IMRT + SIB
IMRT + BB	vs.	3D-CRT + BB
IMRT + BB	vs.	3D-CRT + SB
IMRT + SIB	vs.	3D-CRT + BB
IMRT + SIB	vs.	3D-CRT + SB
3D-CRT + SB	vs.	3D-CRT + BB
Brachy Boost	vs.	Perkutaner Boost
IMRT	vs.	3D-CRT

4 Ergebnisse

Zunächst werden die Ergebnisse der Dosisbelastung und Einhaltung der Planungsvorgaben für die Risikoorgane betrachtet. Dabei werden die Organe des Hochdosis- und Niedrigdosisbereichs separat aufgeführt. Anschließend erfolgt die Darstellung der Nebenwirkungsrisiken mittels NTCP (Normal Tissue Complication Probability) und ERR (Excess Relative Risk) für verschiedene Endpunkte. Danach folgen die berechneten Ergebnisse des Sekundärkrebsrisikos für die linke und rechte Lunge, respektive Hochdosis- und Niedrigdosisbereich, erneut separat. Zuletzt folgen die klinischen Hautbefunde hinsichtlich einer Strahlendermatitis gemäß der CTCAE.

In allen Abschnitten erfolgt zwischen den jeweiligen Bestrahlungstechniken eine paarweise Signifikanzprüfung mittels t-Test bei Vorliegen einer Normalverteilung bzw. mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-Test bei nicht-Normalverteilung, wenn es die Anzahl der Ränge bzw. das Merkmal ermöglicht. Gleiches wird für den Vergleich „IMRT- vs. 3D-CRT-Verfahren“ sowie „BB vs. perkutaner Boost“ durchgeführt. Für letztere ist zu bedenken, dass durch die Zusammenfassung der Kohorten „IMRT+BB“ und „IMRT+SIB“ bzw. „3D-CRT+BB“ und „3D-CRT+SB“ sowie „IMRT+BB“ und „3D-CRT+BB“ bzw. „IMRT+SIB“ und „3D-CRT+SB“ sehr heterogene Verfahren „künstlich“ miteinander kombiniert werden. Deswegen müssen für diese Vergleiche insbesondere die absoluten Werte mit Zurückhaltung betrachtet werden. Der Fokus liegt hierbei auf der Überprüfung von signifikanten Unterschieden, um ein umfangreicheres Gesamtbild zu ermöglichen.

Tabellen mit dem jeweiligen paarweisen Vergleich und den korrespondierenden erreichten Signifikanzniveaus befinden sich für jedes Unterkapitel des Ergebnisteils im Anhang sowie in Diagrammen am Ende des jeweiligen Abschnitts.

4.1 Dosimetrische Analyse

Grundsätzlich wurden die Planungsvorgaben D_{mean} [Gy], $V20Gy$ [%] und $D1\%$ [Gy] (vgl. Tabelle 3-3, S.48) in allen berücksichtigten Organen, mit Ausnahme des Herzens, eingehalten. Dies gilt sowohl für den Hochdosisbereich als auch für die Messergebnisse im Niedrigdosisbereich. Hinsichtlich des Herzens ist anzumerken, dass die hausinternen Planungsvorgaben für die mittlere Dosis im Organ für den betrachteten Zeitraum noch bei < 5 Gy lagen und erst danach auf < 3 Gy angepasst wurden. Insgesamt ist die Einhaltung der Planungsvorgaben ein zu erwartendes Ergebnis, da in der Studie ausschließlich tatsächlich

abgestrahlte, von einem Radioonkologen freigegebene Bestrahlungspläne eingeschlossen wurden.

4.1.1 Hochdosisbereich

Tabelle 4-1 zeigt die Mittelwerte \pm Standardabweichungen und Spannweiten der Planungskriterien für jeweils alle vier Bestrahlungstechniken für den Hochdosisbereich und der berechneten $D1\%$ [Gy] der rechten Brust auf Grundlage der Planungssoftware Pinnacle 16.2. Tabelle 4-2 zeigt gleiches für die kohortenübergreifenden Werte für IMRT, 3D-CRT, BB und perkutanen Boost. Eine Tabelle mit einem jeweiligen paarweisen Vergleich und den korrespondierenden erreichten Signifikanzniveaus befindet sich im Anhang (Tabelle A. 10).

Bezogen auf das Herz zeigt sich, dass die mittlere Dosis D_{mean} bei dem Bestrahlungsverfahren 3D-CRT + BB ($3,3 \pm 1,6$ Gy) am Geringsten ist und bei 3D-CRT + SB ($4,8 \pm 2,1$ Gy) am höchsten. Die Verfahren mit IMRT liegen im Mittel dazwischen (IMRT + BB: $4,5 \pm 1,3$ Gy, IMRT + SIB: $4,4 \pm 1,0$ Gy). Es konnte in keinem Fall ein gültiges Signifikanzniveau $p \leq 0,05$ erreicht werden.

Die Messwerte für die linke und gesamte Lunge entstammen dem Planungssystem Pinnacle. Dabei ähneln sich die Werte sowie das Erreichen des Signifikanzniveaus bei dem Vergleich einzelner Bestrahlungstechniken stark. Ursächlich hierfür sind unter anderem die Ausschlusskriterien bei der Wahl der Patientinnen und die festgelegten Planungsvorgaben. Zum einen gilt für alle Patientinnen, dass das Mammakarzinom in der linken Brust liegt und somit die linke Seite und konsekutiv die linke Lunge im Rahmen der Behandlung bestrahlt wird. Zum anderen sehen die Planungsvorgaben grundsätzlich vor, dass alle Bereiche außerhalb des PTVs bestmöglich geschont werden. Somit lässt sich schließen, dass sowohl die mittlere Dosis als auch $V20Gy$ [%] für die gesamte Lunge überwiegend durch die linke Lunge bestimmt werden.

Für beide Organe gilt, dass die mittlere Dosis bei allen Verfahren mit 3D-CRT signifikant geringer ist als mit IMRT, unabhängig von der Boost-Variante. Einzige Ausnahme ist der Vergleich des Verfahrens IMRT + BB vs. 3D-CRT + SB. Hier konnte für die linke Lunge kein gültiges Signifikanzniveau erreicht werden. Bei der gesamten Lunge zeigt sich das Verfahren 3D-CRT + SB weiterhin vorteilhafter ($5,3 \pm 1,6$ Gy vs. $4,2 \pm 1,1$ Gy, $p = 0,038$). Bei dem Vergleich der Boost-Varianten konnte in keinem Fall ein gültiges Signifikanzniveau $p \leq 0,05$ erreicht werden, jedoch zeigt sich ein signifikanter Unterschied bei dem kohortenübergreifenden Vergleich IMRT vs. 3D-CRT in beiden Organen (IMRT: linke Lunge: $10,3 \pm 2,1$ Gy, gesamte Lunge: $5,6 \pm 1,5$ Gy vs. 3D-CRT: linke Lunge: $8,3 \pm 1,8$ Gy, gesamte

4. Ergebnisse

Lunge: $4,1 \pm 1,0\text{Gy}$) mit $p = 0,003$ für die linke Lunge und $p = 0,001$ für die gesamte Lunge. Die höchste mittlere Dosis wurde in beiden Organen im Szenario IMRT + SIB deponiert, gefolgt von den Techniken IMRT + BB, 3D-CRT + SB und 3D-CRT + BB.

Für das Planungskriterium $V20\text{Gy} [\%]$ für die gesamte Lunge zeigen sich die Verfahren mit 3D-CRT bei dem Vergleich IMRT+SIB vs. 3D-CRT+BB ($8,6 \pm 1,9 \%$ vs. $6,1 \pm 1,3 \%$, $p = 0,005$) und IMRT+SIB vs. 3D-CRT+SB ($8,6 \pm 1,9 \%$ vs. $6,3 \pm 2,0 \%$, $p = 0,021$) vorteilhafter. Dies gilt auch für den kohortenübergreifenden Vergleich IMRT vs. 3D-CRT ($8,0 \pm 1,9 \%$ vs. $6,2 \pm 1,7 \%$, $p = 0,004$). Es konnte in keinem weiteren Fall ein gültiges Signifikanzniveau $p \leq 0,05$ erreicht werden.

Bei der Betrachtung der $D1\% [\text{Gy}]$ der rechten Brust zeigen sich für die gleichen Fälle signifikant niedrigere Dosiswerte für die Verfahren IMRT+BB vs. 3D-CRT+BB ($9,6 \pm 8,3 \text{ Gy}$ vs. $3,4 \pm 2,0 \text{ Gy}$, $p = 0,019$) und IMRT+BB vs. 3D-CRT+SB ($9,6 \pm 8,3 \text{ Gy}$ vs. $3,5 \pm 1,3 \text{ Gy}$, $p = 0,014$) sowie kohortenübergreifend für IMRT vs. 3D-CRT ($9,1 \pm 10,1 \text{ Gy}$ vs. $3,5 \pm 1,6 \text{ Gy}$, $p = 0,006$). Auch hier konnte in keinen weiteren Fall ein gültiges Signifikanzniveau $p \leq 0,05$ erreicht werden.

Zur Veranschaulichung von $D_{mean} [\text{Gy}]$, $V20\text{Gy} [\%]$ sowie $D1\% [\text{Gy}]$ sind die jeweiligen Messwerte der entsprechenden Organe in den Abbildung 4.1 und Abbildung 4.2 als Box-Plots dargestellt. Erreichte Signifikanzniveaus zwischen den Bestrahlungstechniken sind mit Angabe des p-Werts über eine Linie verbunden. Abbildung 4.1 F) zeigt eine Legende der Box-Plots, die auch für alle weiteren Box-Plots gilt.

Tabelle 4-1: Übersicht über die Mittelwerte \pm Standardabweichungen und Spannweiten der Planungskriterien für jeweils alle vier Bestrahlungstechniken für den Hochdosisbereich und der berechneten $D_{1\%}$ [Gy] der rechten Brust auf Grundlage der Planungssoftware Pinnacle.

Organ	Kriterium	IMRT + BB	IMRT + SIB	3D-CRT + BB	3D-CRT + SB
Herz	$D_{mean} < 3 \text{ Gy}$	4,5 \pm 1,3 3,3-7,9	4,4 \pm 1,0 2,8-6,1	3,3 \pm 1,6 1,5-6,0	4,8 \pm 2,1 2,4-7,6
Linke Lunge	$D_{mean} < 12 \text{ Gy}$	9,9 \pm 2,3 7,5-14,9	10,8 \pm 1,8 7,5-13,7	7,9 \pm 1,1 6,6-9,9	8,7 \pm 2,2 5,0-13,5
Gesamte Lunge	$D_{mean} < 10 \text{ Gy}$	5,3 \pm 1,6 4,0-9,5	5,9 \pm 1,3 4,3-9,1	3,9 \pm 0,8 3,0-5,3	4,2 \pm 1,1 2,4-6,6
	$V_{20 \text{ Gy}} < 10 \%$	7,4 \pm 1,6 5,3-10,2	8,6 \pm 1,9 4,9-11,9	6,1 \pm 1,3 4,7-8,3	6,3 \pm 2,0 3,1-10,2
Rechte Brust	$D_{1\%}$ [Gy]	9,6 \pm 8,3 3-24,7	8,5 \pm 12,2 2,7-42,7	3,4 \pm 2,0 1,2-8,0	3,5 \pm 1,3 1,6-6,1

Tabelle 4-2: Übersicht über die Mittelwerte \pm Standardabweichungen und Spannweiten der Planungskriterien für alle vier Boost- bzw. Ganzbrustbestrahlungstechniken des Hochdosisbereichs und der berechneten $D_{1\%}$ [Gy] der rechten Brust auf Grundlage der Planungssoftware Pinnacle.

Organ	Kriterium	IMRT	3D-CRT	Brachy Boost	perkutane Boost
		(unabhängig vom Boost)		(unabhängig von der WBI)	
Herz	D_{mean} [Gy]	4,5 \pm 1,1 2,8-7,9	4,1 \pm 2,0 1,5-7,6	4,0 \pm 1,5 1,5-7,9	4,6 \pm 1,6 2,4-7,6
Linke Lunge	D_{mean} [Gy]	10,3 \pm 2,1 7,5-14,9	8,3 \pm 1,8 5,0-13,5	8,9 \pm 2,1 6,6-14,9	9,7 \pm 2,2 5-13,7
Gesamte Lunge	D_{mean} [Gy]	5,6 \pm 1,5 4,0-9,6	4,1 \pm 1,0 2,4-6,6	4,7 \pm 1,5 3,0-9,6	5,0 \pm 1,5 2,4-9,1
	$V_{20 \text{ Gy}}$ [%]	8,0 \pm 1,9 4,9-11,9	6,2 \pm 1,7 3,1-10,2	6,8 \pm 1,6 4,7-10,2	7,5 \pm 2,2 3,1-11,9
Rechte Brust	$D_{1\%}$ [Gy]	9,1 \pm 10,1 2,7-42,7	3,5 \pm 1,6 1,2-8,0	6,7 \pm 6,8 1,2-24,7	6,0 \pm 8,8 1,6-42,7

4. Ergebnisse

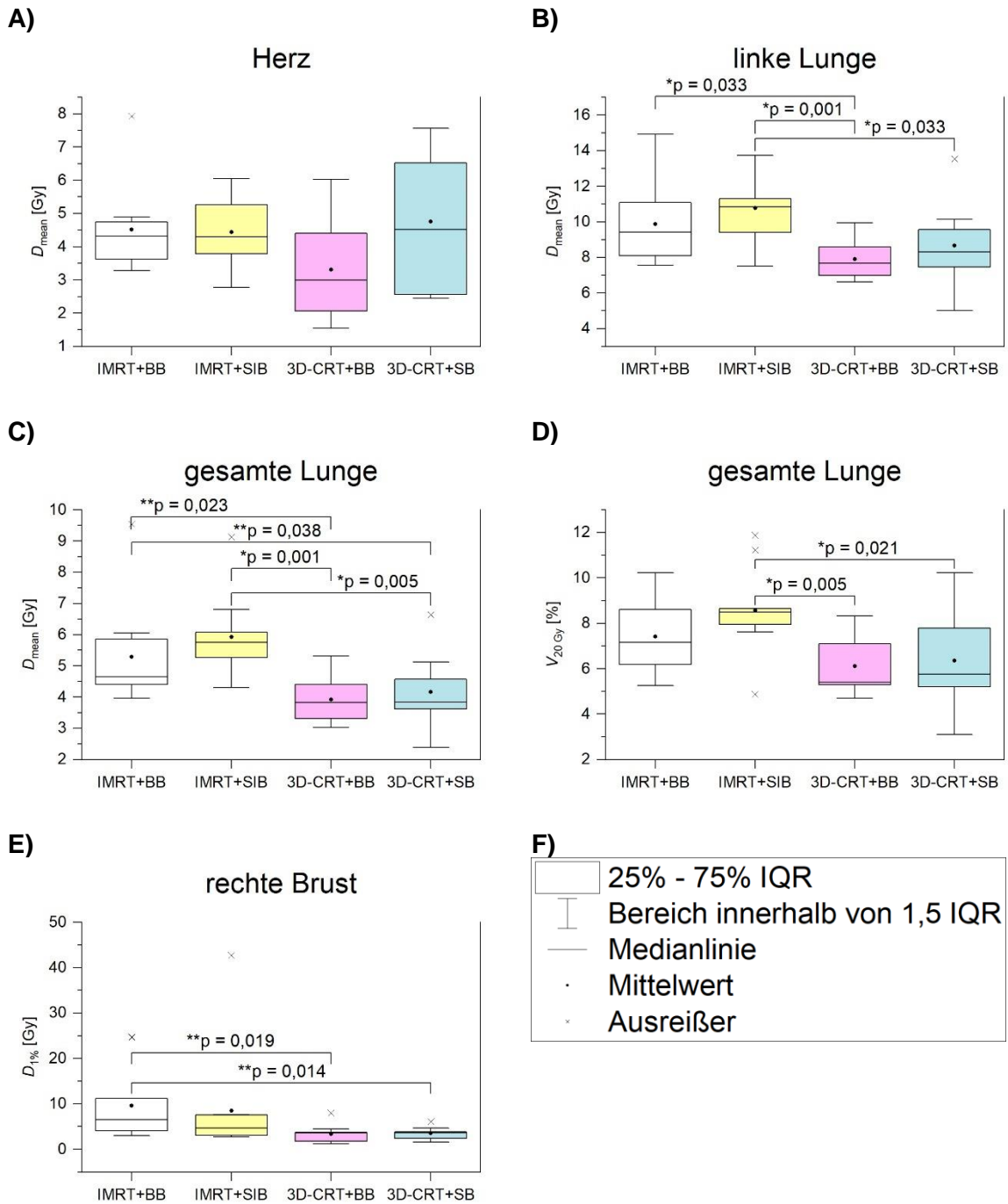


Abbildung 4.1: Box-Plots der Planungskriterien verschiedener Organe für jeweils alle vier Bestrahlungstechniken; Die Abbildungen A-C zeigen die D_{mean} der Organe Herz, linke und gesamte Lunge. Abbildung D zeigt die $V_{20 Gy}$ der gesamten Lunge und Abbildung E die $D_{1\%}$ der rechten Brust; IQR = interquartile range; * paarweiser t-Test mit $p \leq 0,05$, ** Wilcoxon-Mann-Whitney-Test mit $p \leq 0,05$.

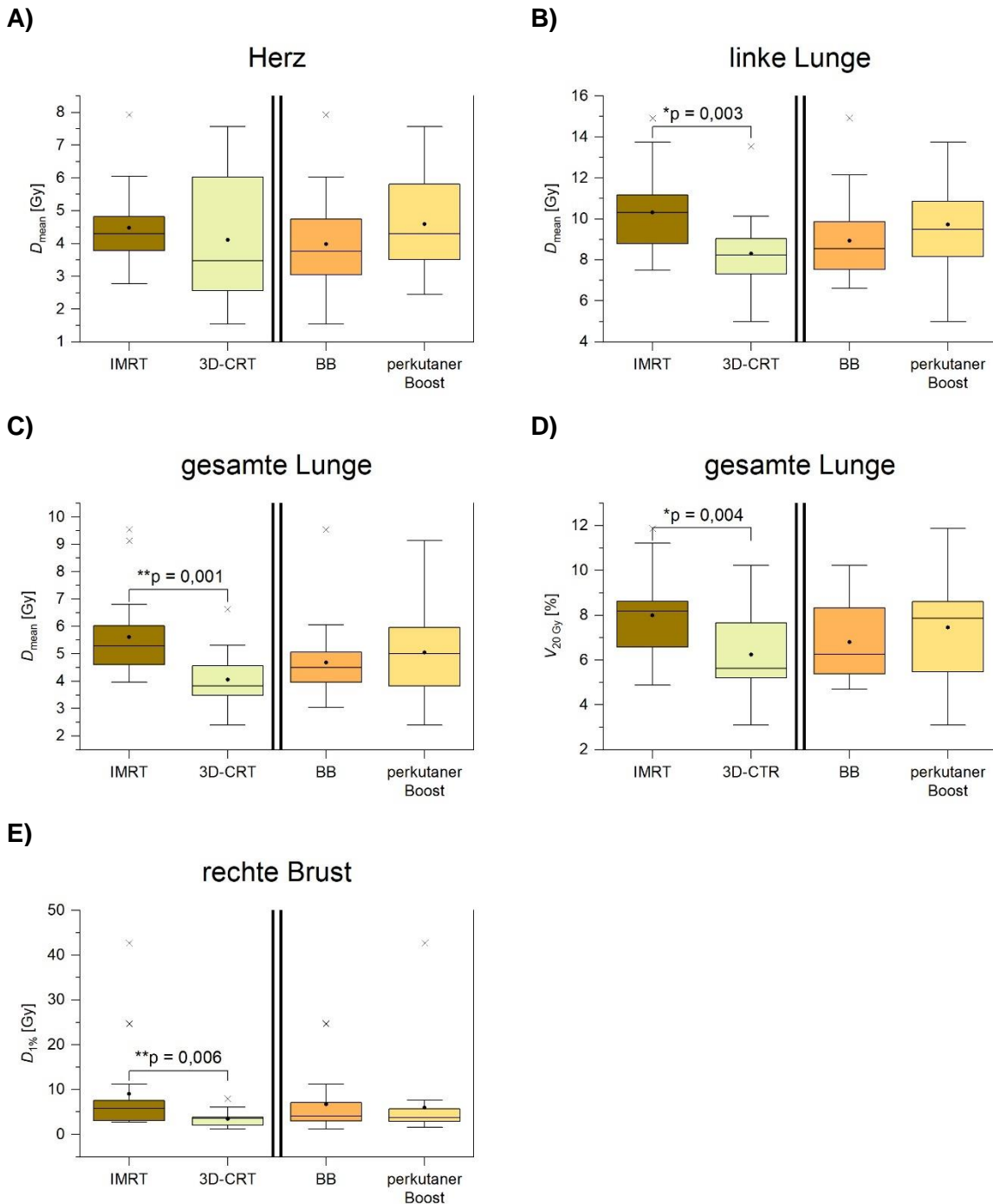


Abbildung 4.2: Box-Plots der Planungskriterien verschiedener Organe kohortenübergreifend für Verfahren mit IMRT, 3D-CRT, BB bzw. perkutanen Boost; Die Abbildungen A-C zeigen die D_{mean} der Organe Herz, linke und gesamte Lunge. Abbildung D zeigt die V_{20Gy} der gesamten Lunge und Abbildung E die $D_{1\%}$ der rechten Brust; * paarweiser t -Test mit $p \leq 0,05$, ** Wilcoxon-Mann-Whitney-Test mit $p \leq 0,05$.

4.1.2 Niedrigdosisbereich

In Tabelle 4-3 sind die gemessenen TLD-Einzelmesswerte und Positionen korrespondierend zum Organ „rechte Lunge“ und „rechte Brust“ sowie zu der Schicht und Position im Alderson-Phantom bzw. Brustaufsatz dargestellt. Im Rahmen der Dissertation wurden nur acht verschiedene Therapiepläne abgestrahlt, je zwei pro Bestrahlungstechnik. Es sei daher angemerkt, dass die Aussagekraft der Ergebnisse, bedingt durch den kleinen Stichprobenumfang, eingeschränkt ist und eine Interpretation zurückhaltend erfolgen sollte.

Aufgrund des ausschließlichen Studieneinschluss von Patientinnen mit Bestrahlung der linken Brust und den grundsätzlichen Planungsvorgaben alle weiteren Organe bestmöglich zu schonen, bestätigt sich über alle Messpunkte die Erwartung, dass die höheren Messwerte eher medial und ventral vorliegen.

Bei der Darstellung der Positionsmesswerte einer einzelnen Bestrahlungssitzung als Box-Plots (Abbildung 4.3) zeigt sich bei Betrachtung der rechten Lunge eine insgesamt nahezu homogene Verteilung der Messwerte. Dabei wurde durch die Bestrahlungstechnik IMRT + SIB mit ca. 0,015 Gy die geringste mittlere Dosis im Organ deponiert. Ähnliches zeigt sich für die rechte Brust, bei der ebenfalls durch das Verfahren IMRT + SIB mit ca. 0,056 Gy die geringste mittlere Dosis im Organ eingebracht wurde.

Unter Berücksichtigung realer Bestrahlungsregime und Bestrahlungssitzungen (Tabelle 3-2) ändert sich die Reihenfolge der Höhe der berechneten eingebrachten D_{mean} der Messpositionen in beiden Organen (Tabelle 4-4, Tabelle 4-5, Abbildung 4.4). In der rechten Lunge wurde für das Verfahren 3D-CRT + BB ($0,29 \pm 0,09$ Gy) die geringste mittlere Dosis errechnet, gefolgt von IMRT + SIB ($0,42 \pm 0,15$ Gy), 3D-CRT + SB ($0,45 \pm 0,28$ Gy) und für das Verfahren IMRT + BB die höchste mittlere Dosis ($0,46 \pm 0,12$ Gy). Bei einem paarweisen Vergleich zeigen sich für IMRT+BB vs. 3D-CRT+BB ($0,46 \pm 0,12$ Gy vs. $0,29 \pm 0,09$ Gy, $p = 0,002$) und IMRT+SIB vs. 3D-CRT+BB ($0,42 \pm 0,15$ Gy vs. $0,29 \pm 0,09$ Gy, $p = 0,014$) sowie kohortenübergreifend für IMRT vs. 3D-CRT ($0,44 \pm 0,14$ Gy vs. $0,37 \pm 0,22$ Gy, $p = 0,012$) signifikante Unterschiede zu Gunsten der Verfahren mit 3D-CRT. Für die rechte Brust wurde die geringste Dosisbelastung durch das Verfahren 3D-CRT + BB ($1,34 \pm 0,72$ Gy) eingebracht, gefolgt von IMRT + BB ($1,46 \pm 0,82$ Gy), IMRT + SIB ($1,56 \pm 1,12$ Gy) und für das Verfahren 3D-CRT + SB ($1,87 \pm 1,23$ Gy) die höchste mittlere Dosis. Es konnte jedoch bei einem paarweisen Vergleich der Verfahren sowie kohortenübergreifend in keinem Fall ein gültiges Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ erreicht werden. Eine Tabelle sämtlicher Vergleiche der Signifikanzprüfung befindet sich im Anhang (Tabelle A. 11).

Tabelle 4-3: Übersicht über die Einzel-TLD-Messwerte in [Gy] im Niedrigdosisbereich für die rechte Lunge und rechte Brust für den jeweiligen Brustaufsatz bei einer einzelnen Bestrahlungssitzung für das jeweilige Bestrahlungsverfahren.

Kleiner Brustaufsatz:

Organ	Schicht des Alderson-Phantoms	Position	Messwert [Gy]				
			IMRT	BB	IMRT + BB		
Rechte Lunge	15	ventral	0,018	0,024	0,042		
		dorsal	0,012	0,016	0,028		
	17	ventral	0,013	0,025	0,038		
		mittig	0,011	0,016	0,027		
		dorsal	0,011	0,017	0,028		
	Mittelwert: 0,033						
	IMRT + SIB						
	15	ventral			0,016		
		dorsal			0,011		
	17	ventral			0,018		
		mittig			0,029		
		dorsal			0,012		
	Mittelwert: 0,017						
	3D-CRT + BB						
	15	ventral		3D-CRT	BB	0,033	
		dorsal		0,009	0,024	0,022	
	17	ventral		0,006	0,016	0,033	
		mittig		0,008	0,025	0,022	
dorsal			0,006	0,017	0,023		
Mittelwert: 0,027							
3D-CRT + SB							
15	ventral		3D-CRT	SB	0,025		
	dorsal		0,009	0,016	0,07		
17	ventral		0,006	0,064	0,024		
	mittig		0,008	0,016	0,050		
	dorsal		0,006	0,216	0,222		
Mittelwert: 0,078							

4. Ergebnisse

Organ	Position auf dem Brustaufsatz	Messwert [Gy]				
		IMRT	BB	IMRT + BB		
Rechte Brust	Kranial medial	0,085	0,055	0,635	Mittelwert: 0,208	
	Kranial lateral	0,039	0,027	0,066		
	Kaudal medial	0,064	0,069	0,133		
	Kaudal lateral	0,048	0,031	0,079		
	Mamille	0,091	0,036	0,127		
				IMRT + SIB		
	Kranial medial			0,142	Mittelwert: 0,076	
	Kranial lateral			0,039		
	Kaudal medial			0,071		
	Kaudal lateral			0,032		
	Mamille			0,096		
			3D-CRT	BB	3D-CRT + BB	
	Kranial medial	0,063	0,055	0,118	Mittelwert: 0,108	
	Kranial lateral	0,047	0,027	0,074		
Kaudal medial	0,05	0,069	0,119			
Kaudal lateral	0,061	0,031	0,092			
Mamille	0,103	0,036	0,139			
		3D-CRT	SB	3D-CRT + SB		
Kranial medial	0,063	0,314	0,377	Mittelwert: 0,249		
Kranial lateral	0,047	0,028	0,075			
Kaudal medial	0,05	0,317	0,367			
Kaudal lateral	0,061	0,023	0,084			
Mamille	0,103	0,237	0,340			

Großer Brustaufsatz:

Organ	Schicht des Alderson-Phantoms	Position	Messwert [Gy]				
			IMRT	BB	IMRT + BB		
Rechte Lunge	15	ventral	0,023	0,025	0,045	Mittelwert: 0,039	
		dorsal	0,018	0,018	0,036		
	17	ventral	0,022	0,025	0,047		
		mittig	0,019	0,018	0,027		
		dorsal	0,021	0,019	0,040		
					IMRT + SIB		
	15	ventral			0,013	Mittelwert: 0,013	
		dorsal			0,011		
	17	ventral			0,015		
		mittig dorsal			0,012 0,013		
				3D-CRT	BB	3D-CRT + BB	
	15	ventral		0,015	0,025	0,040	Mittelwert: 0,033
		dorsal		0,011	0,018	0,029	
	17	ventral		0,015	0,025	0,038	
		mittig dorsal		0,011	0,018 0,019	0,029 0,03	
				3D-CRT	SB	3D-CRT + SB	
15	ventral		0,015	0,007	0,022	Mittelwert: 0,022	
	dorsal		0,011	0,007	0,018		
17	ventral		0,015	0,009	0,024		
	mittig dorsal		0,011	0,009 0,015	0,020 0,026		

Tabelle 4-4: Mittelwerte \pm Standardabweichungen und Spannweiten der D_{mean} [Gy] aller TLDs des jeweiligen Brustaufsatzes unter Berücksichtigung der jeweiligen Therapieregime für alle vier Bestrahlungstechniken.

Organ	Brustaufsatz	IMRT + BB	IMRT + SIB	3D-CRT + BB	3D-CRT + SB
Rechte Lunge	Kleine Brust	0,37 \pm 0,08 0,31-0,50	0,49 \pm 0,20 0,32-0,83	0,22 \pm 0,05 0,19-0,29	0,54 \pm 0,39 0,29-1,23
	Große Brust	0,56 \pm 0,06 0,50-0,62	0,36 \pm 0,05 0,30-0,42	0,36 \pm 0,07 0,30-0,44	0,36 \pm 0,05 0,31-0,42
	Gesamt	0,46 \pm 0,12 0,31-0,62	0,42 \pm 0,15 0,30-0,83	0,29 \pm 0,09 0,19-0,44	0,45 \pm 0,28 0,29-1,23
Rechte Brust	Kleine Brust	1,72 \pm 0,58 1,02-2,34	2,12 \pm 1,26 0,89-3,96	1,71 \pm 0,56 1,23-2,65	2,54 \pm 1,04 1,31-3,77
	Große Brust	1,20 \pm 1,01 0,23-2,81	1,00 \pm 0,67 0,24-2,05	0,98 \pm 0,72 0,15-2,04	1,21 \pm 1,10 0,15-2,00
	Gesamt	1,46 \pm 0,82 0,23-2,81	1,56 \pm 1,12 0,24-3,96	1,34 \pm 0,72 0,15-2,65	1,87 \pm 1,23 0,15-3,77

4. Ergebnisse

Tabelle 4-5: Mittelwerte \pm Standardabweichungen und Spannweiten der D_{mean} [Gy] aller TLDs des jeweiligen Brustaufsatzes unter Berücksichtigung der jeweiligen Therapieregime für alle vier Boost- bzw. Ganzbrustbestrahlungstechniken.

Organ	Brustaufsatz	IMRT (unabhängig vom Boost)	3D-CRT	Brachy Boost (unabhängig von der WBI)	perkutane Boost
Rechte Lunge	Kleine Brust	0,43 \pm 0,16 0,31-0,83	0,38 \pm 0,31 0,19-1,23	0,29 \pm 0,10 0,19-0,50	0,51 \pm 0,30 0,29-1,23
	Große Brust	0,46 \pm 0,12 0,29-0,62	0,36 \pm 0,06 0,30-0,44	0,46 \pm 0,12 0,30-0,62	0,36 \pm 0,05 0,30-0,42
	Gesamt	0,44 \pm 0,14 0,29-0,83	0,37 \pm 0,22 0,19-1,23	0,37 \pm 0,14 0,19-0,62	0,44 \pm 0,22 0,29-1,23
Rechte Brust	Kleine Brust	1,92 \pm 0,95 0,89-3,96	2,13 \pm 0,90 1,23-3,77	1,72 \pm 0,54 1,02-2,65	2,33 \pm 1,11 0,89-3,96
	Große Brust	1,10 \pm 0,82 0,23-2,81	1,09 \pm 0,88 0,15-3,00	1,09 \pm 0,83 0,15-2,81	1,11 \pm 0,87 0,15-3,00
	Gesamt	1,51 \pm 0,96 0,23-3,96	1,61 \pm 1,02 0,15-3,77	1,40 \pm 0,76 0,15-2,81	1,72 \pm 1,15 0,15-3,96

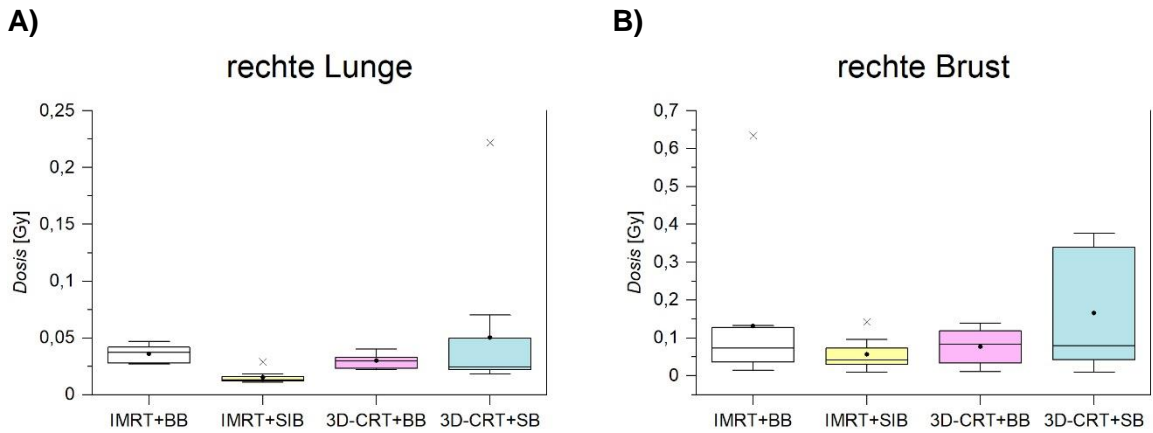


Abbildung 4.3: Box-Plot Darstellungen aller gemessenen Dosiswerte für das jeweilige Bestrahlungsverfahren nach Abstrahlung einer einzelnen Bestrahlungssitzung; A) für die rechte Lunge, B) für die rechte Brust.

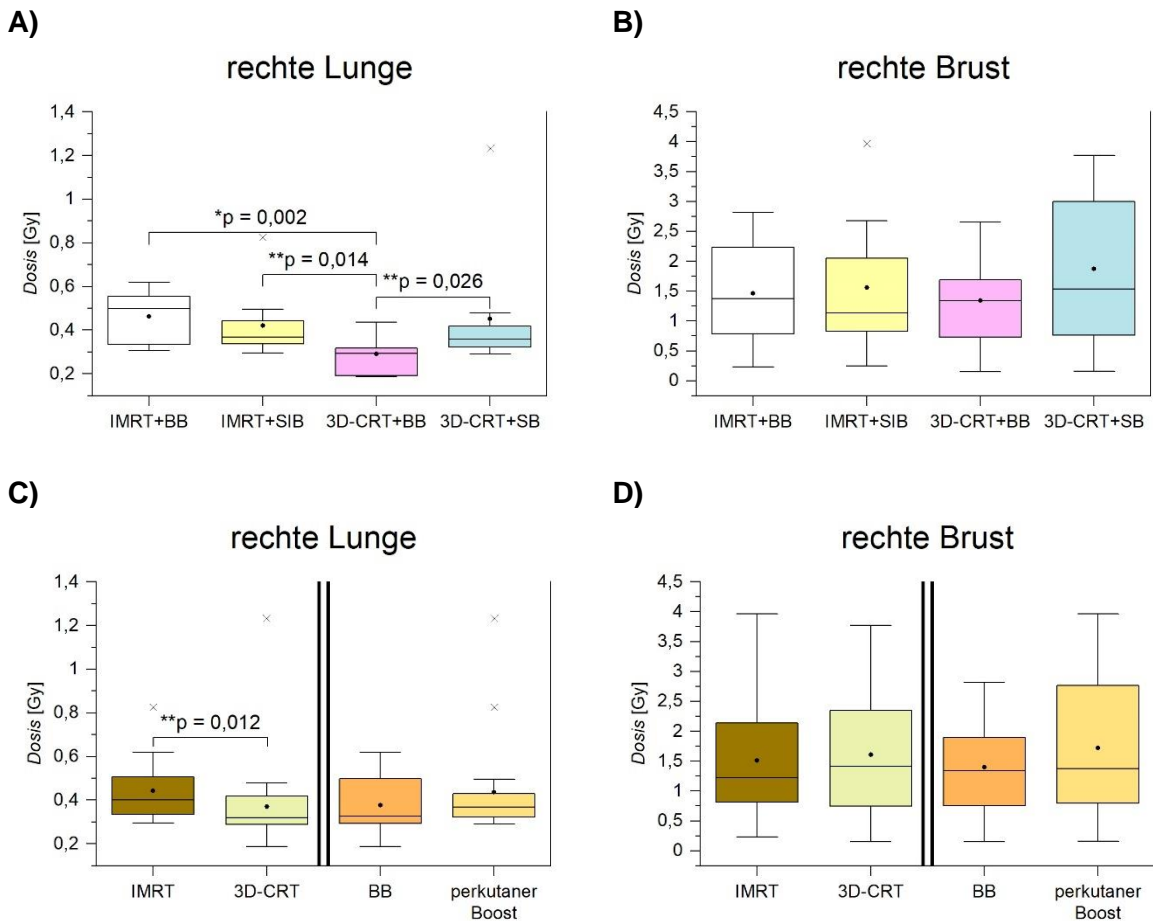


Abbildung 4.4: Box-Plot Darstellungen aller gemessenen Dosiswerte für das jeweilige Bestrahlungsverfahren, unter Berücksichtigung der jeweiligen Bestrahlungsregime; A) und C) für die rechte Lunge, B) und D) für die rechte Brust; * paarweiser t-Test mit $p \leq 0,05$, ** Wilcoxon-Mann-Whitney-Test mit $p \leq 0,05$.

4.2 Nebenwirkungsrisiko-Analyse

Die Tabelle 4-6 zeigt die Mittelwerte, Standardabweichungen und Spannweiten für die ERR und NTCP verschiedener organspezifischer Endpunkte für alle vier Bestrahlungstechniken. Eine Tabelle mit dem paarweisen Vergleich der vier Bestrahlungstechniken und den korrespondierenden erreichten Signifikanzniveaus befindet sich im Anhang (Tabelle A. 12).

Bezogen auf das Herz und den Endpunkt „großes koronares Ereignis“ zeigt sich für die ERR, dass bei einem paarweisen Vergleich der Kohorten in keinem Fall das Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ erreicht werden konnte. Insgesamt ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines großen koronares Ereignisses für alle Bestrahlungstechniken relativ hoch (24,5% - 35,2%). Dabei ergibt sich der höchste berechnete Wert für das Verfahren 3D-CRT + SB ($35,2 \pm 15,2\%$), gefolgt von IMRT + BB ($33,4 \pm 9,9\%$), IMRT + SIB ($32,8 \pm 7,2\%$) und der niedrigste für 3D-CRT + BB ($24,5 \pm 11,8\%$).

Bei der Betrachtung des Endpunktes „symptomatische Pneumonitis“ für die linke Lunge zeigt sich die geringste Wahrscheinlichkeit für das Verfahren 3D-CRT+BB mit $1,3 \pm 0,3\%$, gefolgt von 3D-CRT + SB mit $1,5 \pm 0,7\%$, IMRT + BB mit $1,9 \pm 1,0\%$ und die höchste Wahrscheinlichkeit für IMRT + SIB mit $2,2 \pm 0,7\%$. Gegenüber dem Verfahren IMRT + SIB zeigen 3D-CRT + BB ($p = 0,004$) und 3D-CRT + SB ($p = 0,017$) bei einem paarweisen Vergleich ein signifikant geringeres Risiko. Gleiches gilt für den kohortenübergreifenden Vergleich IMRT vs. 3D-CRT ($2,0 \pm 0,8\%$ vs. $1,4 \pm 0,6\%$, $p = 0,004$). Weitere Vergleiche konnten das Signifikanzniveau $p \leq 0,05$ nicht erreichen.

Für den Endpunkt „Strahlenpneumonitis SWOG Grad ≥ 2 “ der gesamten Lunge zeigt sich erneut, dass ein geringeres Risiko für die Verfahren mit 3D-CRT gegenüber Verfahren mit IMRT besteht ($1,0 \pm 0,2\%$ vs. $1,4 \pm 0,6\%$, $p = 0,003$). Dabei zeigen die Verfahren 3D-CRT + BB und 3D-CRT + SB ein fast gleich niedriges Risiko ($1,0 \pm 0,2\%$ und $1,0 \pm 0,3\%$) und bei einem jeweiligen paarweisen Vergleich mit den Verfahren IMRT + BB bzw. IMRT + SIB ($1,3 \pm 0,7\%$ bzw. $1,5 \pm 0,6\%$) wurde in jedem Fall ein gültiges Signifikanzniveau mit $p \leq 0,05$ erreicht (vgl. Abbildung 4.5). In gleicher Weise verhält sich die NTCP für den Endpunkt „symptomatische Pneumonitis“, wobei die Nebenwirkungswahrscheinlichkeiten insgesamt höher liegen (1,7% - 2,6%).

Zur Veranschaulichung der ERR und NTCP sind die Prozentwerte und die Bestrahlungstechniken in Abbildung 4.5 als Box-Plots dargestellt. Bei der Betrachtung wird erneut sehr gut deutlich, dass das Verfahren 3D-CRT + BB über alle untersuchten Endpunkte das geringste Nebenwirkungsrisiko aufweist, wohingegen das Verfahren IMRT + SIB bei drei von vier Endpunkten das höchste.

Tabelle 4-6: Übersicht über die Mittelwerte \pm Standardabweichungen und Spannweiten für die ERR bzw. NTCP verschiedener organspezifischer Endpunkte für alle vier Bestrahlungstechniken in [%].

Organ	Endpunkt	IMRT + BB	IMRT + SIB	3D-CRT + BB	3D-CRT + SB
Herz	großes koronares Ereignis (ERR) [%]	33,4 \pm 9,9 24,3-58,7	32,8 \pm 7,2 20,6-44,8	24,5 \pm 11,8 11,4-44,6	35,2 \pm 15,2 18,1-55,9
Linke Lunge	Symptomatische Pneumonitis (NTCP) [%]	1,9 \pm 1,0 1,1-4,3	2,2 \pm 0,7 1,1-3,5	1,3 \pm 0,3 0,9-1,8	1,5 \pm 0,7 0,7-3,3
Gesamte Lunge	Strahlenpneumonitis SWOG Grad \geq 2 (NTCP) [%]	1,3 \pm 0,7 0,9-3,2	1,5 \pm 0,6 1,0-3,0	1,0 \pm 0,2 0,7-1,3	1,0 \pm 0,3 0,6-1,7
	symptomatische Pneumonitis (NTCP) [%]	2,3 \pm 1,0 1,7-4,9	2,6 \pm 0,8 1,8-4,6	1,7 \pm 0,3 1,4-2,2	1,8 \pm 0,4 1,2-2,9

Tabelle 4-7: Übersicht über die Mittelwerte \pm Standardabweichungen und Spannweiten für die ERR bzw. NTCP verschiedener organspezifischer Endpunkte für alle vier Boost- bzw. Ganzbrustbestrahlungstechniken in [%].

Organ	Endpunkt	IMRT	3D-CRT	Brachy Boost	perkutaner Boost
		(unabhängig vom Boost)		(unabhängig von der WBI)	
Herz	großes koronares Ereignis (ERR) [%]	33,1 \pm 8,4 11,4-56,0	30,4 \pm 14,5 11,4-56,0	29,4 \pm 11,4 11,4-58,7	34,0 \pm 11,7 18,1-56,0
Linke Lunge	Symptomatische Pneumonitis (NTCP) [%]	2,0 \pm 0,8 1,1-4,3	1,4 \pm 0,6 0,7-3,3	1,6 \pm 0,8 0,9-4,3	1,8 \pm 0,8 0,7-3,5
Gesamte Lunge	Strahlenpneumonitis SWOG Grad \geq 2 (NTCP) [%]	1,4 \pm 0,6 0,9-3,2	1,0 \pm 0,2 0,6-1,7	1,2 \pm 0,5 0,7-3,2	1,3 \pm 0,5 0,6-3,0
	symptomatische Pneumonitis (NTCP) [%]	2,5 \pm 0,9 1,7-4,9	1,8 \pm 0,4 1,2-2,9	2,1 \pm 0,8 1,4-4,9	2,2 \pm 0,7 1,2-4,6

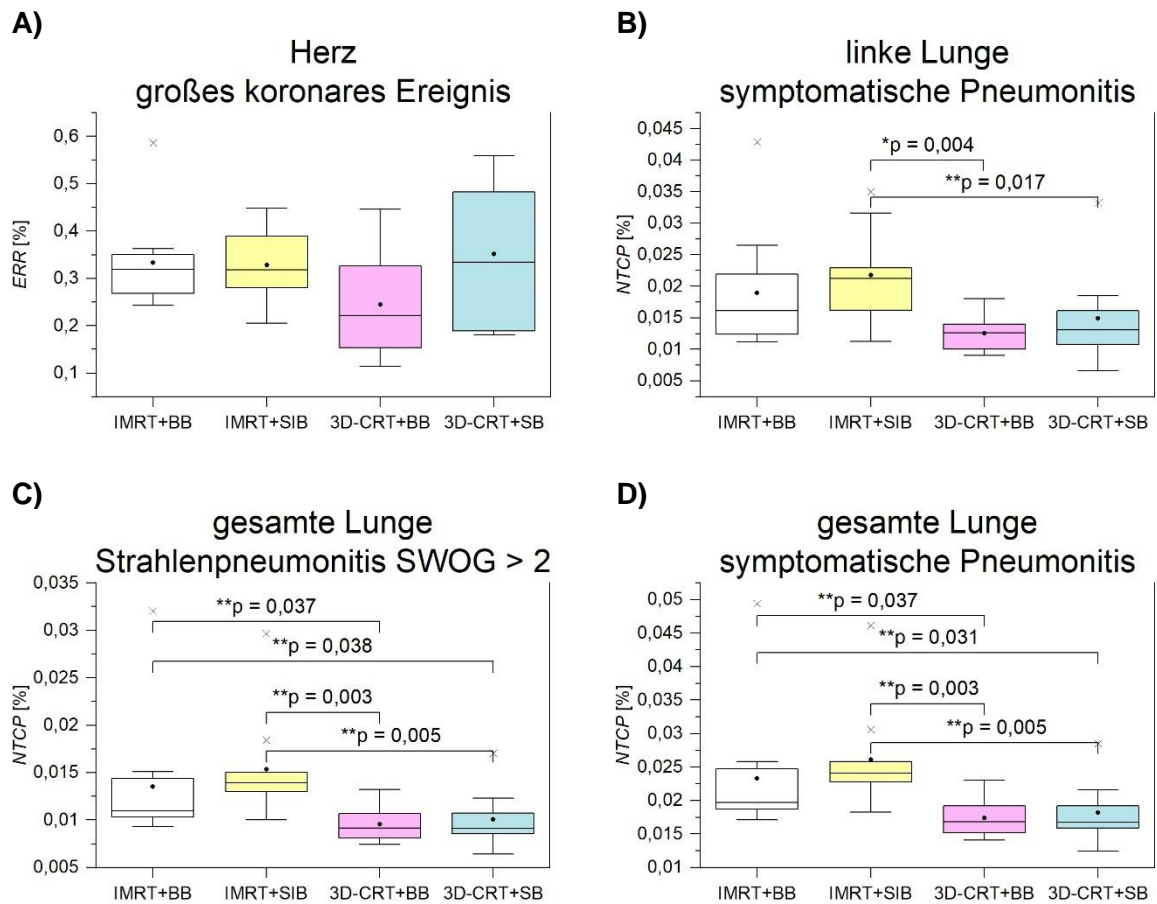


Abbildung 4.5: Box-Plots der ERR und NTCP verschiedener organspezifischer Endpunkte für jeweils alle vier Bestrahlungstechniken; A) zeigt die ERR für den Endpunkt großes koronares Ereignis am Herz; B) zeigt die NTCP für den Endpunkt symptomatische Pneumonitis für die linke Lunge; C) zeigt den Endpunkt Strahlenpneumonitis SWOG > 2 und D) den Endpunkt symptomatische Pneumonitis für die gesamte Lunge; * paarweiser t-Test mit $p \leq 0,05$, ** Wilcoxon-Mann-Whitney-Test mit $p \leq 0,05$.

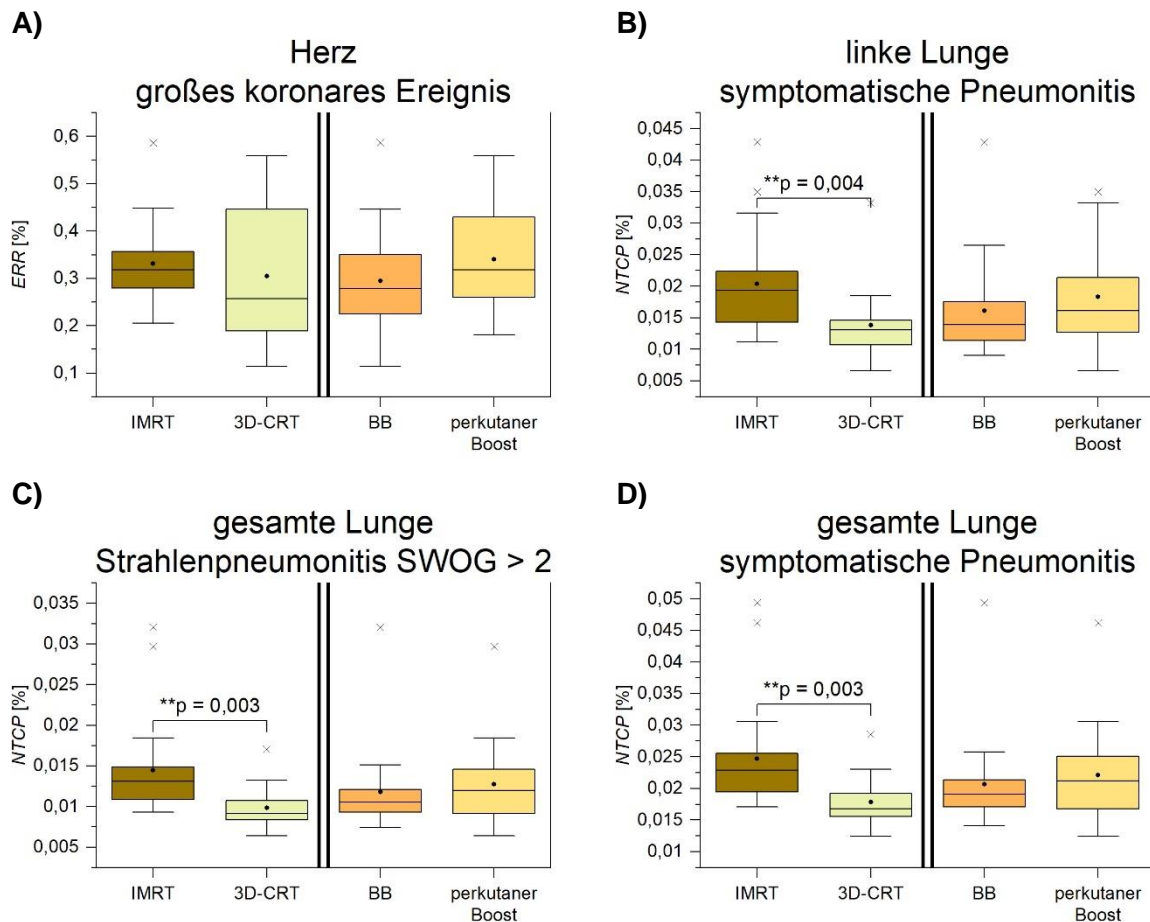


Abbildung 4.6: Box-Plots der ERR bzw. NTCP verschiedener organspezifischer Endpunkte kohortenübergreifend für Verfahren mit IMRT, 3D-CRT, BB bzw. sequentiellen Boost; A) zeigt die ERR für den Endpunkt großes koronares Ereignis am Herz; B) zeigt die NTCP für den Endpunkt symptomatische Pneumonitis für die linke Lunge; C) zeigt den Endpunkt Strahlenpneumonitis SWOG > 2 und D) den Endpunkt symptomatische Pneumonitis für die gesamte Lunge; * paarweiser t-Test mit $p \leq 0,05$, ** Wilcoxon-Mann-Whitney-Test mit $p \leq 0,05$.

4.3 Sekundärkrebsrisiko-Analyse

4.3.1 Hochdosisbereich

Die Tabelle 4-8 zeigt die Mittelwerte, Standardabweichungen und Spannweiten für die EAR verschiedener Sekundärkrebsrisikoszenarien für jeweils alle vier Bestrahlungstechniken als Fälle pro 10.000 PY für die linke Lunge auf Grundlage der im Planungssystem berechneten Dosisverteilung im Hochdosisbereich. In Tabelle 4-9 sind die gleichen Werte für alle vier Boost- bzw. Ganzbrustbestrahlungstechniken dargestellt. Die berechneten Werte für das Sekundärkrebsrisiko sind zur Veranschaulichung als Box-Plots in Abbildung 4.7 dargestellt. Eine Tabelle mit einem jeweiligen paarweisen Vergleich für die Prüfung eines gültigen Signifikanzniveaus befindet sich im Anhang (Tabelle A. 13).

Für das Szenario $EAR_{Alter55+20}$ ergibt sich das geringste berechnete Sekundärkrebsrisiko für das Verfahren 3D-CRT + BB (42 ± 7 Fälle pro 10.000 PY), gefolgt von 3D-CRT + SB (44 ± 8 Fälle pro 10.000 PY), IMRT + BB (54 ± 13 Fälle pro 10.000 PY) und das höchste für das Verfahren IMRT + SIB (56 ± 8 Fälle pro 10.000 PY). Dabei zeigten die Verfahren mit 3D-CRT gegenüber Verfahren mit IMRT bei einem paarweisen Vergleich stets ein geringeres Risiko ($p \leq 0,05$) (vgl. Abbildung 4.7 A). Dies zeigt sich auch für den kohortenübergreifenden Vergleich IMRT vs. 3D-CRT (55 ± 10 Fälle pro 10.000 PY vs. 43 ± 7 Fälle pro 10.000 PY, $p = 0,024$) (vgl. Abbildung 4.7 C). Entsprechend der angesetzten Formel nach Schneider et al. [108] nehmen durch Vergrößerung von age_a im Szenario $EAR_{Alter55+40}$ das Sekundärkrebsrisiko, d.h. die Fälle pro 10.000 PY des jeweiligen Bestrahlungsverfahrens, zu. Dies unterstreicht die Überlegenheit der Verfahren mit 3D-CRT.

4.3.2 Niedrigdosisbereich

Die Tabelle 4-10 und Tabelle 4-11 geben eine Übersicht über die errechneten EAR Mittelwerte beider Sekundärkrebsrisikoszenarien für alle vier Bestrahlungstechniken (Fälle pro 10.000 PY) für die rechte Lunge und rechte Brust auf Grundlage der TLD-Messungen im Niedrigdosisbereich. Auf Grund der geringen Größe des verfügbaren Kollektivs von acht Patientinnen, zu je zwei pro Bestrahlungsverfahren, muss allgemein die Interpretation der Ergebnisse zurückhaltend erfolgen. Außerdem ist die resultierende Anzahl an Rängen zu gering, als dass eine statistisch belastbare Signifikanzprüfung möglich ist. Die berechneten Werte für das zusätzliche Sekundärkrebsrisiko sind zur Veranschaulichung als Säulendiagramme in Abbildung 4.8 und Abbildung 4.9 dargestellt.

Für die rechte Lunge zeigt sich für das Szenario EAR_{55+20} für das Verfahren 3D-CRT + BB mit 3,2 Fällen pro 10.000 PY das geringste Sekundärkrebsrisiko, gefolgt von IMRT + SIB mit 4,7 Fällen pro 10.000 PY, IMRT + BB mit 5,1 Fällen pro 10.000 PY und für das Verfahren 3D-CRT + SB mit 5,2 Fällen pro 10.000 PY das höchste Risiko. Hinsichtlich der Boost- und Ganzbrustbestrahlungstechniken ergeben sich für die Verfahren mit Brachy Boost (4,1 Fälle pro 10.000 PY vs. 4,9 Fälle pro 10.000 PY) und 3D-CRT (4,2 Fälle pro 10.000 PY vs. 4,9 Fälle pro 10.000 PY) gegenüber perkutanem Boost und IMRT weniger Fälle pro 10.000 PY.

Für die rechte Brust zeigt sich für dieses Szenario ebenfalls für das Verfahren 3D-CRT + BB mit 4,9 Fällen pro 10.000 PY das geringste Risiko, gefolgt von IMRT + BB mit 5,4 Fällen pro 10.000 PY und IMRT + SIB mit 5,7 Fällen pro 10.000 PY. Das höchste Risiko ergibt sich für das Verfahren 3D-CRT + SB mit 6,9 Fällen pro 10.000 PY. Hinsichtlich der Boost- und Ganzbrustbestrahlungstechniken ergeben sich für die Verfahren mit BB (5,1 Fälle pro 10.000 PY vs. 6,3 Fälle pro 10.000 PY) und IMRT (5,5 Fälle pro 10.000 PY vs. 5,9 Fälle pro 10.000 PY) gegenüber perkutanem Boost und 3D-CRT weniger Fälle pro 10.000 PY.

Entsprechend der angesetzten Formel nach Schneider et al. [108] nehmen durch Vergrößerung von age_a im Szenario $EAR_{Alter55+40}$ das Sekundärkrebsrisiko, d.h. die Fälle pro 10.000 PY für das jeweilige Organ und Bestrahlungsverfahren, zu. Verfahren mit geringem Risiko werden so gegenüber Verfahren mit hohem Risiko nochmals hervorgehoben.

4. Ergebnisse

Tabelle 4-8: Übersicht über die Mittelwerte \pm Standardabweichungen und Spannweiten der errechneten EAR verschiedener Sekundärkrebsrisikoszenarien für alle vier Bestrahlungstechniken als Fälle pro 10.000 PY für die linke Lunge.

Organ	Sekundärkrebsrisiko-szenario:	IMRT + BB	IMRT + SIB	3D-CRT + BB	3D-CRT + SB
Linke Lunge	EAR_{55+20}	54 \pm 13 42-85	56 \pm 8 45-70	42 \pm 7 36-53	44 \pm 8 30-62
	EAR_{55+40}	145 \pm 35 114-232	153 \pm 21 122-189	114 \pm 18 96-143	121 \pm 22 81-169

Tabelle 4-9: Übersicht über die Mittelwerte \pm Standardabweichungen und Spannweiten der errechneten EAR verschiedener Sekundärkrebsrisikoszenarien für alle vier Boost- bzw. Ganzbrustbestrahlungstechniken als Fälle pro 10.000 PY für die linke Lunge.

Organ	Sekundärkrebsrisiko-szenario:	IMRT	3D-CRT	Brachy Boost	perkutaner Boost
		(unabhängig vom Boost)		(unabhängig von der WBI)	
Linke Lunge	EAR_{55+20}	55 \pm 10 42-85	43 \pm 7 30-62	48 \pm 12 35-85	50 \pm 10 30-70
	EAR_{55+40}	149 \pm 28 113-232	118 \pm 20 81-169	131 \pm 32 96-232	137 \pm 27 81-189

Tabelle 4-10: Übersicht über die errechneten Mittelwerte der EAR verschiedener Sekundärkrebsrisikoszenarien für alle vier Bestrahlungstechniken als Fälle pro 10.000 PY für die rechte Lunge und rechte Brust auf Grundlage der TLD-Messungen im Niedrigdosisbereich.

Organ	Sekundärkrebsrisiko-szenario:	IMRT + BB	IMRT + SIB	3D-CRT + BB	3D-CRT + SB
Rechte Lunge	EAR_{55+20}	5,1	4,7	3,2	5,2
	EAR_{55+40}	13,8	12,9	8,7	14,0
Rechte Brust	EAR_{55+20}	5,4	5,7	4,9	6,9
	EAR_{55+40}	8,0	8,5	7,3	10,3

Tabelle 4-11: Übersicht über die errechneten Mittelwerte der EAR verschiedener Sekundärkrebsrisikoszenarien für alle vier Boost- bzw. Ganzbrustbestrahlungstechniken als Fälle pro 10.000 PY für die rechte Lunge und rechte Brust im Niedrigdosisbereich.

Organ	Sekundärkrebsrisiko-szenario:	IMRT	3D-CRT	Brachy Boost	perkutaner Boost
		(unabhängig vom Boost)		(unabhängig von der WBI)	
Rechte Lunge	EAR_{55+20}	4,9	4,2	4,1	4,9
	EAR_{55+40}	13,3	11,4	11,3	13,4
Rechte Brust	EAR_{55+20}	5,5	5,9	5,1	6,3
	EAR_{55+40}	8,3	8,8	7,7	9,4

4. Ergebnisse

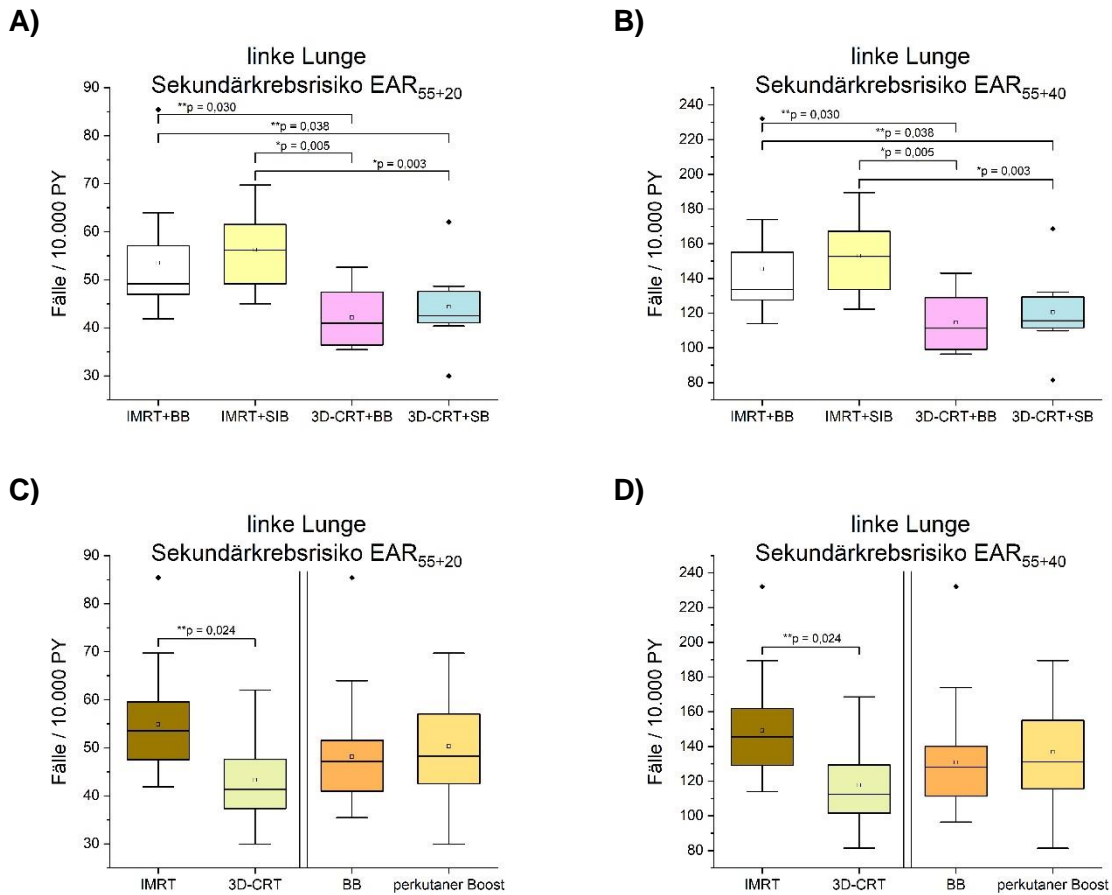


Abbildung 4.7: Box-Plots der EAR des Sekundärkrebsrisikos als Fälle pro 10.000 PY für die linke Lunge im Hochdosisbereich; A) und C) mit den Berechnungsszenarien EAR_{55+20} und B) und D) mit den Berechnungsszenarien EAR_{55+40} ; * paarweiser t-Test mit $p \leq 0,05$, ** Wilcoxon-Mann-Whitney-Test mit $p \leq 0,05$.

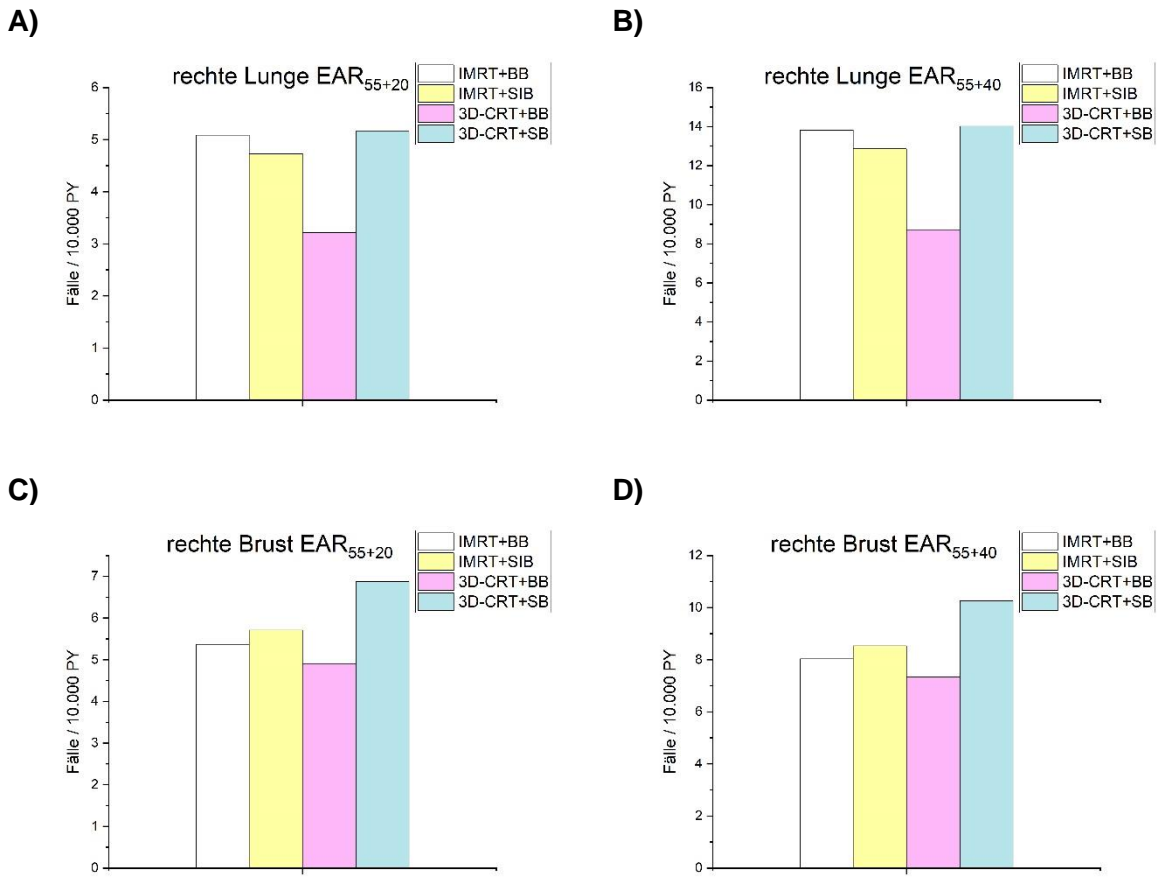


Abbildung 4.8: Säulendiagramme der EAR des Sekundärkrebsrisikos als Fälle pro 10.000 PY der rechten Lunge und rechten Brust; A) zeigt die rechte Lunge und C) die rechte Brust für das Berechnungsszenario EAR₅₅₊₂₀; B) zeigt die rechte Lunge und D) die rechte Brust für das Berechnungsszenario EAR₅₅₊₄₀.

4. Ergebnisse

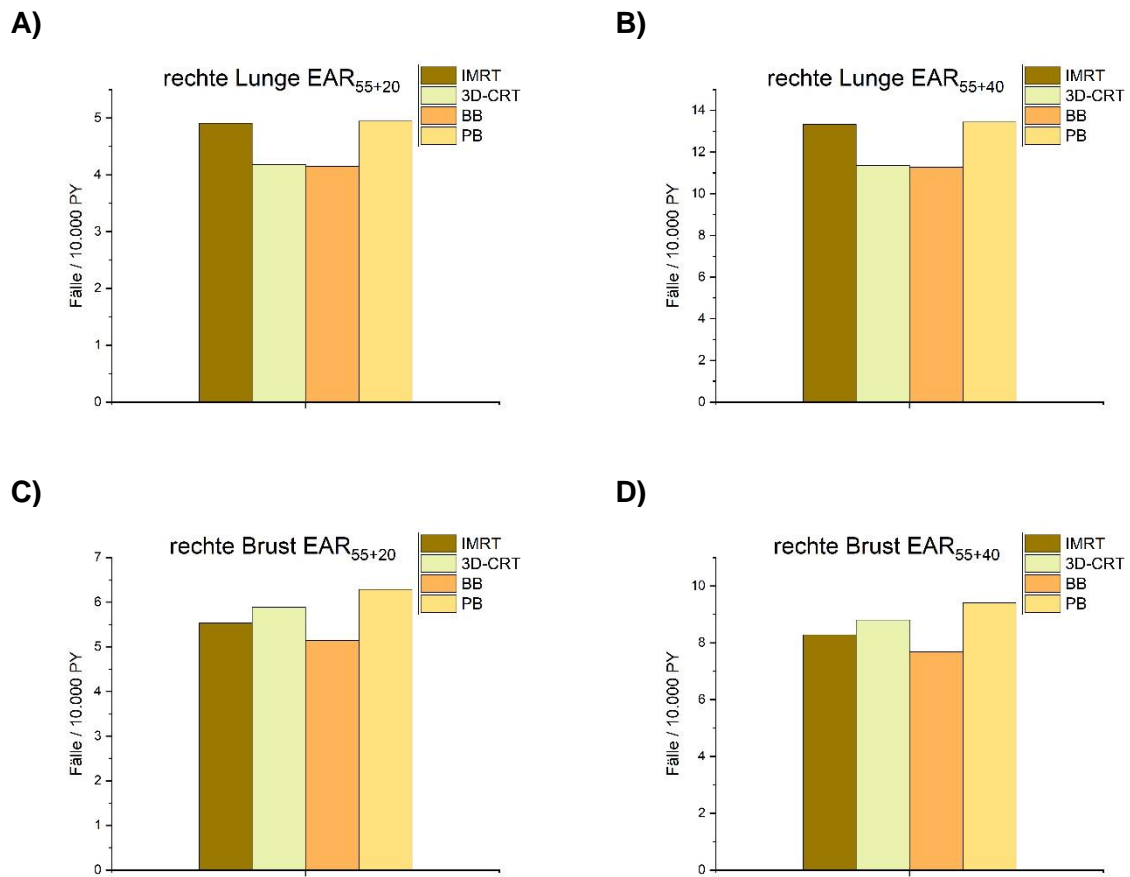


Abbildung 4.9: Säulendiagramme der EAR des Sekundärkrebsrisiko als Fälle pro 10.000 PY der rechten Lunge und rechten Brust für alle vier Boost- bzw. Ganzbrustbestrahlungstechniken.

4.4 Nebenwirkungen an der Haut

Tabelle 4-12 zeigt die in Folge der Strahlentherapie ärztlich erfassten klinischen Hautbefunde gemäß der Einordnung der Strahlendermatitis in Grad I-V nach den CTCAE und der jeweiligen Bestrahlungstechnik.

Für das Gesamtkollektiv zeigt sich, dass bei allen Patientinnen Hautreaktionen auftraten die zumindest einer Strahlendermatitis Grad I entsprachen. Eine Strahlendermatitis Grad IV oder höher wurde in keinem Fall beobachtet. Die Befunde Grad I (12/38), I-II (13/38) und II (11/38) verteilen sich zu fast gleichen Teilen über alle Patientinnen, Grad III wurde nur zweimal befundet (2/38). Der Grad I zeigt sich am häufigsten bei der Bestrahlungstechnik 3D-CRT+SB (5/12), jedoch ergab sich bei diesem Verfahren auch als einziges der Befund Grad III (2/2). Grad I-II zeigt sich am häufigsten bei der Bestrahlungstechnik IMRT+BB (6/13) und Grad II bei dem Verfahren IMRT+SIB (6/11).

Unter der Berücksichtigung, dass die Bestrahlungstechnik 3D-CRT+SB unter allen Techniken als einzige eine Strahlendermatitis Grad III verursachte, ergibt sich die Tendenz, dass Verfahren mit BB schonender für die Haut sind als jene mit perkutanem Boost. Dies zeigt sich verstärkt, wenn die Grade der Hautbefunde in die beiden Gruppen \leq I-II und \geq II zusammengefasst und die Anzahl der Befunde zwischen Brachy Boost und perkutanem Boost verglichen werden (14 vs. 11 und 4 vs. 9 Fälle) (vgl. Abbildung 4.10 b). Für den Vergleich IMRT vs. 3D-CRT ließ sich kein deutlich schonenderes Verfahren nachweisen. Zwar zeigt die Gruppe mit IMRT mehr Fälle einer Strahlendermatitis mit der Ausprägung Grad II (8 vs. 3 Fälle), jedoch in keinem Fall den Grad III (0 vs. 2 Fälle) bei einer insgesamt ähnlichen Anzahl der Fälle Grad \leq I-II (12 vs. 13 Fälle).

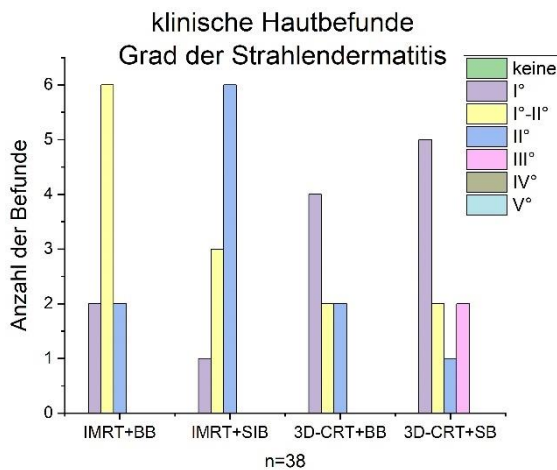
Zur Veranschaulichung sind die Hautbefunde aller vier Bestrahlungstechniken sowie der Vergleich Brachy Boost und perkutaner Boost bzw. IMRT und 3D-CRT als Säulendiagramme in Abbildung 4.10 dargestellt. Die leichte Tendenz der Hautschonung zu Gunsten der Verfahren mit Brachy Boost wird hier nochmals verdeutlicht.

4. Ergebnisse

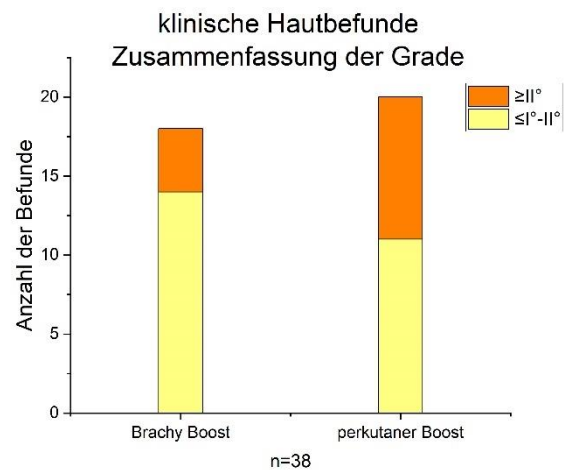
Tabelle 4-12: Ärztliche Einordnung der klinischen Hautbefunde hinsichtlich einer Strahlendermatitis in Grad I°-V° gemäß der CTCAE.

Grad der Strahlendermatitis	IMRT + BB	IMRT + SIB	3D-CRT + BB	3D-CRT + SB	Gesamt
keine	-	-	-	-	-
I°	2	1	4	5	12
I°-II°	6	3	2	2	13
II°	2	6	2	1	11
III°	-	-	-	2	2
IV°	-	-	-	-	-
V°	-	-	-	-	-
	10	10	8	10	38

a)



b)



c)

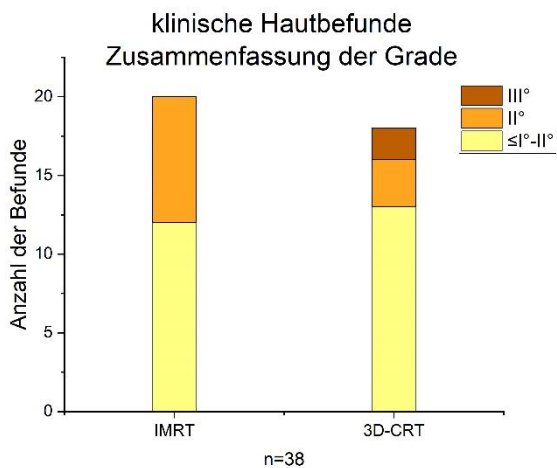


Abbildung 4.10: Säulendiagramme: a) Darstellung der klinischen Hautbefunde hinsichtlich einer Strahlendermatitis in Grad I°-V° gemäß der CTCAE; b) Zusammenfassung der Befunde der Strahlendermatitis in \leq I°-II° und \geq II° für den Vergleich Brachy Boost vs. perkutaner Boost; c) Zusammenfassung der Befunde Strahlendermatitis in \leq I°-II°, II° und III° für den Vergleich IMRT vs. 3D-CRT.

5 Diskussion

In der vorliegenden Forschungsarbeit wurden für vier verschiedene Planungstechniken die Nebenwirkungs- und Sekundärkrebs-Risiken im Rahmen der adjuvanten Bestrahlung eines Mammakarzinoms bei brusterhaltener Therapie in Hinblick auf eine Überlegenheit miteinander verglichen. Für den Zeitraum von 2011 bis 2019 konnten hierfür die Bestrahlungspläne von 38 Patientinnen berücksichtigt werden. Grundlage für die Messwerte im Hochdosisbereich war die Planungssoftware Pinnacle und die Software MIM Maestro für die Summation von Bestrahlungsplänen mit perkutaner Bestrahlung und Brachytherapie. Für die Messung der applizierten Dosis im Niedrigdosisbereich wurden acht verschiedene Bestrahlungspläne auf ein anthropomorphes Alderson-Phantom mit verschiedenen Brustaufsätzen abgestrahlt. Für die Verfahren mit BB wurden eigens, auf Grundlage von CT-Datensätzen zweier Patientinnen, zwei Brustaufsätze mit einem 3D-Drucker angefertigt. Die Erfassung der Dosis erfolgte mittels TLDs, die auf und in die Brustaufsätze und in verschiedene Schichten des Phantoms eingelegt wurden.

Für die Einordnung der Ergebnisse der Forschungsarbeit konnten eine Vielzahl von Studien gefunden werden die verschiedene 3D-CRT und IMRT-Konzepte berücksichtigen. Hinsichtlich verschiedener Boost-Konzepte fanden sich viele Studien mit perkutaner Boostbestrahlung während Studien mit BB weniger häufig zu finden waren. Gerade in Bezug auf die Ergebnisse im Niedrigdosisbereich konnten sich nur wenige vergleichbare Studien finden, in denen TLD-Messungen durchgeführt wurden. Diese werden im Folgenden kurz dargestellt.

5.1 Dosimetrische Analyse

Die dosimetrischen Messungen und Berechnungen ergaben, dass durch die Verfahren mit 3D-CRT gegenüber den Verfahren mit IMRT insgesamt weniger Dosis in den Risikoorganen bzw. im Normalgewebe deponiert wurde. Dabei zeigte insbesondere die Variante 3D-CRT + BB mehrheitlich eine signifikant geringere Belastung, sowohl im Hochdosis- als auch Niedrigdosisbereich. Für das Herz und die rechte Brust konnte für die mittlere Dosis in keinem Fall ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

Grundsätzlich konnten die angelegten Planungsvorgaben für alle Organe, wie zuvor beschrieben mit Ausnahme des Herzens, eingehalten werden. Dabei ist für das Herz erneut darauf hinzuweisen, dass im Beobachtungszeitraum die Planungsvorgaben von < 5 Gy auf < 3 Gy verschärft wurden, sodass ein höheres D_{mean} [Gy] zum Teil erklärt werden kann.

Nichtsdestotrotz liegen die Messwerte für das Herz für 3D-CRT + BB ($3,3 \pm 1,6$ Gy), 3D-CRT + SB ($4,8 \pm 2,1$ Gy), IMRT + BB ($4,5 \pm 1,3$ Gy) und IMRT + SIB ($4,4 \pm 1,0$ Gy) relativ gut innerhalb der Wertebereiche einer Vielzahl von Studien anderer Autoren, die dosimetrische Vergleiche zwischen 3D-CRT und IMRT als primäres Bestrahlungsverfahren berücksichtigt haben.

So zeigen Schubert et al. (2011) [111] in einer Planungsstudie für D_{mean} [Gy] Werte für 3D-CRT von $2,6 \pm 0,9$ Gy und für IMRT von $1,9 \pm 0,8$ Gy. Für beide Kohorten galt ein Therapieregime von 50 Gy mit 2 Gy pro Fraktion, dabei zeigte sich zusätzlich ein signifikanter Unterschied mit $p = 0,002$.

Johansen et al. (2011) [69] beschreiben Werte von $6,5 \pm 4,7$ Gy für 3D-CRT in free-breathing (FB) Technik mit einem Regime von 50Gy Gesamtdosis à 2 Gy pro Fraktion.

Ebenfalls in FB Technik und mit gleichem Therapieregime geben Sripathi et al. (2017) [120] für 3D-CRT Messwerte von $7,1 \pm 3,0$ Gy und für IMRT $11,94 \pm 1,73$ Gy an, Xie et al. (2020) [138] $9,6 \pm 3,7$ Gy für 3D-CRT und $7,4 \pm 1,3$ Gy für IMRT ohne signifikante Unterschiede zu nennen bzw. festzustellen.

Chen C.H. et al. (2020) [24] geben bei einem Bestrahlungsregime von 50Gy in 25 Fraktionen ($n = 268$) bzw. 42,56Gy in 16 Fraktionen ($n = 40$) einen signifikanten Unterschied mit $p \leq 0,001$ zwischen 3D-CRT vs. IMRT an ($5,31 \pm 0,20$ Gy vs. $3,77 \pm 0,12$ Gy).

Hingegen beschreiben Chen S.N. et al. (2020) [25] für ein Therapieregime von 42,5 Gy in 16 Fraktionen einen signifikanten Unterschied zu Gunsten von 3D-CRT gegenüber IMRT ($1,52 \pm 1,14$ Gy vs. $4,20 \pm 0,66$ Gy, $p \leq 0,001$)

Abweichend von den Messwerten der vorliegenden Studie beobachten einige Autoren (bspw. Taylor et al. 2015 [125], Drost et al. 2018 [42]), dass im Allgemeinen die mittlere im Herzen applizierte Dosis in den vergangenen Jahren grundsätzlich weniger geworden sei. Grund dafür könnte unter anderem ein stärkerer Fokus auf strahlenbedingte Nebenwirkungen am Herzen sein, wie ischämische Herzerkrankungen oder Schädigungen der Koronararterien, des Herzbeutels oder der Herzklappen (Díaz-Gavela et al. 2021 [39]). Dosiseinsparende Maßnahmen wie Atemmanöver, bspw. deep-inspiration breath hold (DIBH) (bspw. Schönecker et al. 2016 [110], Salvestrini et al. 2022 [103]), die Lage einer Person während der Bestrahlung, bspw. „prone vs. supine“ (bspw. Duma et al. 2019 [43]), oder neuere Bestrahlungsverfahren, bspw. mit Protonen (bspw. Tommasino et al. 2017 [126]), wird in diesem Zuge in der gängigen Routine eine immer bedeutendere Rolle beigemessen. Ein Fokus auf die Etablierung weiterer dosiseinsparender Maßnahmen und die Optimierung der Planungsalgorithmen sind für die Verfahren mit IMRT somit weiterhin bestehende Anforderungen.

In Bezug auf die applizierten Dosiswerte in die Lungen der Patientinnen sind die Ergebnisse der vorliegenden Studie im Einklang mit vorherigen Studien. So geben Taylor et al. (2017) [124] in einem systematischen Review, geltend für Patientinnen mit einer adjuvanten Bestrahlung der linken Brust, mittlere Werte von 9,0 Gy für die linke Lunge und für die gesamte Lunge von 5,7 Gy an.

Aznar et al. (2018) [6] beschreiben für die linke Lunge Werte von $8,8 \pm 0,2$ Gy und für die gesamte Lunge Werte von $6,0 \pm 0,2$ Gy.

Für eine Planung mit 2-Felder IMRT geben Zhao et al. (2015) [141] für die linke Lunge Werte von $4,9 \pm 2,4$ Gy und mit 4-Felder IMRT von $5,2 \pm 2,1$ Gy an, bei 50 Gy Gesamtdosis à 2 Gy pro Fraktion.

Für Verfahren mit 3D-CRT geben Lamprecht et al. (2022) [77] ein Wert von 5,94 Gy an, jedoch bei einer reduzierten Gesamtdosis von 42,5 Gy, fraktioniert appliziert über 16 Sitzungen.

Jin et al. (2013) [67] beschreiben für 3D-CRT Werte von $8,6 \pm 2,6$ Gy und für eine Planung mit tangentialem IMRT (t-IMRT) Werte von $6,8 \pm 2,0$ Gy und mit 7-Felder IMRT Werte von $9,3 \pm 3,8$ Gy. Dabei zeigte sich für den Vergleich 3D-CRT vs. t-IMRT ein signifikanter Unterschied ($p \leq 0,05$).

Supakalin et al. (2018) [123] können einen signifikanten Unterschied zwischen 3D-CRT vs. IMRT mit $p \leq 0,001$ bestätigen (3-CRT $0,953 \pm 0,1826$ vs. forward-planned-IMRT $0,8792 \pm 0,1738$ und inversed-planned-IMRT $0,7728 \pm 0,1419$). Gleiches gilt für eine Studie von Xie et al. (2020) [138] in Bezug auf die gesamte Lunge (3D-CRT $6,7 \pm 1,0$ Gy vs. IMRT $5,9 \pm 0,9$ Gy, $p \leq 0,05$). In der vorliegenden Studie können sich letztere Befunde nicht bestätigen. Sowohl für den Vergleich „IMRT+BB vs. 3D-CRT+BB“, „IMRT+SIB vs. 3D-CRT+BB“ als auch „IMRT+SIB vs. 3D-CRT+SB“ zeigen sich sowohl für die linke als auch gesamte Lunge signifikant ($p \leq 0,05$) höhere Werte für Verfahren mit IMRT. Für die gesamte Lunge zählt dies zusätzlich auch für die Verfahren „IMRT+BB vs. 3D-CRT+SB“ ($p = 0,038$). Diese Befunde stehen sowohl im Einklang mit Ergebnissen von Hacıislamoglu et al. (2015) [56] für den Vergleich „3D-CRT vs. inversed-planned IMRT“ ($7,21 \pm 2,41$ Gy vs. $12,68 \pm 1,54$ Gy, $p \leq 0,0001$) als auch von Sripathi et al. (2017) [120] für den Vergleich „3D-CRT vs. IMRT“ in deep-inspiratory-breath-hold (DIBH) Technik ($13,78 \pm 2,82$ Gy vs. $18,90 \pm 1,34$ Gy, $p = 0,0006$) für die linke Lunge. In beiden Studien galt dabei ein Bestrahlungsregime von 50 Gy Gesamtdosis à 2 Gy über 25 Fraktionen.

Eine Ursache für die häufig beschriebenen höheren Dosiswerte bei Verfahren mit IMRT könnte durch den eigentlich erwünschten Einstrahlungs-Algorithmus selbst bedingt sein. Auf der einen Seite können durch die iterativ erzeugten Subfelder und Subsegmente einer Einstrahlrichtung sehr hohe Dosisdeponierungen im PTV garantiert und unmittelbar umgebende

Hochdosisspitzen vermieden werden. Auf der anderen Seite erhalten umgebende Organe, wie die kontralaterale Lunge und Brust, durch die Fächerung der Einstrahlrichtungen mehr Dosis als bei einem Verfahren mit tangentialer 3D-CRT Technik, bei dem durch speziell für ein Bestrahlungsszenario angelegte mechanische oder virtuelle Blöcke Risikoorgane schützen bzw. „ausblocken“. Studien von Zhao et al. [141] und Jin et al. [67] unterstützen einen solchen Zusammenhang. In beiden Studien wird mit einer höheren Anzahl an Feldern die mittlere Dosis im Risikoorgan erhöht. In letzterer entfällt dabei zusätzlich der signifikante Unterschied zwischen 3D-CRT vs. 7-Felder-IMRT ($p \geq 0,05$).

In Bezug auf den Niedrigdosisbereich und die rechte Lunge und Brust gibt es viele Studien deren Autoren Dosiswerte den gängigen rechnergestützten Bestrahlungsplanungssystemen entnehmen. So geben Aznar et al. (2018) [6] für die rechte Lunge Werte von $2.2 \text{ Gy} \pm 0,2$ an. Supakalin et al. (2018) [123] beschreiben für 3D-CRT Werte von $0,0517 \pm 0,0313 \text{ Gy}$ vs. f-IMRT $0,0422 \text{ Gy}$ ($p \leq 0,001$) und für i-IMRT $0,0266 \pm 0,0103 \text{ Gy}$ (n.s.). Zhao et al. (2015) [141] beschreiben in einer 2-Felder IMRT Werte von $0.2 \pm 0.1 \text{ Gy}$ für die rechte Lunge und $0.5 \pm 0.3 \text{ Gy}$ für die rechte Brust bzw. für eine 4-Felder IMRT Werte von $0.3 \pm 0.2 \text{ Gy}$ und $0.8 \pm 0.4 \text{ Gy}$.

Für 3D-CRT beschreiben Lamprecht et al. (2022) [77] Werte für die rechte Lunge von $0.19 \pm 0.06 \text{ Gy}$ und für die rechte Brust einen medianen Wert von 0.31 Gy (0.20-0.40), Hacıislamoglu et al. (2015) [56] Werte von $0.45 \pm 0.10 \text{ Gy}$ und $0.55 \pm 0.11 \text{ Gy}$.

Jin et al. [67] können, entgegen der Befunde für linke Lunge, für die rechte Brust einen signifikanten Unterschied für 3D-CRT vs. 7-Felder-IMRT zeigen (0.4 ± 0.4 vs. 1.6 ± 0.7 , $p \leq 0,05$), jedoch nicht für 3D-CRT vs. t-IMRT. Entgegen dieser Werte zeigen Xie et al. [138] zwar ebenfalls einen signifikanten Unterschied, jedoch zu Gunsten der IMRT (3D-CRT $2.8 \pm 2,5 \text{ Gy}$ vs. IMRT $1.4 \pm 0.7 \text{ Gy}$, $p \leq 0,05$).

Es konnten nur wenige Studien gefunden werden, die mit Hilfe von TLDs Organdosiswerte in Bereichen außerhalb des Strahlenfelds („out-of-field“) gemessen haben. So beschreiben Williams et al. (2012) [137] für die rechte Brust Werte von $0,13 - 0,60 \text{ Gy}$ für 3D-CRT und $103 - 124 \%$ dessen für IMRT, bei einer Gesamtdosis von 50 Gy . Vlachopoulou et al. (2013) [132] berichten für 3D-CRT Werte von $1.0 \pm 0.4 \text{ Gy}$ und Behmadi et al. (2019) [9] beschreiben für die rechte Lunge Werte von $0,536 - 1,342 \text{ Gy}$ für Verfahren mit 3D-CRT. Diese Werte liegen im Einklang mit den gemessenen Werten der vorliegenden Studie.

Hinsichtlich Bestrahlungsverfahren die ein Boostkonzept berücksichtigen, beschreiben Hayden et al. (2012) [59] für die mittlere Dosis für das Herz Werte von $6,88 \text{ Gy}$, für die linke Lunge von $13,41 \text{ Gy}$ und für die rechte Brust von $0,63 \text{ Gy}$. Als Therapieregime wurde ein IMRT + SIB angelegt ($50/60 \text{ Gy}$ in 25 Fraktionen)

Van Parijs et al. (2014) [129] beschreiben leicht vorteilhaftere Werte bei dem Vergleich 3D-CRT + SB (50Gy + 16 Gy à 2 Gy pro Fraktion) vs. IMRT + SIB (50/ 60 Gy in 25 Fraktionen). Zusätzlich zeigten sich nicht signifikante (ns) Unterschiede zum 0,05 Niveau für die mittlere Dosis für das Herz (3,04 Gy vs. 3,12Gy, ns) und für die linke Lunge (6,26 Gy vs. 6,72 Gy, ns). Lediglich für die rechte Brust konnte ein gültiges Signifikanzniveau erreicht werden (0,36 Gy vs. 0,44 Gy, $p = 0,01$).

Lin et al. (2015) [79] beschreiben für IMRT + SIB (50,4/ 62 Gy in 25 Fraktionen) für das Herz Werte von $15,09 \text{ Gy} \pm 1,11 \text{ Gy}$, für die linke Lunge Werte von $11,55 \text{ Gy} \pm 0,77 \text{ Gy}$, für die rechte Lunge Werte von $5,25 \text{ Gy} \pm 0,31 \text{ Gy}$ und für die rechte Brust Werte von $4,84 \text{ Gy} \pm 0,50 \text{ Gy}$. Ihr Ergebnisse liegen damit deutlich über den Messwerten der vorliegenden Studie.

Simonetto et al. (2019) [117] zeigen in ihrer Studie für die linke Lunge mittlere Dosiswerte von 8-10 Gy, für die rechte Lunge von 0,3-1 Gy und für die rechte Brust von 1-5 Gy für 3D-CRT und IMRT. In beiden Verfahren wurde für die Ganzbrustbestrahlung eine Dosis von 50,4 Gy in 25 Sitzungen angelegt, gefolgt von einem Boost von 16 Gy in 8 Sitzungen.

Insgesamt fallen die erhobenen Dosiswerte der vorliegenden Studie gut in den Wertebereich obiger Studien. Es wird weiterhin die Tendenz unterstrichen, dass durch Verfahren mit 3D-CRT weniger Dosis in umliegende Risikoorgane deponiert wird.

Hier ist dennoch zu betonen, dass Verfahren mit höheren mittleren Dosismengen in Risikoorganen, besonders in Organen des Niedrigdosisbereichs, nicht ausschließlich anhand der mittleren Dosis per se als nachteilig eingestuft werden sollten. Es ist für den Gesamteindruck zu berücksichtigen, dass bspw. bei einer tangentialen Bestrahlungsplanung mittels 3D-CRT fallspezifisch nicht verhindert werden kann, dass die Tangente eines Bestrahlungsfelds die kontralaterale Brust oder Lunge schneidet, um bspw. einen sehr medial liegendes PTV ausreichend abzudecken. So ist es möglich, dass in manchen Bereichen der betroffenen Organe Dosiswerte appliziert werden, die in erster Linie einem Hochdosisbereich zuzuordnen sind und sich somit zwangsläufig eine vergleichsweise hohe mittlere Dosis ergibt. Um dies zu berücksichtigen, wurde in der vorliegenden Studie die D1% der rechten Brust, d.h. die maximale Dosis in 1% des Organs, mittels TPS ermittelt. Dabei zeigten sich übereinstimmend mit den erhobenen dosimetrischen Werten der Lunge, dass die Verfahren mit 3D-CRT weniger Dosis auf der kontralateralen Seite deponierten (teils mit einem signifikanten Unterschied: IMRT+BB vs. 3D-CRT+BB, $p = 0,019$; IMRT+BB vs. 3D-CRT+SB, $p = 0,014$). Bei Betrachtung der mittels TLD gemessenen Dosiswerte für die rechte Brust zeigten sich hingegen keine signifikanten Unterschiede. Auffällig hierbei sind insbesondere die hohen mittleren Werte für das Verfahren „3D-CRT + SB“, bei dem, entgegen aller anderen betrachteten Vergleichsparameter, sogar der höchste Wert ermittelt wurde. Unter Einbezug der Einzelwerte der Messpunkte fällt dabei auf, dass in diesem Fall für den Niedrigdosisbereich

sehr große Dosiswerte gemessen wurden. So wurden bei Abstrahlung des Behandlungsplans mit kleinen Brustaufsatz an der medialen Seite der kontralateralen Brust Dosiswerte um 0,35 Gy gemessen, bei Werten um 0,025 – 0,1 Gy in den anderen Bestrahlungsverfahren. Ein Grund hierfür könnte in der oben beschriebenen Ursache liegen: bedingt durch die Lage des Tumors musste für eine suffiziente Abdeckung des PTVs eine Tangente oder das Bestrahlungsfeld des Boosts so berechnet werden, sodass die Deponierung einer hohen Dosis auf der kontralateralen Seite nicht vermieden werden konnte. Grundsätzlich könnte in einem solchen Szenario für den Gesamteindruck der Strahlenbelastung eines Risikoorgans die Erhebung der D2% oder D5%, neben der D1%, einen erheblichen Mehrwert für die Einordnung der mittleren Dosis und des Behandlungsplans darstellen.

5.2 Nebenwirkungsrisiko

Bezüglich der Auftrittswahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen im Normalgewebe, im Zuge anfallender Dosis in Bereichen außerhalb des PTV, wurden in der vorliegenden Forschungsstudie verschiedene Endpunkte untersucht. Für die linke Lunge und den Endpunkt „Symptomatische Pneumonitis“ [115] und die gesamte Lunge mit den Endpunkten „Strahlenpneumonitis SWOG Grad ≥ 2 “ [116] und „symptomatische Pneumonitis“ [115] erfolgten die Berechnungen auf Grundlage des Modells nach Lyman-Kutcher-Burman [76,82]. Für das Herz und den Endpunkt „große koronare Ereignisse“ gemäß der Berechnung nach Darby et al. (2013) [33].

Übereinstimmend mit Befunden der dosimetrischen Analyse zeigen sich die Verfahren mit 3D-CRT vorteilhafter, insbesondere und erneut das Verfahren 3D-CRT + BB.

Edvardsson et al. (2015) [46] beschreiben bei einer Gesamtdosis von 50 Gy für 3D-CRT ein Risiko für eine erhöhte kardiologische Mortalität von 0,49 % und für eine Strahlenpneumonitis von 0,31 %.

Korremann et al. (2006) [75] beschreiben für die gleichen Endpunkte mediane Werte von 0,1 % (0 – 5,7%) für die kardiologische Mortalität und 1,1% (0 – 14%) für eine Pneumonitis der linken Lunge, dabei wurden 48 Gy in 24 Fraktionen mittels monoisozentrischer drei Felder Technik, mit zwei tiefen tangentialen Feldern und einem supraclaviculären Feld, angelegt.

In Bezug auf das Herz beschreiben Corradini et al. (2018) [29] für 3D-CRT mit zwei tangential gegenüberliegenden Feldern und einer angelegten Gesamtdosis von 50 Gy eine ERR für ein größeres koronares Ereignis von rund 20%.

Bei gleicher Gesamtdosis beschreiben Tommasino et al. (2017) [126] für IMRT EAR-Werte von 2% (unter Annahme eines Basisrisikos von 1,6 %). Gemäß Darby et al. [33] lässt sich unter Berücksichtigung des Basisrisikos aus der gegebenen EAR eine ERR von ca. 25% berechnen.

Insgesamt fügen sich die erhobenen Werte der vorliegenden Forschungsstudie somit recht gut in die Befunde von Tommasino et al. und Carradini et al. ein.

Grundsätzlich bemerken einige Autoren, dass die NTCP bzw. NTCP-Modelle und das ERR für ein Gesamtresümee jedoch auch kritisch betrachtet werden müssen. So bemerken Schneider et al. (2017) [109] für die ERR eines großen koronaren Ereignisses nach Darby et al. [33], dass zwischen der Dosis und einem kardiovaskulären Ereignis nicht in jeden Fall ein linearer Zusammenhang bestehen müsse. Da die Basisdosisdaten für die Formel von Darby et al. [33] ausschließlich aus tangential angelegten Bestrahlungsplänen stammen, könne eine

allgemeine Anwendung nur mit Zurückhaltung gemacht werden. In der Studie von Schneider et al. [109], in der die Ergebnisse von Darby et al. [33] evaluiert werden, konnte ein linearer Zusammenhang für Teilbestrahlungen des Herzens, gemäß dem Dosisverteilungsprinzip „viel Dosis auf ein wenig Volumen“, wie im Falle einer tangentialen Bestrahlung mit bspw. 3D-CRT, bestätigt werden. Demgegenüber zeigte sich jedoch für Verfahren die das Herz sehr viel homogener bestrahlen (Prinzip „ein wenig Dosis auf viel Volumen“), wie bspw. im Falle einer Bestrahlung mit IMRT, ein sigmoidaler Zusammenhang zwischen der Dosis und der ERR. Schneider et al. [109] geben zu bedenken, dass sich insbesondere so für Verfahren mit einer homogenen Bestrahlung eine Überschätzung des Risikos für ein großes koronares Ereignis ergeben würde. In diesem Fall müssten auch die ermittelten ERR der vorliegenden Studie für die Verfahren mit IMRT mit Vorbehalt betrachtet werden, da diese potenziell zu hoch sein könnten. Für eine abschließende Klärung und Einordnung, auch hinsichtlich einer Überlegenheit für eines der Verfahren, sind somit weitere Studien notwendig.

Andere Autoren bemerken, dass eine alleinige Berücksichtigung der mittleren Dosis im Herzen in der Bestrahlungsplanung möglicherweise nicht der beste Prädiktor ist, um alle denkbaren durch Strahlung bedingten Herzerkrankungen bzw. -schäden zu erfassen (bspw. Jacob et al. 2019 [65], Naimi et al. 2021 [88]).

Naimi et al. (2021) [88] beschreiben beispielsweise, dass mit der mittleren Dosis möglicherweise eine Unterschätzung der Schäden an kardialen Strukturen wie den Koronararterien oder der linken Herzkammer resultieren könne und empfehlen eine separate Berücksichtigung dieser Strukturen als Risikoorgane.

Auch das Expertenpanel Mamma der DEGRO (Piroth et al. 2019 [96]) und die taiwanesisische Gesellschaft für Radioonkologie (TASTRO) (Lu et al. 2022 [81]) empfehlen einen Einbezug dieser Strukturen mit entsprechenden Grenzwerten bei der Bestrahlungsplanung. Erstere betonen dabei aber auch, dass es zuletzt eine individuelle Entscheidung des betreuenden ärztlichen Personals sei, zwischen einer ausreichenden Schonung kardialer Strukturen einerseits und der optimalen Zielvolumenabdeckung andererseits abzuwägen. Zweitere empfehlen, dass im Rahmen der Planung ein CT mit Kontrastmittel durchgeführt werden sollte, um die einzelnen Strukturen sicher erkennen und konturieren zu können.

In der vorliegenden Forschungsarbeit wurden keine Substrukturen berücksichtigt. Ursächlich hierfür ist insbesondere, dass bei dem jeweiligen Planungs-CT eine separate Kontrastmittelanreicherung der kardialen Strukturen nicht durchgeführt wurde. Somit war im Rahmen des retrospektiven Studiendesigns eine nachträgliche sichere bzw. eindeutige Konturierung der verschiedenen Anteile des Herzens nicht möglich und die Berücksichtigung der einzelnen Strukturen musste verworfen und die mittlere Dosis im Herzen als alleiniger Parameter angenommen werden. Insgesamt scheint jedoch ein Aufgreifen der Konturierung

separater Strukturen des Herzens sowohl für die gängige Routine als auch für weitere Studien mit dosimetrischer Analyse des Herzens bzw. der Bestrahlungsnebenwirkungen am Herzen empfehlenswert.

Marks et al. (2010) [84] bemerken, dass die Übertragung von NTCP-Modellen grundsätzlich nicht ohne Vorbehalte für reale Anwendungen geschehen könne. Insbesondere wird dabei die QUANTEC-Studie (quantitative analysis of normal tissue effects in the clinic) von Bentzen et al. (2010) [10] hervorgehoben, die eine Grundlage für Entscheidungen bei der Abwägung des Nutzens und des Nebenwirkungsrisikos bei der Bestrahlungsplanung eines Organs zusammenfasst und Empfehlungen für die klinische Anwendung gibt.

Dabei betonen Marks et al. [84] beispielsweise die Problematik, dass die Grundlage der gängigen Modelle häufig Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) seien und diese nur geringfügig die tatsächlichen dreidimensional applizierten Dosiswerte widerspiegeln. Zusätzlich würden organspezifische Gewebeinformationen und deren funktionellen Unterschiede und Wichtigkeit nicht ausreichend berücksichtigt werden. Gleiches gelte auch für Variationen in der Fraktionierung, die häufig nicht ausreichend bedacht werden würden. Weiterhin sei es kritisch, dass die Basisdaten gewöhnlich anhand eines einzigen Planungs-CT berechnet werden würden und anatomische Variationen während der Therapie nicht ausreichend berücksichtigt seien. Dies gelte auch für individuelle Faktoren wie Alter, bereits vorbestehende Organschäden, Komorbiditäten und die Anwendung von systemischen Chemotherapeutika. In Bezug auf die Fraktionierung heben Marks et al. [84] hervor, dass die meisten Modelle von einer eher annähernd gleichen und gleichbleibenden Menge deponierter Dosis im Normalgewebe ausgingen, beispielsweise wie bei zwei gegenüberliegenden tangentialen Feldern, die NTCP-Modelle also mehrheitlich auf der Basis von 3D-CRT-Bestrahlungen erstellt worden seien. Neuere Bestrahlungstechniken mit mehreren Feldern und Boost-Konzepten, wie beispielsweise mittels IMRT, würden so nicht adäquat berücksichtigt, da diese vermehrt niedrigere Dosismengen im Normalgewebe deponieren.

Hinsichtlich der QUANTEC-Studie weist auch die Strahlenschutzkommission (SSK) [122] daraufhin, dass die Studiendaten aus unterschiedlichen Zeiträumen stammen würden. Deswegen sei zu vermuten, dass unterschiedliche Dosis-Berechnungsalgorithmen, unterschiedliche Qualitäten der Zielvolumina- und Normalgewebsdefinitionen sowie unterschiedliche Klassifikationssysteme und Dokumentationsqualitäten der Nebenwirkungsraten genutzt wurden und somit die vorgeschlagenen Daten auch nur als Annäherung zu betrachten seien.

Zusammengefasst gilt in Bezug auf die vorliegende Forschungsarbeit somit, dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt die Ergebnisse der NTCP für die verschiedenen Endpunkte, insbesondere für Verfahren mit IMRT, mit einem gewissen Vorbehalt bewertet werden

müssen. Zwar wurden bei der Erhebung etablierte Modelle angewandt, anhand derer wissenschaftliche valide Aussagen möglich sind, nichts desto trotz Bedarf es für eine endgültige Bewertung neuere Modelle. Diese sollten, neben den Dosisverteilungen von bereits in der gängigen Praxis angewandten neueren Verfahren wie IMRT und VMAT, auch weitere Parameter wie individuelle Faktoren der Risikoorgane und Eigenschaften der zu bestrahlenden Person und des jeweiligen Gesamttherapiekonzeptes (z.B. Herzschädigung durch Anthrazykline) berücksichtigen.

5.3 Sekundärkrebsrisiko

Die Berechnung des Sekundärkrebsrisikos für den Hochdosis- bzw. „in-field“ Bereich, linke Lunge, erfolgte auf Grundlage des „full-model“ Modells von Schneider et al. [108] mittels Datensätzen aus dem TPS. Für den Niedrigdosis- bzw. „out-of-field“ Bereich, rechte Lunge und Brust, erfolgte die Berechnung gemäß dem linearen Modell auf Grundlage der mittels TLD gemessenen Dosiswerte. Für alle Berechnungsszenarien galt ein angesetztes Ausgangsalter von 55 Jahren und ein angenommenes erreichtes Alter von 75 Jahren, für welches das Sekundärkrebsrisiko berechnet wurde. Dabei wird das zusätzliche Risiko als „excess absolut risk“ (*EAR*), also als zusätzliche Fälle pro 10000 Patientenjahre (PY) pro Gy, angegeben.

Im Einklang mit den Ergebnissen der dosimetrischen Analyse sowie den ermittelten NTCP-Endpunkten und EER, zeigen sich die Verfahren mit 3D-CRT für alle drei Organe vorteilhafter, insbesondere das Verfahren 3D-CRT + BB.

Auch Abo-Madyan et al. (2014) [1] beschreiben eine WBI mittels 3D-CRT mit zwei tangentialen Feldern als vorteilhafter als eine IMRT mit 6-7 Feldern in „step and shoot“ Technik. Für beide Verfahren galt ein Therapieregime von 50Gy à 2Gy und die Bestrahlung erfolgte in Rückenlage. Als Alter zum Zeitpunkt der Bestrahlung wurde das 30. Lebensjahr festgelegt und das Sekundärkrebsrisiko für das 70. Lebensjahr berechnet. Dabei wurden auf Grundlage eines TPS verschiedene Modelle berücksichtigt: das lineare Modell, das linear-exponentielle Modell und das Plateau Modell. Für die linke Lunge zeigten sich über alle Modelle für 3D-CRT Werte von 19-57 pro 10.000 PY und für IMRT Werte von 24-66 pro 10.000 PY, für die rechte Lunge für 3D-CRT Werte von ca. 3-4 pro 10.000 PY und für IMRT von ca. 14-17 pro 10.000 PY und für die rechte Brust für 3D-CRT Werte von ca. 5 pro 10.000 PY und für IMRT von ca. 16-21 pro 10.000 PY. Obwohl teils andere Berechnungsmodelle angewandt wurden, decken sich die berechneten Werte der vorliegenden Studie relativ gut mit den Befunden von Abo-Madyan et al. [1], insbesondere unter Berücksichtigung, dass das Ausgangs- und angesetzte Alter in der vorliegenden Forschungsstudie höher waren.

Hacıislamoglu et al. (2019) [57] berechneten das Sekundärkrebsrisiko u.a. mittels des „full-model“ Modells nach Schneider et al. (2011) [108], bei gleichen angesetzten Alterswerten und gleichem Bestrahlungsregime wie in der Studie von Abo-Madyan et al. (2014) [1]. Für die linke Lunge zeigten sich für 3D-CRT Werte von $28,3 \pm 8,04$ pro 10.000 PY und für IMRT Werte von $61,7 \pm 7,12$ pro 10.000 PY. Für die rechte Lunge ergaben sich für 3D-CRT Werte von $3,5 \pm 0,63$ pro 10.000 PY und für IMRT Werte von $27,2 \pm 4,40$ pro 10.000 PY. Für die rechte Brust zeigte sich für 3D-CRT ein Risiko von $4,4 \pm 0,74$ pro 10.000 PY und für IMRT Werte von $19,9 \pm 3,56$ pro 10.000 PY. Somit erwies sich auch in dieser Studie 3D-CRT als vorteilhafter als

IMRT und im Vergleich zu Abo-Madyan et al. (2014) [1] und den Ergebnissen der vorliegenden Forschungsstudie sogar nochmals stärker betont.

Fogliata et al. (2018) [49] legten in ihrer Studie ein Bestrahlungsregime von 40,05 Gy in 15 Fraktionen à 2,67 Gy fest, die Dosisapplikation erfolgte u.a. mittels 3D-CRT. Als angenommenes Bestrahlungsalter wurden 22 Jahre und als Berechnungsalter 41 Jahre angesetzt. Die Berechnung erfolgte mittels des „full-model“ Modells von Schneider et al. (2011) [108]. Die Alterswerte orientierten sich an den Werten des systematischen Reviews von Berrington de Gonzalez et al. (2013) [11]. Für die linke Lunge ergaben sich Werte von $20,40 \pm 4,61$ pro 10.000 PY, für die rechte Lunge von $1,47 \pm 0,35$ pro 10.000 PY und für die rechte Brust von $1,73 \pm 0,37$ pro 10.000 PY.

Karpf et al. (2019) [71] berücksichtigen das tatsächliche Alter zum Bestrahlungszeitpunkt und setzen für die Berechnung mittels des „full-model“ Modells nach Schneider et al. (2011) [108] ein Alter von 70 Jahren an. Dabei zeigt sich für IMRT, bei einem Bestrahlungsregime von 50,4 Gy à 1,8 Gy pro Fraktion, für das Sekundärkrebsrisiko für die linke Lunge eine EAR von $27,07 \pm 2,19$ pro 10.000 PY, für die rechte Lunge von $7,13 \pm 1,11$ pro 10.000 PY und für die rechte Brust von $2,99 \pm 2,15$ pro 10.000 PY.

Sowohl die Ergebnisse von Fogliata et al. (2018) [49] als auch von Karpf et al. (2019) [71] zeigen, unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Alterswerte und Therapieregime, vergleichsweise ähnliche Werte wie in der vorliegenden Forschungsstudie.

Zhang et al. (2020) [140] beschreiben ebenfalls, dass eine Bestrahlung mittels 3D-CRT hinsichtlich eines Sekundärkrebsrisikos vorteilhafter als mit einer IMRT ist. Die Berechnung erfolgte mittels des „full-model“ Modells nach Schneider et al. (2011) [108]. Als Bestrahlungsalter wurde 30 Jahre festgelegt und für die Risikoberechnung 70 Jahre, bei einem Bestrahlungsregime von 50 Gy à 2 Gy pro Fraktion. Für 3D-CRT zeigen sich für die linke Lunge Werte von $7,16 \pm 5,78$ pro 10.000 PY, für 2-Felder-IMRT Werte von $310,33 \pm 89,80$ pro 10.000 PY und für 6-Felder-IMRT Werte von $290,22 \pm 34,97$ pro 10.000 PY. Für die rechte Lunge Werte von $0,50 \pm 0,25$ pro 10.000 PY, $2,03 \pm 1,87$ pro 10.000 PY bzw. $4,04 \pm 2,61$ pro 10.000 PY für 3D-CRT, 2-Felder-IMRT bzw. 6-Felder-IMRT und für die rechte Brust Werte von $2,21 \pm 1,62$ pro 10.000 PY, 36.279 ± 34.636 pro 10.000 PY bzw. $39,32 \pm 34,51$ pro 10.000 PY. Die absoluten Unterschiede bzw. mittleren Werte der EAR zwischen 3D-CRT und IMRT zeigen sich trotz gleichem Berechnungsalter und Therapieregime erheblich stärker als bei anderen Autoren, umrahmen aber weiterhin, bei Berücksichtigung der gewählten Alter für Bestrahlung und Berechnung, die Ergebnisse der vorliegenden Studie gut.

Insgesamt zeigt sich über alle berücksichtigten Studien eine deutliche Kohärenz mit der vorliegenden Forschungsarbeit: 3D-CRT erwies sich vorteilhafter als IMRT hinsichtlich des

Sekundärkrebsrisikos, wobei in den Studien keine Boost-Szenarien berücksichtigt wurden. Eine abschließende Einordnung der Ergebnisse der vorliegenden Studie ist somit nicht möglich, hierfür bedarf es weiterer Studie die Boost-Konzepte berücksichtigen.

Weiterhin ist bei der abschließenden Bewertung grundsätzlich zu bedenken, dass bei dem Vergleich und der Berechnung des Sekundärkrebsrisikos durch Anwendung eines Rechenmodells nicht ein genaues Abbild der Realität gegeben ist. Die auf zellulärer Ebene stattfindenden strahlenbedingten biochemischen Prozesse und angestoßenen Regulations- und Regenerationsmechanismen können in ihrer Gänze nur schwer erfasst werden. Mit dem „full model“ nach Schneider et al. (2011) [108] werden viele Faktoren, wie unterschiedliche Dosiseffekte des Niedrig- oder Hochdosisbereichs auf die Zelle, Reparaturmechanismen oder Fraktionierungseffekte, eingeschlossen. Damit eignet es sich als wissenschaftlich anerkanntes Modell für einen relativen Vergleich von stochastischen Strahlenschäden durch verschiedene Bestrahlungstechniken. Wie stark sich die ermittelten, absoluten Werte tatsächlich der Realität annähern, ließe sich beispielsweise mit prospektiven Studien mit umfangreichen Stichprobengrößen und follow-ups von mindestens 20 Jahren klären. Die dabei resultierenden Befunde könnten dann zu einer Verbesserung und Validierung der gegenwärtigen Modelle beitragen.

Bei der Einordnung der Forschungsarbeit ist zudem zu bedenken, dass im Rahmen der vorliegenden Studie weder die Abdeckung des PTVs noch die TCP (engl.: tumour control probability, Tumorkontrollwahrscheinlichkeit) bei der Gesamtbewertung der Bestrahlungsverfahren berücksichtigt werden. Gerade hinsichtlich ersterem beschreiben einige Autoren (bspw. Beckham WA et al. 2007 [8], Liu H et al. 2016 [80], Das Majumdar SK et al. 2022 [35]), mittels günstigerer Werte in Homogenität und Konformität im Bestrahlungsfeld, eine Überlegenheit der IMRT gegenüber 3D-CRT.

In der Literatur werden weitere relevante Faktoren für die grundsätzliche verfahrensunspezifische Bestrahlungsplanung beschrieben: Raucher- (Gaasch et al., 2020 [51]) und Diabetesstatus (Calip et al., 2015 [23], Xie et al. 2021 [139]), sozioökonomischer Status (Huang et al., 2022 [62]), BMI (Darby et al. 2013 [33]) und Körpergewicht (Picon et al. 2017 [94]), Brustgröße (Hille-Betz et al., 2016 [60]) oder der Einsatz von Chemotherapeutika (Johansen et al., 2007 [68]). Diese Faktoren können den individuellen Erfolg, die Nebenwirkungen und das Sekundärkrebsrisiko einer Bestrahlung beeinflussen.

5.4 Nebenwirkungen an der Haut

Im Allgemeinen gilt das Auftreten einer akuten Strahlendermatitis als eine der häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen im Rahmen einer strahlentherapeutischen Behandlung, so auch bei der Bestrahlung der Brust [12,118].

Dies konnte sich im Rahmen der vorliegenden Forschungsarbeit bestätigen, da in allen Fällen eine Strahlendermatitis, gemäß der Einordnung nach der CTCAE, festgestellt wurde. Dabei zeigten sich die Verfahren mit BB schonender als jene mit perkutaner Bestrahlung, wobei sich die Variante 3D-CRT + BB leicht günstiger als die Variante IMRT + BB verhielt. Für den Vergleich der Verfahren mit IMRT vs. 3D-CRT konnte sich keines der beiden als eindeutig günstiger erweisen. Eine Einschränkung bei der abschließenden Gesamtbetrachtung der Ergebnisse ist die uneinheitliche und nicht planübergreifend gleichermaßen festgelegte Vorgabe bei der Konturierung des Zielvolumens, um atemabhängige Thorax- bzw. Hautoberflächenbewegungen während der Bestrahlung zu berücksichtigen. So ist nicht auszuschließen, dass sich in einigen Fällen, durch beispielweise eine großzügigere Konturierung des Zielvolumens über das Hautniveau hinaus in die Luft, die Haut während der Bestrahlung länger im direkten Strahlenfeld befand. Gegenüber möglichen Fällen, in denen eine eher engere Konturierung des PTVs angelegt wurde und in Folge dessen sich die Haut atemabhängig anteilig kürzer bzw. außerhalb des direkten Strahlenfeld des Zielvolumens befand. Weitere mögliche Unterschiede hinsichtlich Bestrahlungszeit und Dosisbelastung könnten durch die uneinheitliche und individuelle Lage der Tumoren in der jeweiligen Brust bedingt sein. So ist nicht auszuschließen, dass die Haut in Fällen mit Hautniveau nahen Tumoren möglicherweise mehr Dosisbelastung erhielt als in Fällen mit eher Hautniveau fernen Tumoren.

Für den Vergleich IMRT vs. 3D-CRT hinsichtlich einer akuten Strahlendermatitis konnten weder Studien von Freedman et al. (2006) [50] noch von Pignol et al. (2008) [95] einen signifikanten Unterschied feststellen. Jedoch zeigten sich in beiden Studien weitere hautbezogene Befunde mit einer Überlegenheit der IMRT. In der Studie von Freedman et al. (2006) [50] galt dies für die Häufigkeit des Grades einer Hautschuppung \geq Grad III (38% vs. 21%, $p = 0,001$), in der Studie von Pignol et al. (2008) [95] zeigte sich eine signifikante absolute Risikoreduktion von ca. 17% (31,2% vs. 47,8%, $p = 0,002$) für das Auftreten einer feuchten Hautschuppung. Auch das systematische Review und die Meta Analyse von Jensen et al. (2017) [66] sowie die randomisierte klinische Studie von Choi et al. (2021) [27] stehen im Einklang mit diesen Befunden und schreiben der IMRT ein grundsätzlich günstigeres Ergebnis hinsichtlich des Auftretens und der schwere von strahlenbedingten Hautschäden im Rahmen einer BET zu.

Harsolia et al. (2007) [58] ermittelten in einer retrospektiven Studie ein signifikant günstigeres Ergebnis zu Gunsten der adjuvanten Bestrahlung mittels IMRT hinsichtlich einer akuten Strahlendermatitis \geq Grad II (CTCAE). Sowohl die Kohorte mit IMRT ($n = 93$) als auch 3D-CRT ($n = 79$) erhielten das gleiche Bestrahlungsprotokoll mit 45 Gy à 1,8 Gy pro Fraktion als primäre Bestrahlung, gefolgt von einem sequentiellen Boost von 16 Gy à 2 Gy pro Fraktion. Dabei zeigte sich der Endpunkt in der Gruppe mit IMRT signifikant seltener ($n = 44$ vs. $n = 67$, $p \leq 0,001$).

Verschiedene Autoren untersuchten Bestrahlungskombinationen im Einzelnen auf das Auftreten einer Strahlendermatitis.

Fiorentino et al. (2015) [48] und Pasquier et al. (2021) [91] berücksichtigten dabei das Bestrahlungsverfahren IMRT + SIB. In beiden Studien erfolgte eine Dosisapplikation mittels IMRT und eine simultane Aufsättigung des Tumorbetts mit einer summierten Dosis von 60-64 Gy à 2,14-2,56 Gy in 25 Fraktionen. In erstgenannter Studie ($n = 112$) erfolgte die Graduierung nach der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Insgesamt wurde bei 104 Patientinnen (93%) eine akute Strahlendermatitis festgestellt, bei 80 Patientinnen zeigte sich eine Dermatitis Grad I (72%), bei 24 eine Dermatitis Grad II (21%) und in keinem Fall eine Dermatitis Grad \geq III. In der zweiten Studie ($n = 288$) zeigte sich bei 278 Patientinnen (96,5%) ein Hautbefund gemäß der Graduierung nach der CTCAE. Dabei wurde bei 172 (59,7%) eine Dermatitis Grad I, bei 102 (35,4%) eine Dermatitis Grad II und bei 4 (1,4%) eine Dermatitis Grad III festgestellt.

In der retrospektiven Studie von Majumdar et al. (2011) [83] ($n = 45$) erfolgte die Befundung nach Applikation eines Regimes mit einer additiven Gesamtdosis von 61,6 Gy über 28 Fraktionen. Gemäß der Graduierung nach CTCAE zeigte sich dabei eine Dermatitis Grad I bei 2,2 % der Patientinnen, bei 64,4% eine Dermatitis Grad II, bei 31,1% eine Dermatitis Grad III und bei 2,2% eine Dermatitis Grad IV.

Die Befunde der vorliegenden Forschungsarbeit (in einem Fall eine Dermatitis Grad I (10%), in 3/10 Fällen eine Dermatitis Grad \leq I - II (30%), in 6/10 eine Dermatitis Grad II (60%) und in keinem Fall eine Dermatitis Grad III) fügen sich somit gut in obige Studien ein und zeigen sich etwas weniger günstig als jene von Fiorentino et al. (2015) [48] und Pasquier et al. (2021) [91], jedoch günstiger als jene von Majumdar et al. (2011) [83].

Borm et al. (2018) [14] berücksichtigten in ihrer Studie das Verfahren 3D-CRT + SB. Als Therapieregime wurden für die primäre Bestrahlung Dosiswerte von 50 – 50,5 Gy mit 1,8-2Gy pro Sitzung angelegt. Darauf folgte ($n = 235$, 92,5%) ein sequentieller Boost des Tumorbetts mit 10-16 Gy. Gemäß der Graduierung der CTCAE wiesen im Verlauf 108 Patientinnen

(42,4%) eine Dermatitis Grad I, 142 (55,7%) eine Dermatitis Grad II und 5 (2%) eine Dermatitis Grad III auf.

Lee et al. (2015) [78] verglichen in einer retrospektiven Studie die Verfahren IMRT + SIB (n = 66) und 3D-CRT + SB (n = 60). Für ersteres galt ein Bestrahlungskonzept mit 28 Sitzungen mit 50,4 Gy à 1,8 Gy pro Fraktion und einem SIB mit 2,15 Gy pro Fraktion, summiert zu einer Gesamtdosis von 60,2Gy. Es zeigte sich bei 63/66 Patientinnen eine Dermatitis Grad <II (95,5%) und bei 3/66 eine Dermatitis Grad II (4,5%). Für zweiteres galt für das primäre Bestrahlungsregime eine Dosis von 50 Gy à 2 Gy pro Fraktion, gefolgt von einem sequentiellen perkutanen Boost mit 5-7 Fraktionen à 2 Gy, summiert zu einer Gesamtdosis von 60-64 Gy. Dabei wurde bei 49/60 Patientinnen eine Dermatitis Grad <II (81,7%) und bei 11/60 eine Dermatitis Grad II (18,3%) festgestellt. Eine Dermatitis Grad III^o trat in beiden Kohorten nicht auf. Eine Dermatitis Grad II trat in der Kohorte IMRT + SIB signifikant weniger häufig auf als in der Kohorte 3D-CRT + SB (p = 0,048).

Die Befunde von Lee et al. (2015) [78] für das Verfahren IMRT + SIB zeigen sich günstiger als jene der vorliegenden Forschungsarbeit, wohingegen die Befunde für das Verfahren 3D-CRT + SB sich ähneln (Dermatitis Grad <II: 81,7% vs. 70%, Dermatitis Grad II: 18,3% vs. 10%, Dermatitis Grad III: 0% vs. 20%). Gleiches gilt für die Befunde von Borm et al. (2018) [14] (Dermatitis Grad <II: 42,4% vs. 70%, Dermatitis Grad II: 55,7% vs. 10%, Dermatitis: Grad III: 2% vs. 20%). Insgesamt fügen sich die Befunde der vorliegenden Studie für das Verfahren 3D-CRT + SB somit zwischen jene von Lee et al. (2015) [78] und Borm et al. (2018) [14] ein.

Hinsichtlich der Bestrahlungsverfahren mit einem BB ist die Datenlage zum Zeitpunkt der Studie schwach. Vergleichbare Studien konnten bei der Recherche nicht gefunden werden. Um dennoch eine Abschätzung der Ergebnisse zu ermöglichen, wurden für den Vergleich Studien berücksichtigt, die im Rahmen der BET allgemein eine Brachy-Therapie mit einbeziehen. Eine abschließende Interpretation bzw. Einordnung ist somit nur mit Zurückhaltung möglich.

In einer randomisierten multizentrischen Phase 3-Studie der GEC-ESTRO (Groupe Européen de Curiethérapie of European Society for Radiotherapy and Oncology) von Ott et al. (2016) [90] wurden das Verfahren beschleunigte Teilbrustbestrahlung (engl.: accelerated partial breast irradiation, APBI) mit interstitieller Brachy-Multikatheter-Technik und das Verfahren Ganzbrustbestrahlung (WBI) mit perkutanem Tumorbett-Boost miteinander verglichen. Endpunkt war u.a. das Auftreten einer akuten Strahlendermatitis gemäß CTCAE. Erstere Kohorte (n = 630) erhielt entweder zweimal täglich ein HDR (engl.: high-dose rate) Bestrahlungskonzept (n = 511/630, 81%) mit 32 Gy (8 Fraktionen à 4 Gy) (n = 451) bzw. 30,1 Gy (7 Fraktionen à 4,3 Gy) (n = 59) oder ein PDR (engl.: pulsed-dose-rate) Bestrahlungskonzept mit 0.6–0.8 Gy/pulse bis 50 Gy (1 pulse/Std., 24 Std./Tag) (n = 119/630,

19%). Zweitere Kohorte (n = 552) erhielt eine WBI mit 3D-CRT mit 50-50,4 Gy (25 Fraktionen à 2 Gy bzw. 28 Fraktionen à 1,8 Gy), gefolgt von einem Boost mit 10 Gy (5 Fraktionen à 2 Gy). Dabei zeigten 93% (513/552) der Patientinnen mit WBI und 21% (134/630) mit ABPI eine Strahlendermatitis. Eine Dermatitis Grad I, II, oder III trat bei 49% (273/552) vs. 19% (120/630), 36% (200/552) vs. 2% (13/630), und 7% (40/552) vs. 0,2% (1/630) der Patientinnen die eine WBI oder APBI erhielten auf ($p \leq 0,0001$).

Garduño-Sánchez et al. (2021) [52] wählten ein gleiches Studiendesign wie in der Studie der GEC-ESTRO (2016) [90]. 33 Patientinnen erhielten zweimal täglich eine APBI mittels interstitieller Multikatheter HDR Brachy-Therapie Technik mit einer Gesamtdosis von 32 Gy (8 Fraktionen à 4 Gy), 39 Patientinnen erhielten ein perkutanes Bestrahlungskonzept. In letzterer Kohorte erhielt ein Teil (n = 24) ein hypofraktioniertes Regime mit 40,05 Gy (15 Fraktionen à 2,7 Gy binnen drei Wochen), 11 erhielten zusätzlich einen Boost des Tumorbetts bis zu einer Gesamtdosis von 48-53 Gy. Der andere Teil (n = 15) erhielt eine sequentielle Bestrahlung mit 3D-CRT mit 50 Gy (25 Fraktionen à 2 Gy), gefolgt von einem Boost bis zu einer Gesamtdosis von 60-66 Gy bei neun Patientinnen. Dabei zeigten 94,9% der Patientinnen mit WBI und 51,4% mit ABPI eine Strahlendermatitis. Eine Dermatitis Grad I bzw. II trat bei 82,1% vs. 51,4% bzw. 12,8% vs. 0% der Patientinnen die eine WBI oder APBI erhielten auf ($p \leq 0,001$).

Insgesamt stehen sowohl die Ergebnisse der GEC-ESTRO, als auch jene von Garduño-Sánchez et al. im Einklang mit den Befunden der vorliegenden Studie. Beide Studien unterstreichen hinsichtlich einer akuten Strahlendermatitis die Tendenz, dass Brachy-Therapie gestützte Bestrahlungsregime günstigere Befunde als perkutan gestützte aufweisen.

5.5 Limitationen

Limitationen der Studie in Bezug auf die Modellierung von Nebenwirkungen und Sekundärkrebsrisiken wurden oben bereits beschrieben.

Als Hauptlimitationen sind die relativ kleine Gesamtstichprobe und die ungleiche Anzahl an Personen pro Kohorte zu nennen. Zusätzlich verursacht das retrospektive Studiendesign möglicherweise eine gewisse Verzerrung, da die Möglichkeiten zur Festlegung von Ein- und Ausschlusskriterien stärker begrenzt sind und etwaige individuelle Faktoren rückwirkend nicht mehr erhoben bzw. bemerkt werden können. Individuelle Faktoren wie beispielweise Gewicht, Raucherstatus oder sozioökonomische Herkunft konnten so nicht berücksichtigt werden. Insgesamt beruht der Vergleich stark auf dosimetrischen Analysen und nur mit der Beobachtung der Haut auf klinischen Befunden. Zwar deckt sich die Tendenz der Hautbefunde der Studie mit jenen der dosimetrischen Analyse und stärkt dadurch die interne Qualität, dennoch würden weitere klinisch erhobene Endpunkte die Ergebnisqualität stärken.

Auch eine größere Anzahl an TLD-Messungen, im Optimalfall mit Berücksichtigung eines individuell angefertigten Brustaufsatzes für jede Patientin, würde die Ergebnisqualität durch mehr Messwerte für jedes Risikoorgan steigern.

Eine Stärke der vorliegenden Forschungsarbeit ist, dass es sich bei den eingeschlossenen Bestrahlungsplänen um reale, tatsächlich abgestrahlte Behandlungspläne handelt, die gemäß der gängigen Empfehlung zum Zeitpunkt der Bestrahlung nach einer ärztlichen und durch Medizinphysikexperten durchgeführten Prüfung angenommen wurden. Dennoch würde sich für eine Verbesserung der Vergleichbarkeit auf Planungsebene für weitere Forschungsarbeiten eine Planvergleichsstudie anbieten. Hierbei könnten beispielsweise für ein Kollektiv der Brachy-Therapie Patientinnen die jeweils drei weiteren Szenarien hypothetisch nachgeplant werden. So ergäben sich für dasselbe Patientenkollektiv vier unterschiedliche Bestrahlungspläne, jeweils auf Basis gleicher CT-Datensätze. So würden zusätzlich etwaige individuelle Unterschiede der anatomischen Struktur oder des Tumors, bspw. histologischer oder biochemische Art, vermieden. Dies gilt ebenfalls hinsichtlich der Tumortiefe, -lage und -größe in der Brust, für die, bedingt durch das retrospektive Studiendesign, keine strikten Einschlusskriterien festgelegt werden konnten. Lediglich durch Festlegung des Brustvolumens auf ca. 350ml als kleine Brust und ca. 1200ml als große Brust wurde eine gewisse Vergleichbarkeit der Brust, respektive des Tumors, etabliert.

6 Zusammenfassung und Ausblick

Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung der Frau und mit dem Bestreben, eine immer weniger invasive Therapie zu ermöglichen, rückt die brusterhaltene Therapie mit adjuvanter Bestrahlung weiter in den Mittelpunkt der Therapieoptionen. Im Rahmen der Forschungsstudie wurden anhand von 38 Bestrahlungsplänen für Mammakarzinome der linken Brust, vier verschiedene Bestrahlungstechniken miteinander verglichen: „IMRT + BB“, „IMRT + SIB“, 3D-CRT + BB“ und „3D-CRT + SB“. Es erfolgte eine dosimetrische Analyse der Risikoorgane Herz, linke Lunge, rechte Lunge, gesamte Lunge und rechte Brust. Dabei wurden die Dosiswerte für den Hochdosisbereich mittels einer Planungssoftware erhoben, während für den Niedrigdosisbereich TLD-Messungen durchgeführt wurden. Für die Verfahren mit Brachy Boost wurden hierfür von zwei Patientinnen mittels eines eigens erstellten 3D-Druck-Procerees zwei Brustaufsätze angefertigt. Auf Grundlage der dosimetrischen Messwerte erfolgte eine Berechnung von Nebenwirkungsrisiken für verschiedene Endpunkte für das Herz und die Lunge sowie eine Berechnung des Sekundärkrebsrisikos für die linke und rechte Lunge. Außerdem wurde der klinische Hautbefund im Bestrahlungsfeld anhand der ärztlichen Dokumentation erhoben.

Insgesamt zeigten sich die Verfahren mit 3D-CRT in allen Bereichen günstiger als die Verfahren mit IMRT. Dies gilt insbesondere für das Verfahren 3D-CRT + BB. Es berücksichtigt den geltenden Grundsatz des Strahlenschutzes, gemäß dem ALARA-Prinzip („As Low As Reasonably Achievable“), gegenüber den anderen Verfahren am stärksten.

Die Ergebnisse unterstreichen für die gängige Routine die Notwendigkeit einer kritischen Abwägung zwischen dem Risiko und Nutzen eines Bestrahlungsverfahrens. Fallspezifisch könnten Patientinnen von einer Bestrahlung mit einem Verfahren mit 3D-CRT profitieren, wenn die Priorität bei einer Minderung der Nebenwirkungen oder des Sekundärkrebsrisikos liegt. Somit könnten die Ergebnisse der Forschungsarbeit dazu beitragen, dass vermeintlich ältere Bestrahlungsverfahren wie 3D-CRT für die Bestrahlung der linken Brust weiterhin zu berücksichtigenden sind, auch wenn neuere Bestrahlungstechniken vorliegen. Gleichzeitig wird für neuere Bestrahlungsverfahren die Anforderung gestellt, Bestrahlungsplanung und Bestrahlungsalgorithmus weiter zu optimieren, um die mittel- und langfristige komplikationsfreie Heilung zu verbessern. Gleiches gilt für die Etablierung von Boost-Konzepten zur Dosisaufsättigung des Tumorbetts. Verfahren mit Brachy Boost zeigten sich günstiger als Verfahren mit perkutanem Boost. Auf Grund einer geringen Datenlagen für den Vergleich verschiedener Boost-Konzepte in der verfügbaren Literatur bleibt dennoch offen, in

welchem Patientinnen-Szenario welches Boost-Konzept zu empfehlen ist. Weitere Studien sind daher notwendig.

Außerdem geben die Ergebnisse der Forschungsstudie einen Anreiz für eine stärkere Individualisierung bei der Wahl von Bestrahlungstechniken und -plänen, um eine optimale tumor- und brustbezogene Therapie zu etablieren. Das vorgestellte Procedere zur Fertigung individueller, in der anatomischen Form realer und Bestrahlungsplan bezogener 3D-Brustaufsätze könnte dabei hilfreich sein. Auch wenn es für die optimale Wahl des Druck-Filaments und des Füllmaterials noch weiterer Studien bedarf, stellt der 3D-Druck besonders für Untersuchungen von Verfahren mit Brachy Therapie eine kostengünstige und realitätsnahe Chance zur Durchführung von Studien dar. Insbesondere individuelle Faktoren wie katheterbedingte Brustaufwerfungen, unterschiedliche Tumorgößen und -lagen und Brustgrößen könnten beispielsweise im Rahmen von Planvergleichsstudien einfacher reproduziert und möglicherweise besser abgebildet werden.

Literaturverzeichnis

1. Abo-Madyan Y, Aziz MH, Aly MMOM, Schneider F, Sperk E, Clausen S, Giordano FA, Herskind C, Steil V, Wenz F, Glatting G (2014) Second cancer risk after 3D-CRT, IMRT and VMAT for breast cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 110:471–476
2. AGO Breast Committee (2022) Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. Recommendations 2021. URL: www.agoonline.de
3. Allali S, Kirova Y (2021) Radiodermatitis and Fibrosis in the Context of Breast Radiation Therapy: A Critical Review. *Cancers* 13:
4. Al-Rashdan A, Deban M, Quan ML, Cao JQ (2022) Locoregional Management of Breast Cancer: A Chronological Review. *Curr Oncol Tor Ont* 29:4647–4664
5. Armstrong GT, Sklar CA, Hudson MM, Robison LL (2007) Long-Term Health Status Among Survivors of Childhood Cancer: Does Sex Matter? *J Clin Oncol* 25:4477–4489
6. Aznar MC, Duane FK, Darby SC, Wang Z, Taylor CW (2018) Exposure of the lungs in breast cancer radiotherapy: A systematic review of lung doses published 2010-2015. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 126:148–154
7. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I, Fourquet A, Borger J, Jager J, Hoogenraad W, Collette L, Pierart M (2001) Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 345:1378–1387
8. Beckham WA, Popescu CC, Patenaude VV, Wai ES, Olivotto IA (2007) Is multibeam IMRT better than standard treatment for patients with left-sided breast cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69:918–924
9. Behmadi M, Gholamhosseinian H, Mohammadi M, Naseri S, Momennezhad M, Bayani S, Bahreyni Toossi MT (2019) Evaluation of Breast Cancer Radiation Therapy Techniques in Outfield Organs of Rando Phantom with Thermoluminescence Dosimeter. *J Biomed Phys Eng* 9:179–188
10. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, Eisbruch A, Jackson A, Marks LB, Ten Haken RK, Yorke ED (2010) Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76:S3-9
11. Berrington de Gonzalez A, Gilbert E, Curtis R, Inskip P, Kleinerman R, Morton L, Rajaraman P, Little MP (2013) Second solid cancers after radiation therapy: a systematic review of the epidemiologic studies of the radiation dose-response relationship. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 86:224–233
12. Bontempo P de SM, Ciol MA, Meneses AG de, Simino GPR, Ferreira EB, Reis PEDD (2021) Acute radiodermatitis in cancer patients: incidence and severity estimates. *Rev Esc Enferm U P* 55:e03676
13. Borchers F, Zappe D (2012) Strahlenschutz-Lexikon. URL: <https://www.fs-ev.org/fileadmin/dummy/lexikon-strlsch-ok-verlinkt-09-10-2007-si.pdf>

14. Borm KJ, Loos M, Oechsner M, Mayinger MC, Paepke D, Kiechle MB, Combs SE, Duma MN (2018) Acute radiodermatitis in modern adjuvant 3D conformal radiotherapy for breast cancer - the impact of dose distribution and patient related factors. *Radiat Oncol Lond Engl* 13:218
15. Breckwoldt M, Gätje R, Karck U, Kaufmann M, Keck C, Pfeleiderer A, Schneider H, Schuth W (2008) *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 5. edition. Thieme, Stuttgart
16. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (2017) *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8. edition. Wiley-Blackwell, Hoboken
17. Budde M, Bärenfänger F, Nysar J *Medizinische Physik: Bestrahlungstechniken*. URL: <https://medizinphysik.wiki/bestrahlungstechniken/>
18. Bundesamt für Strahlenschutz *Wie wirkt ionisierende Strahlung?* URL: <https://www.bfs.de/DE/themen/ion/wirkung/einfuehrung/einfuehrung.html>
19. Burman C, Kutcher GJ, Emami B, Goitein M (1991) Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:123–135
20. Burman CM (2002) Fitting of tissue tolerance data to analytic function: improving the therapeutic ratio. *Front Radiat Ther Oncol* 37:151–162
21. Burnet NG, Noble DJ, Paul A, Whitfield GA, Delorme S (2018) Zielvolumenkonzepte in der Strahlentherapie und ihre Bedeutung für die Bildgebung. *Radiol* 58:708–721
22. Burt LM, Ying J, Poppe MM, Suneja G, Gaffney DK (2017) Risk of secondary malignancies after radiation therapy for breast cancer: Comprehensive results. *Breast Edinb Scotl* 35:122–129
23. Calip GS, Yu O, Hoskins KF, Boudreau DM (2015) Associations between diabetes medication use and risk of second breast cancer events and mortality. *Cancer Causes Control CCC* 26:1065–1077
24. Chen C-H, Hsieh C-C, Chang C-S, Chen M-F (2020) A Retrospective Analysis of Dose Distribution and Toxicity in Patients with Left Breast Cancer Treated with Adjuvant Intensity-Modulated Radiotherapy: Comparison with Three-Dimensional Conformal Radiotherapy. *Cancer Manag Res* 12:9173–9182
25. Chen SN, Ramachandran P, Deb P (2020) Dosimetric comparative study of 3DCRT, IMRT, VMAT, Ecomp, and Hybrid techniques for breast radiation therapy. *Radiat Oncol J* 38:270–281
26. Cho B (2018) Intensity-modulated radiation therapy: a review with a physics perspective. *Radiat Oncol J* 36:1–10
27. Choi KH, Ahn SJ, Jeong JU, Yu M, Kim JH, Jeong BK, Lee JH, Kim SH, Lee JH (2021) Postoperative radiotherapy with intensity-modulated radiation therapy versus. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 154:179–186
28. Cohen BL (2002) Cancer risk from low-level radiation. *AJR Am J Roentgenol* 179:1137–1143
29. Corradini S, Ballhausen H, Weingandt H, Freislederer P, Schönecker S, Niyazi M, Simonetto C, Eidemüller M, Ganswindt U, Belka C (2018) Left-sided breast cancer and risks of secondary lung cancer and ischemic heart disease: Effects of modern

- radiotherapy techniques. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al* 194:196–205
30. Council NR (2006) *Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2*. The National Academies Press, Washington, DC
 31. Cozzi S, Augugliaro M, Ciammella P, Botti A, Trojani V, Najafi M, Blandino G, Ruggieri MP, Giaccherini L, Ali E, Iori F, Sardaro A, Finocchi Ghersi S, Deantonio L, Gutierrez Miguelez C, Iotti C, Bardoscia L (2022) The Role of Interstitial Brachytherapy for Breast Cancer Treatment: An Overview of Indications, Applications, and Technical Notes. *Cancers* 14:
 32. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, Cutter D, Davies C, Ewertz M, Godwin J, Gray R, Pierce L, Whelan T, Wang Y, Peto R (2011) Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and. *Lancet Lond Engl* 378:1707–1716
 33. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, Correa C, Cutter D, Gagliardi G, Gigante B, Jensen M-B, Nisbet A, Peto R, Rahimi K, Taylor C, Hall P (2013) Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 368:987–998
 34. Das IJ, Sanfilippo NJ, Fogliata A, Cozzi L (2020) *Intensity Modulated Radiation Therapy*. IOP Publishing
 35. Das Majumdar SK, Amritt A, Dhar SS, Barik S, Beura SS, Mishra T, Muduly DK, Dash A, Parida DK (2022) A Dosimetric Study Comparing 3D-CRT vs. IMRT vs. VMAT in Left-Sided Breast Cancer Patients After Mastectomy at a Tertiary Care Centre in Eastern India. *Cureus* 14:e23568
 36. Deasy JO, Blanco AI, Clark VH (2003) CERR: a computational environment for radiotherapy research. *Med Phys* 30:979–985
 37. Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e. V. (DEGRO), Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik e.V. (2018) Leitlinie zur Strahlentherapie mit fluenzmodulierten Feldern (IMRT). URL: https://www.degro.org/wp-content/uploads/2018/06/201806_LL_IMRT_final.pdf
 38. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (2021) Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 4.4 edition.
 39. Díaz-Gavela AA, Figueiras-Graillet L, Luis ÁM, Salas Segura J, Ciérvide R, Del Cerro Peñalver E, Couñago F, Arenas M, López-Fernández T (2021) Breast Radiotherapy-Related Cardiotoxicity. When, How, Why. Risk Prevention and Control Strategies. *Cancers* 13:
 40. Didinger B, Schulz-Ertner D, Wannenmacher M, Debus J (2003) Moderne Techniken in der Radiotherapie des Prostatakarzinoms. *Radiol* 43:448–454
 41. Dracham CB, Shankar A, Madan R (2018) Radiation induced secondary malignancies: a review article. *Radiat Oncol J* 36:85–94
 42. Drost L, Yee C, Lam H, Zhang L, Wronski M, McCann C, Lee J, Vesprini D, Leung E, Chow E (2018) A Systematic Review of Heart Dose in Breast Radiotherapy. *Clin Breast Cancer* 18:e819–e824

43. Duma M-N, Baumann R, Budach W, Dunst J, Feyer P, Fietkau R, Haase W, Harms W, Hehr T, Krug D, Piroth MD, Sedlmayer F, Souchon R, Sauer R (2019) Heart-sparing radiotherapy techniques in breast cancer patients: a recommendation of the breast cancer expert panel of the German society of radiation oncology (DEGRO). *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft AI* 195:861–871
44. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (1998) Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet Lond Engl* 352:930–942
45. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (2005) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet Lond Engl* 365:1687–1717
46. Edvardsson A, Nilsson MP, Amptoulach S, Ceberg S (2015) Comparison of doses and NTCP to risk organs with enhanced inspiration gating and free breathing for left-sided breast cancer radiotherapy using the AAA algorithm. *Radiat Oncol Lond Engl* 10:84
47. Erdmann F, Spix C, Katalinic A, Christ M, Folkerts J, Hansmann J, Kranzhöfer K, Kunz B, Manegold K, Penzkofer A, Tremel K, Vollmer G, Weg-Remers S, Barnes B, Buttman-Schweiger N, Dahm S, Fiebig J, Franke M, Gurung-Schönfeld I, Haberland J, Imhoff M, Kraywinkel K, Starker A, von Berenberg-Gossler P, Wienecke A (2021) Krebs in Deutschland für 2017/2018.
48. Fiorentino A, Mazzola R, Ricchetti F, Gaj Levra N, Fersino S, Naccarato S, Sicignano G, Ruggieri R, Di Paola G, Massocco A, Gori S, Alongi F (2015) Intensity modulated radiation therapy with simultaneous integrated boost in early breast cancer irradiation. Report of feasibility and preliminary toxicity. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol* 19:289–294
49. Fogliata A, De Rose F, Franceschini D, Stravato A, Seppälä J, Scorsetti M, Cozzi L (2018) Critical Appraisal of the Risk of Secondary Cancer Induction From Breast Radiation Therapy With Volumetric Modulated Arc Therapy Relative to 3D Conformal Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 100:785–793
50. Freedman GM, Anderson PR, Li J, Eisenberg DF, Hanlon AL, Wang L, Nicolaou N (2006) Intensity modulated radiation therapy (IMRT) decreases acute skin toxicity for women receiving radiation for breast cancer. *Am J Clin Oncol* 29:66–70
51. Gaasch A, Schönecker S, Simonetto C, Eidemüller M, Pazos M, Reitz D, Rottler M, Freisleder P, Braun M, Würstlein R, Harbeck N, Niyazi M, Belka C, Corradini S (2020) Heart sparing radiotherapy in breast cancer: the importance of baseline cardiac risks. *Radiat Oncol Lond Engl* 15:117
52. Garduño-Sánchez S, Villanego-Beltrán I, de Las Peñas-Cabrera MD, Jaén-Olasolo J (2022) Comparison between Accelerated Partial Breast Irradiation with multicatheter interstitial brachytherapy and Whole Breast Irradiation, in clinical practice. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex* 24:24–33
53. Gätje R, Eberle C, Scholz C, Lübke M, Solbach C, Muschel K, Kissler S, Siedentopf F, Weissenbacher T (2015) *Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2. edition. Thieme, Stuttgart
54. Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J (2009) Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD003370

55. Grunert JH (2019) Strahlenschutz für Röntgendiagnostik und Computertomografie - Grundkurs und Spezialkurse. 1. edition. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg
56. Hacıislamoglu E, Colak F, Canyilmaz E, Dirican B, Gurdalli S, Yilmaz AH, Yoney A, Bahat Z (2015) Dosimetric comparison of left-sided whole-breast irradiation with 3DCRT, forward-planned IMRT, inverse-planned IMRT, helical tomotherapy, and volumetric arc therapy. *Phys Medica PM Int J Devoted Appl Phys Med Biol Off J Ital Assoc Biomed Phys AIFB* 31:360–367
57. Hacıislamoglu E, Cinar Y, Gurcan F, Canyilmaz E, Gungor G, Yoney A (2019) Secondary cancer risk after whole-breast radiation therapy: field-in-field versus intensity modulated radiation therapy versus volumetric modulated arc therapy. *Br J Radiol* 92:20190317
58. Harsolia A, Kestin L, Grills I, Wallace M, Jolly S, Jones C, Lala M, Martinez A, Schell S, Vicini FA (2007) Intensity-modulated radiotherapy results in significant decrease in clinical toxicities compared with conventional wedge-based breast radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68:1375–1380
59. Hayden AJ, Rains M, Tiver K (2012) Deep inspiration breath hold technique reduces heart dose from radiotherapy for left-sided breast cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol* 56:464–472
60. Hille-Betz U, Vaske B, Bremer M, Soergel P, Kundu S, Klapdor R, Hillemanns P, Henkenberens C (2016) Late radiation side effects, cosmetic outcomes and pain in breast cancer patients after breast-conserving surgery and three-dimensional conformal radiotherapy: Risk-modifying factors. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft AI* 192:8–16
61. Hoekstra N, Fleury E, Merino Lara TR, van der Baan P, Bahnerth A, Struik G, Hoogeman M, Pignol J-P (2018) Long-term risks of secondary cancer for various whole and partial breast irradiation techniques. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 128:428–433
62. Huang H-C, Smart MH, Zolekar A, Deng H, Hubbard CC, Hoskins KF, Ko NY, Guadamuz JS, Calip GS (2022) Impact of socioeconomic status and rurality on cancer-specific survival among women with de novo metastatic breast cancer by race/ethnicity. *Breast Cancer Res Treat* 193:707–716
63. Huang JY, Followill DS, Wang XA, Kry SF (2013) Accuracy and sources of error of out-of field dose calculations by a commercial treatment planning system for intensity-modulated radiation therapy treatments. *J Appl Clin Med Phys* 14:4139
64. Intensity Modulated Radiation Therapy Collaborative Working Group (2001) Intensity-modulated radiotherapy: current status and issues of interest. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51:880–914
65. Jacob S, Camilleri J, Derreumaux S, Walker V, Lairez O, Lapeyre M, Bruguière E, Pathak A, Bernier M-O, Laurier D, Ferrieres J, Gallocher O, Latorzeff I, Pinel B, Franck D, Chevelle C, Jimenez G, Broggio D (2019) Is mean heart dose a relevant surrogate parameter of left ventricle and coronary arteries exposure during breast cancer radiotherapy: a dosimetric evaluation based on individually-determined radiation dose (BACCARAT study). *Radiat Oncol Lond Engl* 14:29
66. Jensen KE, Soril LJJ, Stelfox HT, Clement FM, Lin Y, Marshall DA (2017) Side Effects Associated with the Use of Intensity-Modulated Radiation Therapy in Breast Cancer

- Patients Undergoing Adjuvant Radiation Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Med Imaging Radiat Sci* 48:402–413
67. Jin G-H, Chen L-X, Deng X-W, Liu X-W, Huang Y, Huang X-B (2013) A comparative dosimetric study for treating left-sided breast cancer for small breast size using five different radiotherapy techniques: conventional tangential field, filed-in-filed, tangential-IMRT, multi-beam IMRT and VMAT. *Radiat Oncol Lond Engl* 8:89
 68. Johansen J, Overgaard J, Overgaard M (2007) Effect of adjuvant systemic treatment on cosmetic outcome and late normal-tissue reactions after breast conservation. *Acta Oncol Stockh Swed* 46:525–533
 69. Johansen S, Vikström J, Hjelstuen MHB, Mjaaland I, Dybvik KI, Olsen DR (2011) Dose evaluation and risk estimation for secondary cancer in contralateral breast and a study of correlation between thorax shape and dose to organs at risk following tangentially breast irradiation during deep inspiration breath-hold and free breathing. *Acta Oncol Stockh Swed* 50:563–568
 70. Jones D (1994) ICRU Report 50—Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. *Med Phys* 21:833–834
 71. Karpf D, Sakka M, Metzger M, Grabenbauer GG (2019) Left breast irradiation with tangential intensity modulated radiotherapy (t-IMRT) versus tangential volumetric modulated arc therapy (t-VMAT): trade-offs between secondary cancer induction risk and optimal target coverage. *Radiat Oncol Lond Engl* 14:156
 72. Kindts I, Laenen A, Depuydt T, Weltens C (2017) Tumour bed boost radiotherapy for women after breast-conserving surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD011987
 73. Kirschbaum M, Münstedt K, Herausgeber (2005) Checkliste Gynäkologie und Geburtshilfe. Georg Thieme Verlag URL: https://eref.thieme.de/ebooks/2107641#/ebook_2107641_Titelei
 74. Kneschaurek P, Nüsslin F (2012) [Development of methods and instruments for radiation therapy. The most important developments from the viewpoint of a physicist]. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft AI* 188 Suppl 3:245–252
 75. Korreman SS, Pedersen AN, Josipović M, Aarup LR, Juhler-Nøttrup T, Specht L, Nyström H (2006) Cardiac and pulmonary complication probabilities for breast cancer patients after routine end-inspiration gated radiotherapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 80:257–262
 76. Kutcher GJ, Burman C (1989) Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: the effective volume method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16:1623–1630
 77. Lamprecht B, Muscat E, Harding A, Howe K, Brown E, Barry T, Mai GT, Lehman M, Bernard A, Hargrave C, Harvey J (2022) Comparison of whole breast dosimetry techniques - From 3DCRT to VMAT and the impact on heart and surrounding tissues. *J Med Radiat Sci* 69:98–107
 78. Lee H-H, Hou M-F, Chuang H-Y, Huang M-Y, Tsuei L-P, Chen F-M, Ou-Yang F, Huang C-J (2015) Intensity modulated radiotherapy with simultaneous integrated boost vs. conventional radiotherapy with sequential boost for breast cancer - A preliminary result. *Breast Edinb Scotl* 24:656–660

79. Lin J-F, Yeh D-C, Yeh H-L, Chang C-F, Lin J-C (2015) Dosimetric comparison of hybrid volumetric-modulated arc therapy, volumetric-modulated arc therapy, and intensity-modulated radiation therapy for left-sided early breast cancer. *Med Dosim Off J Am Assoc Med Dosim* 40:262–267
80. Liu H, Chen X, He Z, Li J (2016) Evaluation of 3D-CRT, IMRT and VMAT radiotherapy plans for left breast cancer based on clinical dosimetric study. *Comput Med Imaging Graph Off J Comput Med Imaging Soc* 54:1–5
81. Lu L-S, Wu Y-W, Chang JT-C, Chang W-T, Chao T-H, Chen HH-W, Chen Y-J, Cheng K-H, Hsu W-L, Hung C-L, Kuo S-H, Liang J-A, Lin H-J, Liu P-Y, Liu W-S, Liu Y-W, Shueng P-W, Wang C-Y, Hou CJ-Y, Chiou J-F (2022) Risk Management for Radiation-Induced Cardiovascular Disease (RICVD): The 2022 Consensus Statement of the Taiwan Society for Therapeutic Radiology and Oncology (TASTRO) and Taiwan Society of Cardiology (TSOC). *Acta Cardiol Sin* 38:1–12
82. Lyman JT (1985) Complication probability as assessed from dose-volume histograms. *Radiat Res Suppl* 8:S13-19
83. Majumdar D, Mohammed SS, Naseer MA, Jacob J, Mohan R, Ebenezer SB, Al Najjar B, Al-Janahi S, Ramanathan V, Sabt SA, Patnaik RS, Hassan A (2011) Respiratory gated simultaneous integrated boost-intensity modulated radiotherapy (SIB-IMRT) after breast conservative surgery for carcinoma of the breast: The Salmaniya Medical complex experience. *Gulf J Oncolog* 53–59
84. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constine LS, Eisbruch A, Bentzen SM, Nam J, Deasy JO (2010) Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76:S10-19
85. McMahon SJ (2018) The linear quadratic model: usage, interpretation and challenges. *Phys Med Biol* 64:01TR01
86. Meadows AT, Friedman DL, Neglia JP, Mertens AC, Donaldson SS, Stovall M, Hammond S, Yasui Y, Inskip PD (2009) Second Neoplasms in Survivors of Childhood Cancer: Findings From the Childhood Cancer Survivor Study Cohort. *J Clin Oncol* 27:2356–2362
87. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, D’Amico R (2012) Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012:CD006243
88. Naimi Z, Moujahed R, Neji H, Yahyaoui J, Hamdoun A, Bohli M, Kochbati L (2021) Cardiac substructures exposure in left-sided breast cancer radiotherapy: Is the mean heart dose a reliable predictor of cardiac toxicity? *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol* 25:229–236
89. National Cancer Institute (2017) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0.
90. Ott OJ, Strnad V, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, Łyczek J, Guinot JL, Dunst J, Miguelez CG, Slampa P, Allgäuer M, Lössl K, Polat B, Kovács G, Fishedick A-R, Wendt TG, Fietkau R, Kortmann R-D, Resch A, Kulik A, Arribas L, Niehoff P, Guedea F, Schlamann A, Pötter R, Gall C, Malzer M, Uter W, Polgár C (2016) GEC-ESTRO multicenter phase 3-trial: Accelerated partial breast irradiation with interstitial multicatheter brachytherapy versus external beam whole breast irradiation: Early toxicity and patient compliance. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 120:119–123

91. Pasquier D, Bataille B, Le Tinier F, Bennadji R, Langin H, Escande A, Tresch E, Darloy F, Carlier D, Crop F, Lartigau E (2021) Correlation between toxicity and dosimetric parameters for adjuvant intensity modulated radiation therapy of breast cancer: a prospective study. *Sci Rep* 11:3626
92. Pavel T (2017) Feasibility of magnetic resonance imaging-based radiation therapy for brain tumour treatment.
93. Petru E, Fink D, Ossi RK, Loibl S (2018) *Praxisbuch Gynäkologische Onkologie*. 5. edition. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg
94. Picon-Ruiz M, Morata-Tarifa C, Valle-Goffin JJ, Friedman ER, Slingerland JM (2017) Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention. *CA Cancer J Clin* 67:378–397
95. Pignol J-P, Olivetto I, Rakovitch E, Gardner S, Sixel K, Beckham W, Vu TTT, Truong P, Ackerman I, Paszat L (2008) A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 26:2085–2092
96. Piroth MD, Baumann R, Budach W, Dunst J, Feyer P, Fietkau R, Haase W, Harms W, Hehr T, Krug D, Röser A, Sedlmayer F, Souchon R, Wenz F, Sauer R (2019) Heart toxicity from breast cancer radiotherapy : Current findings, assessment, and prevention. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft AI* 195:1–12
97. Purdy JA (2007) From New Frontiers to New Standards of Practice: Advances in Radiotherapy Planning and Delivery. URL: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000106026>
98. Rassow J, Hauser K, Deutzmann R, Netzker R (2016) *Duale Reihe Biochemie*. 4. edition. Thieme, Stuttgart
99. Reiser M, Kuhn FP, Debus J (2017) *Duale Reihe Radiologie*. 4. edition. Thieme, Stuttgart
100. Rheingold SR, Neugut AI, Meadows AT Therapy-Related Secondary Cancers. *Holl-Frei Cancer Med*
101. Richter P (2015) Berechnung und dreidimensionale Visualisierung des Sekundärkrebsrisikos bei der perkutanen Bestrahlungsplanung - Software Implementierung und Modellvergleich. Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS), Homburg
102. Riina MD, Rashad R, Cohen S, Brownlee Z, Sioshansi S, Hepel J, Chatterjee A, Huber KE (2020) The Effectiveness of Intraoperative Clip Placement in Improving Radiation Therapy Boost Targeting After Oncoplastic Surgery. *Pract Radiat Oncol* 10:e348–e356
103. Salvestrini V, Iorio GC, Borghetti P, De Felice F, Greco C, Nardone V, Fiorentino A, Gregucci F, Desideri I (2022) The impact of modern radiotherapy on long-term cardiac sequelae in breast cancer survivor: a focus on deep inspiration breath-hold (DIBH) technique. *J Cancer Res Clin Oncol* 148:409–417
104. Sautter-Bihl M-L, Budach W, Dunst J, Feyer P, Haase W, Harms W, Sedlmayer F, Souchon R, Wenz F, Sauer R (2007) DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer I: breast-conserving therapy. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft AI* 183:661–666

105. Schlegel W, Bortfeld T, Grosu A-L (2006) *New Technologies in Radiation Oncology*. 1. edition. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg
106. Schlegel W, Karger CP, Jäkel O (2018) *Medizinische Physik: Grundlagen – Bildgebung – Therapie – Technik*. 1. edition. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg
107. Schneider U (2009) Mechanistic model of radiation-induced cancer after fractionated radiotherapy using the linear-quadratic formula. *Med Phys* 36:1138–1143
108. Schneider U, Sumila M, Robotka J (2011) Site-specific dose-response relationships for cancer induction from the combined Japanese A-bomb and Hodgkin cohorts for doses relevant to radiotherapy. *Theor Biol Med Model* 8:27
109. Schneider U, Ernst M, Hartmann M (2017) The dose-response relationship for cardiovascular disease is not necessarily linear. *Radiat Oncol Lond Engl* 12:74
110. Schönecker S, Heinz C, Söhn M, Haimerl W, Corradini S, Pazos M, Belka C, Scheithauer H (2016) Reduction of cardiac and coronary artery doses in irradiation of left-sided breast cancer during inspiration breath hold: A planning study. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft AI* 192:750–758
111. Schubert LK, Gondi V, Sengbusch E, Westerly DC, Soisson ET, Paliwal BR, Mackie TR, Mehta MP, Patel RR, Tomé WA, Cannon GM (2011) Dosimetric comparison of left-sided whole breast irradiation with 3DCRT, forward-planned IMRT, inverse-planned IMRT, helical tomotherapy, and tomotherapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 100:241–246
112. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K (2018) *Prometheus LernAtlas - Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem*. 5. edition. Thieme, Stuttgart
113. Sedlmayer F, Sautter-Bihl M-L, Budach W, Dunst J, Fastner G, Feyer P, Fietkau R, Haase W, Harms W, Souchon R, Wenz F, Sauer R (2013) DEGRO practical guidelines: radiotherapy of breast cancer I: radiotherapy following breast conserving therapy for invasive breast cancer. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft AI* 189:825–833
114. Sedlmayer F, Sautter-Bihl ML, Budach W, Dunst J, Feyer P, Fietkau R, Haase W, Harms W, Rödel C, Souchon R, Wenz F, Sauer R (2013) Is the simultaneously integrated boost (SIB) technique for early breast cancer ready to be adopted for routine adjuvant radiotherapy? Statement of the German and the Austrian Societies of Radiooncology (DEGRO/ÖGRO). *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft AI* 189:193–196
115. Semenenko VA, Li XA (2008) Lyman-Kutcher-Burman NTCP model parameters for radiation pneumonitis and xerostomia based on combined analysis of published clinical data. *Phys Med Biol* 53:737–755
116. Seppenwoolde Y, Lebesque JV, de Jaeger K, Belderbos JSA, Boersma LJ, Schilstra C, Henning GT, Hayman JA, Martel MK, Ten Haken RK (2003) Comparing different NTCP models that predict the incidence of radiation pneumonitis. Normal tissue complication probability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55:724–735
117. Simonetto C, Rennau H, Remmele J, Sebb S, Kundrát P, Eidemüller M, Wolf U, Hildebrandt G (2019) Exposure of remote organs and associated cancer risks from tangential and multi-field breast cancer radiotherapy. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft AI* 195:32–42

118. Singh M, Alavi A, Wong R, Akita S (2016) Radiodermatitis: A Review of Our Current Understanding. *Am J Clin Dermatol* 17:277–292
119. Siochi RA, Balter P, Bloch CD, Santanam L, Blodgett K, Curran BH, Engelsman M, Feng W, Mechalakos J, Pavord D, Simon T, Sutlief S, Zhu XR (2021) Report of Task Group 201 of the American Association of Physicists in Medicine: Quality management of external beam therapy data transfer. *Med Phys* 48:e86–e114
120. Sripathi LK, Ahlawat P, Simson DK, Khadanga CR, Kamarsu L, Surana SK, Arasu K, Singh H (2017) Cardiac Dose Reduction with Deep-Inspiratory Breath Hold Technique of Radiotherapy for Left-Sided Breast Cancer. *J Med Phys* 42:123–127
121. Stöver I, Feyer P (2018) *Praxismanual Strahlentherapie*. 2. edition. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg
122. Strahlenschutzkommission (SSK) (2018) Festlegung von Reaktionsschwellen und Toleranzgrenzen für die Prüfung des Gesamtsystems bei der perkutanen Strahlentherapie mit Photonen und Elektronen - Stellungnahme der Strahlenschutzkommission mit wissenschaftlicher Begründung.
123. Supakalin N, Pesee M, Thamronganantasakul K, Promsensa K, Supaadirek C, Krusun S (2018) Comparison of Different Radiotherapy Planning Techniques for Breast Cancer after Breast Conserving Surgery. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP* 19:2929–2934
124. Taylor C, Correa C, Duane FK, Aznar MC, Anderson SJ, Bergh J, Dodwell D, Ewertz M, Gray R, Jaggi R, Pierce L, Pritchard KI, Swain S, Wang Z, Wang Y, Whelan T, Peto R, McGale P (2017) 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 Off J Am Soc Clin Oncol* 35:1641–1649
125. Taylor CW, Wang Z, Macaulay E, Jaggi R, Duane F, Darby SC (2015) Exposure of the Heart in Breast Cancer Radiation Therapy: A Systematic Review of Heart Doses Published During 2003 to 2013. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 93:845–853
126. Tommasino F, Durante M, D'Avino V, Liuzzi R, Conson M, Farace P, Palma G, Schwarz M, Cella L, Pacelli R (2017) Model-based approach for quantitative estimates of skin, heart, and lung toxicity risk for left-side photon and proton irradiation after breast-conserving surgery. *Acta Oncol Stockh Swed* 56:730–736
127. van Leeuwen CM, Oei AL, Crezee J, Bel A, Franken NAP, Stalpers LJA, Kok HP (2018) The alfa and beta of tumours: a review of parameters of the linear-quadratic model, derived from clinical radiotherapy studies. *Radiat Oncol Lond Engl* 13:96
128. van Maaren MC, de Munck L, de Bock GH, Jobsen JJ, van Dalen T, Linn SC, Poortmans P, Strobbe LJA, Siesling S (2016) 10 year survival after breast-conserving surgery plus radiotherapy compared with mastectomy in early breast cancer in the Netherlands: a population-based study. *Lancet Oncol* 17:1158–1170
129. Van Parijs H, Reynders T, Heuninckx K, Verellen D, Storme G, De Ridder M (2014) Breast conserving treatment for breast cancer: dosimetric comparison of sequential versus simultaneous integrated photon boost. *BioMed Res Int* 2014:827475
130. Verhoeven K, Kindts I, Laenen A, Peeters S, Janssen H, Van Limbergen E, Weltens C (2015) A comparison of three different radiotherapy boost techniques after breast conserving therapy for breast cancer. *Breast Edinb Scotl* 24:391–396

131. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E (2002) Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 347:1227–1232
132. Vlachopoulou V, Malatara G, Delis H, Kardamakis D, Panayiotakis G (2013) Estimation of the risk of secondary cancer in the thyroid gland and the breast outside the treated volume in patients undergoing brain, mediastinum and breast radiotherapy. *Radiat Prot Dosimetry* 154:121–126
133. Vogel M, Gade J, Timm B, Schürmann M, Auerbach H, Nüsken F, Rube C, Melchior P, Dzierma Y (2022) Comparison of Breast Cancer Radiotherapy Techniques Regarding Secondary Cancer Risk and Normal Tissue Complication Probability – Modelling and Measurements Using a 3D-Printed Phantom. *Front Oncol* 12:
134. Vrieling C, van Werkhoven E, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Schinagl D, Oei B, Rodenhuis CC, Horiot J-C, Struikmans H, Van Limbergen E, Kirova Y, Elkhuzen P, Bongartz R, Miralbell R, Morgan DAL, Dubois J-B, Remouchamps V, Mirimanoff R-O, Hart G, Collette S, Collette L, Bartelink H (2017) Prognostic Factors for Local Control in Breast Cancer After Long-term Follow-up in the EORTC Boost vs No Boost Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 3:42–48
135. Wannemacher M, Wenz F, Debus J (2013) *Strahlentherapie*. 2. edition. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg
136. Weyerstahl T, Stauber M (2013) *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe*. 4. edition. Thieme, Stuttgart
137. Williams TM, Moran JM, Hsu S-H, Marsh R, Yanke B, Fraass BA, Pierce LJ (2012) Contralateral breast dose after whole-breast irradiation: an analysis by treatment technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82:2079–2085
138. Xie Y, Bourgeois D, Guo B, Zhang R (2020) Comparison of conventional and advanced radiotherapy techniques for left-sided breast cancer after breast conserving surgery. *Med Dosim Off J Am Assoc Med Dosim* 45:e9–e16
139. Xie Y, Wang Q, Hu T, Chen R, Wang J, Chang H, Cheng J (2021) Risk Factors Related to Acute Radiation Dermatitis in Breast Cancer Patients After Radiotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol* 11:738851
140. Zhang Q, Liu J, Ao N, Yu H, Peng Y, Ou L, Zhang S (2020) Secondary cancer risk after radiation therapy for breast cancer with different radiotherapy techniques. *Sci Rep* 10:1220
141. Zhao H, He M, Cheng G, Han D, Wu N, Shi D, Zhao Z, Jin J (2015) A comparative dosimetric study of left sided breast cancer after breast-conserving surgery treated with VMAT and IMRT. *Radiat Oncol Lond Engl* 10:231

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1: Anatomie der Mamma: a Äußerlicher Aspekt. b Makroskopische Anatomie. Mikroskopische Anatomie: c Gangsystem und Anteile eines Lobus im Sagittalschnitt, d Terminale duktulolobuläre Einheit [112].....	9
Abbildung 2.2: Lymphgefäßsystem der Brustdrüse mit Einteilung der Lymphknoten in die Level I-III [112].....	10
Abbildung 2.3: Zyklusabhängige Darstellung der Überlebensfraktion nach Bestrahlung. Die Daten wurden mit synchronisierten Zellen ermittelt, die nach ihrer Gewinnung zu geeigneten späteren Zeitpunkten bestrahlt wurden. a) zeigt die Überlebensfraktion in Abhängigkeit von einer applizierten Dosis [Gy], dabei zeigen sich bspw. Zellen in der Mitose strahlensensibler als Zellen der späten S-Phase. Gleiches zeigt sich in b), bei der Darstellung der Überlebensfraktion in Abhängigkeit von der Zeit [h]. [135].....	15
Abbildung 2.4: Mögliche DNA-Schäden in Folge ionisierender Strahlung [99].	15
Abbildung 2.5: Darstellung der Überlebensfraktion in Abhängigkeit von einer applizierten Dosis. Ein hoher α/β -Wert spiegelt sich als eher lineares Verhalten wider, ein niedriger α/β -Wert zeigt sich als stärker ausgeprägte Schulterkurve [106].....	18
Abbildung 2.6: Vergleich einer Einzelbestrahlung mit einer fraktionierten Bestrahlung. Die Fraktionierung erlaubt eine Regeneration der subletalen Strahlenschäden im Normalgewebe [99].	19
Abbildung 2.7: Darstellung der Berechnung der NTCP [%] am Beispiel der Lunge für verschiedene Endpunkte in Abhängigkeit von der EUD [Gy] gemäß des LKB-Modells [133].	21
Abbildung 2.8: Darstellung der EAR für das Sekundärkrebsrisiko am Beispiel der Lunge und der (kontralateralen) Brust in Abhängigkeit von der Dosis D [Gy] gemäß des "full model" von Schneider et al. (2011). Als <i>agex</i> wurde ein Alter von 55 Jahren und als <i>agea</i> ein Alter von 75 Jahren angenommen [133].....	25
Abbildung 2.9: Darstellung der Zielvolumina gemäß der International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). Von innen nach außen: rot = „gross target volume“ (GTV), blau = „clinical target volume“ (CTV), grau = „planning target volume“ (PTV), modifiziert nach [92].	27
Abbildung 2.10: Darstellung des DVHs: grün = Boost, rot = PTV, lila = gesamte Lunge, blau = linke Lunge, türkis = rechte Lunge, rosa = Herz, schwarz = Spinalkanal, bordeaux rot = Spinalkanal mit Sicherheitssaum (5mm).....	28
Abbildung 2.11: Darstellung der Dosisverteilung anhand der jeweiligen Isodosen (dünne Linien, Farbskala links), Konturen der Risikoorgane sowie des PTVs und Boosts (dicke Linien, Farbgebung vgl. Abbildung 2.10) im transversalen CT-Schnittbild.	29
Abbildung 2.12: Qualitative Darstellung der Dosis-Wirkungs-Kurven für Tumor und Normalgewebe. Der Bereich zwischen den Kurven zeigt das therapeutische Fenster. Bei Vergrößerung des Fensters (hellgrauer Bereich) erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für eine komplikationsfreie Tumorkontrolle (therapeutischer Gewinn) [106].....	29

- Abbildung 2.13:** Vergleich des Tiefendosisverlauf verschiedener Photonenstrahlungen und Elektronenstrahlung verschiedener Energie in Wasser; FHA = Fokus-Haut-Abstand, QUA = Quellen-Haut-Abstand [99].30
- Abbildung 2.14:** Darstellung der Mehrfeldertechnik am Beispiel einer Kopfbestrahlung; roter Kreis = PTV. Die Isodosen unterschiedlicher Farbe zeigen Areale gleichen Anteils [%] der verschriebenen Strahlendosis; Links: 2-Felder-Einstrahlung mit 95% bis 130% Isodosen außerhalb des PTVs. Rechts: 8-Felder-Einstrahlung mit 95% bis 130% Isodosen nur innerhalb des PTVs, bei deutlich größerem Bereich mit 20% und 30% Isodosen. [Abbildung mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Dr. Y. Dzierma].....31
- Abbildung 2.15:** a) Keilfilter und b) Funktionsprinzip [99]; c) Vergleich des Funktionsprinzips mechanischer (links) und dynamischer Keilfilter (rechts) [106].32
- Abbildung 2.16:** Exemplarische Feldform, die durch einen MultiLeafCollimator (MLC) erzeugt wird [106]......32
- Abbildung 2.17:** Vergleich des Bestrahlungsvolumens (rote Fläche) mit konventioneller konformaler 3D-Technik (links) und IMRT (rechts). Die gestrichelte Linie repräsentiert die räumliche Dosismodulation durch verschiedene MLC Konfigurationen. Im Gegensatz zur konventionellen Therapie kann mit intensitätsmodulierten Feldern das OAR geschont werden, ohne Dosiserbußen im PTV akzeptieren zu müssen [17,135]......34
- Abbildung 2.18:** Erzeugung modulierter Felder durch statische („step-and-shoot“) und dynamische („sliding-window“) Feldkollimatoren. Im ersten Fall existiert eine diskrete Anzahl an Blendenkonfigurationen pro Einstrahlrichtung (schwarz, grün, orange, rot) während im zweiten Fall die Lamellenstellung zeitabhängig ist. Beide Verfahren sind prinzipiell dazu geeignet die benötigte Dosisverteilung im Zielvolumen (rechts) zu erzeugen, modifiziert nach [34].35
- Abbildung 2.19:** Intensitätsprofile der DMLC- und SMLC-Technik im Vergleich. Die y-Achse beschreibt die Bestrahlungszeit („beam-on-Time“), die x-Achse zeigt ein Lamellenpaar („left-leaf“ und „right-leaf“) und die gepunkteten Linien zeigen die Position des Lamellenpaares als eine Funktion der Bestrahlungszeit. Der Punkt P erhält eine Dosis, sobald die rechte Lamelle die Strahlung passieren lässt (Punkt b) und solange bis die linke Lamelle die Strahlung blockt (Punkt c). Über die Bewegung der Lamellen kann so die Bestrahlungszeit im Punkt P und somit auch Intensität bestimmt werden. Während mit SMLC die Intensität maßgeblich von der diskreten Anzahl der Einstrahlrichtungen mit der jeweiligen Bestrahlungszeit abhängt, lässt sich mit DMLC über einen computergesteuerten Algorithmus eine stetige Veränderung der Lamellenposition über die Zeit erstellen, sodass ein sehr viel dynamischeres Intensitätsprofil für den Punkt P möglich ist [64]......35
- Abbildung 2.20:** Repräsentative Dosisverteilungen aller vier betrachteten Szenarien für Primärbehandlung, Boost und deren Summation am Beispiel des Mammakarzinoms. Die Farbcodes der interessierenden Regionen (engl.: region of interest) und Isodosenkurven sind in der unteren rechten Ecke dargestellt. Der entsprechende Dosiswert der roten 100 %-Isodose ist für jedes Bild separat angegeben. Jede Zeile stellt ein anderes Szenario dar. Die Spalten stellen die primäre Behandlung (Dosisberechnung in Pinnacle, linke Spalte), den zusätzlichen Boost (Dosisberechnung in Pinnacle und Masterplan, mittlere Spalte) und ihre Summierung (Pinnacle und MIM, rechte Spalte) dar. Die jeweiligen Bestrahlungsplanungssysteme (Pinnacle, MIM, Masterplan) werden im Verlauf detaillierter beschrieben. Das Szenario "IMRT + SiB" wird nur in einer Spalte dargestellt, da bei diesem Konzept ein integrierter Boost verwendet wird. Die Risikoorgane wurden mit verschiedenen Farben konturiert: PTV = rote Linie, Boost-Volumen = grüne Linie, Herz = hellrote Linie, linke und rechte Lunge = blaue und türkise Linie, kontralaterale bzw. rechte Brust = orange Linie. Bereiche gleicher Dosisverteilungen („isodose“) sind als farbige Flächen dargestellt. Die für

die klinische Akzeptanz erforderliche Mindestabdeckung des Zielvolumens (PTV oder Boost) beträgt mindestens 95 % (weiße Isodosenflächen) und wurde für alle primären WBI- und Boost-Behandlungen erfüllt [133].....38

Abbildung 2.21: a) Interstitieller Boost des Exzisionsbezirks nach brusterhaltender Operation und postoperativer perkutaner Bestrahlung. Das Template zeigt die typische dreiecksförmige Anordnung der Schlauchapplikatoren gemäß des Pariser Systems [135]. b) Foto des in der Forschungsstudie angewandten Afterloading-Geräts Flexitron (Elekta, Hamburg).40

Abbildung 2.22: Beispielhafte Darstellung einer Feldanordnung für das Verfahren 3D-CRT + SB. Links: Ganzbrustbestrahlung (PTV = rot) mit vier-Feldern. Das gelbe und blaue Feld wurden zur Tiefendosisabdeckung mit einer Energie von 18 MV eingebracht. Aus den gleichen Einstrahlrichtungen (jeweils vom gelben bzw. blauen Feld überdeckt) wurden zur Oberflächendosisabdeckung zwei Felder mit einer Energie von 6 MV appliziert. Zur Eingrenzung des Strahlenfeldes wurden dynamische Keilfilter eingebracht (weiße Pfeile). **Rechts:** Boostbestrahlung des Tumorbetts (Boostareal = grün) mit drei Feldern (lila, grau, türkis). Zur Eingrenzung des Strahlenfeldes wurden ebenfalls dynamische Keilfelder eingebracht (weiße Pfeile).42

Abbildung 2.23: Beispielhafte Darstellung einer Feldanordnung für das Verfahren 3D-CRT + BB. Links: Ganzbrustbestrahlung (PTV = rot) mit vier Feldern. Für die Feldanordnung galten die gleichen Bedingungen wie in Abbildung 2.22 beschrieben. **Rechts:** BB Bestrahlung des Tumorbetts mittels interstitieller Multikatheter-Technik. Die Katheter sind röntgendicht und zeigen sich je nach Anschnitt in der Ebene als weiße Punkte. Von dem Afterloading-Gerät in der jeweiligen Schnittebene angefahrne Haltepunkte werden von der Software (Oncentra Masterplan) als rote Punkte dargestellt. Die 100%-Isodose entspricht 6 Gy.42

Abbildung 2.24: Beispielhafte Darstellung einer Feldanordnung für das Verfahren IMRT + SIB. Die Ganzbrustbestrahlung (PTV = rot) verläuft simultan mit dem perkutanen Boost (Boostareal = grün). Insgesamt wurden sieben Felder (rot, grün, grau, türkis, lila, gelb, blau) aus unterschiedlichen Einstrahlrichtungen angelegt.43

Abbildung 2.25: Beispielhafte Darstellung einer Feldanordnung für das Verfahren IMRT + BB. **Links:** Ganzbrustbestrahlung (PTV = rot) mit sieben Feldern (rot, hellgrün, blau, grau, orange, dunkelgrün) aus verschiedenen Einstrahlrichtungen. **Rechts:** BB Bestrahlung des Tumorbetts mittels interstitieller Multikatheter-Technik. Die Katheter sind röntgendicht und zeigen sich je nach Anschnitt in der Ebene als weiße Punkte bzw. Ellipsen. Die angefahrenen Haltepunkte der Strahlungsquelle werden von der Software (Oncentra Masterplan) als rote Punkte dargestellt. Die 100%-Isodose entspricht 6 Gy.44

Abbildung 3.1: Lagerung und Lagerungshilfen, hier am Planungs-CT gezeigt. Die jeweiligen Hilfsmittel für Beine und Arme können anhand der Skalierung auf der Liegefläche für jede Bestrahlungssitzung an gleicher Stelle angebracht werden.47

Abbildung 3.2: Beispiel eines Planungs-CTs im Rahmen einer Brachy-Therapie Bestrahlungsplanung mit der Software Oncentra Masterplan in verschiedenen Ebenen und einer 3D-Darstellung des Boostareales sowie der Katheter. Zzgl. ein Überblick der Haltepunkte (schematisch als rote Punkte dargestellt) der Strahlenquelle in den Kathetern. Dabei ist ersichtlich, dass die Katheter 1, 8 und 18 mit der Quelle nicht angefahren werden.49

Abbildung 3.3: Überblick über den Fusionsprozess mittels des Bestrahlungsplanungssystems MIM Maestro 6.8.7.51

- Abbildung 3.4:** Darstellung des CERR-Tools NTCP-Modeling, hier für das Organ „gesamte Lunge“ und Parametern gemäß Seppenwoolde et al. (2003) [116].....53
- Abbildung 3.5:** Durchführung des Planungs-CTs am antropomorphen Alderson-Phantom. a) Das Einbetten in die BlueBag™ erlaubt eine bessere Reproduzierbarkeit der Lagerung. b) Zeigt das Planungs-CT mit dem kleinem und c) mit dem großem Brustaufsatz. In b) und c) sind zusätzlich die Referenzpunkte (Pflasterstreifen mit grünem Strich) auf der BlueBag™ und dem Alderson-Phantom zusehen. Diese wurden mittels Ausrichtungslaser an dem festgelegten Isozentrum (gelber Ring) ausgerichtet.....56
- Abbildung 3.6:** Ablauf der Fusion des Primärbilddatensatzes (grau) mit dem Sekundärbilddatensatzes (orange) sowie der Ausrichtung des Isozentrums; PTV = rot, Boost = grün, rechte Brust = orange, gesamte Lunge = lila.57
- Abbildung 3.7:** Schematische Darstellung der Arbeitsschritte vom CT-Datensatz der Brust bis zur Darstellung als druckfähiges 3D-Modell. a) Fusion der beiden Datensätze in Pinnacle: in orange der CT-Datensatz der Patientin und in grün der äußere Rand des Alderson-Phantoms. b) CT-Datensatz des Alderson-Phantoms mit der Konturierung der Brust (blaue Doppellinie) aus den fusionierten Bilddatensätzen. c) Dreidimensionale Darstellung des Brustaufsatzes zur Lage- und Formkontrolle. d) Darstellung der Voxel der Konturierungen als Netzkörper in der CAD-Software Fusion360.60
- Abbildung 3.8:** Schematische Darstellung der Arbeitsschritte von der gedruckten Brust bis zur Anbringung am Alderson Phantom, beispielhaft für die kleine Brust. a) Oberseite des Brustaufsatzes mit Blick auf die Innenseite. Die Katheter wurden gemäß der Position des Bestrahlungsplan eingebracht und die Durchtrittslöcher mit Modelliermasse vollständig abgedichtet. b) Füllung der Oberseite mit Vaseline. c) Unterseite des Brustaufsatzes mit Blick auf die Innenseite. Nach zusammenfügen und verkleben der beiden Brustteile konnte durch die drei Löcher mittels einer Spritze Vaseline eingebracht werden, sodass der Hohlraum ausgefüllt wurde. d) Darstellung der zusammengefügten Brustteile. Im nächsten Schritt wurden beide Teile mittels Heißkleber verklebt. e) Anlage des Brustaufsatzes am Alderson Phantom mit zusätzlich eingebrachten röntgendichten Inseraten in den Kathetern. f) CT-Transversalschnitt durch das Alderson Phantom und den Brustaufsatz zur Lagekontrolle und Kontrolle auf Lufträume. Die weißen Punkte im Brustaufsatz markieren die röntgendichten Inserate. Die Vaseline im Inneren des Brustaufsatzes zeigt sich homogen verteilt ohne größere Lufteinschlüsse. g) Brustaufsatz mit Verbindungsschläuchen zwischen den Kathetern und dem Afterloading-Gerät.61
- Abbildung 3.9:** Verteilung der TLD (Löcher) in den Schichten des Alderson Phantoms. Bei den Brustaufsätzen befinden sich die TLD ca. mittig der eingekreisten Bereiche.63
- Abbildung 4.1:** Box-Plots der Planungskriterien verschiedener Organe für jeweils alle vier Bestrahlungstechniken; Die Abbildungen A-C zeigen die D_{mean} der Organe Herz, linke und gesamte Lunge. Abbildung D zeigt die $V_{20} Gy$ der gesamten Lunge und Abbildung E die $D_{1\%}$ der rechten Brust; IQR = interquartile range; * paarweiser t-Test mit $p \leq 0,05$, ** Wilcoxon-Mann-Whitney-Test mit $p \leq 0,05$70
- Abbildung 4.2:** Box-Plots der Planungskriterien verschiedener Organe kohortenübergreifend für Verfahren mit IMRT, 3D-CRT, BB bzw. perkutanen Boost; Die Abbildungen A-C zeigen die D_{mean} der Organe Herz, linke und gesamte Lunge. Abbildung D zeigt die $V_{20} Gy$ der gesamten Lunge und Abbildung E die $D_{1\%}$ der rechten Brust; * paarweiser t-Test mit $p \leq 0,05$, ** Wilcoxon-Mann-Whitney-Test mit $p \leq 0,05$71
- Abbildung 4.3:** Box-Plot Darstellungen aller gemessenen Dosiswerte für das jeweilige Bestrahlungsverfahren nach Abstrahlung einer einzelnen Bestrahlungssitzung; A) für die rechte Lunge, B) für die rechte Brust.79

Abbildung 4.4: Box-Plot Darstellungen aller gemessenen Dosiswerte für das jeweilige Bestrahlungsverfahren, unter Berücksichtigung der jeweiligen Bestrahlungsregime; A) und C) für die rechte Lunge, B) und D) für die rechte Brust; * paarweiser t-Test mit $p \leq 0,05$, ** Wilcoxon-Mann-Whitney-Test mit $p \leq 0,05$	79
Abbildung 4.5: Box-Plots der ERR und NTCP verschiedener organspezifischer Endpunkte für jeweils alle vier Bestrahlungstechniken; A) zeigt die ERR für den Endpunkt großes koronares Ereignis am Herz; B) zeigt die NTCP für den Endpunkt symptomatische Pneumonitis für die linke Lunge; C) zeigt den Endpunkt Strahlenpneumonitis SWOG > 2 und D) den Endpunkt symptomatische Pneumonitis für die gesamte Lunge; * paarweiser t-Test mit $p \leq 0,05$, ** Wilcoxon-Mann-Whitney-Test mit $p \leq 0,05$	82
Abbildung 4.6: Box-Plots der ERR bzw. NTCP verschiedener organspezifischer Endpunkte kohortenübergreifend für Verfahren mit IMRT, 3D-CRT, BB bzw. sequentiellen Boost; A) zeigt die ERR für den Endpunkt großes koronares Ereignis am Herz; B) zeigt die NTCP für den Endpunkt symptomatische Pneumonitis für die linke Lunge; C) zeigt den Endpunkt Strahlenpneumonitis SWOG > 2 und D) den Endpunkt symptomatische Pneumonitis für die gesamte Lunge; * paarweiser t-Test mit $p \leq 0,05$, ** Wilcoxon-Mann-Whitney-Test mit $p \leq 0,05$	83
Abbildung 4.7: Box-Plots der <i>EAR</i> des Sekundärkrebsrisikos als Fälle pro 10.000 PY für die linke Lunge im Hochdosisbereich; A) und C) mit den Berechnungsszenarien <i>EAR</i> 55 + 20 und B) und D) mit den Berechnungsszenarien <i>EAR</i> 55 + 40; * paarweiser t-Test mit $p \leq 0,05$, ** Wilcoxon-Mann-Whitney-Test mit $p \leq 0,05$	88
Abbildung 4.8: Säulendiagramme der <i>EAR</i> des Sekundärkrebsrisikos als Fälle pro 10.000 PY der rechten Lunge und rechten Brust; A) zeigt die rechte Lunge und C) die rechte Brust für das Berechnungsszenario <i>EAR</i> 55 + 20; B) zeigt die rechte Lunge und D) die rechte Brust für das Berechnungsszenario <i>EAR</i> 55 + 40.	89
Abbildung 4.9: Säulendiagramme der <i>EAR</i> des Sekundärkrebsrisiko als Fälle pro 10.000 PY der rechten Lunge und rechten Brust für alle vier Boost- bzw. Ganzbrustbestrahlungstechniken.	90
Abbildung 4.10: Säulendiagramme: a) Darstellung der klinischen Hautbefunde hinsichtlich einer Strahlendermatitis in Grad I°-V° gemäß der CTCAE; b) Zusammenfassung der Befunde der Strahlendermatitis in \leq I°-II° und \geq II° für den Vergleich Brachy Boost vs. perkutaner Boost; c) Zusammenfassung der Befunde Strahlendermatitis in \leq I°-II°, II° und III° für den Vergleich IMRT vs. 3D-CRT.	92

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2-1: Organ- und populationsspezifische Parameter für die Modellierung des Sekundärkrebsrisikos, modifiziert nach Schneider et al. (2011) [108].	24
Tabelle 2-2: Organ- bzw. gewebespezifische Parameter der Werte α' und R , modifiziert nach Schneider et al. (2011) [108].	26
Tabelle 3-1: mittleres Alter je nach Bestrahlungsregime.	47
Tabelle 3-2: Darstellung der einzelnen Bestrahlungsregime.	47
Tabelle 3-3: Planungskriterien für die jeweiligen berücksichtigten Risikoorgane.	48
Tabelle 3-4: Berücksichtige Parameter für die Berechnung der NTCP mittels des LKB-Modells für verschiedene Endpunkte. [115,116]	52
Tabelle 3-5: Verteilung der TLDs im jeweiligen Organ und in der entsprechenden Phantomschicht.	63
Tabelle 3-6: Einteilung der Stärke einer Strahlendermatitis in den Graden I-V gemäß der CTCAE [89].	64
Tabelle 3-7: paarweiser Vergleich der Planungsszenarien.	65
Tabelle 4-1: Übersicht über die Mittelwerte \pm Standardabweichungen und Spannweiten der Planungskriterien für jeweils alle vier Bestrahlungstechniken für den Hochdosisbereich und der berechneten $D1\%$ [Gy] der rechten Brust auf Grundlage der Planungssoftware Pinnacle.	69
Tabelle 4-2: Übersicht über die Mittelwerte \pm Standardabweichungen und Spannweiten der Planungskriterien für alle vier Boost- bzw. Ganzbrustbestrahlungstechniken des Hochdosisbereichs und der berechneten $D1\%$ [Gy] der rechten Brust auf Grundlage der Planungssoftware Pinnacle.	69
Tabelle 4-3: Übersicht über die Einzel-TLD-Messwerte in [Gy] im Niedrigdosisbereich für die rechte Lunge und rechte Brust für den jeweiligen Brustaufsatz bei einer einzelnen Bestrahlungssitzung für das jeweilige Bestrahlungsverfahren.	73
Tabelle 4-4: Mittelwerte \pm Standardabweichungen und Spannweiten der D_{mean} [Gy] aller TLDs des jeweiligen Brustaufsatzes unter Berücksichtigung der jeweiligen Therapieregime für alle vier Bestrahlungstechniken.	77
Tabelle 4-5: Mittelwerte \pm Standardabweichungen und Spannweiten der D_{mean} [Gy] aller TLDs des jeweiligen Brustaufsatzes unter Berücksichtigung der jeweiligen Therapieregime für alle vier Boost- bzw. Ganzbrustbestrahlungstechniken.	78
Tabelle 4-6: Übersicht über die Mittelwerte \pm Standardabweichungen und Spannweiten für die ERR bzw. NTCP verschiedener organspezifischer Endpunkte für alle vier Bestrahlungstechniken in [%].	81
Tabelle 4-7: Übersicht über die Mittelwerte \pm Standardabweichungen und Spannweiten für die ERR bzw. NTCP verschiedener organspezifischer Endpunkte für alle vier Boost- bzw. Ganzbrustbestrahlungstechniken in [%].	81

Tabelle 4-8: Übersicht über die Mittelwerte \pm Standardabweichungen und Spannweiten der errechneten <i>EAR</i> verschiedener Sekundärkrebsrisikoszenarien für alle vier Bestrahlungstechniken als Fälle pro 10.000 PY für die linke Lunge.....	86
Tabelle 4-9: Übersicht über die Mittelwerte \pm Standardabweichungen und Spannweiten der errechneten <i>EAR</i> verschiedener Sekundärkrebsrisikoszenarien für alle vier Boost- bzw. Ganzbrustbestrahlungstechniken als Fälle pro 10.000 PY für die linke Lunge.	86
Tabelle 4-10: Übersicht über die errechneten Mittelwerte der <i>EAR</i> verschiedener Sekundärkrebsrisikoszenarien für alle vier Bestrahlungstechniken als Fälle pro 10.000 PY für die rechte Lunge und rechte Brust auf Grundlage der TLD-Messungen im Niedrigdosisbereich.	87
Tabelle 4-11: Übersicht über die errechneten Mittelwerte der <i>EAR</i> verschiedener Sekundärkrebsrisikoszenarien für alle vier Boost- bzw. Ganzbrustbestrahlungstechniken als Fälle pro 10.000 PY für die rechte Lunge und rechte Brust im Niedrigdosisbereich.	87
Tabelle 4-12: Ärztliche Einordnung der klinischen Hautbefunde hinsichtlich einer Strahlendermatitis in Grad I°-V° gemäß der CTCAE.....	92
 Anhang (A)	
Tabelle A. 1: Modifiziertes Bloom-Richardson-Systems nach Elston und Ellis [35].	132
Tabelle A. 2: TNM Tumorklassifikation des Mammakarzinoms: T-Primärtumor [35].	132
Tabelle A. 3: TNM Tumorklassifikation des Mammakarzinoms: N-Regionäre Lymphknoten [35].	133
Tabelle A. 4: TNM Tumorklassifikation des Mammakarzinoms: M-Fernmetastasen [35]....	134
Tabelle A. 5: Einteilung des Tumorstadiums eines Mammakarzinoms gemäß der UICC (8.Auflage) [13], aus [35].	134
Tabelle A. 6: Tumorgrading und Tumorstadium - Patientinnenkollektiv 3D-CRT + SB.	135
Tabelle A. 7: Tumorgrading und Tumorstadium - Patientinnenkollektiv 3D-CRT + BB.	135
Tabelle A. 8: Tumorgrading und Tumorstadium - Patientinnenkollektiv IMRT + SIB.	136
Tabelle A. 9: Tumorgrading und Tumorstadium - Patientinnenkollektiv IMRT + BB.	136
Tabelle A. 10: p-Werte für den Vergleich der Planungskriterien im Hochdosisbereich aller vier Bestrahlungstechniken, Signifikanzniveau $p \leq 0,05$; in „grün“ wird das signifikant günstigere Verfahren hervorgehoben.	137
Tabelle A. 11: p-Werte für den Vergleich der Mittelwerte der Messpositionen im Niedrigdosisbereich aller vier Bestrahlungstechniken für die rechte Lunge und Brust unter Berücksichtigung des jeweiligen Bestrahlungsregimes, Signifikanzniveau $p \leq 0,05$	139
Tabelle A. 12: p-Werte für den Vergleich der ERR bzw. NTCP verschiedener organspezifischer Endpunkte für alle vier Bestrahlungstechniken, Signifikanzniveau $p \leq 0,05$	140

Tabelle A. 13: p-Werte für den Vergleich der EAR verschiedener Sekundärkrebsrisikoszenarien für jeweils alle vier Bestrahlungstechniken für die linke Lunge, Signifikanzniveau $p \leq 0,05$	142
---	-----

Anhang

Zu 2. Grundlagen:

Kriterien des Gradings für das Mammakarzinom:

Tabelle A. 1: Modifiziertes Bloom-Richardson-Systems nach Elston und Ellis [35].

Merkmale	Kriterien	Scorewerte	
Tubulusausbildung	> 75 %	1	
	10-75 %	2	
	< 10	3	
Kernpolymorphie	Gering	1	
	mittelgradig	2	
	stark	3	
Mitoserate*	0-5/10 HPF	1	
	6-11/10 HPF	2	
	> 12/10 HPF	3	
	Summenscore	3-9	
Summenscore	Malignitätsgrad	G-Gruppe	Definition
3,4,5	Gering	G1	gut differenziert
6,7	mäßig	G2	mäßig differenziert
8,9	hoch	G3	schlecht differenziert

* HPF = high power field; Berücksichtigung der individuellen Gesichtsfeldgröße für die Zuordnung der Scorewerte entsprechend Elston und Ellis [435]. Die hier angegebenen Kriterien gelten für einen Gesichtsfelddurchmesser von 0,45 mm entsprechend einem einfachen Lichtmikroskop mit Sehfeldzahl 18 ohne Großfeldtubus.

TNM: Klinische Klassifikation des Mammakarzinoms gemäß UICC Tumorklassifikation:

Tabelle A. 2: TNM Tumorklassifikation des Mammakarzinoms: T-Primärtumor [35].

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
Tis (DCIS)	Duktales Carcinoma in situ
Tis (LCIS)	Lobuläres Carcinoma in situ
Tis (Paget)	M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor

T1	Tumor maximal 2 cm im größten Durchmesser
T1mi	Mikroinvasion 0,1 cm oder weniger im größten Durchmesser
T1a	größer 0,1 cm bis maximal 0,5 cm im größten Durchmesser
T1b	größer 0,5 cm bis maximal 1 cm im größten Durchmesser
T1c	größer 1 cm bis maximal 2 cm im größten Durchmesser
T2	Tumor größer als 2 cm bis maximal 5 cm im größten Durchmesser
T3	Tumor größer als 5 cm im größten Durchmesser
T4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut, soweit unter T4a–T4d beschrieben
T4a	Ausdehnung auf Brustwand (Rippen, Interkostalmuskulatur, vorderer Serratusmuskel, jedoch nicht die Pektoralismuskulatur)
T4b	Ödem (einschließlich „peau d'orange“) oder Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenknötchen der Haut der gleichen Brust
T4c	Kriterien 4a und 4b
T4d	Entzündliches (inflammatorisches) Karzinom

Tabelle A. 3: TNM Tumorklassifikation des Mammakarzinoms: N-Regionäre Lymphknoten [35].

Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (z. B. vor klinischer Klassifikation bioptisch entfernt)
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II
N2	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert oder in klinisch erkennbaren* ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen
N2a	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert
N2b	Metastase(n) in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen
N3	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten (Level III) mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten des Level I und II oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen des Level I und II oder Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder der Lymphknoten entlang der A. mammaria interna
N3a	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten
N3b	Metastase(n) in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen
N3c	Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten

Tabelle A. 4: TNM Tumorklassifikation des Mammakarzinoms: M-Fernmetastasen [35].

M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle A. 5: Einteilung des Tumorstadiums eines Mammakarzinoms gemäß der UICC (8.Auflage) [13], aus [35].

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1 *	N0	M0
Stadium IB	T0, T1 *	N1 mi	M0
Stadium IIA	T0, T1 *	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T0, T1 *, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stadium IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Stadium IIIC	Alle T	N3	M0
Stadium IV	Alle T	Alle N	M1

* (schließt T1 mi ein)

Zu 3. Material und Methodik

Tabelle A. 6: Tumorgrading und Tumorstadium - Patientinnenkollektiv 3D-CRT + SB.

Patientennummer	Grading	Tumorstadium
1	G2	pT1c pN0 (0/1sn) cM0 L0 V0 R0
2	G2	pT2 pN0 (0/7 sn) cM0
3	G3	cT2 ypT0 pN0 (0/13) cM0
4	G2	pT1c pN1 mi (sn) (1/3) cM0 R0
5	G3	pT2 pN0 (0/3, 0/2 sn) cM0, L1, V0, R0
6	G2	pT1c (m) pN0 (0/1 sn) cM0 L1 V0 R0
7	G3	pT2 (Durchmesser 2,2 cm) pN0 (SN: 0/5) L0 V0 R0
8	G1	pT1b pN0 (0/2sn) cM0 L0 V0 R0
9	G2	pT1b (mf) pN0 (0/2 SN) cM0 R0 L0 V0
10	G3	cT2 (4.6x1.6x3.8 cm) pN0 (0/4sn) G3 (Stanze); ypT0 ypN0 (0/4sn) R0

Tabelle A. 7: Tumorgrading und Tumorstadium - Patientinnenkollektiv 3D-CRT + BB.

Patientennummer	Grading	Tumorstadium
1	G2	pT1c pN0 (0/1 SN) cM0 R0 L0 V0
2	G2	pT1c pN0 (0/2; sn),cM0, R0
3	G3	ypT2 (bf) ypN1a (2/10) cM0 R0
4	G2	pT1b pN0 (0/3) cM0 R0
5	G2	cT2 pN(0/4 sn) cM0 G2
6	G3	pT1c (1,9 cm) pN0 (0/4) cM0, L0 V0, R0
7	G2	pT1c (14mm) pN0 (0/5 SN) L0 V0 R0 cM0
8	G2	pT1c (1,1cm) pN0 (0/1, sn; 0/2 non-sn) L0 V0

Tabelle A. 8: Tumorgrading und Tumorstadium - Patientinnenkollektiv IMRT + SIB.

Patientennummer	Grading	Tumorstadium
1	G2	pT1c, pN1(Mikrometastase; 1/1; sn+), L1, V0, Pn0, R0
2	G1	pT1c pN0 (0/3 sn) L0 V0 Pn0 R0
3	G2	pT2 pN0 (0/1 sn) cM0 L0 V0, R0
4	G1	pT1b/pTis (DCIS), pNX, L0, V0, Pn0, R0
5	G2	pT1b, pN0 (0/2; sn-), L0, V0, Pn0, R0
6	G3	cT1c pN0 (0/1; sn-) cM0; ypT0 pN0 (0/1) cM0 R0
7	G2	pT1c, pN0(0/1, sn-), cM0, L1, V0, Pn0, R0
8	G2	cT2 cN0; fragl. M1 (pul); ypT0, ypN0 (0/4)
9	G2	pT1b pN0 (0/1 sn) L0 V0 cM0 R0
10	G2	pT2, pN0 (0/1; sn-), L0, V0, Pn0, R0

Tabelle A. 9: Tumorgrading und Tumorstadium - Patientinnenkollektiv IMRT + BB.

Patientennummer	Grading	Tumorstadium
1	G2	pT1c pN0 (0/4sn) L0 V0 R0
2	G2	pT1c pN1a (1/21) L1 V0 R0
3	G2	pT1c pN0 (0/3 SN) L0 V0 Pn0 R0
4	G3	cT1c pN0 (0/2 sn) cM0 cTis (M. Paget der Mamille) ypT0
5	G2	pT1c pN0 (0/4 sn) L0 V0 R0 cM0
6	G3	cT2 pN0 (0/3 sn) yL0 yV0 yPn0 yR0
7	G2	pT2, pN1a (1/1; sn+), L1, V0, Pn0, R0
8	G3	cT1c N1a (2/2 sn) cM0; ypTis N0 (0/8) L1 V0 R0
9	G2	pT1c pN0 (0/6; 5sn i-) L0 V0 Pn0 cM0 R0
10	G2	pT1c pN0 (0/1 SN) L0, V0, Pn0, R0, cM0

Zu 4. Ergebnisse

p-Werte der dosimetrischen Analyse:

Tabelle A. 10: p-Werte für den Vergleich der Planungskriterien im Hochdosisbereich aller vier Bestrahlungstechniken, Signifikanzniveau $p \leq 0,05$; in „grün“ wird das signifikant günstigere Verfahren hervorgehoben.

Organ	Planungs-kriterium	Vergleich	Testverfahren p-Wert	
			t-test gleiche Varianz	Wilcoxon- Mann- Whitney- Test
Herz	D_{mean}	IMRT+BB vs. IMRT+SIB		n.s.
		IMRT+BB vs. 3D-CRT+BB		n.s.
		IMRT+BB vs. 3D-CRT+SB		n.s.
		IMRT+SIB vs. 3D-CRT+BB	n.s.	
		IMRT+SIB vs. 3D-CRT+SB	n.s.	
		3D-CRT + SB vs. 3D-CRT+BB	n.s.	
		Brachy Boost vs. perkutaner Boost	n.s.	
		IMRT vs. 3D-CRT		n.s.
Linke Lunge	D_{mean}	IMRT+BB vs. IMRT+SIB	n.s.	
		IMRT+BB vs. 3D-CRT+BB	0,033	
		IMRT+BB vs. 3D-CRT+SB	n.s.	
		IMRT+SIB vs. 3D-CRT+BB	0,001	
		IMRT+SIB vs. 3D-CRT+SB	0,033	
		3D-CRT + SB vs. 3D-CRT+BB	n.s.	
		Brachy Boost vs. perkutaner Boost		n.s.
		IMRT vs. 3D-CRT	0,003	

Gesamte Lunge	D_{mean}	IMRT+BB vs. IMRT+SIB IMRT+BB vs. 3D-CRT+BB IMRT+BB vs. 3D-CRT+SB IMRT+SIB vs. 3D-CRT+BB IMRT+SIB vs. 3D-CRT+SB 3D-CRT + SB vs. 3D-CRT+BB Brachy Boost vs. perkutaner Boost IMRT vs. 3D-CRT	 0,001 0,005 n.s. n.s. 0,001	n.s. 0,023 0,038 0,001
	$V_{20 Gy}$	IMRT+BB vs. IMRT+SIB IMRT+BB vs. 3D-CRT+BB IMRT+BB vs. 3D-CRT+SB IMRT+SIB vs. 3D-CRT+BB IMRT+SIB vs. 3D-CRT+SB 3D-CRT + SB vs. 3D-CRT+BB Brachy Boost vs. perkutaner Boost IMRT vs. 3D-CRT	n.s. n.s. n.s. 0,005 0,021 n.s. n.s. 0,004	
Rechte Brust	$D_{1\%}$	IMRT+BB vs. IMRT+SIB IMRT+BB vs. 3D-CRT+BB IMRT+BB vs. 3D-CRT+SB IMRT+SIB vs. 3D-CRT+BB IMRT+SIB vs. 3D-CRT+SB 3D-CRT + SB vs. 3D-CRT+BB Brachy Boost vs. perkutaner Boost IMRT vs. 3D-CRT	 n.s. 	n.s. 0,019 0,014 n.s. n.s. n.s. 0,006

Tabelle A. 11: p-Werte für den Vergleich der Mittelwerte der Messpositionen im Niedrigdosisbereich aller vier Bestrahlungstechniken für die rechte Lunge und Brust unter Berücksichtigung des jeweiligen Bestrahlungsregimes, Signifikanzniveau $p \leq 0,05$.

Organ	Planungskriterium	Vergleich	Testverfahren p-Wert	
			t-test gleiche Varianz	Wilcoxon- Mann- Whitney- Test
Rechte Lunge	D_{mean}	IMRT+BB vs. IMRT+SIB	0,002	n.s.
		IMRT+BB vs. 3D-CRT+BB		
		IMRT+BB vs. 3D-CRT+SB		n.s.
		IMRT+SIB vs. 3D-CRT+BB		0,014
		IMRT+SIB vs. 3D-CRT+SB		n.s.
		3D-CRT + SB vs. 3D-CRT+BB		0,026
		Brachy Boost vs. perkutaner Boost		n.s.
		IMRT vs. 3D-CRT	0,012	
Rechte Brust	D_{mean}	IMRT+BB vs. IMRT+SIB	n.s.	
		IMRT+BB vs. 3D-CRT+BB	n.s.	
		IMRT+BB vs. 3D-CRT+SB	n.s.	
		IMRT+SIB vs. 3D-CRT+BB	n.s.	
		IMRT+SIB vs. 3D-CRT+SB	n.s.	
		3D-CRT + SB vs. 3D-CRT+BB	n.s.	
		Brachy Boost vs. perkutaner Boost	n.s.	
		IMRT vs. 3D-CRT	n.s.	

p-Werte Nebenwirkungsrisiko-Analyse:

Tabelle A. 12: p-Werte für den Vergleich der ERR bzw. NTCP verschiedener organspezifischer Endpunkte für alle vier Bestrahlungstechniken, Signifikanzniveau $p \leq 0,05$.

Organ	Endpunkt	Vergleich	Testverfahren p-Wert	
			t-test gleiche Varianz	Wilcoxon- Mann- Whitney- Test
Herz	Großes koronares Ereignis (ERR)	IMRT+BB vs. IMRT+SIB		n.s.
		IMRT+BB vs. 3D-CRT+BB		n.s.
		IMRT+BB vs. 3D-CRT+SB		n.s.
		IMRT+SIB vs. 3D-CRT+BB	n.s.	
		IMRT+SIB vs. 3D-CRT+SB	n.s.	
		3D-CRT + SB vs. 3D- CRT+BB	n.s.	
		Brachy Boost vs. perkutaner Boost	n.s.	
		IMRT vs. 3D-CRT	n.s.	
Linke Lunge	Symptomatische Pneumonitis (NTCP)	IMRT+BB vs. IMRT+SIB		n.s.
		IMRT+BB vs. 3D-CRT+BB		n.s.
		IMRT+BB vs. 3D-CRT+SB		n.s.
		IMRT+SIB vs. 3D-CRT+BB	0,004	
		IMRT+SIB vs. 3D-CRT+SB		0,017
		3D-CRT + SB vs. 3D- CRT+BB	n.s.	
		Brachy Boost vs. perkutaner Boost		n.s.
		IMRT vs. 3D-CRT		0,004
Gesamte Lunge	SWOG Grad > 2 RP (NTCP)	IMRT+BB vs. IMRT+SIB		n.s.
		IMRT+BB vs. 3D-CRT+BB		0,037
		IMRT+BB vs. 3D-CRT+SB		0,038
		IMRT+SIB vs. 3D-CRT+BB		0,003
		IMRT+SIB vs. 3D-CRT+SB		0,005
		3D-CRT + SB vs. 3D- CRT+BB	n.s.	
		Brachy Boost vs. perkutaner Boost		n.s.
		IMRT vs. 3D-CRT		0,003

		IMRT+BB vs. IMRT+SIB		n.s.
		IMRT+BB vs. 3D-CRT+BB		0,037
		IMRT+BB vs. 3D-CRT+SB		0,031
		IMRT+SIB vs. 3D-CRT+BB		0,003
		IMRT+SIB vs. 3D-CRT+SB		0,005
		3D-CRT + SB vs. 3D-CRT+BB	n.s.	
		Brachy Boost vs. perkutaner Boost		n.s.
		IMRT vs. 3D-CRT		0,003
	symptomatische Pneumonitis (NTCP)			

p-Werte Sekundärkrebsrisiko-Analyse:

Tabelle A. 13: p-Werte für den Vergleich der EAR verschiedener Sekundärkrebsrisikoszenarien für jeweils alle vier Bestrahlungstechniken für die linke Lunge, Signifikanzniveau $p \leq 0,05$.

Organ	Sekundärkrebsrisikoszenario	Vergleich	Testverfahren p-Wert	
			t-test gleiche Varianz	Wilcoxon-Mann-Whitney-Test
Linke Lunge	EAR_{55+20}	IMRT+BB vs. IMRT+SIB IMRT+BB vs. 3D-CRT+BB IMRT+BB vs. 3D-CRT+SB IMRT+SIB vs. 3D-CRT+BB IMRT+SIB vs. 3D-CRT+SB 3D-CRT + SB vs. 3D-CRT+BB Brachy Boost vs. perkutaner Boost IMRT vs. 3D-CRT	0,005 0,003 n.s.	n.s. 0,030 0,038 n.s. 0,024
	EAR_{55+40}	IMRT+BB vs. IMRT+SIB IMRT+BB vs. 3D-CRT+BB IMRT+BB vs. 3D-CRT+SB IMRT+SIB vs. 3D-CRT+BB IMRT+SIB vs. 3D-CRT+SB 3D-CRT + SB vs. 3D-CRT+BB Brachy Boost vs. perkutaner Boost IMRT vs. 3D-CRT	0,005 0,003 n.s.	n.s. 0,030 0,038 n.s. 0,024

Publikationen

Beiträge in wissenschaftlichen Zeitschriften

Vogel M, **Gade J**, Timm B, et al. Comparison of Breast Cancer Radiotherapy Techniques Regarding Secondary Cancer Risk and Normal Tissue Complication Probability – Modelling and Measurements Using a 3D-Printed Phantom. *Front Oncol.* 2022;12. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2022.892923>

Konferenzbeiträge

Vogel M, **Gade J**, Timm B, Schürmann M, Auerbach H, Nüsken F, Rübe C, Melchior P & Dzierma Y. Strahlentherapietechniken bei linksseitigem Mammakarzinom – Nebenwirkungsrisiken und Sekundärkrebsrisiko, Posterpräsentation auf der 28.DEGRO-Jahrestagung, Stuttgart 2022

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich all jenen meine Dankbarkeit ausdrücken, die mich bei der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt haben. Ich danke:

- ❖ Herrn Prof. Dr. Christian Rübe (a.D.), ehemaliger Leiter der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums Homburg/Saar, und Herrn Prof. Dr. Hecht, Leiter der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums Homburg/Saar, die mir die Möglichkeit gaben eine Dissertation an diesem Institut zu verfassen
- ❖ Im besonderen Maße meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Dr. Yvonne Dzierma für die herausragende und engagierte Betreuung, die hervorragende Zusammenarbeit, die Nachsicht bei so mancher für mich thematischen Komplexität und die immer vorhandene Bereitschaft sich meiner Fragen anzunehmen, auch wenn die Tage meist ohnehin schon viel zu gefüllt waren
- ❖ Meinem Betreuer Dr. Marc Vogel, ohne den eine Einarbeitung in die Software, die Verfügbarkeit und Aufarbeitung der Basis- und Rohdaten, der 3D-Druck und die Bewältigung all der vielen aufgetretenen Probleme und Fehlermeldungen, die Software-Programme so verursachen können, nicht möglich gewesen wäre
- ❖ Herrn Dr. Hendrik Auerbach und Frau Michaela Schürmann, die immer ein offenes Ohr für Fragen hatten und mir in Phasen der Dissertation eine Hilfsbereitschaft und Unterstützung entgegenbrachten, die mir die Bewältigung der erforderlichen Aufgaben in dieser Zeit überhaupt ermöglichte
- ❖ Herrn Dr. Sven Knobe, für seine Zeit, Ruhe und Hilfsbereitschaft bei der Aufarbeitung der Daten rund um den Anteil Brachytherapie
- ❖ Herrn Dr. Frank Nüsken, Leiter der Medizinischen Physik der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums Homburg/Saar, der trotz der Fülle seiner täglich zu bewältigen Aufgaben immer eine offene Bürotür hatte und dessen Ratschläge ich immer dankbar annehmen konnte
- ❖ Herrn Dr. Patrick Melchior für die Bereitstellung der Liste der brachytherapeutischen Interventionen und die medizinischen Ratschläge und Anregungen
- ❖ Herrn Bernd Timm, der mit seinem privaten 3D-Drucker und dem Druck der Brustaufsätze in seiner Freizeit, teile der Dissertation überhaupt ermöglichte
- ❖ Frau Prof. Dr. Claudia Rübe, Leiterin Molekulare Strahlenbiologie der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums Homburg/Saar, für die Bereitstellung des anthropomorphen Alderson Phantoms

- ❖ Meinem Bruder Herrn Florian Gade sowie meinen engsten Freunden Dr. Lorenz Kemper und Julian Salomon, für ihre Hilfe bei der Schrift und Form wissenschaftlichen Schreibens – besonderer Dank an Dich, Julian!
- ❖ Meinen Eltern, die mir das Studium auch nach Jahren des Wartens ermöglichten, mich immer bedingungslos unterstützen und für mich immer ein Ort der Geborgenheit, Zuneigung und Liebe sind
- ❖ Und meiner Partnerin Maren Sommer, die mich immer wieder emotional und seelisch über die Hürden und durch die Tiefen des Studiums und der Dissertation getragen hat, mich immer unterstützt, ohne die das alles so nicht möglich gewesen wäre und mir dabei hilft, mich öfter und immer wieder auf die eigentlich wichtigen Dinge im Leben zu besinnen. Ich liebe Dich!

Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht

