
Aus der
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität
München
Vorstand: Prof. Dr. med. C. Belka

**Reduktion kardialer und koronararterieller Dosisbelastung
durch Bestrahlung von Patientinnen mit linksseitigem Brustkrebs in tiefer Inspiration**
—
von der Planung zur Realität

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Stephan Schönecker
aus Biberach an der Riß
2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Claus Belka

Mitberichterstatter: Prof. Dr. T. Pfluger
Prof. Dr. A. Lienemann

Mitbetreuung durch die promovierten
Mitarbeiter: Frau PD Dr. med. Stefanie Corradini
Frau Dr. med. Heike Scheithauer
Herr PD Dr. rer. nat. Matthias Söhn

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 19.11.2020

Für meine Familie

Eidesstattliche Versicherung

Schönecker, Stephan

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Reduktion kardialer und koronararterieller Dosisbelastung

durch Bestrahlung von Patientinnen mit linksseitigem Brustkrebs in tiefer Inspiration

–

von der Planung zur Realität

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Unterschleißheim, 01.01.2020

Ort, Datum

Stephan Schönecker

Unterschrift Doktorand

Inhalt

1	Einleitung und Hintergrund	1
1.1	Brustkrebs allgemein	1
1.2	Strahlentherapie bei Brustkrebs	2
1.2.1	Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation	2
1.2.2	Strahlentherapie nach Mastektomie	3
1.2.3	Behandlungstechnik und Dosiskonzepte	3
1.2.4	Nebenwirkungen der Strahlentherapie	4
1.2.5	Kardiale Spättoxizität	5
1.3	Zielsetzung	7
2	Material und Methoden	9
2.1	Pseudomamma Planungsstudie	9
2.1.1	Studienbeschreibung	9
2.1.2	Bestrahlungssoftware	9
2.1.3	Zielvolumendefinition und Konturierung	10
2.1.4	Risikoorgankonturierung	10
2.1.5	Erstellen eines Bestrahlungsplans	11
2.1.6	Dosisspezifikationen und Algorithmus	14
2.1.7	Dosis-Volumen-Histogramme	15
2.1.8	Normalgewebe Nebenwirkungswahrscheinlichkeit	15
2.1.9	Einfluss der Inspirationstiefe auf die Herzdosisbelastung	16
2.2	Atmungsstudie	18
2.2.1	Studienbeschreibung	18
2.2.2	Auswertung	18
2.2.3	Durchführung	18
2.3	Studie zur Bestrahlung in tiefer Inspiration – DIBH-Studie	20
2.3.1	Studienbeschreibung/Protokoll	20
2.3.2	Software, Konturierung und Planung	24
2.3.3	Strahlenbelastung	24
2.3.4	Dosis-Volumen-Histogramme	24
2.3.5	Präzision der Bestrahlung	25
3	Ergebnisse	26
3.1	Pseudomamma Planungsstudie	26
3.1.1	Mittlere Dosis auf kardiale Strukturen	26
3.1.2	Hochdosis auf kardiale Strukturen	27
3.1.3	Dosis der Lunge im Planungsvergleich	27
3.1.4	Anatomie und Dosimetrie	28
3.1.5	Nebenwirkungswahrscheinlichkeit	30
3.2	Atmungsstudie	31
3.3	DIBH-Studie	33

3.3.1	Schulung und Behandlung mit dem Catalyst™/ Sentinel™-System	33
3.3.2	Mittlere Dosis kardialer Strukturen	34
3.3.3	Maximale Dosis kardialer Strukturen	34
3.3.4	Lungendosis im Planungsvergleich	35
3.3.5	Präzision der Strahlentherapie in DIBH	36
3.3.6	Vergleich zweier Berechnungsalgorithmen	36
4	Diskussion	38
4.1	Dosimetrie und Risikomodelle	38
4.2	Einfluss der Anatomie	40
4.2.1	Adipositas	40
4.2.2	Pectus Excavatum	40
4.2.3	Art der Inspiration	41
4.2.4	Korrelationsanalysen	42
4.3	Einfluss der Dosisalgorithmen	42
5	Zusammenfassung	44
6	Summary	45
7	Literaturverzeichnis	46
8	Abbildungsverzeichnis	51
9	Abkürzungsverzeichnis	52
10	Tabellenverzeichnis	53
11	Danksagung	54
12	Anhang	56
12.1	Atmungsstudie	56
12.1.1	Patientenaufklärungsbogen	56
12.1.2	Datenerfassung	57
12.2	DIBH-Studie	58
12.2.1	Bewertung des DEGRO-Expertengremiums	58
12.2.2	Patientenaufklärungsbogen	59
12.2.3	Checkliste Atmungstraining	61
12.2.4	Checkliste Planungsbesprechung	62
12.2.5	Atmungstraining Patientenmappe	63

1 Einleitung und Hintergrund

1.1 Brustkrebs allgemein

Brustkrebs ist heutzutage die weltweit häufigste diagnostizierte Krebsart bei Frauen. 25% aller Krebspatientinnen sind davon betroffen und 15% aller krebsbedingten Todesfälle sind auf ein Mammakarzinom zurückzuführen [3].

Bei 72.000 Neuerkrankungen pro Jahr ist Brustkrebs mit 32% aller Krebsdiagnosen auch in Deutschland die häufigste Tumorentität bei Frauen. Die Lebenszeitwahrscheinlichkeit liegt in Deutschland für Frauen bei 13,3%. Damit erkrankt jede 8. Frau in ihrem Leben irgendwann an Brustkrebs [4].

Die Krankengeschichte beginnt in aller Regel mit der stanzbiptischen Sicherung nach selbsterhobenem Tastbefund oder auffälligem Screening (Mammographie, Sonographie, MRT). In vielen Fällen kann die Krankheit bereits in einem frühen Stadium diagnostiziert werden [5-7]. Hierbei ist häufig eine weniger aggressive Therapie notwendig, verbunden mit einer, in der Regel, besseren Heilungschance [8]. Bei fortgeschrittenen Stadien (größere Tumore, befallene regionären Lymphknoten, Metastasen) können auch symptomatische befallene Lymphknoten oder sogar erst Fernmetastasen zur Diagnosestellung führen.

Bei der Klassifizierung des Tumors ist die lokale Ausdehnung mit Lymphknotenbefall und Fernmetastasen wichtig (entspricht der TNM-Einteilung). Hiermit lässt sich die Erkrankung in Krankheitsstadien einteilen, die Einfluss auf die Therapiestrategie haben sowie Aussagen über die Prognose erlauben. Je nach Stadium werden unterschiedliche klinische und gerätegestützte Untersuchungen (z.B. Knochenzintigraphie zur Detektion potentieller ossärer Absiedelungen) zum Staging durchgeführt.

Bei der histologischen Auswertung ist neben dem histologischen Subtyp auch die Exprimierung von Hormonrezeptoren sowie des humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (Her2/neu) wichtig. Auch das Grading (1-3) des Tumors spielt eine wichtige Rolle für weitere Therapieentscheidungen. Histologische Subtypen (vgl. WHO-Klassifikation [9]) gibt es viele bei Brustkrebs. Der häufigste Typ entspricht dem ehemaligen duktalem Karzinom, das mittlerweile unter NST (kein spezieller Typ) klassifiziert wird.

Nach Abschluss des Stagings und der histologischen Aufarbeitung sollte in der Regel nach Möglichkeit der Brusttumor, unter Einhaltung eines Sicherheitssaumes und unter Erhalt der gesunden Restbrust, entfernt werden. Insbesondere bei der Therapie des lokoregionär begrenzten Mammakarzinoms ist es eminent wichtig, jeglichen nachgewiesenen Tumor im Gesunden zu entfernen [10, 11]. Sollte eine

brusterhaltende Operation nicht möglich sein, wird in der Regel eine Mastektomie durchgeführt.

Sowohl bei inoperablen Tumoren, als auch beim inflammatorischen Mammakarzinom ist eine neo-adjuvanten Behandlung mittels Chemotherapie indiziert [12]. Indikationen zu einer systemischen Therapie gibt es unter anderem bei Her2/neu positiven Tumoren in Kombination mit einer Antikörpertherapie (Trastuzumab & Pertuzumab), bei hormonrezeptornegativen Tumoren oder hohem Grading (G3) sowie bei nodal positiven Tumoren und sehr jungen Erkrankungsalter (<35 Jahre) [7]. Eingesetzt werden vor allem Chemotherapie-Kombinationen aus einem Taxan und einem Antrazyklin für einen Zeitraum von 18 bis 24 Wochen [13, 14].

Neben der Operation und systemischen Therapie spielt die Strahlentherapie häufig eine wichtige Rolle in der multimodalen Behandlung des Mammakarzinoms [15]. Vor allem nach brusterhaltender Therapie (BET) oder nach Mastektomie von T4 Tumoren oder T3 Tumoren mit Risikofaktoren sowie bei nodal-positiver Erkrankung ist eine Bestrahlung indiziert. In diesem Szenario erzielt die Bestrahlung eine verbesserte lokale Kontrolle sowie eine relevante brustkrebsspezifische Mortalitätsreduktion [16-18]. Ebenso sollte ein duktales carcinoma in situ (DCIS) grundsätzlich nachbestrahlt werden [19]. Hierbei kann eine verbesserte lokale Kontrolle erreicht werden. Wichtig ist jedoch immer, dass ein Karzinom komplett im Gesunden reseziert (R0) wird, das heißt ohne Hinweis auf randbildende bösartige Zellen in der histologischen Untersuchung. Selten kann auf die Nachbestrahlung auch verzichtet werden, zum Beispiel bei kleinen Tumoren nach Mastektomie ohne Lymphknotenbefall, oder bei günstigem Risikoprofil und begrenzter Lebenserwartung (z.B. T1; N0; Luminal-A like, d.h. Hormonrezeptor positiv, Her/2-neu negativ und adjuvanter endokrine Therapie) [20].

Häufig folgt bei hormonrezeptor-positiven Tumoren im Anschluss an die lokalen Therapien (OP & Strahlentherapie) und nach Chemotherapie, eine adjuvante endokrine Therapie mit dem selektiven Östrogenrezeptormodulator Tamoxifen (vor der Menopause) oder Aromatasehemmern (nach der Menopause) für mindestens fünf Jahre.

1.2 Strahlentherapie bei Brustkrebs

1.2.1 Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation

Die brusterhaltende Operation in Kombination mit einer Strahlentherapie ist bei 80% der primär operablen Brustkrebspatientinnen eine gleichwertige Alternative zur modifiziert radikalen Mastektomie [21, 22]. Im epidemiologischen Einzugsgebiet des Tumorregisters München liegt die Rate brusterhaltender Operationen über alle Tumorstadien und Altersgruppen bei 76% [23]. Voraussetzung zur BET mit adjuvanter Strahlentherapie stellt die Durchführbarkeit der adjuvanten Bestrahlung dar [24].

Bei Patientinnen die eine BET erhalten ist in der Regel eine anschließende perkutane homogene Bestrahlung der Brust obligat [25]. Die deutsche S3-Leitlinie Mammakarzinom gründet sich auf Studien, die belegen, dass die postoperative Bestrahlung das Risiko eines Lokalrezidives verringert [22] und dadurch das Überleben signifikant verlängert wird [26-28]. Durch die adjuvante Strahlentherapie wird die jährliche Lokalrezidivrate in etwa halbiert und die jährliche Mortalität um ca. ein Sechstel gesenkt. Anders ausgedrückt, wird im Durchschnitt pro vier verhinderter Lokalrezidive nach 10 Jahren, ein Tod nach 15 Jahren verhindert [29].

Eine Dosisaufsättigung (Boost) des Tumorbettes kann die lokale Rezidivrate noch weiter senken [30]. Die relative Reduktion der Lokalrezidivrate ist altersunabhängig, dennoch haben junge Patientinnen einen größeren absoluten Nutzen [26, 31]. Ein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben konnte nicht gezeigt werden [30]. Hieraus erfolgt die Empfehlung zur Durchführung eines Boosts bei Patientinnen bis 50 Jahre. Bei älteren Patientinnen sollte ein Boost nur bei erhöhtem Lokalrezidivrisiko (G3, HER2-positiv, tripelnegativ, >T1 [7] durchgeführt und individuell mit der Patientin besprochen werden.

1.2.2 Strahlentherapie nach Mastektomie

Obwohl bei der Mehrzahl der Fälle die BET die Therapie der Wahl ist, erhalten 20% der Patientinnen eine modifizierte radikale Mastektomie oder eine vergleichbare Mastektomie (z.B. „Skin-Sparing“). Liegt ein Tumor im T3 oder T4 Stadium, eine R1- oder R2-Resektion ohne Möglichkeit zur Nachresektion, oder Lymphknotenmetastasen vor, so ist die Indikation zur adjuvanten Bestrahlung nach Mastektomie sicher gegeben [32-34].

1.2.3 Behandlungstechnik und Dosiskonzepte

Während der Bestrahlung liegt die Patientin in Rückenlage auf einer entsprechenden Lagerungshilfe mit angewinkelten Armen über dem Kopf. Die Bestrahlung erfolgt in der Regel über opponierende tangentielle koplanare Felder mit Photonenstrahlung (häufig 6MV oder 15MV). Die Berechnung und Optimierung der Dosisverteilung erfolgt durch 3D-Planung auf Grundlage eines Planungs-CTs (CT – Computertomographie) und einer Planungssoftware durch einen Medizinphysiker. Das Planungs-CT, sowie die Bestrahlungen erfolgen meist ohne Atemkontrolle oder Aufzeichnung, d.h. in freier Atmung.

Das Zielvolumen der perkutanen Nachbestrahlung schließt in der Regel die gesamte verbliebene Brust und die angrenzende Thoraxwand mit ein. Dabei umfasst das klinische Zielvolumen (CTV) das gesamte Brustgewebe und das Planungszielvolumen (PTV) einen zusätzlichen Sicherheitssaum von 1 - 1,5 cm.

Die Dosis beträgt 50 Gy in konventioneller Fraktionierung (1,8 - 2,0 Gy je 5 Bestrahlungen pro Woche) [35]. Nach neuer Datenlage zeigt die hypofraktionierte und akzelerierte Bestrahlung (40,05 Gy in 2,67 Gy Einzeldosis) gewisse Vorteile bezüglich der akuten Nebenwirkungen [36] bei vergleichbarer Wirksamkeit zur konventionellen Bestrahlung [37, 38]. In der aktuellen S3-Leitlinie (Stand 2018) ist die hypofraktionierte Bestrahlung deshalb zum Standard für alle Bestrahlungen ohne Lymphabflusswegbeteiligung erklärt worden [7].

1.2.4 Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Mit der Strahlentherapie sind allerdings auch Nebenwirkungen verbunden, da es je nach Planungsvolumen nicht immer möglich ist, alle umliegenden Gewebe (Organs at Risk: OAR) optimal zu schonen. Insgesamt unterscheidet man in der Strahlentherapie akute und späte Nebenwirkungen. Hierbei liegt die Grenze in der Regel bei 3 Monaten nach der Bestrahlung. Im Bereich der Brustbestrahlung können ein akutes Erythem der Haut sowie eine leichte Schwellung des Gewebes auftreten, welche nach Abschluss der Strahlentherapie in der Regel wieder verschwinden. In wenigen Fällen können stärkere Hautreaktionen auftreten. Häufige spät auftretende Nebenwirkungen sind neben Hyperpigmentierungen der Haut, eine Fibrose des Brustgewebes sowie der Haut. Selten sind zum Beispiel Entzündungen und Fibrosen der Lunge sowie Erytheme, Teleangiektasien und Ulzerationen der Haut. Kardiale Nebenwirkungen sind insgesamt sehr selten [39].

Die Einteilung der verschiedenen Grade der Nebenwirkungen kann mittels der CTCAE Kriterien (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**) („Common Terminology Criteria for Adverse Events“; National Cancer Institut der USA; <https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>) erfolgen. Weitere Klassifikationen sind zum Beispiel die LENT-SOMA Kriterien (Late Effects on Normal Tissues; Späteffekte am Normalgewebe; SOMA, Subjective Objective Management Analysis; subjektive, objektive, therapiebedingte Kriterien, Analyseverfahren zur Beschreibung von Nebenwirkungen) [40].

Tabelle 1-1 Übersicht einiger relevanter CTCAE-Kriterien nach Brustbestrahlung beim Mammakarzinom

CTCAE nach Mamma-RT	CTCAE - Kriterien	keine	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
	Retraktion/Asymmetrie Brust	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> minimale Asymmetrie, minimale Retraktion	<input type="radio"/> moderate Asymmetrie, moderate Retraktion	<input type="radio"/> >1/3 Brustvolumen asymmetrisch, starke Retraktion		
	Fibrose	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> Erhöhte Gewebisdichte, schwammige Gewebsverdichtung, gute Beweglichkeit der Haut	<input type="radio"/> Mäßige Verhärtung des Gewebes, Haut kann verschoben, aber nicht zusammengedrückt werden	<input type="radio"/> erhöhte Gewebisdichte, Verlust von Gewebeverschieblichkeit	(O)	(O)
	Hyperpigmentierung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> vorhanden				
	Lymphödem Arm	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> nur abends	<input type="radio"/> ganztags, keine Therapie nötig	<input type="radio"/> ganztags, Therapie nötig		
	Schmerzen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> mild	<input type="radio"/> moderat	<input type="radio"/> schwerwiegend		
	Teleangiektasien	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> vorhanden				
	Ulzeration	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <1cm	<input type="radio"/> 1-2cm	<input type="radio"/> >2cm	(O)	(O)

1.2.5 Kardiale Spättoxizität

Die potentiellen Folgen für das Herz können allgemein auf vier Krankheitsbilder eingegrenzt werden: Perikarditis, Perikardfibrose, diffuse Myokardfibrose und Koronare Herzkrankheit [41, 42]. Diese lassen sich auf mikro- und makrovaskuläre Veränderungen am Herzen zurückführen [43]. Die kritischen Dosis-/Volumenbeziehungen für das Herz sind nicht genau definiert [44]. Studien beschreiben eine mittlere Herzdosis von > 20Gy und sogar > 5Gy als zusätzlichen Risikofaktor für Herzerkrankungen und nicht mehr die früher tolerierten maximalen 30Gy [26, 45]. Bei > 30Gy mittlerer Dosisbelastung des Herzens treten strahleninduzierte Herzkrankheiten bereits innerhalb von ein bis zwei Jahren auf. Bei niedrigeren Herzdosen sind die Folgen deutlich weniger prägnant und können sich erst nach bis zu 20 Jahren und später manifestieren [46]. Bekannt ist außerdem, dass insbesondere ein Ast der Koronargefäße, der sogenannte Ramus interventricularis anterior (RIVA, engl.: left anterior descending artery, LAD) bei linksseitiger Bestrahlung deutlich mehr Dosis erhält und daher Patientinnen mit linksseitiger Brustbestrahlung einem höherem Risiko von langfristig auftretenden Gefäßveränderungen ausgesetzt sind [45, 47].

So konnten Darby et al. 2005 nachweisen, dass das relative Risiko (Hazard Ratio) an einer Herzkrankheit zu sterben für Patientinnen mit linksseitigem Brusttumor im Vergleich zu einem rechtsseitigen Tumor, nach Strahlentherapie vor mehr als 15 Jahren (Behandlungszeitraum 1973-1982) bei 1,58 liegt, nach 10 bis 14 Jahren bei 1,42. [48]. Für den Zeitraum von 1983-1992 zeigt sich nach >10 Jahren Follow-

Up eine Hazard Ratio von 1,27. Es zeigt sich hier insgesamt ein Trend zum Rückgang des Risikos.

Die „Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group“ (EBCTCG) beschreibt mit Hilfe von geschätzten retrospektiven Herzdosen, eine Steigerung des relativen Risikos für einen Herztod um 3,1% pro Gy mittlere Herzdosis [46], allerdings bei einem Patientenkollektiv das ab 1985 behandelt wurde. Aus den Daten der EBCTCG wird außerdem erkennbar, dass über die Jahre ein deutlicher Abfall kardial bedingter Todesursachen stattgefunden hat. Als Erklärung führten die Autoren die zunehmend bessere technische Schonung des Herzens während der Bestrahlung an [49]. Somit gilt heute, dass das Risiko an einem durch Strahlentherapie bedingten kardialen Ereignis zu sterben, als sehr niedrig angesehen werden muss. Bezüglich der kardialen Mortalität sind Daten zu aktuellen Bestrahlungsmethoden derzeit nur begrenzt verfügbar. Einige Studien, die hierzu in den letzten Jahren publiziert wurden, konnten lediglich einen Einfluss auf Morbidität und nicht auf kardiale Mortalität bei linksseitig im Vergleich zu rechtsseitig bestrahlten Brustkrebspatientinnen zeigen [50-52].

Eine im Jahr 2011 publizierte Studie von Nilsson et al. [53] zeigt einen direkten Zusammenhang zwischen einer Zunahme klinisch relevanter Stenosen in Hochrisikobereichen, wie der LAD, bei Patientinnen nach linksseitiger Brustbestrahlung im Vergleich zu rechtsseitiger Bestrahlung. Gewonnen werden konnten diese Daten von knapp 200 Patientinnen durch eine Verknüpfung einer schwedischen Brustkrebskohorte (Erstdiagnostiziert 1970-2003) mit einem Angiografie-Register (1990-2004).

Eine weitere wichtige Studie aus dem Jahr 2013 von Darby et al. beschreibt eine lineare Dosis-Wirkungsbeziehung bezüglich eines schweren kardialen Ereignisses (Myokardinfarkt, koronare Revaskularisierung, Tod an koronarer Herzkrankheit) und zeigt eine Erhöhung des relativen Risikos pro Gray mittlerer Herzdosis um 7,4% [54].

Insgesamt werden in den letzten Jahren immer häufiger herzbelastende systemische Chemotherapien (z.B. Anthrazykline, Trastuzumab oder Tyrosin-Kinase-Inhibitoren) verabreicht, welche die Herzfunktion zusätzlich beeinträchtigen können [55]. Somit kommt eine neue Risikosituation mit unklarem Ausmaß auf die Patientinnen zu [56]. Je jünger die Patientinnen und je besser die onkologische Prognose, desto größer das potentielle Manifestationsrisiko von auch kleinen Risiken, da die Folgen von onkologischen Behandlungen (Strahlentherapie & Chemotherapie) sich teilweise erst bis zu 2 oder 3 Dekaden nach der Behandlung manifestieren [26, 57, 58]. Etwa jede vierte betroffene Frau ist zum Zeitpunkt der Diagnosestellung unter 55 Jahre alt und etwa jede Zehnte unter 45 Jahre [4].

Aufgrund der publizierten Daten von Darby et al [54], die eine lineare Korrelation von Herzdosis mit kardialer Mortalität, sowie koronararterielle Revaskularisierung und Herzinfarkt nachwiesen, muss es, dem ALARA-Prinzip (As Low As Reasonable Achievable) folgend, Aufgabe der Strahlentherapie sein

(vgl. auch [StriSchG](#)), die kardiale Dosisbelastung so niedrig wie möglich zu halten. Selbst bei derzeit noch fehlendem sicherem Nachweis einer kardialen Mortalitätsreduktion durch moderne strahlentherapeutische Behandlungen, kann eine Reduktion der kardialen Morbidität einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität haben.

1.3 Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen, in wie weit durch tiefe Inspiration bei der Bestrahlung von linksseitigem Brustkrebs die unerwünschte Herzdosis gesenkt werden kann; außerdem wurde die technische Umsetzung und das Procedere in der klinischen Praxis etabliert.

Zu Beginn des Projektes war aus der Literatur bekannt, dass eine Inspiration, respektive ein Atemanhalten in tiefer Inspiration (Deep Inspiration Breath-Hold: DIBH) die innere Anatomie positiv verändern kann (Abbildung 1-1 und Abbildung 1-2), so dass bei einer tangentialen Bestrahlung der linksseitigen Brust weniger unerwünschte Bestrahlungsdosis das Herz trifft. Zunächst wurde ebendiese Tatsache an einem kleinen Patientenkollektiv bei simulierter Brust- und Thoraxwandbestrahlung mit unterschiedlich tiefer Inspiration überprüft.

Nach Abschluss der Planungsstudie folgte eine kleine Machbarkeitsstudie (Atmungsstudie) mit echten Brustkrebspatientinnen als nächster logischer Schritt auf dem Weg der Umsetzung in die klinische Praxis. Hierbei wurden Patientinnen in einem Simulatorraum mit einem Sensor (Anzai Brustgurt) ausgestattet, der die Atmung aufzeichnete. Anschließend wurde die Bestrahlungssituation mit Ein- und Ausatemphasen nachgestellt und aufgezeichnet.

Der letzte Teil der Arbeit setzte die Bestrahlung in tiefer Inspiration unter Zuhilfenahme eines Oberflächenscanners in die Realität um. In diesem Teil der Arbeit lag der Fokus auf der praktischen Umsetzung und der dosimetrischen Auswertung.

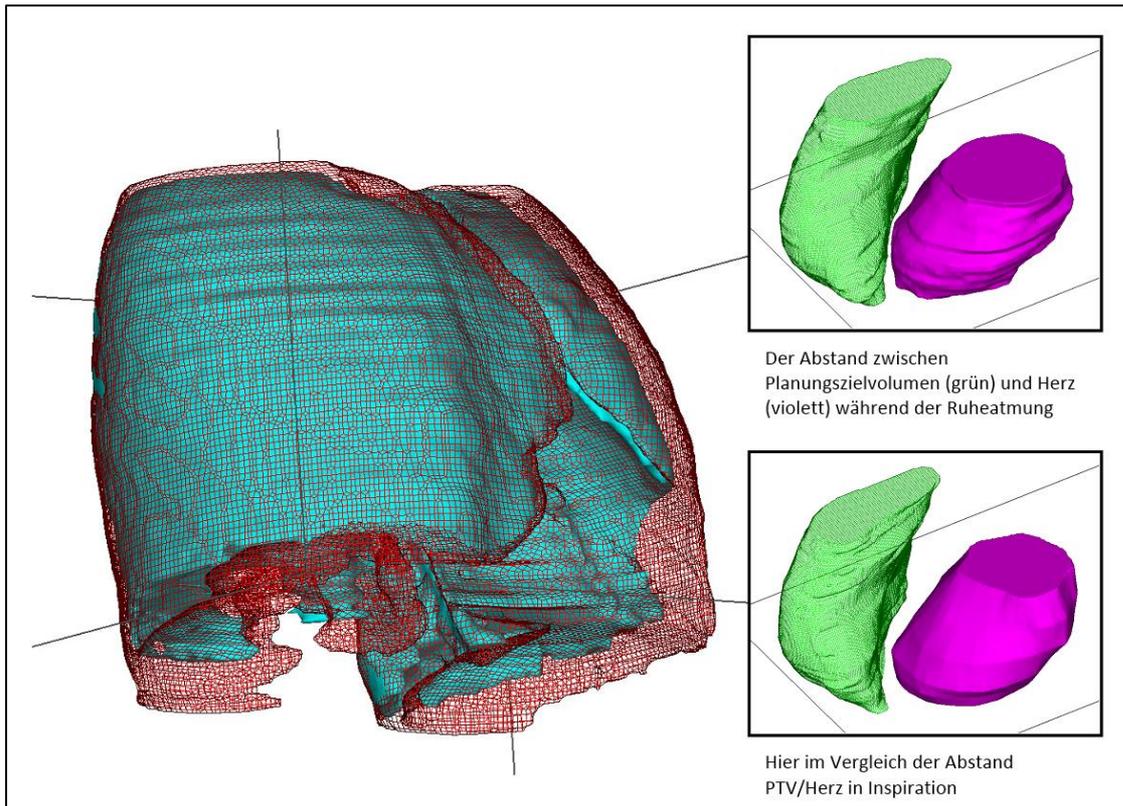


Abbildung 1-1 Anatomische Lungenveränderung bei Inspiration in Ruheatmung (Cyan/solide) und in tief eingeatmeten Zustand (Rot/Netzstruktur).

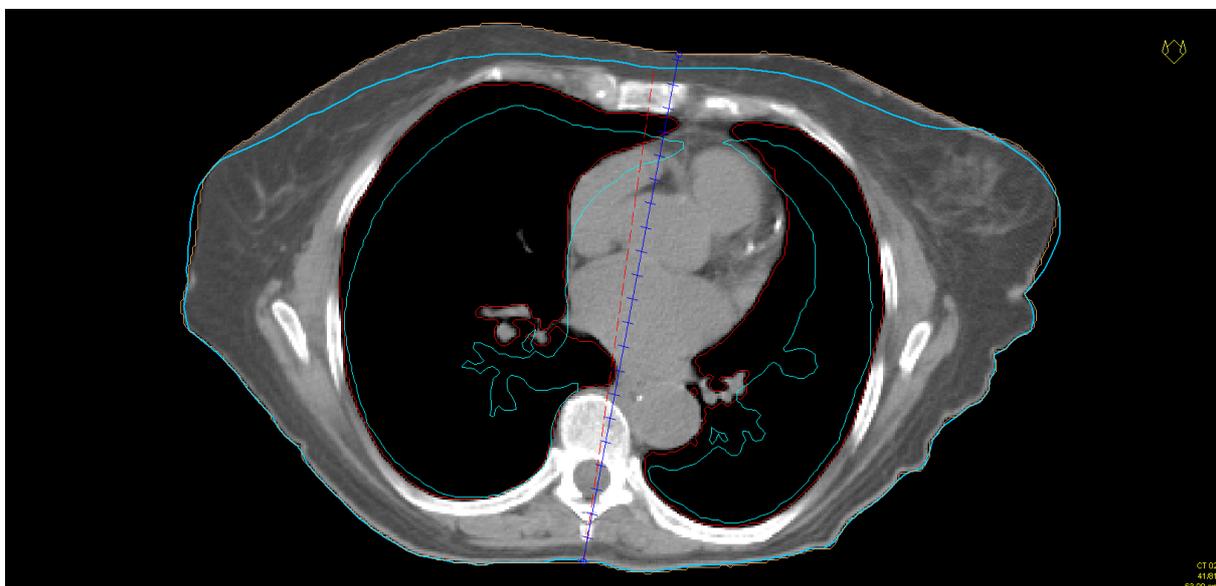


Abbildung 1-2 Darstellung der anatomischen Änderungen in Inspiration im CT (überlagerte Konturen aus CT in freier Atmung)

2 Material und Methoden

2.1 Pseudomamma Planungsstudie

2.1.1 Studienbeschreibung

Unser erstes Ziel war eine Planungsstudie mit dosimetrischem Vergleich von Bestrahlungsplänen in normaler Ruheatmung und in Inspiration. Hierfür wurden CT-Bilddatensätze von denselben Personen in zwei verschiedenen Atemphasen – Freie Ruheatmung (FB – „Free Breathing“) und Inspiration (IBH – „Inspiration Breath-Hold“) - benötigt. Der anatomische Bereich sollte mindestens die Brust/Thoraxwand beinhalten und das Herz sollte abgebildet sein. Da die Durchführung von mehreren CTs in verschiedenen Atemphasen eine zusätzliche Strahlenbelastung für Probanden und Patienten bedeutet, griffen wir auf bereits vorhandene Datensätze von 11 Lungenstereotaxie-Patienten zurück und planten für diese die virtuelle Bestrahlung eines linksseitigen Pseudobrusttumors. Aufgrund einer Vielfalt unterschiedlicher Inspirationstiefen in den Quelldaten, legten wir zusätzlich einen Schwerpunkt auf den Einfluss der unterschiedlich tiefen Inspiration.

2.1.2 Bestrahlungssoftware

Die Konturierung und Bestrahlungsplanung wurde mit der Software Oncentra MasterPlan® (OTP, Version 4.1, Nucletron, seit 2011 ELEKTA) durchgeführt. Oncentra dient der Erstellung von Tele- und Brachytherapieplänen. Die Software besteht aus verschiedenen Modulen, angefangen von der Bildfusion, über Konturierung und Planung, bis zu verschiedenen Auswertungs- und Analysemodulen. Ebenfalls verfügt die Software mit dem „Connectivity Modul“ über eine Import- und Exportfunktion, womit sich Pläne, Bilddateien und Strukturdaten im DICOM-Format (Digital Imaging and Communications in Medicine) verwalten lassen. Ausgangspunkt bei Benutzung der Software ist die Benutzeroberfläche „Portal“, welche der Verwaltung von Aktivitäten (Modulen) und virtuellen Patientenakten mit beinhaltenden Fällen dient. Zunächst wird ein Fall für den gewünschten Patienten angelegt, anschließend werden die DICOM-Datensätze bzw. die gewünschten CT Scans importiert. Zum direkten Vergleich von CTs kann eine Fusion automatisch oder manuell erstellt werden. Ein Wechsel ins Modul Target Definition ermöglicht die folgende Konturierung.

2.1.3 Zielvolumendefinition und Konturierung

Nach dem standardisierten Zielvolumenkonzept in der Strahlentherapie kann prinzipiell, soweit vorhanden, der makroskopische Tumor, Gross Tumor Volume (GTV), ein Clinical Target Volume (CTV), das den Tumor/das Zielgebiet sowie eine mögliche mikroskopische Tumoraussaat umschließt, und ein Planning Target Volume (PTV), welches zusätzlich noch die Beweglichkeit des Tumors/Zielgebietes und die Variabilität der Lagerung des Patienten berücksichtigt, konturiert werden [59-61]. Da in der Regel das PTV für Brustkrebs die gesamte Brust/Thoraxwand einschließt und hauptsächlich bei Boostbestrahlungen die genaue Tumurlage eine Rolle spielt, konturierten wir lediglich das virtuelle PTV für linksseitigen Brustkrebs in die Bilddaten der Patientinnen mit Lungenkrebs.

Eingefasst in das PTV wurde das Brustdrüsengewebe, inklusive Thoraxwand und Haut. Als kraniale Grenze für das PTV diente die Fossa jugularis. Das letzte sichtbare Brustgewebe bzw. eine Schätzung bei männlichen Patienten, bildete die kaudale Grenze des Zielvolumens. Einige Institutionen schließen bei der Konturierung die Haut, inklusive eines Sicherheitsaumes von einigen Millimeter (z.B. 5mm), nicht mit ins Zielvolumen ein, da es in diesem Bereich aufgrund des Dosisaufbaueffekts zu niedrigeren Dosiswerten kommt. In unserer Klinik wird die Haut und Subkutis jedoch miteingeschlossen und bei der Bewertung der Dosis-Volumen-Histogramme (DVHs) berücksichtigt.

2.1.4 Risikoorgankonturierung

Darüber hinaus wurden diverse OAR konturiert. Im klinischen Alltag werden für linksseitige Brustkrebsbestrahlungen der linke Lungenflügel und das Herz konturiert. Für unsere 11 Patienten wurde zusätzlich der rechte Lungenflügel konturiert und die Lunge zusätzlich als gesamtes Organ abgebildet (Lunge beidseits). Des Weiteren wurde für die Konturierung des Herzens und der LAD ein publizierter CT-Atlas von Feng et al. [1] verwendet. Beispielhaft ist dies in nachfolgender Abbildung dargestellt (Abbildung 2-1). Die Lunge wurde mit Hilfe des Tools „Automatic Contouring“ konturiert. Als kleine Besonderheit der Lunge kommt zu tragen, dass bei den CT-Grunddaten zur Reduktion der Dosisbelastung für den Patienten, nicht für jede Atemphase die maximale kraniokaudale Ausdehnung aufgezeichnet wurde, sondern nur der Bereich in dem der Lungentumor lag. Zur Vergleichbarkeit war es daher nötig, die entsprechenden Konturen auf den Bereich zu begrenzen, der in beiden CTs abgebildet war.

Die LAD ist in CTs mit einer Schichtdicke von 5 mm und ohne Kontrastmittel nicht, oder nur schwer abzugrenzen, daher dienten zwei kontrastmittelverstärkte Koronargefäß-CTs des Herzens als Konturierungshilfe (vgl. Abbildung 2-1). Im Zweifelsfall wurde die LAD an den anatomisch wahrscheinlichsten Stellen konturiert bzw. mit dem CT-Atlas von Feng et al. [1] verglichen.

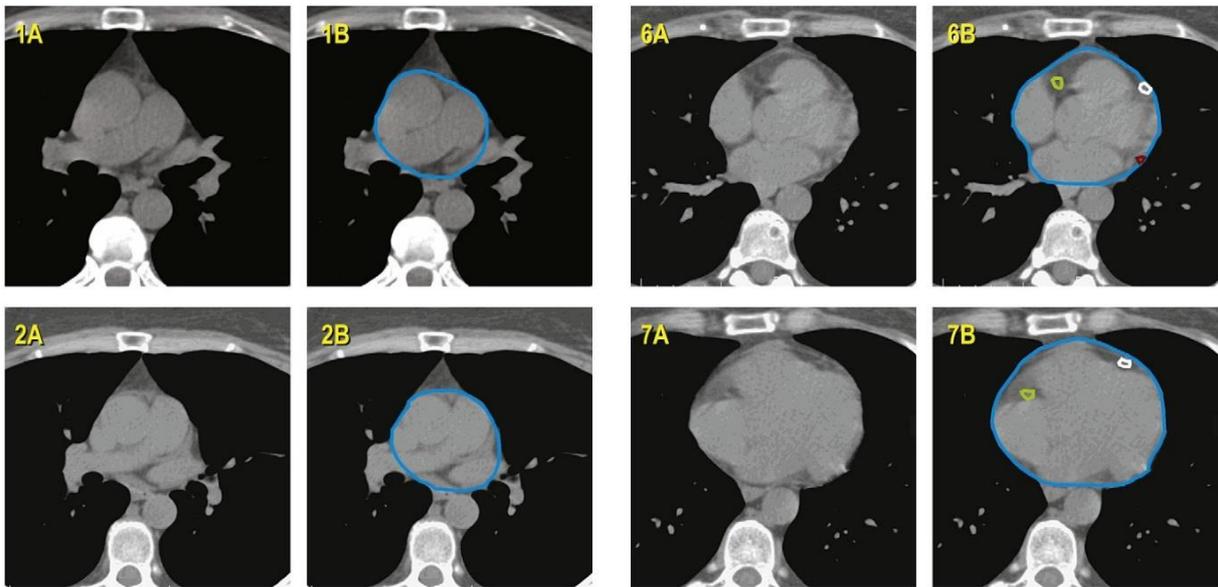


Abbildung 2-1 Auszug aus dem CT-Atlas von Feng et al. [1] von 2011. Hier sind 4 Bildpaare dargestellt, links jeweils das CT-Bild ohne intravenöses Kontrastmittel & ohne Konturen und rechts mit eingezeichneter Kontur. Z.B. Herz: Blau, LAD: weiß

2.1.5 Erstellen eines Bestrahlungsplans

Trotz vieler neuer Entwicklungen im Bereich der modernen Strahlentherapie und der Etablierung neuer Bestrahlungsmethoden, wie beispielsweise der IMRT (intensitätsmodulierte Radiotherapie), ist die 3D konformale tangentielle Bestrahlung im Bereich der Brustbestrahlung -aufgrund der Anatomie- noch immer eine der besten und bewährtesten Methoden [62].

Die eigentliche Planerstellung erfolgte in Oncentra. Zunächst wurde das Isozentrum sowie der Referenzpunkt nach international Commission of Radiation Units and Measurements (ICRU), festgelegt.

Zwei Standardfelder, die tangential, opponierend und koplanar auf die Brust treffen, wurden durch Keilfilter moduliert, um die anatomischen Gegebenheiten auszugleichen und eine homogene Dosisverteilung im Zielvolumen zu erreichen. Darüber hinaus gibt es mit der Field-in-Field Methode die Möglichkeit zur weiteren Verbesserung der Dosisinhomogenität, indem Zusatzfelder erstellt werden.

Standardfelder

Primär wurde bei der Planerstellung der optimale Gantrywinkel gesucht, bei dem das PTV vollständig im Feld liegt. Der Winkel wurde bei den Standardfeldern so gewählt, dass Lungen- und Herzsäum möglichst gering waren. Ein weiterer Parameter des Feldes war die Drehung des Kollimators. Dabei wurde der Kollimator bei den Standardfeldern meist vertikal (Abbildung 2-2), und bei den Zusatzfeldern für gewöhnlich horizontal ausgerichtet. So lassen sich die thorakalen Zusatzfelder besser begrenzen. Um

diese beiden Parameter auszuwählen wurde die Ansicht „Beam’s Eye View“ (BEV) verwendet, welche die Feldgrenzen auf ein digital errechnetes Röntgenbild (DRR – „Digitally Reconstructed Radiograph“) aus Sicht der Strahlenquelle projiziert (Abbildung 2-2 und Abbildung 2-4).

Die Bleiblenen und die MLC-Leafs (Bleilamellen) umschließen das PTV, außer in Richtung zur Brustoberfläche hin. In ventraler Richtung war das Feld offen, beziehungsweise wurde ein über die Brust hinausreichender Saum von 1 cm belassen, damit sich die Brust beim Atmen nicht aus dem Bestrahlungsfeld hinausbewegt.

Bei einem Brust PTV ist der Anteil des durchstrahlten Gewebes im nach ventral gerichteten Teil des PTVs deutlich geringer, als der im dorsalen Teil. Dies ist der Anatomie der Brust geschuldet. Um eine Über- bzw. Unterdosierung zu vermeiden wurde ein Keilfilter in den Strahlengang eingebracht, um die besonderen anatomischen Gegebenheiten der Brust auszugleichen. Meist lagen die Keilwinkel im Bereich zwischen 20 und 40 Grad. In neueren Linearbeschleunigern wird heutzutage oft kein physischer Keilfilter mehr verwendet, sondern Bleiblenen mit einer konstanten Geschwindigkeit geschlossen. Der Keil entsteht somit virtuell, durch die Integration über die Zeit.

Nachdem das erste Standardfeld fertig angepasst war, wurde automatisch ein opponierendes Feld angelegt. Das Feld wurde um 180 Grad gedreht angelegt und anschließend die Divergenz ausgeglichen um unnötige Strahlendosis auf OARs möglichst gering zu halten. Somit entstand ein koplanares Feld. Falls nötig, wurde zudem die Kollimatorrotation angepasst um Lunge und Herz maximal zu schonen.

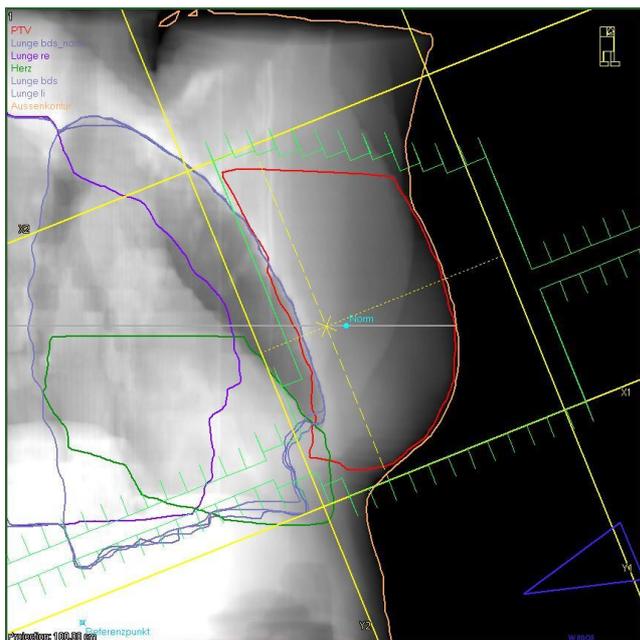


Abbildung 2-2 Digital rekonstruiertes Röntgenbild (Digitally Reconstructed Radiograph: DRR) eines Standardfeldes

Nachdem die zwei tangentialen, opponierenden, koplanaren Felder angelegt waren, wurde eine erste Dosisverteilung berechnet (Abbildung 2-3). Entsprechend des Ergebnisses konnte der Normierungspunkt verschoben, die Standardfelder angepasst oder bei Bedarf weitere Ausgleichsfelder (Field-in-Field) erstellt werden.

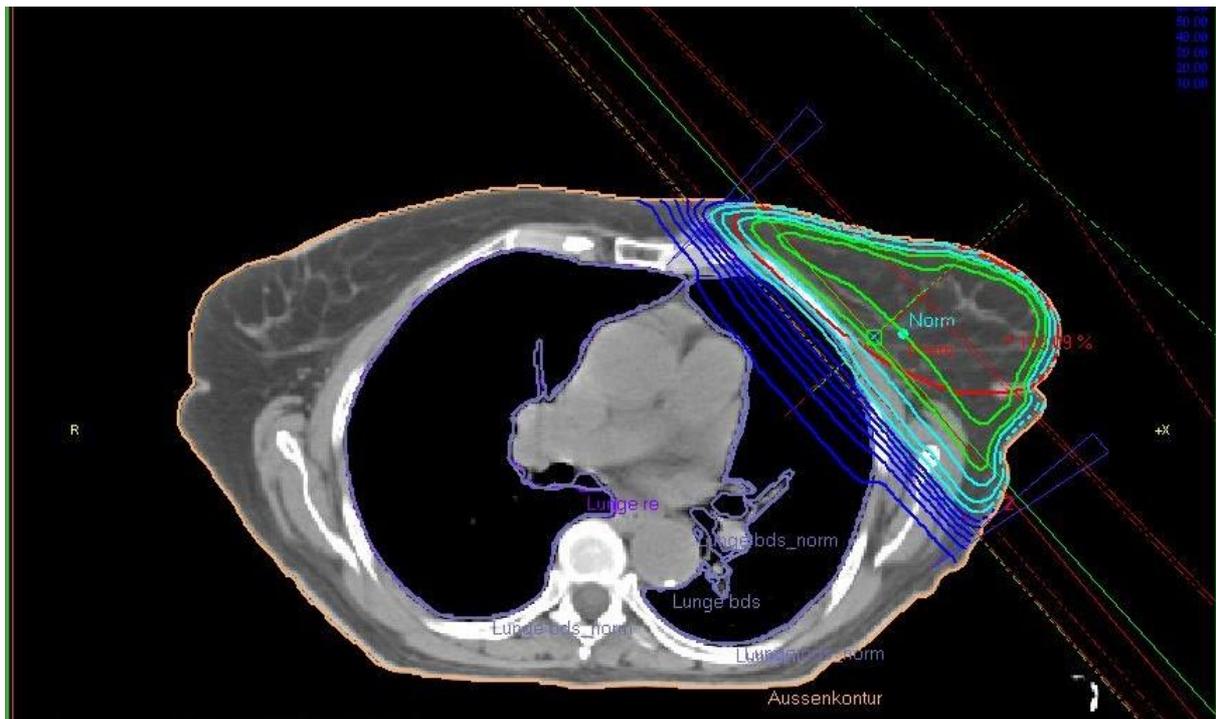


Abbildung 2-3 Bestrahlungsplan einer linksseitigen Brustbestrahlung mit tangentialen Gegenfeldern

Ausgleichsfelder

In Bereichen, in denen eine Unterdosierung vorlag, wurde versucht die Dosis mit kleinen Zusatzfeldern zu erhöhen. Hierbei wurde meistens derselbe Gantrywinkel wie beim Standardfeld aus derselben Richtung verwendet. Der Kollimator allerdings wurde für gewöhnlich so gedreht, dass sich die Leaflets horizontal bewegen lassen (Abbildung 2-4).

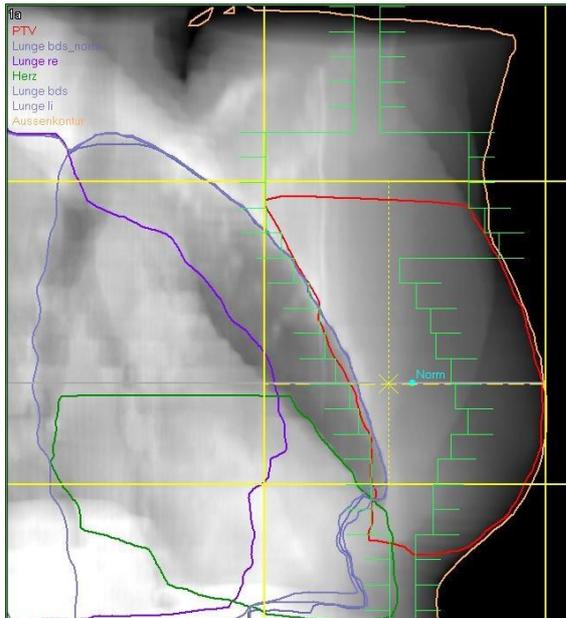


Abbildung 2-4 DRR eines Zusatzfeldes, Bleilamellen horizontal ausgerichtet (grün); PTV hier in rot

2.1.6 Dosisspezifikationen und Algorithmus

Die verschriebene Dosis für die virtuellen Pläne war 1,8 Gy Einzeldosis bis 50,4 Gy Gesamtdosis mit 6 MV und/oder 15 MV Photonen. Ein Boost wurde nicht geplant.

Nach ICRU Dosisspezifikation zur Homogenität sollen im PTV Dosiserhöhungen von maximal 107 % der verschriebenen Dosis toleriert werden sowie die 95 %-Isodose das PTV umschließen. In der Regel wird bei der 3D-Planerstellung die Dosis im Normierungspunkt auf 100 % der verschriebenen Dosis normiert.

Zur Berechnung der Dosisverteilung können unterschiedliche Algorithmen zum Einsatz kommen. Üblich im Bereich der 3D geplanten Brustkrebsbestrahlung sind Pencil Beam (PBC), Collapsed Cone (CCC) oder der Anisotropic Analytical Algorithmus (AAA). In unserem Fall setzen wir den CCC Algorithmus mit einem Berechnungsgitter von 0,1 x 0,1 cm ein.

2.1.7 Dosis-Volumen-Histogramme

Zur dosimetrischen Auswertung wurden Daten aus den DVHs, die sich in Oncentra auswerten und als Textdatei exportieren lassen, verwendet. Folgende Parameter wurden erhoben:

- Herz: mittlere Dosis (D_{mean}), maximale Dosis (D_{max}), relatives Volumen das 35 Gy (V_{35}) bzw. 45 Gy (V_{45}) erhält, $V_{50\%}$ als Surrogat Parameter für Herzgewebe im behandelten Volumen
- LAD: D_{mean} , D_{max} (bei kleinem Volumen besser $D_{2\%}$ nach Empfehlung v. Oncentra MasterPlan®)
- Lunge: D_{mean} , D_{max} , je rechter und linker Lungenflügel getrennt

2.1.8 Normalgewebe Nebenwirkungswahrscheinlichkeit

Um die klinische Relevanz von Bestrahlung in Inspiration im Vergleich zur freien Atmung abzuschätzen, wurden die Normalgewebe-Nebenwirkungswahrscheinlichkeiten bzw. die Normal Tissue Complication Probabilities (NTCPs) berechnet. Die NTCPs wurden mit dem Relative Seriality Modell (RS-Modell) sowie den von Gagliardi et al. [63] vorgeschlagenen Parametern für kardiale Spättoxizität (Endpunkt Mortalität) berechnet. Dieses Modell wurde von Källman et al. [64] entwickelt und hat die Eigenschaft, sowohl die parallelen als auch die seriellen Eigenschaften verschiedener Organe einbeziehen zu können. Gagliardi et al. berechneten aus Patientendaten von zwei randomisierten Brustkrebsstudien (behandelt zwischen 1964 und 1976 mit einem Follow-Up von bis zu 20 Jahren) bezüglich OP versus OP plus Nachbestrahlung [65, 66] einige Parameter ($D_{50} = 52,4$ Gy; $s = 1$; $\gamma = 1,28$) zur Modellierung des Endpunktes kardiale Sterblichkeit.

Zur Berechnung wurden die differentiellen DVHs (dDVH) des Herzens herangezogen um die kardiale Mortalität abzuschätzen. Basierend auf dem Poisson-Modell wurde für homogene Strahlendosisverteilung die Dosis-Wirkungsbeziehung wie folgt berechnet:

$$P(D) = 2^{-e^{\gamma(1-D/D_{50})}} \quad (\text{Abbildung 2-5})$$

Hierbei ist die Dosis, die mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% zu Nebenwirkungen führt, die D_{50} . Die maximale Steigung der Kurve wird durch γ beschrieben. Des Weiteren lässt sich mittels dieses Modells auch die individuelle Nebenwirkungswahrscheinlichkeit (P) für eine heterogene Dosisverteilung angeben durch

$$P = \left\{ 1 - \prod_{i=1}^n [1 - P(D_i)^s]^{\Delta v_i} \right\}^{1/s}$$

n steht hier für die Anzahl der Dosisintervalle im differentiellen DVH und $\Delta v_i = v_i / V$, hierbei ist v_i das absolute Volumen des Dosisintervalls i im DVH und V ist das Volumen des gesamten Organs. Der Parameter s (Bereich von 0: parallel bis 1: seriell) bestimmt die Gewebearchitektur über das Verhältnis von allen seriellen Untereinheiten zu allen Untereinheiten.

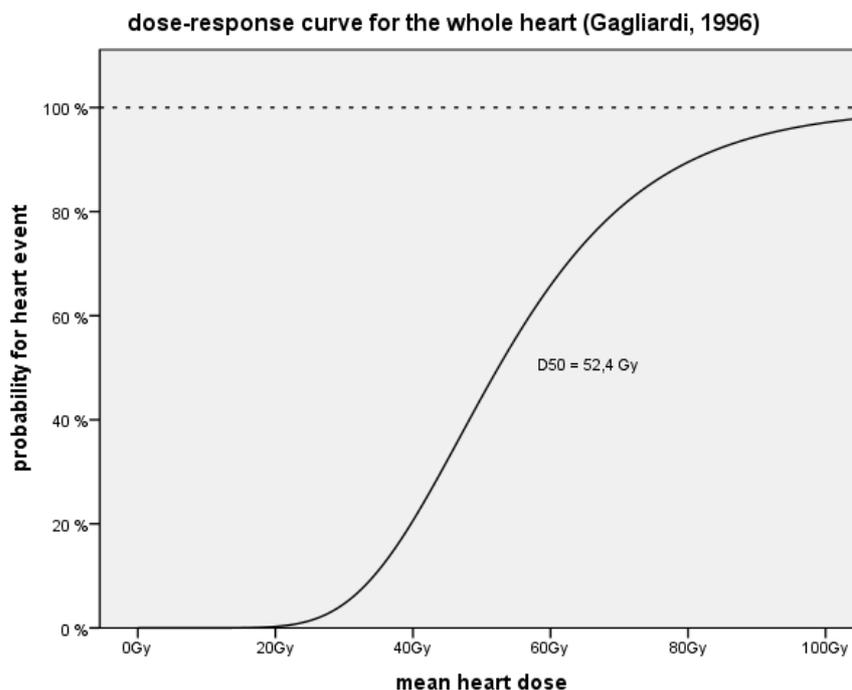


Abbildung 2-5 Dosis-Wirkungsbeziehung für kardiale Spättoxizität für homogene Dosisverteilung; Parameter nach Gagliardi et al. [63]

2.1.9 Einfluss der Inspirationstiefe auf die Herzdosisbelastung

Wie bereits erwähnt wurde bei der initialen CT Durchführung für die Lungenbestrahlung eine Bandbreite verschiedener Inspirationslevel erzeugt. Dies erlaubte uns, den Zusammenhang zwischen Tiefe der Inspiration und der kardialen Dosisbelastung zu untersuchen. Erhoben wurden die beschnittenen Thoraxvolumina und der sagittale Durchmesser auf Höhe des Xiphoides sowie die Bewegung (Shift) durch Inspiration (vgl. Abbildung 2-6).

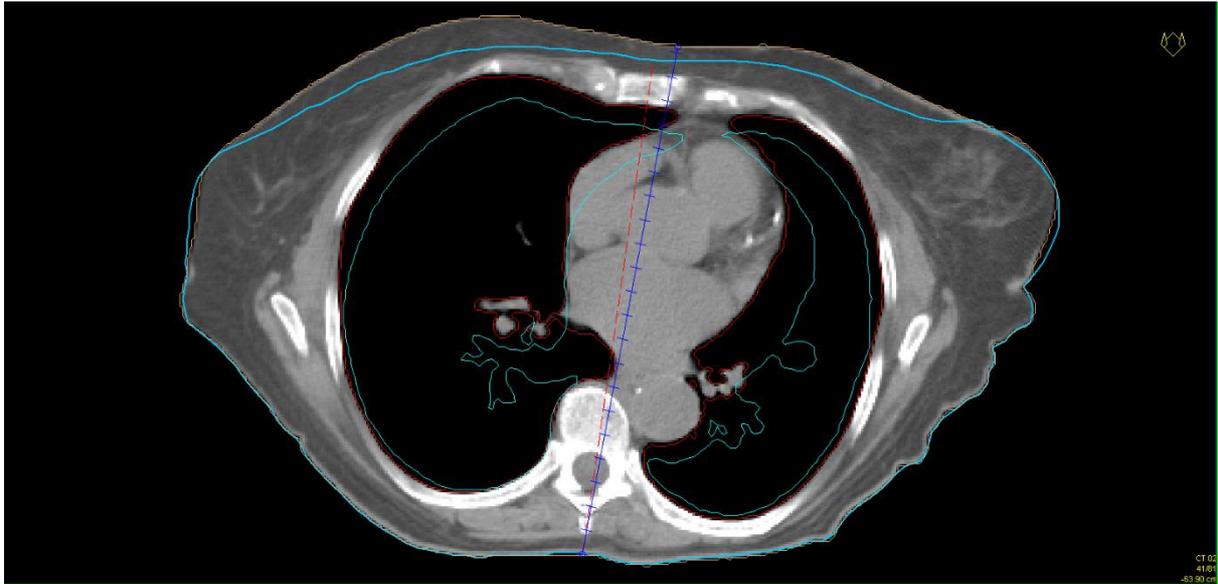


Abbildung 2-6 Messungen des thorakalen sagittalen Durchmessers (Shift) auf Höhe des Xiphoids (blaue und rote Gerade), dargestellt im IBH-CT mit Überlagerung der FB-Konturen (Lungenflügel und Außenkontur in blau).

Die thorakalen Volumina waren, aufgrund von CT-Limitierungen, jeweils nur Teile des Thorax. Somit wurde bei der thorakalen Volumenzunahme durch Inspiration lediglich die axiale Expansion eingeschlossen. Die kraniokaudale Ausdehnung wurde nicht mit einbezogen. Mit Hilfe der erhobenen Parameter zur Anatomie wurden Spearman-Korrelationsanalysen der relativen anatomischen und dosimetrischen (Herz und LAD) Änderungen durchgeführt.

2.2 Atmungsstudie

2.2.1 Studienbeschreibung

Ziel der Studie war es bei 10 Brustkrebs-Patientinnen die Machbarkeit und Reproduzierbarkeit der Atemruhelage sowie der maximalen Inspiration zu untersuchen. Es sollte an zwei Terminen jeweils eine Simulation über eine Bestrahlungssitzung mit 5 Atemzyklen mit tiefer Inspiration stattfinden. Der Ablauf umfasste zuerst einen Block mit Ruheatmung, anschließend 3-5 Blöcke à 20 Sekunden maximaler Inspiration. Zwischen den Inspirationsblöcken sollten nicht mehr als 30 Sekunden liegen. Diese 20 Sekundenblöcke resultierten aus einer geschätzten mittleren Dauer eines Standard-Tangential-Feldes einer Brustkrebsbestrahlung. Um eine möglichst originalgetreue Umgebung zu gewährleisten fand die Simulation an einem Simulator mit Bestrahlungstisch statt. Eine Strahlenexposition fand nicht statt. Zur Aufzeichnung der relativen Atemexkursionen wurde der Anzai Medical Brustgurt AZ-733V verwendet. Absolute Werte (Genauigkeit 1mm) der Atemexkursion wurden mit dem Fokus-Haut-Abstand (FHA) des Simulators gemessen. Die subjektive Wahrnehmung wurde mit einer Bewertung nach jeder Simulation von den Patientinnen erfragt. Hierbei galt es auf einer Skala von 1 – 10 zu bewerten wie schwierig man die Simulation mit Inspirationsphasen empfunden hatte. 1 stand für sehr leicht, 10 für sehr schwierig. Zusätzlich wurde das Alter der Patientinnen erfasst.

2.2.2 Auswertung

Mit dem Simulator wurde der Fokus-Haut-Abstand (FHA) der Atemruhelageposition am Anfang und am Ende der Simulation gemessen. Außerdem wurden die absoluten Werte in der Mitte einer Inspirationsphase vermerkt sowie die gesamten Atemexkursionen mit dem Brustgurt aufgezeichnet. Da die Technik des Anzai Medical Brustgurtes nur eine Spannungszunahme und keine absoluten Werte der Amplitude aufzeichnen konnte, wurden die relativen Werte mittels FHA normiert, um Atemkurven mit absoluten Größen zu erhalten.

Die freiwilligen Patienten befanden sich zur Zeit der Atmungsstudie in strahlentherapeutischer Behandlung. Im Rahmen der täglichen Bestrahlungssitzungen und nach schriftlichem Einverständnis der Patientinnen wurden die Simulationen durchgeführt.

2.2.3 Durchführung

Eine Zusammenfassung ist in Tabelle 2-1 dargestellt. Insgesamt dauert eine Simulation etwa 15 Minuten.

Tabelle 2-1 Übersicht der einzelnen Schritte bei der Durchführung der Atmungsstudie

Vorbereitung
Anlegen des Anzai-Medical Brustgurt submammär
Lagerung der Patientin nach Raumlasern
Einstellung des Lasers auf die Interamamillärlinie und Haut in Atemruhelage
Brustgurt kalibrieren (ARL bei 0; DIBH zwischen 50 und 100) und Software starten
Atemruhephase
Beobachtung der Ruheatmung
Notieren der Position des Simulatortisches (Digitalanzeige Simulator) → Atemruhelage
Inspirationsphase 5 Zyklen
Einstellen des Timers auf 20 Sek. (Signal kurz erklären, evtl. zeigen) → Start
Inspirationsphase beginnen („So tief Sie können, aber nicht unangenehm“)
Tisch in neue Position bringen zur Messung FHA
Notieren der genauen Position der Liege (10 Sek.) → Tiefe Inspiration (DIBH)
Nach 20 Sekunden Patientin wieder frei atmen lassen (Timersignal)
Tisch wieder auf Atemruhelage (gemessener 1. Wert) stellen

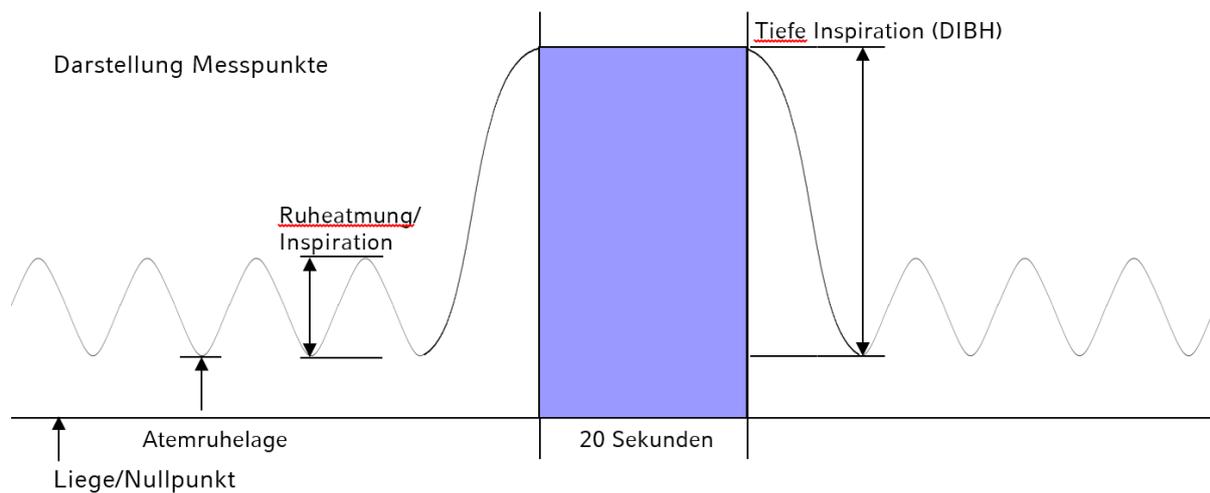


Abbildung 2-7 Darstellung der zu erfassenden Messpunkte im Rahmen der Atmungsstudie

2.3 Studie zur Bestrahlung in tiefer Inspiration – DIBH-Studie

2.3.1 Studienbeschreibung/Protokoll

Die Bestrahlungsplanung mit Hilfe eines Planungs-CTs und das Bestrahlen der Brustdrüse und Thoraxwand bei linksseitigem Mammakarzinom wurden bisher überwiegend in freier Atmung (ohne Atemkontrolle) durchgeführt. Dabei liegt bei einem Großteil der Patientinnen das Herz mit kleinen Anteilen und insbesondere die LAD im Hochdosisbereich.

Zielsetzung der Studie war es zu evaluieren, ob sich durch eine atemgetriggerte Strahlentherapie die Herzdosis signifikant reduzieren lässt und in einem zweiten Schritt zu prüfen, ob sich eine Strahlentherapie in tiefer Inspiration im klinischen Alltag integrieren lässt.

In unserer ersten Planungsstudie sind die Bilddatensätze nicht im Hinblick auf die optimale Herzschonung bei tangentialer Brustbestrahlung erhoben worden. Somit ist der Grad der Inspiration und somit der Schonung potentiell geringer als in einem auf die Brustbestrahlung optimierten prospektivem Setting.

Daher sollte in dieser DIBH-Studie geprüft werden, wie gut kritische Anteile des Herzens unter optimalen Inspirationsbedingungen geschont werden können. Hierbei sind Aspekte der Compliance und Reproduzierbarkeit von hoher Bedeutung. Anschließend wurde die atemgetriggerte Behandlung in tiefer Inspiration zur Verringerung der Herzdosisbelastung mithilfe des Oberflächen Scanners Catalyst™ (C-RAD AB, Uppsala, Schweden) durchgeführt.

Bei der Studie handelte es sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe. Eingeschlossen wurden Patientinnen über 18 Jahre, mit linksseitigem Mammakarzinom und einer Indikation zur adjuvanten Strahlentherapie. Ausschlusskriterien waren fehlende Einwilligungsfähigkeit sowie das nicht Durchhalten einer 20-sekündigen Atempause. Nach den Ergebnissen der Planungsstudie sollten zunächst 13 Patientinnen eingeschlossen werden.

Im Rahmen der klinischen Routine wurden zwei Planungs-CTs akquiriert, im Unterschied zur Standardbehandlung jedoch nicht nur in freier Atmung, sondern zusätzlich auch in tiefer Inspiration. Dies erfolgte unter Zuhilfenahme des Sentinel™ Systems (C-RAD AB, Uppsala, Schweden).

Das Sentinel™ System ist ein Laser-gestützter Oberflächenscanner, der die Atembewegung erfasst. Darüber hinaus erstellt der Scanner eine Referenzoberfläche, mit der später am Bestrahlungsgerät mittels des Catalyst™ Systems eine oberflächen-basierte Lagerung des Patienten auf dem Bestrahlungstisch ermöglicht wird. Im Rahmen der Trainingsphase wurde mittels des Sentinel™ System die

Ruheatmung über dem distalen Sternum/Xiphoid aufgezeichnet sowie eine komfortable und reproduzierbare Inspirationstiefe eruiert. Des Weiteren wurde die Variabilität der Inspirationsatemplage beobachtet und anschließend ein individuelles Gating (Trigger)-Fenster festgelegt, das in der Regel etwa zwei bis vier Millimeter groß ist. Dies entspricht in etwa der Amplitude der Ruheatmung. Aufgrund einer Schnittstelle (Response™ Gating Box) mit dem Linearbeschleuniger, wird die Bestrahlung nur freigegeben, wenn sich die Oberfläche der Patientin über audio-visuelles Feedback in diesem Gating-Fenster befindet (Abbildung 2-8).

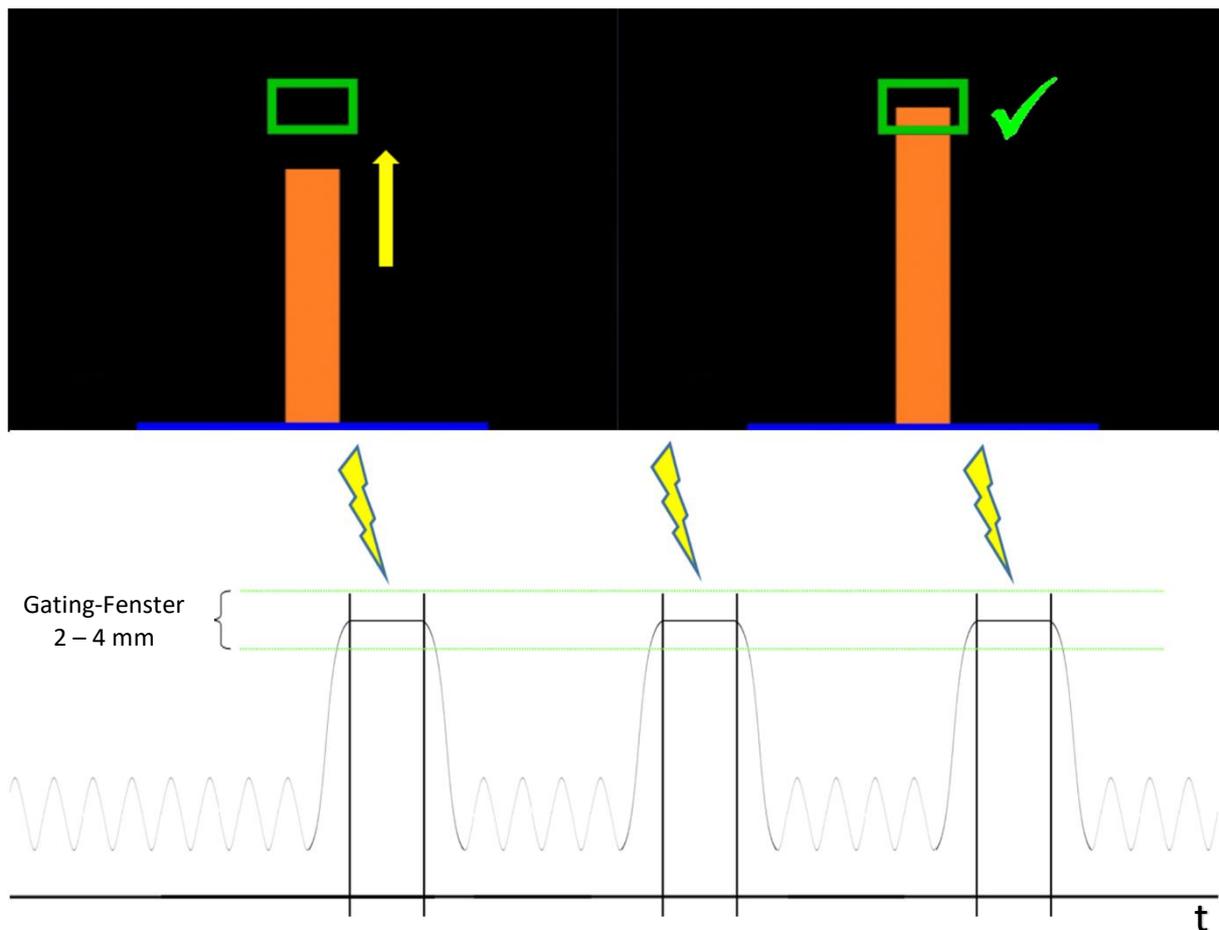


Abbildung 2-8 Aufgabe für die Patientin ist in den Zielbereich zu atmen; oben: Zwei Ansichten der Patientin durch die Videobrille (ohne Pfeil und Häkchen); unten: Idealisierte Darstellung dreier DIBH Phasen mit Gating-Fenster, Bestrahlungsintervall sowie Ruheatmung im Intervall.

In der Planungsphase wurden in einem ersten Schritt in beiden Bilddatensätzen die Risikoorgane (Herz, Lunge) und das Zielvolumen konturiert. Nach Freigabe durch den zuständigen Facharzt/-ärztin wurde jeweils ein Bestrahlungsplan erarbeitet. Dabei entsprach die Wahl der Bestrahlungsfelder dem klassischen Vorgehen. Es wurde darauf geachtet, dass die beiden Pläne möglichst vergleichbar angelegt oder idealerweise vom selben Physiker/Arzt erstellt wurden.

Nach Abschluss der physikalischen Bestrahlungsplanung wurden die Pläne zur finalen Abnahme den verantwortlichen Ärzten/innen vorgelegt. Hierbei wurden die beiden Pläne (freie Atmung und tiefe Inspiration) hinsichtlich der Strahlenbelastung der Risikoorgane und der Zielvolumenabdeckung verglichen und die für die Patientin bessere Variante ausgewählt.

Der Bestrahlungsplan und die CT- bzw. Oberflächendaten wurden an den Beschleuniger und das Catalyst™ System gesendet. Vor der Bestrahlung wurde mithilfe der Raumlaser, der Referenzoberfläche im Catalyst System und klassischer Verifikationsaufnahmen die korrekte Lagerung der Patientin überprüft.

Die Feldkontrollaufnahmen sowie die Bestrahlung fanden atemgetriggert, mit Hilfe des Catalyst™ Lasersystems, audiovisueller Unterstützung und einem Elekta Synergy® Linearbeschleuniger statt. Einen Überblick über den gesamten Arbeitsablauf gibt Abbildung 2-9.

Alle verwendeten Geräte sind für die Routinetherapie der Strahlentherapie/ Bestrahlungsplanung zugelassen. Die Datenerhebung erfolgte prospektiv.

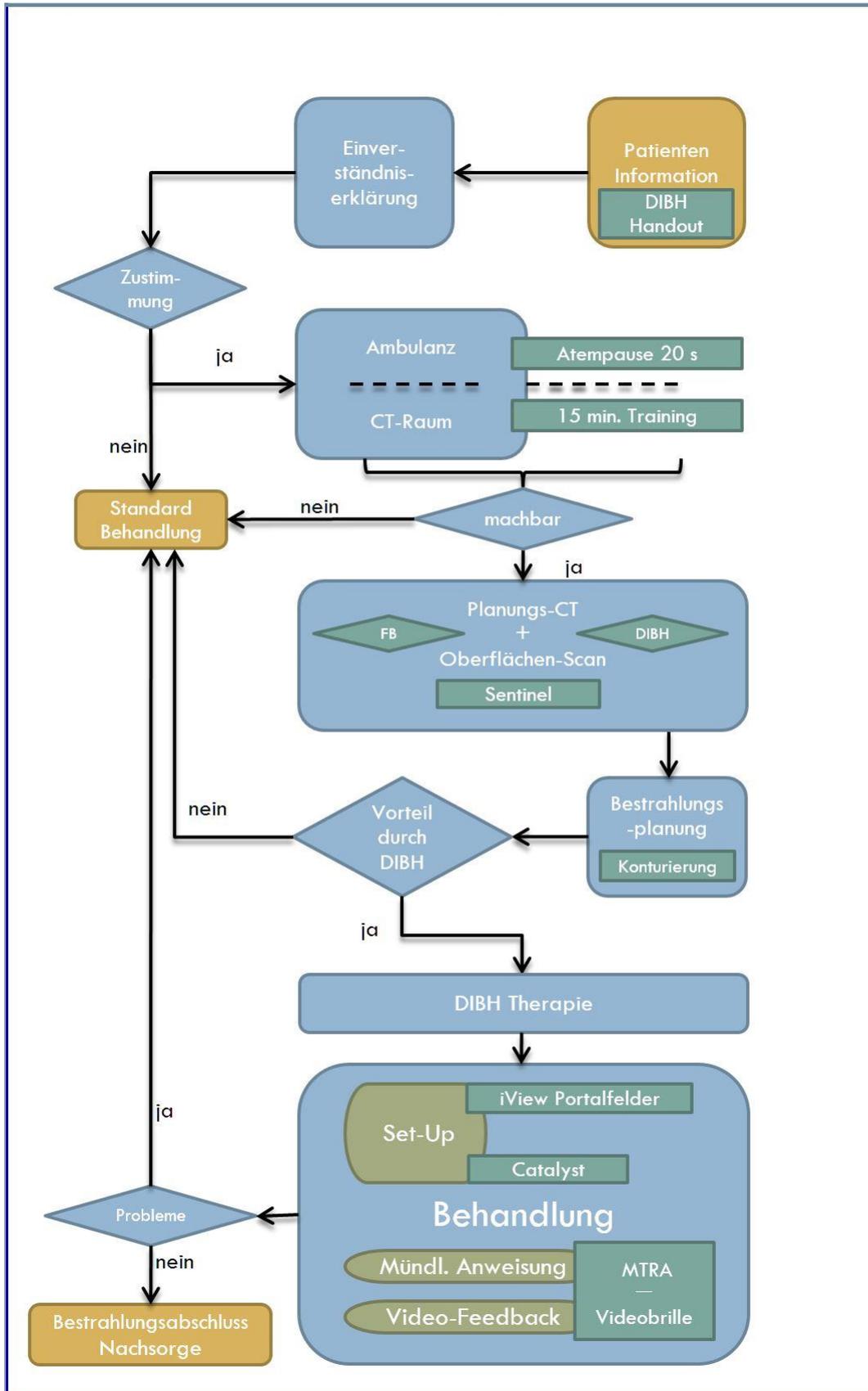


Abbildung 2-9 Abläufe der Behandlung in bzw. Screening auf DIBH.

2.3.2 Software, Konturierung und Planung

Die Software sowie Abläufe von Konturierung und Planung erfolgten wie unter 2.1 beschrieben. Die Softwareversion von Oncentra Masterplan® änderte sich auf die Version 4.3. Beim Berechnungsgitter wurden die klinisch üblichen 0,3 x 0,3 cm verwendet. Zusätzlich wurde dieses Kollektiv nicht nur mit dem Collapsed Cone Algorithmus (CCC), sondern zum Vergleich auch mit dem Pencil Beam Algorithmus (PBC) nachgerechnet.

2.3.3 Strahlenbelastung

Im Rahmen der Studie wurden ein Planungs-CT in freier Atmung sowie ein zusätzliches CT in tiefer Inspiration durchgeführt. Das Vorgehen entspricht der klinischen Realität/Routine für die Bestrahlungsplanung an atemverschieblichen Organen, um eine optimale Schonung von Risikoorganen und das optimale Umschließen des Tumors sicherzustellen (insb. Lungentumoren, aber auch z.B. Prostatakarzinome). Insgesamt sind die stochastischen Effekte durch ein zusätzliches CT quantitativ wahrscheinlich zu vernachlässigen. Bestätigt wurde diese Aussage durch ein Experten-Gremium der „Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)“. Die Studie wurde von der Ethikkommission der LMU München am 22.10.2013 unter der Projekt-Nummer 496-12 zugelassen (s. Anhang 12.2.1).

2.3.4 Dosis-Volumen-Histogramme

Zur dosimetrischen Auswertung wurden auch hier die Daten aus den DVHs verwendet. Folgende Parameter wurden erhoben:

- Herz: D_{mean} , D_{max} , $V_5 - V_{45}$ in 5 Gy Schritten, V_{25} als Surrogat Parameter für das Herz im behandelten Volumen
- LAD: D_{mean} , $D_{2\%}$, sowie die $D_{2\%}$ bei 10mm expandierter LAD
- Lunge: D_{mean} , D_{max} , je rechter und linker Lungenflügel getrennt, V_{20} links
- PTV: $V_{95\%}$ zur Bewertung der Zielvolumenabdeckung

Im Vergleich zur Planungsstudie wurden die Parameter erweitert um ein breiteres Spektrum bezüglich der Dosisbelastung des Herzens abzudecken, insbesondere die 10 mm Expansion der LAD, was die Herzbeweglichkeit und Unsicherheiten bei der Konturierung miteinschließen sollte. Die V_{20} der linken Lunge steht im klinischen Alltag als Surrogat-Marker für potentiellen Verlust von Lungenfunktion. Klinische Studien konnten einen deutlichen Abfall der Lungenfunktion bei Dosen über 20 Gy nachweisen [67]. Zur Sicherstellung der Vergleichbarkeit der OAR Dosen erhoben wir zusätzlich die prozentuale PTV Abdeckung mit 95% der verordneten Dosis $V_{95\%}$.

2.3.5 Präzision der Bestrahlung

Zur Verifikation einer geometrisch präzisen Strahlentherapie werden in der klinischen Routine bei der Bestrahlung des Mammakarzinoms in der Regel Verifikationsaufnahmen (z.B. iView™ portal images, Elekta AB, Stockholm, Schweden) durchgeführt. Um die Lage der Bestrahlung in DIBH zu überprüfen, führten wir die Verifikationsaufnahmen ebenfalls in DIBH durch. Zur besseren Vergleichbarkeit der Positionierung bei verschiedenen Patienten wurde der zentrale Lungenabstand „central lung distance (CLD)“ bestimmt und dokumentiert. Der CLD ist der Lungenabstand in der Projektion der Tangentialfelder auf Höhe der Mittelachse.

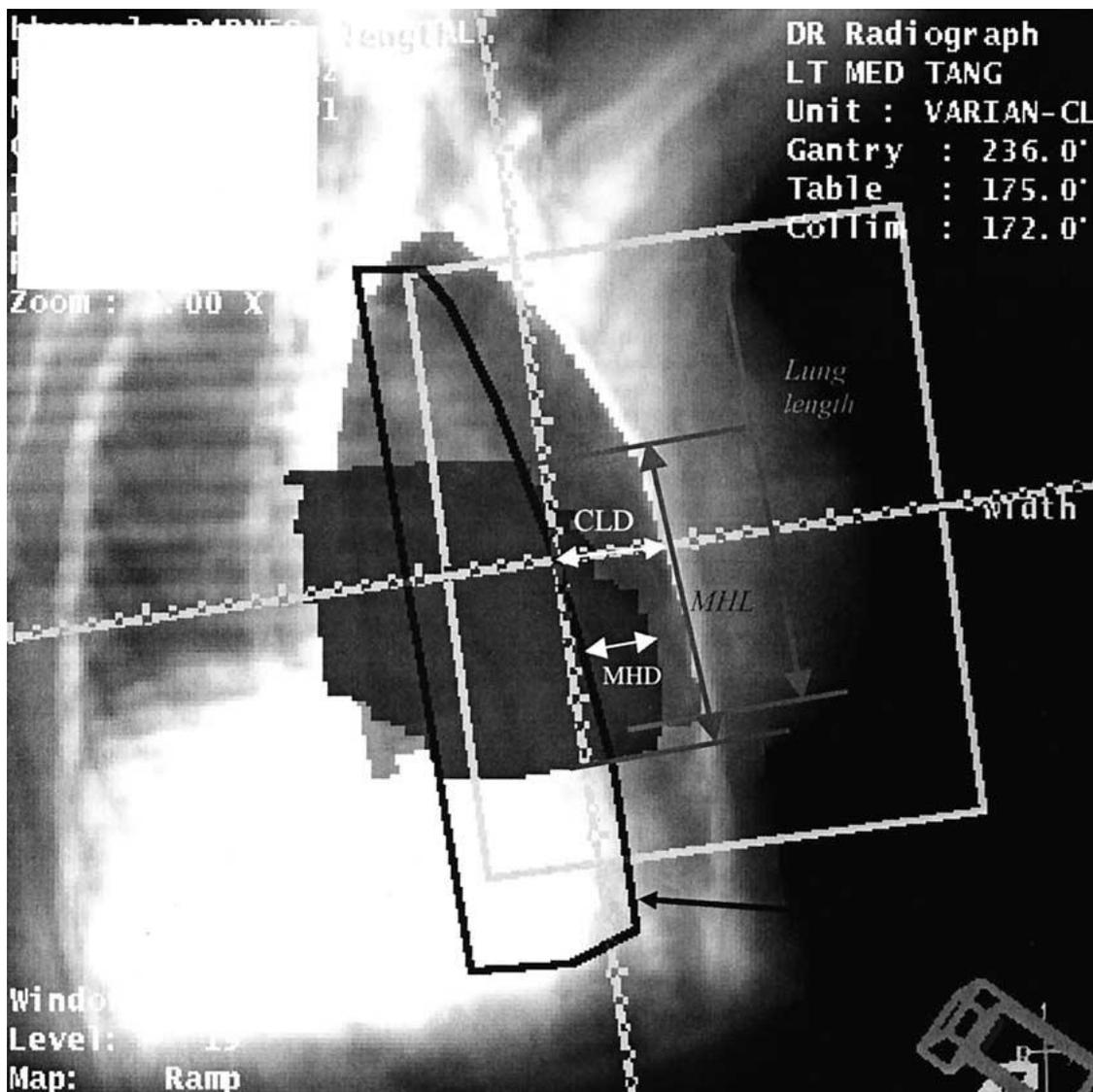


Abbildung 2-10 Darstellung einer Feldkontrollaufnahme inklusive der Darstellung der CLD. Abbildung entnommen aus Kong et. al aus dem Jahr 2002 [68].

3 Ergebnisse

3.1 Pseudomamma Planungsstudie

Nach Durchsicht von 25 Datensätzen aus den Jahren 2008-2010 erfüllten 11 Datensätze die gewünschten Anforderungen und konnten in die Planungsstudie aufgenommen werden. Es wurden 4 weibliche Patientinnen und 7 männliche Patienten eingeschlossen, das mittlere Alter war 71 Jahre (39 - 86 Jahre). In den FB Plänen war bei 3 von 11 Patienten das Herz nicht innerhalb des Behandlungsvolumens. Durch die simulierte Einatmung (IBH) konnte bei 4 der 8 Patienten das Herz geschont werden und lag somit nicht mehr im bestrahlten Gebiet. Bezüglich der PTV Abdeckung zeigte sich für die FB Pläne eine Abdeckung ($V_{95\%}$) von im Mittel 80,12 % (Standardabweichung (SD) 5,24 %). Bei den IBH Plänen hingegen zeigte sich eine nicht signifikante, leicht höhere Abdeckung von 80,43 % (SD 5,32 %; $p = 0,69$).

3.1.1 Mittlere Dosis auf kardiale Strukturen

Für jeden der 11 Pseudo-Brustkrebs-Patienten wurden die zwei Behandlungskonzepte in Bezug auf Dosisbelastung der OARs verglichen. Die mittlere Herzdosis war 1,7 Gy (Bereich: 0,5 – 3,3 Gy) für FB und 1,0 Gy (0,4 – 1,6 Gy) für IBH. Dies entspricht einer Reduktion von 40 % ($p = 0,007$). Die mittlere Dosis auf die LAD konnte ebenfalls von 10,0 Gy (1,6 – 17,6 Gy) in FB auf 5,2 Gy (1,2 – 13,6 Gy) in IBH und somit um 43 % reduziert werden ($p = 0,024$) (Abbildung 3-1).

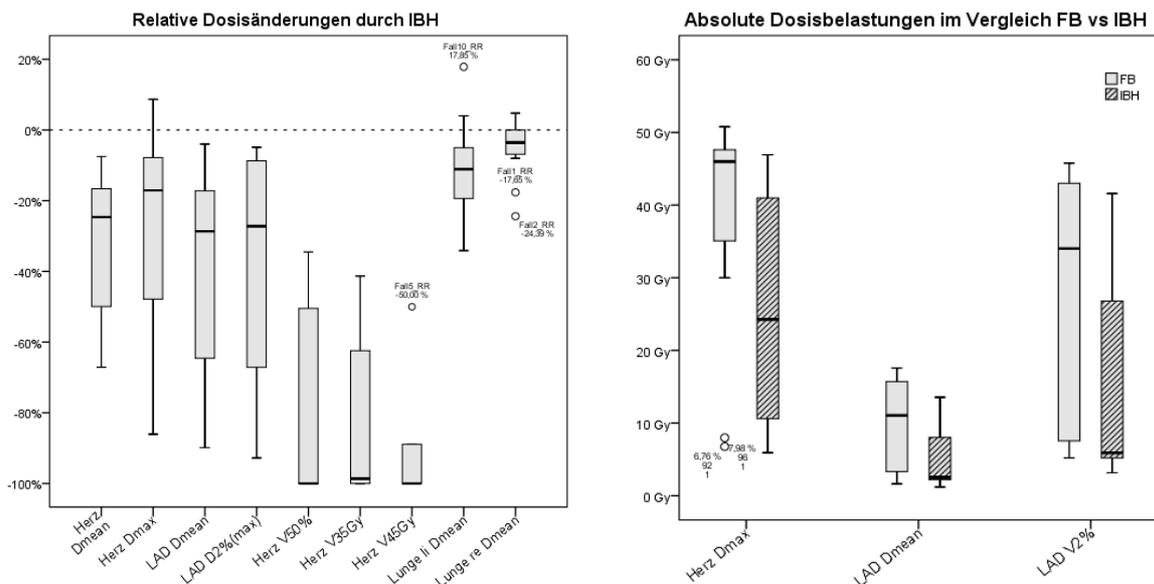


Abbildung 3-1 Relative und absolute Dosisänderungen durch IBH einiger ausgewählter Parameter. Anzeige in Boxplots mit Darstellung des Medians. Ausreißer werden ab einem Abstand von mehr als der 1,5-fachen Boxgröße als solche dargestellt.

3.1.2 Hochdosis auf kardiale Strukturen

Die maximale Herzdosis betrug in FB 37,6 Gy (Bereich: 6,8 – 50,8 Gy), die maximale LAD Dosis war 27,4 Gy (5,2 – 45,8 Gy). Durch eine Inspiration konnte in der Planungssimulation die Maximaldosis des Herzens um 33 % ($p = 0,011$) und der LAD um 43 % ($p = 0,024$) auf 25,4 Gy (5,9 – 46,9 Gy) bzw. 15,6 Gy (3,2 – 41,6 Gy) gesenkt werden (Tabelle 3-1).

Die Volumenbelastung des Herzens im Bereich von 35 Gy und 45 Gy ($V_{35/45Gy}$) lag bei 0,39 % des Herzens (0 – 1,16 %) bzw. bei 0,06 % (0 – 0,54 %) und konnte durch IBH signifikant auf 0,09 % ($p = 0,017$) respektive nicht signifikant auf 0,006 % ($p = 0,095$) gesenkt werden.

3.1.3 Dosis der Lunge im Planungsvergleich

Bei der Auswertung der Lungenparameter zeigte sich eine mittlere Dosisbelastung des linken Lungenflügels von 6,9 Gy (4,6 – 10,4 Gy) sowie 0,3 Gy (0,2 – 0,4 Gy) des rechten Lungenflügels. In den IBH Plänen zeigte sich mit 6,1 Gy (3,1 – 8,3 Gy) eine signifikant ($p = 0,014$) niedrigere absolute mittlere Dosis im linken Lungenflügel. Für alle bis auf zwei Patienten konnte die linksseitige Lungendosis durch IBH reduziert werden. Besonderheit bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist das begrenzt konturierte Lungenvolumen (vgl. Material und Methoden und Diskussion).

Im Bereich des rechten Lungenflügels zeigte sich in IBH eine Dosisbelastung von 0,3 Gy (0,2 – 0,3 Gy) und somit keine signifikante Reduktion der Dosisbelastung im Vergleich zu FB ($p = 0,067$).

*Tabelle 3-1 Zusammenfassung wichtiger Dosisparameter für Herz (FB & IBH), LAD und Lunge mit Darstellung der Standardabweichung sowie des Wertebereiches in eckigen Klammern, * nicht signifikant*

	Freie Atmung – FB			Inspiration – IBH			Δ
Herz							
D_{max} (Gy)	37,58	± 15,97	[6,76 - 50,78]	25,36	± 16,15	[5,93 - 46,92]	$p = 0,011$
D_{mean} (Gy)	1,65	± 0,88	[0,45 - 3,28]	0,99	± 0,37	[0,39 - 1,56]	$p = 0,007$
LAD							
$D_{2\%}$ (Gy)	27,35	± 17,31	[5,20 - 45,78]	15,57	± 16,05	[3,17 - 41,60]	$p = 0,024$
D_{mean} (Gy)	10,00	± 6,47	[1,64 - 17,57]	5,16	± 4,59	[1,21 - 13,55]	$p = 0,011$
Lunge links							
D_{mean} (Gy)	6,91	± 1,75	[4,63 - 10,44]	6,11	± 1,39	[3,05 - 8,28]	$p = 0,014$
Lunge rechts							
D_{mean} (Gy)	0,29	± 0,06	[0,21 - 0,41]	0,27	± 0,04	[0,22 - 0,33]	$p = 0,067^*$

3.1.4 Anatomie und Dosimetrie

Der mittlere anteroposteriore Shift im Bereich des Xiphoids war 5 mm, der Gesamtbereich lag zwischen 0,9 und 9,5 mm. Das mittlere relative Thoraxvolumen nahm um 2,7 % durch IBH zu (0,9 - 5,0 %).

Eine Korrelationsanalyse zeigte eine signifikant negative Korrelation der mittleren relativen Dosisänderung der LAD mit dem relativen anterioposterioren Shift ($r_s = -0,784$, $p = 0,004$) sowie mit der relativen Volumenzunahme des Thorax bei Inspiration ($r_s = -0,791$, $p = 0,004$). Interessanterweise zeigte sich nach Bildung eines Mittels der beiden relativen anatomischen Änderungen der stärkste lineare Zusammenhang ($r_s = -0,818$, $p = 0,002$) (Abbildung 3-2). Des Weiteren zeigte sich eine signifikant negative Korrelation mit der absoluten Inspirationstiefe über dem Xiphoid ($r_s = -0,760$, $p = 0,007$) (Abbildung 3-3). Bezüglich des gesamten Herzens zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der relativen thorakalen Volumenzunahme und der mittleren Herzdosisbelastung ($r_s = -0,753$; $p = 0,007$; Abbildung 3-4).

Einige Korrelationen sind grafisch in Abbildung 3-5 und eine Gesamtübersicht ist tabellarisch in der Tabelle 3-2 aufgeführt.

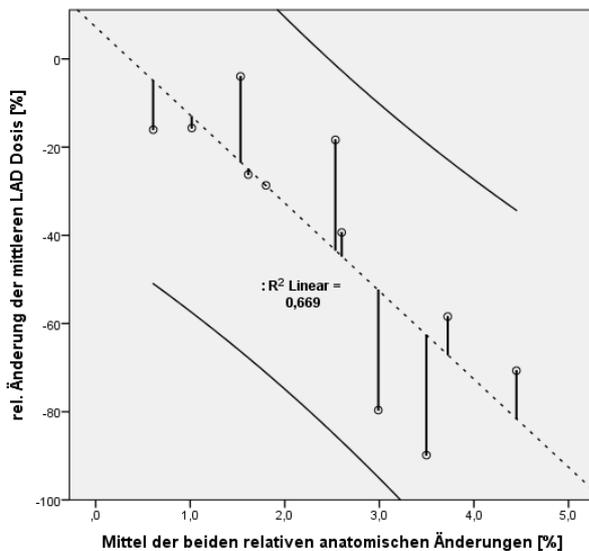
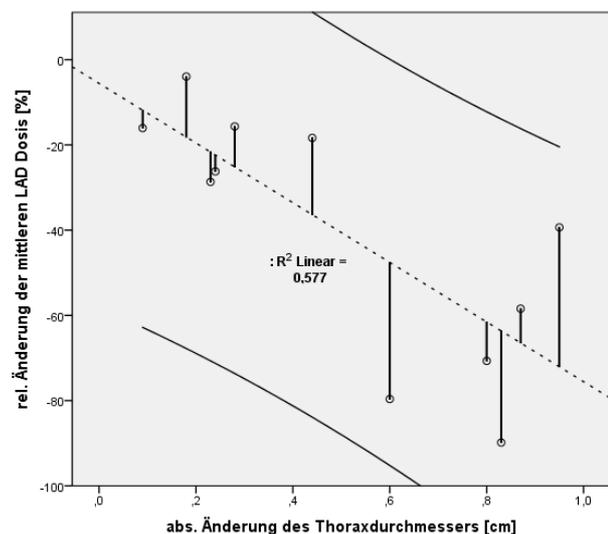


Abbildung 3-2 Darstellung der linearen Korrelation zwischen dem Mittelwert aus Thoraxdurchmesser und thorakaler Volumenzunahme durch Inspiration, und der relativen Änderung der LAD D_{mean} . Abgebildet sind die Näherungsfunktion sowie die gemessenen Werte und das 95%-Konfidenzintervall. Darüber hinaus ist das Bestimmtheitsmaß R^2 angegeben.

Abbildung 3-3 Darstellung der linearen Korrelation zwischen der absoluten Änderung des thorakalen Durchmessers durch Inspiration und der relativen Änderung der LAD D_{mean} . Abgebildet sind die Näherungsfunktion, die gemessenen Werte und das 95%-Konfidenzintervall.



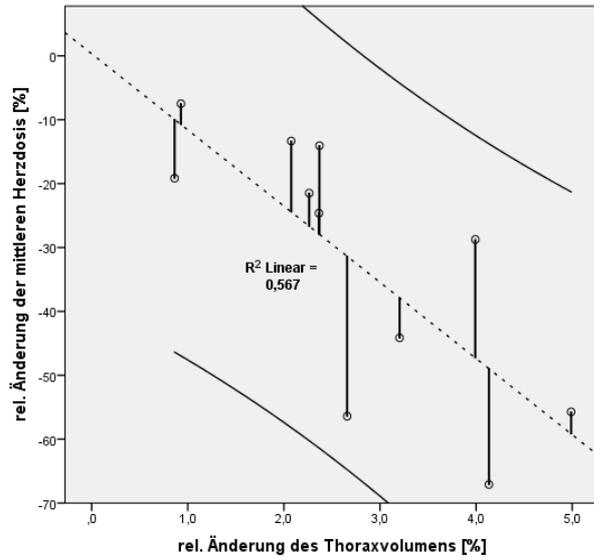


Abbildung 3-4 Darstellung der linearen Korrelation zwischen der relativen Änderung des thorakalen Durchmessers durch Inspiration und der relativen Änderung der Herz D_{mean} . Abgebildet sind die Näherungsfunktion, die gemessenen Werte und das 95%-Konfidenzintervall.

Tabelle 3-2 Übersicht über die erstellten Spearman-Korrelationen

Änderungen	Herz D_{Mean}		Herz D_{Max}		LAD D_{Mean}		LAD D_{Max}	
	r	p	r	p	r	p	r	p
rel. Thoraxdurchmesser*	-,684	,020	-,437	,179	-,784	,004	-,553	,078
rel. Thoraxvolumen**	-,753	,007	-,234	,488	-,791	,004	-,662	,026
rel. Mittelwert aus * und **	-,747	,008	-,345	,298	-,818	,002	-,633	,037
abs. Thoraxdurchmesser	-,552	,078	-,616	,044	-,760	,007	-,565	,070

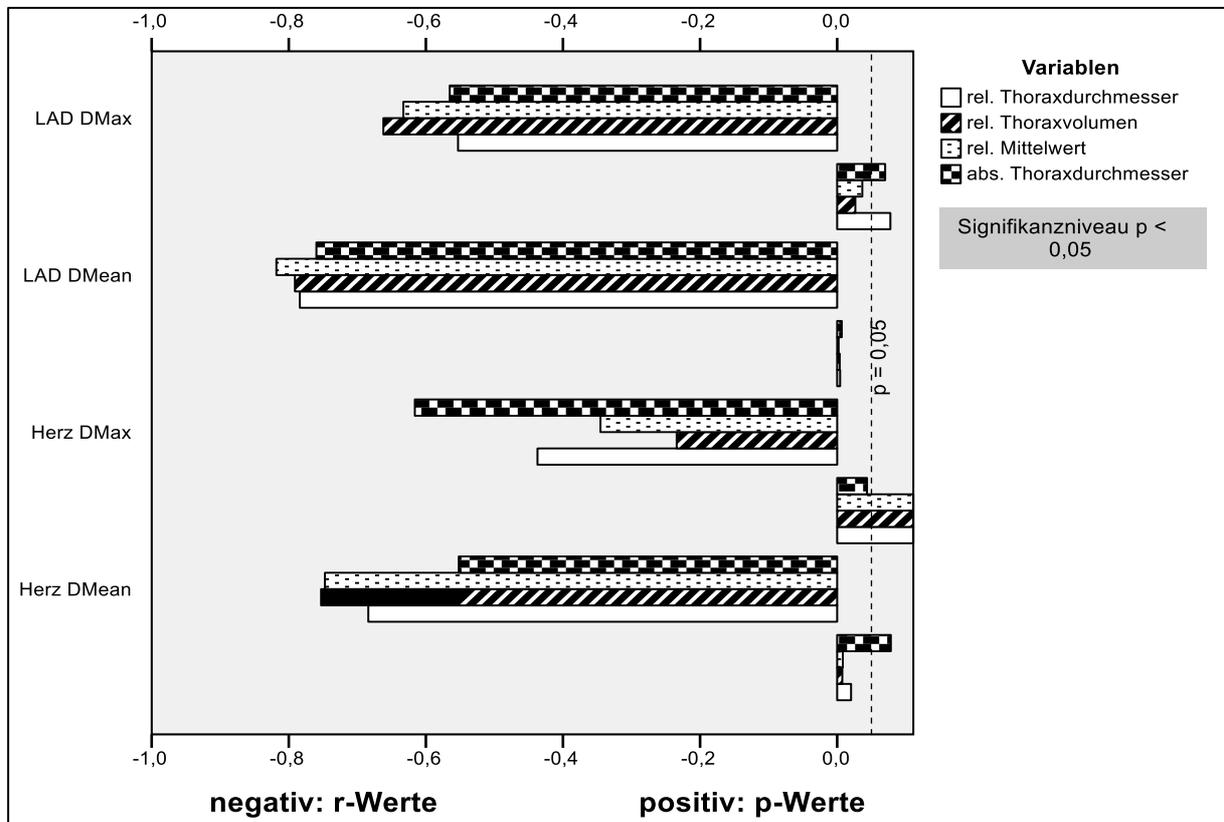


Abbildung 3-5 Graphische Darstellung der Korrelationen (r-Werte) im negativen Bereich des Koordinatensystems mit Signifikanz (p-Wert) im positiven Bereich

3.1.5 Nebenwirkungswahrscheinlichkeit

Gemäß dem oben beschriebenen RS-Modell ergaben sich zwei verschiedene Risikokonstellationen im Planungsvergleich zwischen IBH und FB. Das mittlere Risiko für alle Patienten in FB betrug 1,3 ‰ (Bereich $0,7 \cdot 10^{-6}$ – 4,1 ‰). Für IBH sank das individuelle Risiko für alle bis auf einen Patienten, der eine relative Risikoerhöhung von 15 % hatte. Für alle Patienten zusammen sank das Risiko durch IBH auf 0,29 ‰ ($0,4 \cdot 10^{-6}$ – 1,7 ‰). Hieraus ergibt sich eine relative Risikoreduktion der kardialen Mortalität um 78% durch IBH im Vergleich zur Standardtherapie in FB ($p = 0,017$). Eine Übersicht über die zwei Risikokollektive findet sich in Abbildung 3-6.

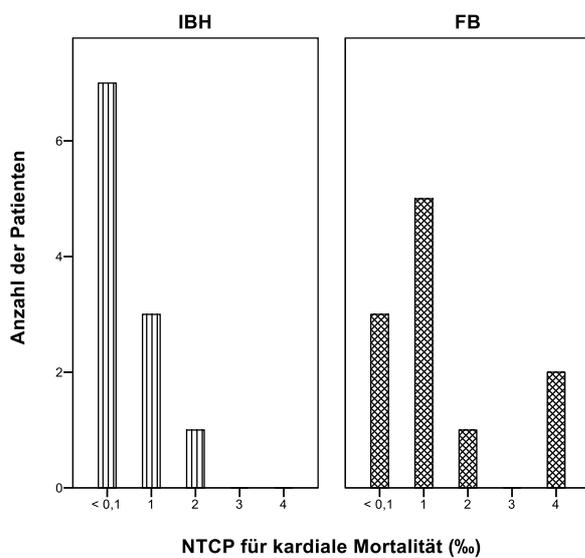
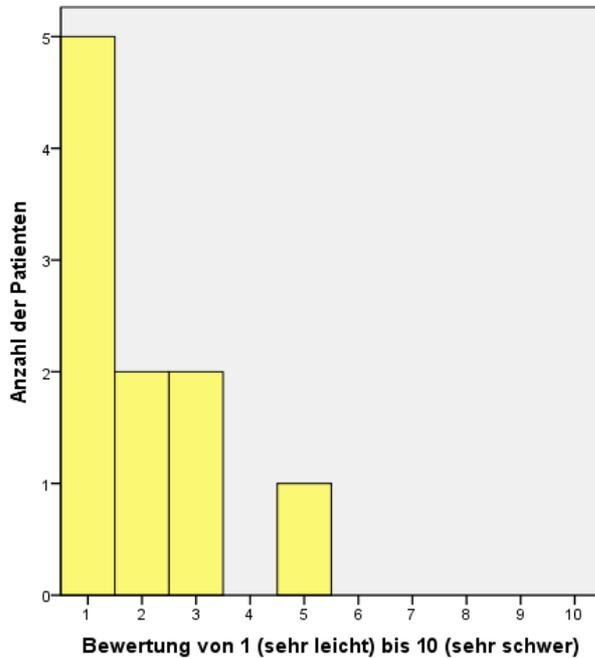


Abbildung 3-6 NTCP Darstellung der zwei Kohorten IBH und FB im Vergleich bezüglich des Endpunktes Wahrscheinlichkeit für kardial-bedingte Sterblichkeit durch strahleninduzierte Spättoxizität.

3.2 Atmungsstudie

Insgesamt wurden 10 Patientinnen mit einem mittleren Alter von 59 Jahren (43-83) untersucht. Nach Durchsicht der Daten mussten zwei Fälle ausgeschlossen werden, da Daten unvollständig aufgezeichnet wurden.



Dennoch konnten alle Simulationen bei den 10 Patientinnen durchgeführt und somit die individuelle Belastung für $n = 10$ angegeben werden. Im Mittel bewerteten die Patientinnen die Belastung der zweimal 5 Zyklen à 20 Sekunden Atemanhalten mit 1,95 Punkten (1= sehr leicht, 10= sehr schwer). In Abbildung 3-7 sind die einzelnen Bewertungen dargestellt. Die Bewertung von 5, die einer mittleren Schwierigkeit entspricht und deutlich vom Rest abweicht, stammt von einer 83-jährigen Patientin.

Abbildung 3-7 Individuelle Bewertung der Schwierigkeit 5 Zyklen je 20 Sekunden DIBH.

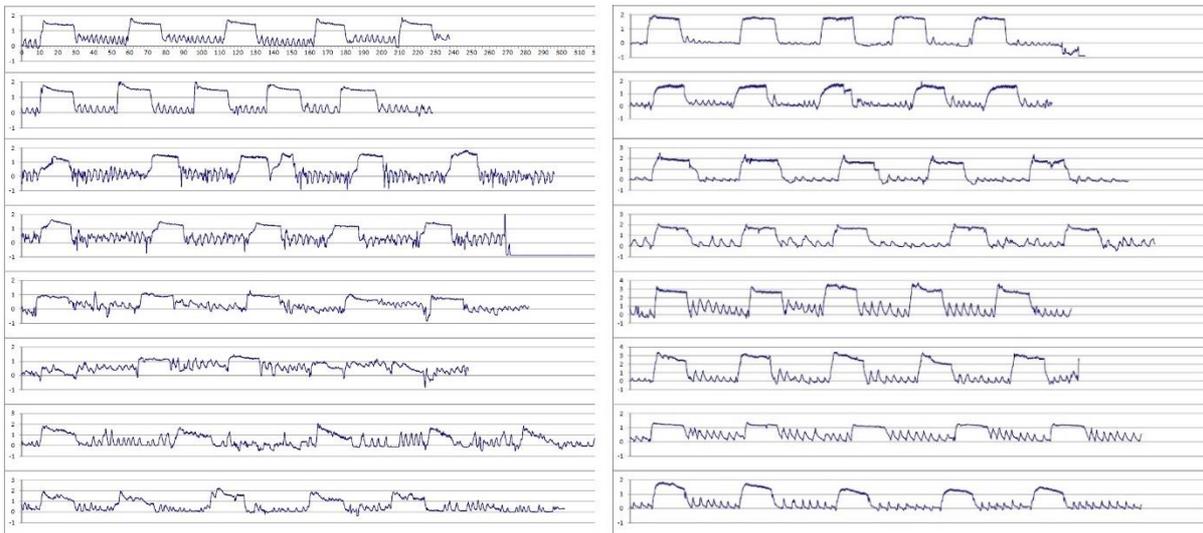


Abbildung 3-8 Übersicht über 16 DIBH-Simulationen, je 2 pro Patientin. Patientinnen 1-4 linksseitig, 5-8 rechtsseitig sortiert von oben nach unten. Ordinatenachse in Zentimetern, Abszissenachse in Sekunden.

In Abbildung 3-8 sind für jede der ausgewerteten Patientinnen jeweils zwei Simulationen untereinander dargestellt. Optisch lässt sich gut erkennen, dass bei den meisten Patientinnen eine Wiederholung der fünf Atemzyklen nach kurzer Zeit keine wesentlichen Probleme bereitete. Eine Pause von etwa 20

bis 30 Sekunden zwischen den einzelnen Blöcken erwies sich als ausreichend. Der Grad der Erholung ist an der Abnahme der Amplitude der Ruheatmung im Verlauf der Pause nach dem Atemanhalten häufig deutlich zu sehen, beispielsweise bei Patient Nummer 7 und 8. Des Weiteren zeigte sich auch ein Lerneffekt bei der zweiten Simulation im Vergleich zur Ersten. Insgesamt konnten die zweiten Simulationen tendenziell schneller durchgeführt werden. Augenscheinlich ist auch der individuelle Unterschied in der Atemtiefe (im Bereich des submammär angelegten Brustgurtes).

3.3 DIBH-Studie

Bei 13 Patientinnen mit einem durchschnittlichen Alter von 46,9 Jahren (Bereich 36 – 63 Jahre) wurde eine doppelte Bestrahlungsplanung durchgeführt. In Plänen von vier Patientinnen zeigte sich bereits in FB eine niedrige Herzdosis (V25 des Herzens: 0 %) (Tabelle 3-3). Hier gab es keinen Vorteil durch DIBH, daher wurde in FB bestrahlt. Die Pläne der restlichen neun Patientinnen zeigten eine deutliche Reduktion der Herzdosis (Tabelle 3-4) und wurden in DIBH bestrahlt.

3.3.1 Schulung und Behandlung mit dem Catalyst™/ Sentinel™-System

Wenn eine Patientin für die Studie in Frage kam, wurde während des Erstkontaktes ein kurzes Training mit Atemanhalte-Test zum Kennenlernen des DIBH-Manövers durchgeführt.

Nach erfolgter Zustimmung (Vgl. 12.2.2-Patientenaufklärungsbogen) erhielten alle Patientinnen, im Rahmen eines zweiten Termins, eine kurze Einführung in die technischen Details und die Hardware (Video Brille), gefolgt von einem etwa 15-minütigen Praxistraining, unmittelbar vor dem Planungs-CT (Vgl. 12.2.5-Atmungstraining Patientenmappe). Im Anschluss konnte für alle 13 Patientinnen ohne wesentliche Probleme je ein Planungs-CT in FB und in DIBH aufgenommen werden. Das durchschnittliche Gating-Fenster aller Patientinnen betrug 3,1 mm. Die mittlere Atemexkursion, gemessen am Xiphoid mit dem Sentinel™-System, war 16,5 mm (Bereich 11,9 - 24,0 mm). Die neun DIBH-Patientinnen absolvierten erfolgreich insgesamt 225 Strahlentherapie-Fractionen mit guter Compliance und ohne Unterbrechung. In Abbildung 3-9 ist ein typisches Setup kurz vor Bestrahlungsbeginn dargestellt.

Die längste Beam-On Zeit eines Bestrahlungsfeldes betrug etwa 15-20 s (ca. 150-200 Monitor-Einheiten (MUs) bei einer Dosisleistung von etwa 660 MUs/min). Während der Bewegung der Gantry und des Kollimators hatten die Patientinnen ausreichend Zeit um sich von der Atemanhaltephase zu erholen um somit das folgende Atemmanöver stabil durchzuhalten. Als der zeitaufwändigste Teil der neuen Technik erwies sich, der Aufbau des visuellen Feedback-Systems (Videobrille) mit ein bis zwei zusätzlichen Minuten. Der Workflow erwies sich als zeiteffizient und praktikabel umsetzbar. Trotz der zusätzlichen Zeit für das Training vor der dualen CT-Akquisition und der dualen Bestrahlungsplanung zeigte sich keine wesentliche Verlängerung der Behandlungszeit während der täglichen Strahlentherapie-sitzung. Zusammenfassend zeigte sich nur eine unmerkliche Verlängerung der Behandlungszeit. Behandelt wurden die Patientinnen letztlich in den gleichen Zeitslots wie Patientinnen ohne spezielle Atemtechnik.

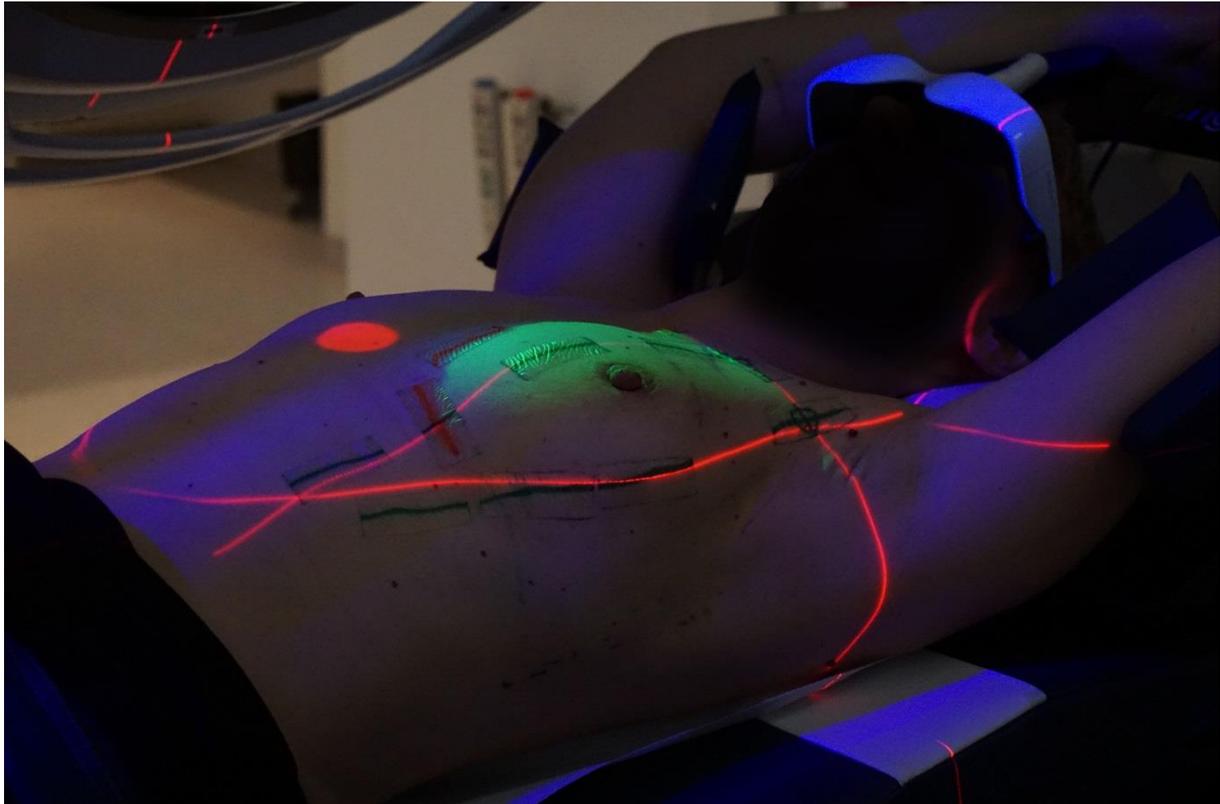


Abbildung 3-9 Fotografie einer Patientin mit Videobrille im Standard-DIBH Setting. Man sieht die Lagerungs-Raumlasers in Rot sowie die zu bestrahlende Brust linksseitig mit aktiviertem Lichtfeld (grün). Außerdem hier dargestellt der Tracking-Punkt des Catalyst™ Systems intermammär in etwa über dem Xiphoid. ©Stephan Schönecker

3.3.2 Mittlere Dosis kardialer Strukturen

Das analog zu Feng et. al [1] konturierte Herz sowie die LAD-Arterie konnten durch die Bestrahlung in tiefer Inspiration bei einigen Patientinnen weitgehend geschont und teilweise sogar ganz aus dem Bestrahlungsfeld genommen werden. Bei sechs der neun in DIBH bestrahlten Patientinnen konnte das Herz gänzlich aus dem Bestrahlungsfeld herausgehalten werden (V_{25} wurde bei sechs Patientinnen auf 0% reduziert).

Im Mittel erhielt das Herz der in DIBH bestrahlten Patientinnen eine Dosis von 1,31 Gy (1,09 – 1,49 Gy). Ohne DIBH hätten die Patientinnen in FB im Schnitt 2,73 Gy (1,44 – 5,81 Gy) auf das gesamte Herz erhalten. Das entspricht einer signifikanten Dosisreduktion von 52% durch DIBH ($p = 0,011$).

Die mittlere Dosis der LAD-Arterie betrug für dieses Kollektiv 18,91 Gy (4,82 – 33,26 Gy) in freier Atmung. In DIBH hingegen zeigte sich eine signifikante ($p = 0,008$) Reduktion um 78% auf eine mittlere Dosis von 4,19 Gy (2,53 – 6,83 Gy).

3.3.3 Maximale Dosis kardialer Strukturen

Die Spitzendosiswerte des Herzens beziehungsweise der LAD-Arterie konnten durch DIBH ebenfalls

deutlich gesenkt werden. Für die neun in tiefer Inspiration behandelten Patientinnen konnte die Maximaldosis D_{\max} von 47,9 Gy (45,38 – 50,18 Gy) in FB auf 19,74 Gy (6,41 – 48,23 Gy) in DIBH gesenkt werden. Die $D_{2\%}$ der LAD konnte von 38,55 Gy (9,02 – 48,71 Gy) auf 9,66 Gy (3,64 – 22,12 Gy) gesenkt werden. Die entspricht einer signifikanten Dosisreduktion von 59% ($p = 0,008$) für die maximale Herzdosis, beziehungsweise einer Reduktion um 75% ($p = 0,008$) für die $D_{2\%}$ der LAD.

3.3.4 Lungendosis im Planungsvergleich

Da die Inspiration stark die anatomischen Verhältnisse beeinflusst, wurden zusätzlich zur kardialen Dosisbelastung auch die ipsi- und kontralateralen Dosisauswirkungen der Lunge untersucht und analysiert. An unserem Kollektiv von DIBH Patientinnen konnte gezeigt werden, dass die mittlere ipsilaterale Lungendosis durch die Planung und Behandlung in tiefer Inspiration signifikant von 8,01 Gy (5,50 – 11,43 Gy) auf 6,45 Gy (5,06 – 7,98 Gy) gesenkt werden konnte ($p = 0,008$). Im kontralateralen Lungenflügel zeigte sich nur eine geringfügige, nicht signifikante Änderung ($p = 0,953$).

Für das ipsilaterale Lungenvolumen, das mindestens 20 Gy erhielt (V_{20}), konnte, ebenso wie für die mittlere Dosis, eine signifikante Reduktion um 26% (FB: 14,87 % vs DIBH: 10,96 %; $p = 0,008$) erzielt werden. Ausführliche Dosis- und Volumenänderungen sind in Tabelle 3-3 und in Tabelle 3-4 aufgeführt.

Tabelle 3-3 Parameter berechnet aus den DVHs von vier FB-Patientinnen. Die verschriebene Dosis war 50,0 Gy in 2,0 Gy Einzeldosis. Verwendeter Algorithmus war Collapsed Cone Convolution.

	FB		DIBH		Δ
Heart					
Max (Gy)	10,94 ± 2,48	[7,81 - 13,31]	6,37 ± 1,63	[4,89 - 8,12]	$p=0,068$
Mean (Gy)	1,14 ± 0,15	[1,00 - 1,28]	0,97 ± 0,15	[0,82 - 1,18]	$p=0,068$
V5Gy (%)	0,68 ± 0,36	[0,22 - 1,06]	0,23 ± 0,23	[0,01 - 0,47]	$p=0,068$
V10Gy (%)	0,05 ± 0,04	[0,00 - 0,10]	0,00 ± 0,01	[0,00 - 0,01]	$p=0,109$
V15Gy (%)	0,01 ± 0,01	[0,00 - 0,01]	0,00 ± 0,00	[0,00 - 0,00]	$p=0,157$
V25Gy (%)	0,00 ± 0,00	[0,00 - 0,00]	0,00 ± 0,00	[0,00 - 0,00]	$p=1,000$
LAD					
Mean (Gy)	3,45 ± 1,16	[2,19 - 4,97]	2,46 ± 0,66	[1,82 - 3,07]	$p=0,068$
D2% (Gy)	6,11 ± 1,91	[3,82 - 8,47]	4,90 ± 1,69	[3,41 - 6,62]	$p=0,465$
Ipsilateral lung					
Mean (Gy)	6,38 ± 1,66	[5,10 - 8,76]	6,01 ± 1,76	[4,09 - 8,12]	$p=0,465$
V20Gy (%)	10,81 ± 3,90	[8,14 - 16,44]	9,88 ± 3,87	[5,69 - 14,60]	$p=0,273$

Tabelle 3-4 Parameter berechnet aus den DVHs von neun DIBH-Patientinnen. Die verschriebene Dosis war 50,0 Gy in 2,0 Gy Einzeldosis. Algorithmus: Collapsed Cone Convolution.

	FB		DIBH		Δ
Heart					
Max (Gy)	47,90 ± 1,39	[45,38 - 50,18]	19,74 ± 15,52	[6,41 - 48,23]	p=0,008
Mean (Gy)	2,73 ± 1,40	[1,44 - 5,81]	1,31 ± 0,15	[1,09 - 1,49]	p=0,011
V5Gy (%)	6,75 ± 4,39	[3,11 - 15,90]	1,18 ± 0,77	[0,17 - 2,55]	p=0,008
V10Gy (%)	4,12 ± 3,45	[1,53 - 11,64]	0,26 ± 0,39	[0,00 - 1,12]	p=0,008
V15Gy (%)	3,39 ± 3,18	[1,15 - 10,40]	0,14 ± 0,25	[0,00 - 0,74]	p=0,008
V20Gy (%)	2,92 ± 2,95	[0,92 - 9,48]	0,09 ± 0,18	[0,00 - 0,53]	p=0,008
V25Gy (%)	2,55 ± 2,74	[0,69 - 8,68]	0,06 ± 0,14	[0,00 - 0,41]	p=0,008
V35Gy (%)	1,86 ± 2,30	[0,37 - 7,04]	0,03 ± 0,08	[0,00 - 0,23]	p=0,008
V45Gy (%)	0,84 ± 1,40	[0,03 - 4,12]	0,01 ± 0,02	[0,00 - 0,07]	p=0,008
LAD					
Mean (Gy)	18,91 ± 9,78	[4,82 - 33,26]	4,19 ± 1,52	[2,53 - 6,83]	p=0,008
D2% (Gy)	38,55 ± 12,40	[9,02 - 48,71]	9,66 ± 6,30	[3,64 - 22,12]	p=0,008
D2% 10mm (Gy)	48,63 ± 1,54	[44,97 - 50,60]	29,98 ± 15,52	[6,85 - 47,41]	p=0,008
Ipsilateral lung					
Mean (Gy)	8,01 ± 2,02	[5,50 - 11,43]	6,45 ± 1,31	[5,06 - 7,98]	p=0,008
V20Gy (%)	14,87 ± 4,41	[9,06 - 22,03]	10,96 ± 3,10	[6,87 - 14,85]	p=0,008
Contralat. lung					
Mean (Gy)	0,48 ± 0,17	[0,32 - 0,76]	0,51 ± 0,13	[0,32 - 0,67]	p=0,953
PTV					
V95% (%)	81,78 ± 2,92	[77,32 - 85,95]	81,04 ± 4,95	[68,81 - 85,13]	p=0,953
Volume (ccm)	1065 ± 577	[528 - 2386]	1059 ± 555	[538 - 2318]	p=0,859

3.3.5 Präzision der Strahlentherapie in DIBH

Um eine präzise Dosisverteilung auch in DIBH zu gewährleisten, wurden insgesamt 55 Verifikationsaufnahmen (iView™) akquiriert. Hier zeigten sich keine wesentlichen Abweichungen im Vergleich zu den üblichen Verifikationsaufnahmen bei Bestrahlungen in FB. Es wurden somit keine zusätzlichen Verifikationsaufnahmen nötig. Die Standard-Abweichungen der CLD variierten zwischen 0,12 und 0,29 cm. Der Durchschnitt aller SDs über alle neun behandelten Patientinnen war 0,16 cm, was für die klinische Routine ein akzeptabler Wert ist.

3.3.6 Vergleich zweier Berechnungsalgorithmen

Im Rahmen der vergleichenden Dosisberechnungen (Pencil Beam und Collapsed Cone; nur Auswertung der in DIBH behandelten Patientinnen) zeigten sich für das V95% des PTVs in FB 81,78 % (CCC) und 87,25 % (PBC) Abdeckung. In DIBH ergaben sich 80,82 % (CCC) und 87,46 % (PBC).

Die V_{20} der ipsilateralen Lunge ergab in FB 14,87/14,25 % (CCC/PBC) und in DIBH 10,96/10,13 % (CCC/PBC). Die maximale Herzdosis D_{max} in FB war 47,90 Gy (CCC) im Vergleich zu 48,53 Gy (PBC), welche sich durch DIBH auf 19,74 Gy (CCC), beziehungsweise auf 18,87 Gy (PBC) reduzierte. Alle Unterschiede waren signifikant (Herz D_{max} DIBH $p = 0,038$, alle anderen $p = 0,008$). Eine grafische Illustration der wichtigsten Parameter mit relevanten Unterschieden ist in Abbildung 3-10 dargestellt.

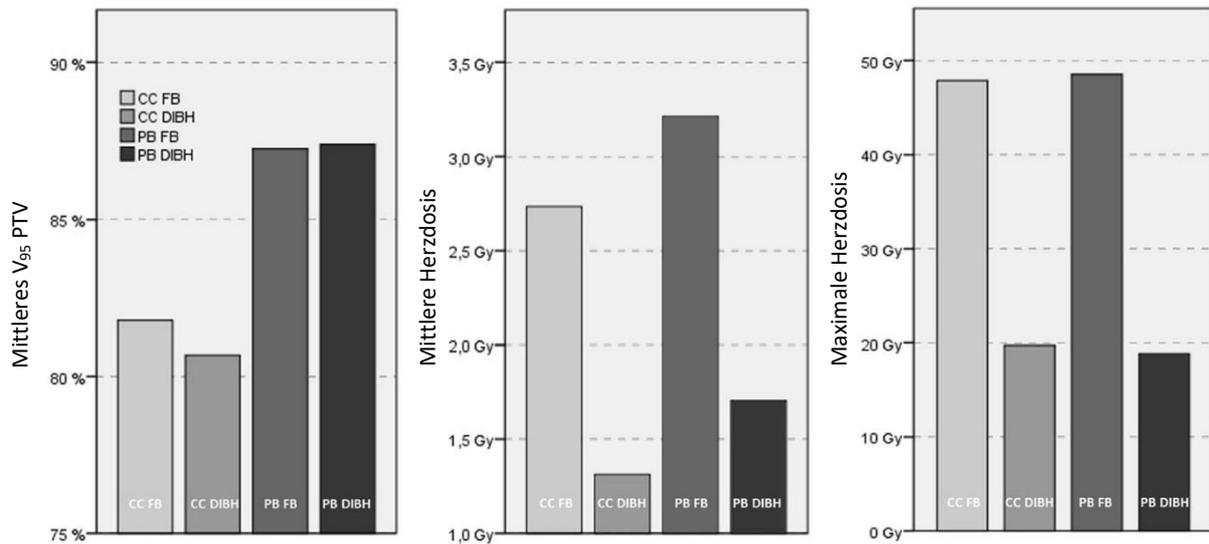


Abbildung 3-10 Vergleich der Algorithmen Collapsed Cone und Pencil Beam. Darstellung der Parameter $V_{95\%}$ vom PTV sowie mittlere und maximale Herzdosis jeweils in FB und DIBH für 9 in DIBH behandelten Patientinnen.

4 Diskussion

4.1 Dosimetrie und Risikomodelle

Bei der tangentialen linksseitigen Brustbestrahlung erhält das Herz häufig eine relevante Strahlendosis und hierdurch können in seltenen Fällen Langzeitnebenwirkungen des Herzens auftreten. Eine der bekanntesten Publikationen hierüber stammt von Sarah Darby aus dem Jahr 2013 [54]. Ihre Arbeitsgruppe konnte an einer populationsbasierten Fall-Kontroll-Studie mit über 2000 Patientinnen einen linearen Zusammenhang zwischen mittlerer Herzdosis und dem Risiko für relevante koronare Ereignisse (d.h. Herzinfarkt, koronare Revaskularisierung oder Tod durch koronare Herzerkrankung) nachweisen. Eingeschlossen wurden Patientinnen, die über einen Zeitraum von 1958 bis 2001 in Schweden und Dänemark bestrahlt wurden. Insgesamt wurden 963 Patientinnen mit koronarem Ereignis und 1205 Kontrollpatientinnen eingeschlossen. Dosimetrisch wurde die mittlere Herz-, sowie LAD-Dosis einbezogen. In dem untersuchten Kollektiv betrug die mittlere Herzdosis 4,9 Gy (Bereich 0,03 – 27,72 Gy). Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von koronaren Ereignissen stieg linear mit der mittleren Herzdosis um 7,4% pro Gray (95% Konfidenzintervall: 2,9 – 14,5; $p < 0,001$), ohne offensichtliche Schwelle. Bereits wenige Jahre nach Bestrahlung traten die ersten Ereignisse auf. Das vermehrte Auftreten setzte sich für mindestens 20 Jahre fort. Zudem konnte gezeigt werden, dass die relative Risikoerhöhung auch bei Frauen mit vorbestehenden kardialen Risikofaktoren (z.B. Diabetes mellitus, Rauchen, familiäre Vorbelastung, Hyperlipidämie, Bluthochdruck) gleichbleibt, woraus sich ein deutlich größeres absolutes Risiko für diese Patientinnen ableitet.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Bestrahlung in (tiefer) Inspiration untersucht und die dadurch mögliche potentielle Reduktion der kardialen Dosisbelastungen bei der Bestrahlung von linksseitigem Brustkrebs analysiert. Im ersten Teil der Arbeit konnte gezeigt werden, dass sich bereits durch normale, und nicht explizite tiefe Inspiration eine signifikante Dosisreduktion für Herz und Lunge erreichen lässt. Außerdem wurde durch eine Korrelationsanalyse ein signifikanter linearer Zusammenhang zwischen anatomischen und dosimetrischen Änderungen gezeigt (Abbildung 3-5). Im zweiten und dritten Teil der Arbeit wurde die Theorie auf die Behandlung von Patientinnen übertragen. Zunächst im Rahmen einer Machbarkeitsstudie und im Anschluss mit positivem Ethikvotum der Übergang von klinischer Studie in die klinische Routine vollzogen.

Der dosimetrische Benefit der Pseudomamma Planungsstudie sowie der DIBH-Studie von ca. 40% (1,7 auf 1,0 Gy mittlere Herzdosis) durch IBH, beziehungsweise von 52% (2,73 auf 1,31 Gy) durch DIBH, steht im Einklang mit den Ergebnissen vorangegangener Studien. So konnten zum Beispiel Stranzl et

al. [69] eine Reduktion der mittleren Herzdosis durch DIBH um 56 % (2,3 auf 1,3 Gy) zeigen. Andere Studien zeigten Reduktionen um 50 % (6,2 auf 3,1 Gy; [70]) bzw. 54 % (3,7 auf 1,7 Gy; [71]). Bezüglich der Dosisexposition der LAD, zeigten unsere Daten eine teilweise noch höhere Dosisreduktion als andere Studien. In unserer DIBH-Studie konnte bei neun Patientinnen eine mittlere relative Dosisreduktion der LAD der D_{mean} und $D_{2\%}$ um 78 %, respektive 75 % erreicht werden. Hjelstuen [70] und Vikström [72] hingegen zeigten eine 56-65 % Reduktion der LAD D_{mean} und eine Maximaldosisreduktion um 39 % ($D_{2\%}$), respektive 57 % (D_{max}). Offensichtlich bergen diese Dosisparameter etliche Limitationen bezüglich der Vergleichbarkeit. Zunächst einmal gehen beim Vergleich von Dosisparametern eine Menge Informationen aus dem DVH verloren. Darüber hinaus verwenden verschiedene Studien oftmals verschiedene Werte für Maximaldosen ($D_{2\%}$ versus D_{max}) und verschiedene Konturierungsvorgaben für die OARs. Während einige Studien das gesamte Herz [63] als OAR konturieren, limitieren andere die Kontur auf „relevante“ Anteile wie zum Beispiel den linken Ventrikel [73, 74], das Perikard [74] oder die LAD allein [45, 75].

Unter Anwendung des Risikomodells von Darby et al. [54] auf diese Daten (Herz D_{mean}) ergibt sich:

$$\text{Relatives Risiko} = \left(\text{Herz } D_{\text{mean DIBH}} \times \frac{7,4\%}{1 \text{ Gy}} \right) - \left(\text{Herz } D_{\text{mean FB}} \times \frac{7,4\%}{1 \text{ Gy}} \right) = (1,31 \times 7,4\%) - (2,73 \times 7,4\%) = 9,694\% - 20,202\% \approx -10,5\%$$

Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion der kardialen Morbidität/Mortalität (relevanter koronarer Ereignisse) von etwa 10,5% durch Anwendung tiefer Inspiration bei der adjuvanten Bestrahlung von linksseitigen Brustkrebspatientinnen.

Interessant ist der Vergleich mit anderen Risikomodellierungen, wie zum Beispiel dem auf die Daten der Pseudomamma Planungsstudie angewandten RS-Modell [63, 64]. Hier beträgt das mittlere absolute Risiko der kardialen Mortalität in FB 1,3 ‰ (Bereich 0,7E-6 – 4,1 ‰) versus 0,29 ‰ (0,4E-6 – 1,7 ‰) für IBH. Dies entspricht einer Reduktion der kardial bedingten Mortalität um 78% an unserem Pseudomamma-Kollektiv. Insgesamt fällt in diesem Modell ein niedriger berechnetes Auftreten von kardialen Spätnebenwirkungen auf. Hier sei jedoch darauf hingewiesen, dass das Modell von Darby im Vergleich zum RS-Modell außer der Mortalität noch weitere Endpunkte in der Risikomodellierung berücksichtigt. Außerdem nimmt das RS-Modell einen sigmoidalen Dosis-Wirkungs-Zusammenhang an (vgl. Abbildung 2-5), wohingegen das Modell von Darby et al. [54] einen linearen Zusammenhang postuliert.

Inwieweit diese verschiedenen Risikomodellierungen die gegenwärtige Realität abbilden, lässt sich diskutieren. Hauptkritikpunkte sind das retrospektive Studiendesign sowie die alten Patientenkollektive (1958-2001) und somit auch veralteten Technologien, die als Datengrundlage für die Risikomodellierung fungierten. Außerdem bekamen die Patientinnen, falls überhaupt, nur in geringem Maße kardiotoxische Systemtherapien wie Anthrazykline. Auch Trastuzumab fand zum damaligen Zeitpunkt noch keine Anwendung (Zulassung EU 05/2006 [76]). Insbesondere für diese beiden Substanzklassen wurden mittlerweile, auch ohne zusätzliche Strahlentherapie, deutliche kardiale Nebenwirkungen nachgewiesen [55, 77]. Welche Langzeitfolgen die Kombination von kardiotoxischen Systemtherapien mit aktuellen Bestrahlungstechniken hat, ist letztlich noch nicht abzusehen [56].

4.2 Einfluss der Anatomie

Obwohl nach aktueller Studienlage in Bezug auf die kardiale Dosisbelastung nahezu alle Patientinnen von einer Bestrahlung in tiefer Inspiration profitieren, gibt es limitierende Faktoren. Probleme im Alltag zeigten sich insbesondere bei sehr adipösen Patientinnen sowie bei abnormen Thoraxformen (z.B. Pectus excavatum – angeborene Trichterbrust). Des Weiteren hat die Art der Inspiration einen potentiellen Einfluss auf den Benefit.

4.2.1 Adipositas

Bei einer ausgeprägten Adipositas können sich praktische Probleme bei der Erfassung der gewünschten Zielregion ergeben. Im Falle einer Bestrahlung in tiefer Inspiration ist die Region im Bereich des unteren Sternums oder des Xiphoids für das Atemgating relevant. In seltenen Fällen stellt sich die Anatomie jedoch so dar, dass es dem Oberflächenscanner nicht möglich ist, diese entsprechend relevanten Areale zu erfassen. Solche Patientinnen können somit nicht, oder nur eingeschränkt, mit einer Oberflächenscanner Technik in tiefer Inspiration therapiert werden.

4.2.2 Pectus Excavatum

Ein weiterer Problemfall ist die anatomische Besonderheit einer Trichterbrust (*Pectus Excavatum* (ICD-10 Code: Q67.6)). Hier zeigt sich ein deutlich geringerer Abstand zwischen Brustbein (Sternum) und Wirbelsäule. Quantifiziert wird die Trichterbrust mittels Haller-Index [78], der sich aus dem Verhältnis von größtem Abstand der rechten und linken Rippen und dem minimalem Abstand des Sternums von der Wirbelsäule ergibt. Der Normwert hier liegt bei 2,5. Bei unserer Beispiel-Patientin (Abbildung 4-1) berechnet sich der Wert wie folgt:

$$\text{Haller – Index} = \frac{\text{maximaler Abstand Rippen}}{\text{minimaler Abstand Sternum/Wirbelsäule}} = \frac{24 \text{ cm}}{6 \text{ cm}} = 4,0$$

Des Weiteren kann sich der Thorax in diesem Bereich der Einsenkung des Brustbeines nicht richtig ausdehnen. Somit kann sich auch kein Lungengewebe zwischen das Herz und die Thoraxwand schieben. Zudem ist je nach Ausprägung ebenfalls die Erfassung des Xiphoids durch den Oberflächenscanner ein Problem.

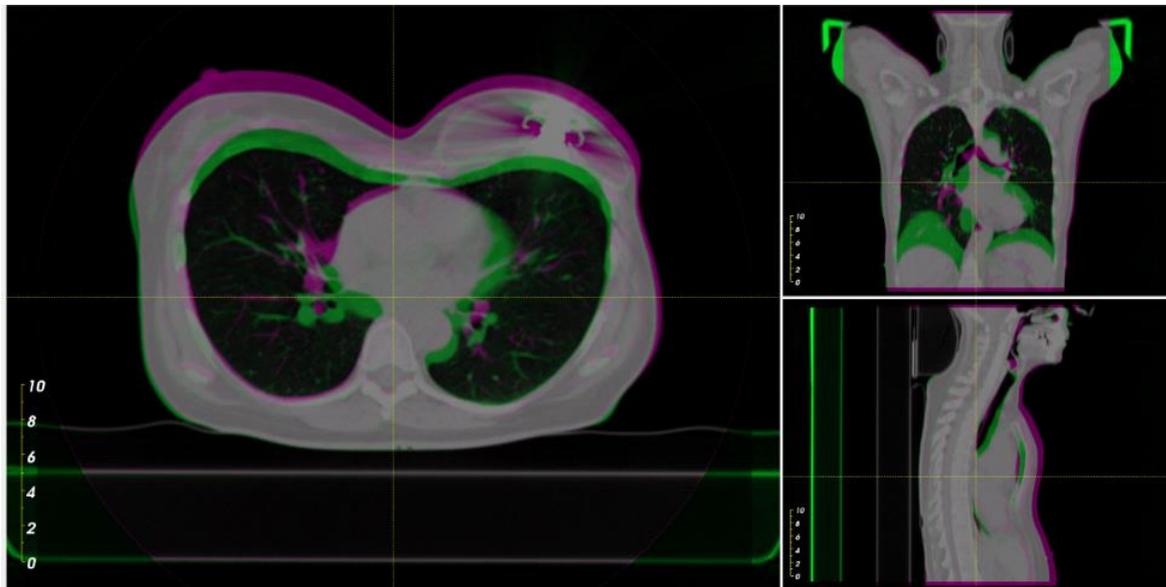


Abbildung 4-1 Darstellung einer Patientin mit Pectus Excavatum in einer Fusionsdarstellung zweier CT-Bildsätze. Zur besseren Vergleichbarkeit sind jeweilige Unterschiede in den CTs mit Komplementärfarben dargestellt. DIBH ist hier magentafarben und FB in grüner Farbe dargestellt. Überlagerte Elemente sind in Grauwerten dargestellt.

4.2.3 Art der Inspiration

Grundsätzlich können bei der Atmung zwei Atemtypen unterschieden werden, die abdominale (Bauchatmung) und die costale Atmung (Brustatmung). Die zwei Atemtypen sind in Abbildung 4-2 dargestellt.

Bei der abdominalen Atmung spielt die Kontraktion der Zwerchfellmuskulatur die Hauptrolle. Hierbei senkt sich die Zwerchfellkuppel, wobei die unteren Rippen nach außen verlagert werden. So entsteht ein Unterdruck im unteren Thoraxraum und die Lunge dehnt sich passiv nach kaudal aus. In diesem Fall kann sich das Herz, das direkt über dem Zwerchfell liegt, nach kaudal bewegen und teilweise von der Thoraxwand distanzieren. Bei der costalen Atmung wird vor allem durch die Kontraktion der Musculi intercostales externi eine Anhebung der Rippen erreicht, was letztlich zu einer Erweiterung des Thorax führt [79]. Hierbei kann sich Lungengewebe zwischen Herz und Thoraxwand schieben und somit

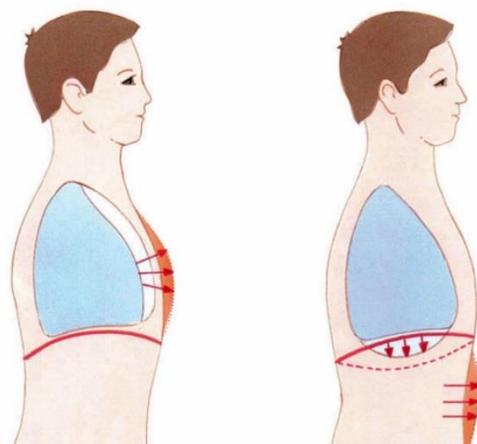


Abbildung 4-2 Vereinfachte Darstellung der Brust- und Bauchatmung, Abbildung aus dem Schulbuch „Vom Leben 1“ von Ed. Hölzel, Wien [2]

von einem tangentialen Bestrahlungsfeld distanzieren (vgl. Abbildung 4-1).

4.2.4 Korrelationsanalysen

Es wurden verschiedene Korrelationsanalysen zwischen anatomischen Gegebenheiten und Dosisänderungen durch IBH durchgeführt. Mit diesen Analysen könnte abgeschätzt werden inwieweit eine Inspirationsbestrahlung einen Vorteil für die Patientin bringen würde. Interessant für die Klinik ist insbesondere der Zusammenhang von Hochdosisarealbelastung LAD_{Mean} mit dem thorakalen Diameter ($R^2 = 0,615$), der einfach mit einem Messschieber ohne CT bestimmt werden kann. Letztlich erscheint bei ausreichender Kapazität zur RT in DIBH und dem Wissen, dass nahezu alle Patientinnen von einer Bestrahlung in tiefer Inspiration profitieren, ein Screening auf Apnoedauer sowie Ausschluss offensichtlicher Thoraxformabnormitäten/Adipositas per Magna ausreichend.

4.3 Einfluss der Dosisalgorithmen

Dosisberechnungsalgorithmen können einen signifikanten Einfluss auf die verschiedenen Dosisparameter haben. In einem kleinen Nebenprojekt wurden für alle Patientinnen der DIBH-Studie die Pläne mit dem Pencil Beam Algorithmus nachgerechnet und die Ergebnisse verglichen. Bei der 3D-Planung kommen nach wie vor Algorithmen wie der PBC, CCC oder der AAA in der Bestrahlungsplanungssoftware zum Einsatz. Bekanntermaßen schneidet der bis vor wenigen Jahren in der klinischen Routine noch häufig eingesetzte PBC, bei der dosimetrischen Genauigkeit am schlechtesten ab. Dies liegt unter anderem an der fehlenden Berücksichtigung des lateralen Elektronentransportes, was insbesondere in Geweben mit geringer Dichte (z.B. Lunge) zu einer Dosisunterschätzung in Niedrigdosis- und einer Dosisüberschätzung in Hochdosisbereichen führt [80, 81]. CCC und AAA schneiden in Vergleichsstudien zur Dosisberechnung insbesondere in verschiedenen Inspirationsphasen (FB/DIBH) gegenüber dem PBC deutlich besser ab [82].

Wie zu erwarten, zeigten sich bei der Auswertung des $V_{95\%}$ des PTV sowie der mittleren und maximalen Herzdosiswerte signifikante Unterschiede zwischen CCC und PBC. Wie zum Beispiel Koeck et al. [83] zeigen konnten, unterschätzt der PBC insbesondere die Dosis in Niedrigdosisarealen, wohingegen Hochdosisbereiche tendenziell überschätzt werden [84]. In unserem Fall zeigt sich eine um 5,5% (FB), respektive 6,6% (DIBH) bessere Zielvolumenabdeckung ($PTV V_{95\%}$) bei der Anwendung von PBC im Vergleich zu CCC. Ein weiterer Hochdosisbereich entspricht der maximalen Dosis des Herzens in FB. Hier zeigt sich für PBC ebenfalls ein um 0,63 Gy höherer Maximalwert. In DIBH kommt die Dosisüberschätzung in Hochdosisarealen nicht mehr zum Tragen, da hier die Herzen der Patientinnen deutlich weniger Dosis erhalten.

Insbesondere hinsichtlich der Zielvolumenabdeckung gibt es in verschiedenen Studien ausgeprägte Abdeckungsunterschiede. Die Ursachen hierfür sind vielfältig. Unter anderem spielt die PTV-Definition/Konturierung eine wichtige Rolle. In unserer Studie wurde das PTV ohne den teilweise in der Literatur verwendeten 5mm Abstand zur Hautoberfläche, bis direkt unter die Haut konturiert. Hier ist aufgrund des Dosisaufbaueffektes eine „Unterdosierung“ nicht zu vermeiden. Hauptgrund für Unterschiede kann jedoch auch die Wahl des Dosisberechnungsalgorithmus sein. Insgesamt ist daher wichtig die Dosisverteilungen und einzelnen Dosisparameter verschiedener Studien mit Vorsicht zu vergleichen.

5 Zusammenfassung

Durch eine tangentielle Bestrahlung der linken Brust in (tiefer) Inspiration kann bei Patientinnen mit linksseitigem Brustkrebs die Herzdosis signifikant reduziert werden. Insbesondere kann bei einem hohen Prozentsatz, das Herz komplett aus dem Strahlengang des Bestrahlungsfeldes herausgehalten werden. Dosimetrisch zeigt sich somit eine deutlich niedrigere Maximaldosisbelastung, aber auch eine signifikant niedrigere mittlere Herzdosis.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte die Entwicklung von der Bestrahlung bei linksseitigem Brustkrebs in freier Atmung, hin zu einer neuen Technik der Bestrahlung in tiefer Einatmung erarbeitet werden.

Zunächst wurde mit Hilfe von 4D-CT-Datensätzen von Lungenkarzinompatienten eine virtuelle Bestrahlungsplanung, je in freier Atmung und in Inspiration, durchgeführt und ein dosimetrischer Vergleich, insbesondere der Herzparameter, durchgeführt. Bereits hier zeigte sich bei 11 Fällen eine signifikante Herzdosisreduktion. Außerdem zeigte sich keine signifikante Lungendosiserhöhung. Zusätzlich wurden Längs- und Querdurchmesser des Brustkorbes auf Höhe des unteren Brustbeines erfasst und Korrelationsanalysen mit verschiedenen Dosisparametern durchgeführt [85].

In einem nächsten Schritt wurde bei zehn Brustkrebspatientinnen eine kleine Machbarkeitsstudie durchgeführt. Hierbei wurde bei Patientinnen im Rahmen der täglichen Bestrahlungssitzungen an zwei verschiedenen Tagen je eine Bestrahlung mit 5 Atemhaltezyklen in tiefer Einatmung simuliert. Hierzu wurden die Patientinnen in einem Simulatorraum auf den Bestrahlungstisch gelegt und mit einem Anzai Medical Brustgurt und dem Fokus-Haut-Abstand überwacht. Die Dauer der Inspiration waren fünfmal 20 Sekunden. Erfasst wurden unter anderem die subjektive Machbarkeit von Seiten der Patientinnen sowie die Einatmungstiefe im Bereich des unteren Brustbeins. Erfreulicherweise hatte keine der Patientinnen wesentliche Probleme die zwei Simulationen zu absolvieren. Lediglich eine 83-jährige Patientin gab eine mittlere Schwierigkeit von 5 auf einer Skala von 1 bis 10 an.

Im letzten Teil der Arbeit konnten die ersten Patientinnen unter Zuhilfenahme eines Oberflächenscanners, einer Schnittstelle zum Linearbeschleuniger und einer Videobrille, in tiefer Einatmung erfolgreich bestrahlt werden. Nach Durchführung zweier CTs, in freier Atmung und tiefer Inspiration, und nach dualer Bestrahlungsplanung, konnten die Pläne der ersten 13 Patientinnen verglichen und ausgewertet werden. Bei neun Patientinnen zeigte sich ein deutlicher Vorteil, so dass diese mittels der neuen Technik auch bestrahlt wurden. Die restlichen 4 Patientinnen zeigten bereits im Plan mit freier Atmung eine gute Dosisverteilung. Insbesondere das Herz lag hier anatomisch günstig und nicht direkt

im Strahlengang [86]. Das verwendete Oberflächensystem ermöglichte einen schnellen und verlässlichen Einsatz der Deep Inspiration Breath-Hold (DIBH) Technik im klinischen Setting und wurde insgesamt von den Patientinnen gut angenommen. Im Nachgang an die Pilotstudie mit 13 Patientinnen konnte die Methode fest implementiert werden und standardmäßig für die linksseitigen Brustbestrahlungen angeboten werden. Eine Beobachtungsstudie erfasst die Patientinnen seither prospektiv.

6 Summary

The present study describes the development from radiation of left-sided breast cancer in free breathing to radiation in deep inspiration and its implementation in clinical practice.

As a first step, virtual planning was carried out with the help of 4D-CT data sets of lung cancer patients, in free breathing and in deep inspiration, and a dosimetric comparison of the heart parameters was carried out. Overall, 22 plans showed a significant cardiac dose reduction. In addition, there was no significant increase in lung exposure. Moreover, longitudinal and transverse diameters of the thorax at the level of the lower sternum were recorded and correlation analyses with various dose parameters were performed [85]. In a next step, a small feasibility study was carried out in ten breast cancer patients. During the radiotherapy course, a simulation of five breathing holding cycles in deep inhalation was simulated for each patient on two different days. The patients were positioned on the radiation table in a simulator room and the respiratory curve was tracked with the Anzai Medical breast belt and the focus-skin-distance. The breath-hold interval was five times 20 seconds. The feasibility of the DIBH manoeuvre and the inhalation depth in the area of the lower sternum were recorded. Overall, none of the patients had major difficulties in completing the two simulations. A single 83-year-old patient reported a mean difficulty of 5 on a scale of 1 to 10.

After many preliminary tests and approval by medical physics, in a third part of the work, the first patients were successfully treated in deep inspiration with the aid of a surface scanner. After carrying out two planning CTs, in free breathing and deep inspiration, and dual treatment planning, the plans of the first 13 patients were compared and evaluated. Nine patients showed a clear dosimetric benefit, so that they were irradiated with the new technique. The remaining four patients already had a good dose distribution in the free breathing plan. In particular, the heart was located outside of the irradiation beam [86]. The surfacescanner system enabled a rapid and reliable use of Deep Inspiration Breath-Hold (DIBH) in clinical practice and was well accepted by the patients. Following the pilot study with 13 patients, the method could be fully implemented in clinical routine and is now offered to all left-sided breast cancer patients. Nowadays, all patients are included in an observational prospective study.

7 Literaturverzeichnis

1. Feng M, Moran JM, Koelling T, Chughtai A, Chan JL, Freedman L, Hayman JA, Jaggi R, Jolly S, Larouere J *et al*: **Development and validation of a heart atlas to study cardiac exposure to radiation following treatment for breast cancer.** *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2011, **79**(1):10-18.
2. G. Cholewa MD, S. Einhorn, J. Felling: **Vom Leben 1**, vol. 1. Wien: Ed. Hölzel; 2010.
3. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A: **Global cancer statistics, 2012.** *CA Cancer J Clin* 2015, **65**(2):87-108.
4. **Krebs in Deutschland 2011/2012.** Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland eV 2015, **10. Ausgabe.**
5. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Benbrahim-Tallaa L, Bouvard V, Bianchini F, Straif K: **Breast-cancer screening--viewpoint of the IARC Working Group.** *The New England journal of medicine* 2015, **372**(24):2353-2358.
6. Simbrich A, Wellmann I, Heidrich J, Heidinger O, Hense HW: **Trends in advanced breast cancer incidence rates after implementation of a mammography screening program in a German population.** *Cancer Epidemiol* 2016, **44**:44-51.
7. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.1, 2018 AWMF Registernummer: 032-045OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> (abgerufen am: 15.11.2018).**
8. Bromham N, Schmidt-Hansen M, Astin M, Hasler E, Reed MW: **Axillary treatment for operable primary breast cancer.** *The Cochrane database of systematic reviews* 2017, **1**:CD004561.
9. Lakhani SR, Ellis I.O., Schnitt, S.J., Tan, P.H., van de Vijver, M.J.: **WHO Classification of Tumours of the Breast**, Fourth Edition edn. Lyon: IARC Press; 2012.
10. Buchholz TA, Somerfield MR, Griggs JJ, El-Eid S, Hammond ME, Lyman GH, Mason G, Newman LA: **Margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stage I and II invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology endorsement of the Society of Surgical Oncology/American Society for Radiation Oncology consensus guideline.** *J Clin Oncol* 2014, **32**(14):1502-1506.
11. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Morrow M: **The association of surgical margins and local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis.** *Ann Surg Oncol* 2014, **21**(3):717-730.
12. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, Bonnefoi H, Cameron D, Gianni L, Valagussa P *et al*: **Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis.** *Lancet* 2014, **384**(9938):164-172.
13. Blum JL, Flynn PJ, Yothers G, Asmar L, Geyer CE, Jr., Jacobs SA, Robert NJ, Hopkins JO, O'Shaughnessy JA, Dang CT *et al*: **Anthracyclines in Early Breast Cancer: The ABC Trials-USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology).** *J Clin Oncol* 2017, **35**(23):2647-2655.
14. Estevez LG, Munoz M, Alvarez I, Fernandez Y, Garcia-Mata J, Ruiz-Borrego M, Tusquets I, Segui MA, Rodriguez-Lescure A, Adrover E *et al*: **Evidence-based use of taxanes in the adjuvant setting of breast cancer. A review of randomized phase III trials.** *Cancer Treat Rev* 2007, **33**(5):474-483.
15. Pazos M, Schonecker S, Reitz D, Rogowski P, Niyazi M, Alongi F, Matuschek C, Braun M, Harbeck N, Belka C *et al*: **Recent Developments in Radiation Oncology: An Overview of Individualised Treatment Strategies in Breast Cancer.** *Strahlenther Onkol* 2018, **13**(4):285-291.
16. McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, Gray R, Mannu G, Peto R, Whelan T *et al*: **Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials.** *Lancet* 2014, **383**(9935):2127-2135.

17. Sedlmayer F, Sautter-Bihl ML, Budach W, Dunst J, Fastner G, Feyer P, Fietkau R, Haase W, Harms W, Souchon R *et al*: **DEGRO practical guidelines: radiotherapy of breast cancer I: radiotherapy following breast conserving therapy for invasive breast cancer.** *Strahlenther Onkol* 2013, **189**(10):825-833.
18. Corradini S, Niyazi M, Niemoeller OM, Li M, Roeder F, Eckel R, Schubert-Fritschle G, Scheithauer HR, Harbeck N, Engel J *et al*: **Adjuvant radiotherapy after breast conserving surgery - a comparative effectiveness research study.** *Radiother Oncol* 2015, **114**(1):28-34.
19. Warnberg F, Garmo H, Emdin S, Hedberg V, Adwall L, Sandelin K, Ringberg A, Karlsson P, Arnesson LG, Anderson H *et al*: **Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ: 20 years follow-up in the randomized SweDCIS Trial.** *J Clin Oncol* 2014, **32**(32):3613-3618.
20. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ, Cameron DA, Dixon JM: **Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial.** *Lancet Oncol* 2015, **16**(3):266-273.
21. Gasparini G, Panizzoni GA, Dalfior S, Germani B, Antonia FD, Segato G, Meli S, Pozza F: **Conservative Surgery and Irradiation (Quart) in the Treatment of 243 Stage-I-II Breast-Cancer Patients.** *Anticancer Res* 1991, **11**(4):1635-1640.
22. EBCTCG: **Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials.** *Lancet* 2000, **355**(9217):1757-1770.
23. **Manual: Mammakarzinome - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge.** *Tumorzentrum München* 2011, **13. Auflage.**
24. Budach W, Dunst J, Feyer P, Haase W, Harms W, Sautter-Bihl ML, Souchon R, Wenz F: **Leitlinie: Radiotherapie des Mammakarzinoms (DEGRO 2005).** *Radiat Oncol* 2006, **182**(Suppl. 1).
25. Sautter-Bihl ML, Budach W, Dunst J, Feyer P, Haase W, Harms W, Sedlmayer F, Souchon R, Wenz F, Sauer R: **DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer I.** *Strahlenther Onkol* 2007, **183**(12):661-666.
26. Abe Oea: **Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials.** *Lancet* 2005, **366**(9503):2087-2106.
27. Van de Steene J, Soete G, Storme G: **Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: the missing link.** *Radiother Oncol* 2000, **55**(3):263-272.
28. Van de Steene J, Vinh-Hung V, Cutuli B, Storme G: **Adjuvant radiotherapy for breast cancer: effects of longer follow-up.** *Radiother Oncol* 2004, **72**(1):35-43.
29. Sedlmayer F, Sautter-Bihl ML, Budach W, Dunst J, Fastner G, Feyer P, Fietkau R, Haase W, Harms W, Souchon R *et al*: **DEGRO practical guidelines: radiotherapy of breast cancer I.** *Strahlenther Onkol* 2013, **189**(10):825-833.
30. Bartelink H, Horiot J, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I, Fourquet A, Borger J, Jager J, Hoogenraad W *et al*: **Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation.** *New Engl J Med* 2001, **345**(19):1378-1387.
31. de Bock GH, van der Hage JA, Putter H, Bonnema J, Bartelink H, van de Velde CJ: **Isolated loco-regional recurrence of breast cancer is more common in young patients and following breast conserving therapy: Long-term results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer studies.** *Eur J Cancer* 2006, **42**(3):351-356.
32. Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, Houghton J, Edwards R, Redmond C, Peto R, Baum M, Fisher B, Host H *et al*: **Cause-Specific Mortality in Long-Term Survivors of Breast-Cancer Who Participated in Trials of Radiotherapy.** *J Clin Oncol* 1994, **12**(3):447-453.
33. Buchholz TA, Katz A, Strom EA, McNeese MD, Perkins GH, Hortobagyi GN, Thames HD, Kuerer HM, Singletary SE, Sahin AA *et al*: **Pathologic tumor size and lymph node status predict for different rates of locoregional recurrence after mastectomy for breast cancer patients treated with neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy.** *Int J Radiat Oncol* 2002, **53**(4):880-888.

34. Harris JR, Halpin-Murphy P, McNeese M, Mendenhall NP, Morrow M, Robert NJ: **Consensus statement on postmastectomy radiation therapy.** *Int J Radiat Oncol* 1999, **44**(5):989-990.
35. Whelan TJ, Julian J, Wright J, Jadad AR, Levine ML: **Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis.** *J Clin Oncol* 2000, **18**(6):1220-1229.
36. Zhou ZR, Mei X, Chen XX, Yang ZZ, Hou J, Zhang L, Yu XL, Guo XM: **Systematic review and meta-analysis comparing hypofractionated with conventional fraction radiotherapy in treatment of early breast cancer.** *Surg Oncol* 2015, **24**(3):200-211.
37. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, Shelley W, Grimard L, Bowen J, Lukka H *et al*: **Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer.** *The New England journal of medicine* 2010, **362**(6):513-520.
38. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, Dobbs HJ, Hopwood P, Lawton PA, Magee BJ *et al*: **The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials.** *The Lancet Oncology* 2013, **14**(11):1086-1094.
39. Landberg T: **The Role of Radiotherapy in Breast-Conserving Treatment.** *Acta Oncol* 1995, **34**(5):675-680.
40. Seegenschmiedt MH: **Interdisciplinary documentation of treatment side effects in oncology. Present status and perspectives.** *Strahlenther Onkol* 1998, **174** Suppl 3:25-29.
41. Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, Constine LS, Fajardo LF, Kodama K, Mabuchi K, Marks LB, Mettler FA, Pierce LJ *et al*: **Radiation-Related Heart Disease: Current Knowledge and Future Prospects.** *Int J Radiat Oncol* 2010, **76**(3):656-665.
42. Schultz-Hector S, Trott KR: **Radiation-induced cardiovascular diseases: Is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data?** *Int J Radiat Oncol* 2007, **67**(1):10-18.
43. Senkus-Konefka E, Jassem J: **Cardiovascular effects of breast cancer radiotherapy.** *Cancer Treat Rev* 2007, **33**(6):578-593.
44. Cutter DJ, Darby SC, Yusuf SW: **Risks of Heart Disease after Radiotherapy.** *Tex Heart J* 2011, **38**(3):257-258.
45. Taylor CW, Nisbet A, MCGale P, Darby SC: **Cardiac exposures in breast cancer radiotherapy: 1950s-1990s.** *Int J Radiat Oncol* 2007, **69**(5):1484-1495.
46. Darby SC: **Epidemiology of Radiotherapy induced cardiac damage.** *Radiother Oncol* 2011, **98**(2):Pages S 11–S 12.
47. Correa CR, Litt HI, Hwang WT, Ferrari VA, Solin LJ, Harris EE: **Coronary artery findings after left-sided compared with right-sided radiation treatment for early-stage breast cancer.** *J Clin Oncol* 2007, **25**(21):3031-3037.
48. Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R: **Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300 000 women in US SEER cancer registries.** *Lancet Oncol* 2005, **6**(8):557-565.
49. Taylor CW, Nisbet A, McGale P, Goldman U, Darby SC, Hall P, Gagliardi G: **Cardiac doses from Swedish breast cancer radiotherapy since the 1950s.** *Radiother Oncol* 2009, **90**(1):127-135.
50. Boero IJ, Paravati AJ, Triplett DP, Hwang L, Matsuno RK, Gillespie EF, Yashar CM, Moiseenko V, Einck JP, Mell LK *et al*: **Modern Radiation Therapy and Cardiac Outcomes in Breast Cancer.** *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2016, **94**(4):700-708.
51. McGale P, Darby SC, Hall P, Adolfsson J, Bengtsson NO, Bennet AM, Fornander T, Gigante B, Jensen MB, Peto R *et al*: **Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden.** *Radiother Oncol* 2011, **100**(2):167-175.
52. Merzenich H, Bartkowiak D, Schmidberger H, Schmidt M, Schwentner L, Wiegel T, Woeckel A, Wollschlager D, Blettner M: **3D conformal radiotherapy is not associated with the long-term cardiac mortality in breast cancer patients: a retrospective cohort study in Germany (PASSOS-Heart Study).** *Breast cancer research and treatment* 2017, **161**(1):143-152.
53. Nilsson G, Holmberg L, Garmo H, Duvernoy O, Sjogren I, Lagerqvist B, Blomqvist C: **Distribution of Coronary Artery Stenosis After Radiation for Breast Cancer.** *J Clin Oncol* 2012, **30**(4):380-

- 386.
54. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Bronnum D, Correa C, Cutter D, Gagliardi G, Gigante B *et al*: **Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer.** *The New England journal of medicine* 2013, **368**(11):987-998.
 55. Jensen BV: **Cardiotoxic consequences of anthracycline-containing therapy in patients with breast cancer.** *Semin Oncol* 2006, **33**(3):S15-S21.
 56. Offersen B, Hojris I, Overgaard M: **Radiation-induced heart morbidity after adjuvant radiotherapy of early breast cancer - Is it still an issue?** *Radiother Oncol* 2011, **100**(2):157-159.
 57. Harris EER, Correa C, Hwang WT, Liao J, Litt HI, Ferrari VA, Solin LJ: **Late cardiac mortality and morbidity in early-stage breast cancer patients after breast-conservation treatment.** *J Clin Oncol* 2006, **24**(25):4100-4106.
 58. Simonetto C, Eidemuller M, Gaasch A, Pazos M, Schonecker S, Reitz D, Kaab S, Braun M, Harbeck N, Niyazi M *et al*: **Does deep inspiration breath-hold prolong life? Individual risk estimates of ischaemic heart disease after breast cancer radiotherapy.** *Radiother Oncol* 2019, **131**:202-207.
 59. Landberg T, Almond P, Burgers JMV, Busch M, Joslin CA, Paunier JP: **Report 29.** *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements* 1978, **os15**(2):NP-NP.
 60. Landberg T, Chavaudra J, Dobbs J, Hanks G, Johansson KA, Möller T, Purdy J: **Report 50.** *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements* 1993, **os26**(1):NP-NP.
 61. Landberg T, Chavaudra J, Dobbs J, Gerard JP, Hanks G, Horiot JC, Johansson KA, Möller T, Purdy J, Suntharalingam N *et al*: **Report 62.** *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements* 1999, **os32**(1):NP-NP.
 62. Corradini S, Ballhausen H, Weingandt H, Freisleder P, Schonecker S, Niyazi M, Simonetto C, Eidemuller M, Ganswindt U, Belka C: **Left-sided breast cancer and risks of secondary lung cancer and ischemic heart disease : Effects of modern radiotherapy techniques.** *Strahlenther Onkol* 2018, **194**(3):196-205.
 63. Gagliardi G, Lax I, Ottolenghi A, Rutqvist LE: **Long-term cardiac mortality after radiotherapy of breast cancer - Application of the relative seriality model.** *Brit J Radiol* 1996, **69**(825):839-846.
 64. Kallman P, Agren A, Brahme A: **Tumor and Normal Tissue Responses to Fractionated Nonuniform Dose Delivery.** *International journal of radiation biology* 1992, **62**(2):249-262.
 65. Rutqvist LE, Johansson H: **Mortality by laterality of the primary tumour among 55,000 breast cancer patients from the Swedish Cancer Registry.** *British journal of cancer* 1990, **61**(6):866-868.
 66. Host H, Brennhovd IO, Loeb M: **Postoperative Radiotherapy in Breast-Cancer - Long-Term Results from the Oslo Study.** *Int J Radiat Oncol* 1986, **12**(5):727-732.
 67. Farr KP, Moller DS, Khalil AA, Kramer S, Morsing A, Grau C: **Loss of lung function after chemo-radiotherapy for NSCLC measured by perfusion SPECT/CT: Correlation with radiation dose and clinical morbidity.** *Acta Oncol* 2015, **54**(9):1350-1354.
 68. Kong F-M, Klein EE, Bradley JD, Mansur DB, Taylor ME, Perez CA, Myerson RJ, Harms WB: **The impact of central lung distance, maximal heart distance, and radiation technique on the volumetric dose of the lung and heart for intact breast radiation.** *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics* 2002, **54**(3):963-971.
 69. Stranzl H, Zurl B: **Postoperative irradiation of left-sided breast cancer patients and cardiac toxicity.** *Strahlenther Onkol* 2008, **184**(7):354-358.
 70. Hjelstuen MHB, Mjaaland I, Vikstrom J, Dybvik KI: **Radiation during deep inspiration allows loco-regional treatment of left breast and axillary-, supraclavicular- and internal mammary lymph nodes without compromising target coverage or dose restrictions to organs at risk.** *Acta Oncol* 2012, **51**(3):333-344.
 71. Vikstrom J, Hjelstuen MH, Mjaaland I, Dybvik KI: **Cardiac and pulmonary dose reduction for tangentially irradiated breast cancer, utilizing deep inspiration breath-hold with audio-visual**

- guidance, without compromising target coverage.** *Acta Oncol* 2011, **50**(1):42-50.
72. Vikstrom J, Hjelstuen MHB, Mjaaland I, Dybvik KI: **Cardiac and pulmonary dose reduction for tangentially irradiated breast cancer, utilizing deep inspiration breath-hold with audio-visual guidance, without compromising target coverage.** *Acta Oncol* 2011, **50**(1):42-50.
73. Guan H, Wen N, Pradhan D, Dong H, Hammoud R, Li S, Movsas B: **A simplified frame work using deep inspiration breath-hold (DIBH) for the treatment of left breast cancer with improved heart sparing.** *Med Phys* 2006, **33**(6):2062-2062.
74. Zurl B, Stranzl H, Winkler P, Oechs A, Odreitz S, Kapp K: **Risk assessment of radiation-induced Breast cancer in the contralateral Breast after radiation therapy, Respiratory-triggered with tangential fields.** In: *Strahlenther Onkol: 2013: URBAN & VOGEL NEUMARKTER STRASSE 43, D-81673 MUNICH, GERMANY; 2013: 183-183.*
75. Guan H, Hammoud R, Aquilino L, Kim J, Pradhan D, Movsas B: **A simplified framework for the treatment of left breast cancer using deep inspiration breath hold (DIBH) with reduced heart dose.** *Int J Radiat Oncol* 2007, **69**(3):S736-S736.
76. Untch M, Jackisch C, Thomssen C, Nitz U, Minckwitz Gv, Kaufmann M: **Adjuvante Therapie mit Trastuzumab bei Mammakarzinompatientinnen.** *Dtsch Arztebl International* 2006, **103**(50):3406-.
77. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, Azambuja E, Muehlbauer S, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Baselga J, Jackisch C *et al*: **Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial.** *Lancet Oncol* 2011, **12**(3):236-244.
78. Haller JA, Jr., Kramer SS, Lietman SA: **Use of CT scans in selection of patients for pectus excavatum surgery: a preliminary report.** *Journal of pediatric surgery* 1987, **22**(10):904-906.
79. Steinhausen Michael GE: **Medizinische Physiologie**, 5. Auflage edn. Landsberg: ecomed; 2003.
80. Aspradakis MM, Morrison RH, Richmond ND, Steele A: **Experimental verification of convolution/superposition photon dose calculations for radiotherapy treatment planning.** *Physics in medicine and biology* 2003, **48**(17):2873-2893.
81. Knoos T, Wieslander E, Cozzi L, Brink C, Fogliata A, Albers D, Nystrom H, Lassen S: **Comparison of dose calculation algorithms for treatment planning in external photon beam therapy for clinical situations.** *Physics in medicine and biology* 2006, **51**(22):5785-5807.
82. Fogliata A, Nicolini G, Vanetti E, Clivio A, Winkler P, Cozzi L: **The impact of photon dose calculation algorithms on expected dose distributions in lungs under different respiratory phases.** *Physics in medicine and biology* 2008, **53**(9):2375-2390.
83. Koeck J, Abo-Madyan Y, Eich HT, Stieler F, Fleckenstein J, Kriz J, Mueller RP, Wenz F, Lohr F: **Clinical relevance of different dose calculation strategies for mediastinal IMRT in Hodgkin's disease.** *Strahlenther Onkol* 2012, **188**(8):653-659.
84. Troeller A, Garny S, Pachmann S, Kantz S, Gerum S, Manapov F, Ganswindt U, Belka C, Sohn M: **Stereotactic radiotherapy of intrapulmonary lesions: comparison of different dose calculation algorithms for Oncentra MasterPlan(R).** *Radiat Oncol* 2015, **10**:51.
85. Schonecker S, Heinz C, Sohn M, Haimerl W, Corradini S, Pazos M, Belka C, Scheithauer H: **Reduction of cardiac and coronary artery doses in irradiation of left-sided breast cancer during inspiration breath hold : A planning study.** *Strahlenther Onkol* 2016, **192**(11):750-758.
86. Schonecker S, Walter F, Freisleder P, Marisch C, Scheithauer H, Harbeck N, Corradini S, Belka C: **Treatment planning and evaluation of gated radiotherapy in left-sided breast cancer patients using the Catalyst(TM)/Sentinel(TM) system for deep inspiration breath-hold (DIBH).** *Radiat Oncol* 2016, **11**(1):143.

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1 Anatomische Lungenveränderung bei Inspiration	8
Abbildung 1-2 Darstellung der anatomischen Änderungen in Inspiration im CT.....	8
Abbildung 2-1 Auszug aus dem CT-Atlas von Feng et al. [1] von 2011.	11
Abbildung 2-2 Digital rekonstruiertes Röntgenbild (Digitally Reconstructed Radiograph: DRR) eines Standardfeldes	12
Abbildung 2-3 Bestrahlungsplan einer linksseitigen Brustbestrahlung	13
Abbildung 2-4 DRR eines Zusatzfeldes	14
Abbildung 2-5 Dosis-Wirkungsbeziehung für kardiale Spättoxizität für homogene Dosisverteilung ...	16
Abbildung 2-6 Messungen des thorakalen sagittalen Durchmessers (Shift)	17
Abbildung 2-7 Darstellung der zu erfassenden Messpunkte im Rahmen der Atmungsstudie	19
Abbildung 2-8 Aufgabe für die Patientin ist in den Zielbereich zu atmen; oben: Zwei Ansichten der Patientin durch die Videobrille.....	21
Abbildung 2-9 Abläufe der Behandlung in bzw. Screening auf DIBH.	23
Abbildung 2-10 Darstellung einer Feldkontrollaufnahme inklusive der Darstellung der CLD.	25
Abbildung 3-1 Relative und absolute Dosisänderungen durch IBH	26
Abbildung 3-2 Darstellung der linearen Korrelation zwischen dem Mittelwert aus Thoraxdurchmesser und thorakaler Volumenzunahme durch Inspiration, und der relativen Änderung der LAD D_{mean}	28
Abbildung 3-3 Darstellung der linearen Korrelation zwischen der absoluten Änderung des thorakalen Durchmessers durch Inspiration und der relativen Änderung der LAD D_{mean}	28
Abbildung 3-4 Darstellung der linearen Korrelation zwischen der relativen Änderung des thorakalen Durchmessers durch Inspiration und der relativen Änderung der Herz D_{mean}	29
Abbildung 3-5 Graphische Darstellung der Korrelationen (r-Werte)	29
Abbildung 3-6 NTCP Darstellung der zwei Kohorten IBH und FB	30
Abbildung 3-7 Individuelle Bewertung der Schwierigkeit 5 Zyklen je 20 Sekunden DIBH.	31
Abbildung 3-8 Übersicht über 16 DIBH-Simulationen.....	31
Abbildung 3-9 Fotografie einer Patientin mit Videobrille im Standard-DIBH Setting.....	34
Abbildung 3-10 Vergleich der Algorithmen Collapsed Cone und Pencil Beam.	37
Abbildung 4-1 Darstellung einer Patientin mit Pectus Excavatum.....	41
Abbildung 4-2 Vereinfachte Darstellung der Brust- und Bauchatmung	41

9 Abkürzungsverzeichnis

AAA *Anisotropic Analytical Algorithm*
BET *Brusterhaltende Therapie*
CCC *Collapsed Cone Convolution*
CLD *central lung distance*
CT *Computertomographie*
CTCAE *Common Terminology Criteria for Adverse Events*
CTV *Clinical Target Volume*
DCIS *Duktales Carcinoma in Situ*
dDVH *Differentielles Dosis-Volumen-Histogramm*
DIBH *Deep Inspiration Breath-Hold*
DICOM *Digital Imaging and Communications in Medicine*
DRR *Digitally Reconstructed Radiograph*
DVH *Dosis-Volumen-Histogramm*
EBCTCG *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*
FB *Free Breathing - Freie Ruheatmung*
FHA *Fokus-Haut-Abstand, Fokus-Haut-Abstand*
GTV *Gross Tumor Volume*
IBH *Inspiration Breath-Hold*
ICRU *International Commission of Radiation Units and Measurements*
LAD *Left Anterior Descending*
MU *Monitor Unit*
NTCP *Normal Tissue Complication Probability*
OAR *Organs at Risk*
PBC *Pencil Beam Convolution*
PTV *Planning Target Volume*
RIVA *Ramus Interventricularis Anterior*
RS-Modell *Relative Relative Seriality Modell*
SD *Standard Deviation (Standardabweichung)*

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-1 Übersicht einiger relevanter CTCAE-Kriterien nach Brustbestrahlung beim Mammakarzinom	5
Tabelle 2-1 Übersicht der einzelnen Schritte bei der Durchführung der Atmungsstudie.....	19
Tabelle 3-1 Zusammenfassung wichtiger Dosisparameter für Herz (FB & IBH).....	27
Tabelle 3-2 Übersicht über die erstellten Spearman-Korrelationen.....	29
Tabelle 3-3 Parameter berechnet aus den DVHs von vier FB-Patientinnen.	35
Tabelle 3-4 Parameter berechnet aus den DVHs von neun DIBH-Patientinnen.....	36

11 Danksagung

Im Rahmen meiner klinischen Promotion konnte ich zu meiner großen Freude einen tiefen und interessanten Einblick in den Klinikalltag gewinnen und durfte viele nette und hilfsbereite Menschen kennenlernen. Begonnen hatte alles damit, dass Matthias Söhn, ein überaus sympathischer, begeisterter und motivierender Medizinphysiker, mir auf einer Doktorandenmesse das Thema „Bestrahlung in Inspiration bei Brustkrebspatientinnen“ als Promotionsthema schmackhaft machen konnte. Matthias begleitete mich lange Zeit und unterstützte mich tatkräftig mit seinem fundierten Medizinphysikwissen. Medizinisch, klinisch und menschlich wurde ich außerdem tatkräftig von der Oberärztin Heike Scheithauer unterstützt. Von ihr konnte ich eine Menge lernen, vor allem anderen was menschliche Medizin ausmacht. Hierfür möchte ich diesen beiden an dieser Stelle meinen uneingeschränkten Dank ausdrücken.

Danken möchte ich auch den Medizinphysikern Wolfgang Haimerl, Christian Winklhofer und Christian Heinz sowie Philipp Freisleder, die mich bei der Bestrahlungsplanung und verschiedenen Berechnungen unterstützten und letztlich die tiefe Inspiration bei der linksseitigen Brustbestrahlung im klinischen Setting physikalisch/technisch implementierten.

Nicht unerwähnt bleiben darf ärztlicherseits Franziska Walter, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand und insbesondere die zur Publikation geplanten Manuskripte in vernünftige Form brachte. Hierfür gebührt ihr mein herzlicher Dank.

Nach intensiver Studienzeit und Abschluss des Staatsexamens durfte ich dank tiefer und interessanter Einblicke in das Fach Strahlentherapie im Rahmen meiner Promotion, nun die klinische/wissenschaftliche und lehrende Tätigkeit an einer Universitätsklinik aufnehmen und in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie meine Facharztausbildung beginnen.

Nach dem Weggang meiner beiden Betreuer übernahm dankenswerterweise die Oberärztin und Forschungsgruppenleiterin Stefanie Corradini die weitere Betreuung der Promotionsarbeit und führte mich schließlich zum angestrebten Ziel.

Mein Dank gilt natürlich auch und vor allem meinem Doktorvater Herrn Prof. Belka, der als Denker und Lenker im Hintergrund, bisweilen auch bei einem Espresso mit Rat und motivierender Unterstützung zur Seite stand. Ohne ihn, kann ich heute mit Fug und Recht behaupten, wäre ich nicht als Assistenzarzt in der Strahlentherapie gelandet.

Am meisten möchte ich meiner Familie und meinen Freunden danken.

Meiner Frau Sonja für Ihre Motivation und Geduld,

meinen beiden Töchtern Kira und Fiona,

meinen Eltern Gudrun und Helmut,

meiner Schwester Sophia

und allen anderen,

die bis zuletzt an eine Vollendung dieser Arbeit geglaubt haben.



12 Anhang

12.1 Atmungsstudie

12.1.1 Patientenaufklärungsbogen

Patientenaufklärung

Sehr geehrte Frau _____

Ziel der Studie ist es die Wiederholbarkeit und die Verlässlichkeit ihrer Atemruhelage, sowie der tiefen Einatmung zu untersuchen.

Es soll an zwei Terminen im Abstand von 2 – 7 Tagen jeweils die Atembewegungen in Ruheatmung und in tiefer Einatmung aufgezeichnet werden. Hilfsmittel sind ein Brustgurt, der die Atemkurve aufzeichnet und ein Simulator. Es entsteht für Sie keinerlei Strahlenbelastung. Der Ablauf umfasst zuerst eine Phase mit normaler Atmung, anschließend sollen Sie je nach Möglichkeit 3-5 Mal nacheinander für ungefähr 20 Sekunden den Atem in tiefer Einatmung anhalten. Zwischen den Atempausen haben Sie Zeit um sich kurz zu erholen.

Der Zeitaufwand beträgt jeweils circa 30 Minuten und kann vor oder nach Ihrem regulären Termin erfolgen.

Im Rahmen der Studie werden Körpergröße, Alter, Gewicht und spezifische Messdaten unter Beachtung aller datenschutzrechtlichen Gegebenheiten dokumentiert und in anonymisierter Form ausgewertet.

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig und kann jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückgezogen werden.

Ihr Ansprechpartner für die Studie ist Frau Dr. Scheithauer in der Klinik für Strahlentherapie in der Innenstadt.

Ich habe diesen Studienaufklärungsbogen verstanden und bin mit der Teilnahme einverstanden. Diese Teilnahme ist freiwillig. Ein Rücktritt vom zunächst erteilten Einverständnis ist jederzeit ohne Angabe von Gründen möglich.

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Es werden persönliche Daten und Befunde über Sie erhoben, gespeichert und verschlüsselt (pseudonymisiert), d.h. weder Ihr Name noch Ihre Initialen oder das exakte Geburtsdatum erscheinen im Verschlüsselungscode, weitergegeben.

Im Falle des Widerrufs Ihrer Einwilligung werden die pseudonymisiert gespeicherten Daten in irreversibel anonymisierter Form weiter verwendet.

Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist auf folgende Personen beschränkt: Prof. Belka, Frau Dr. Scheithauer.

Die Unterlagen werden im Studiensekretariat der Klinik für Radioonkologie U3 für 5 Jahre aufbewahrt. Die Behandlungsdaten der Patienten werden, wie nach Strahlenschutzverordnung notwendig, für 30 Jahre aufbewahrt.

Eine Entschlüsselung erfolgt lediglich in Fällen, in denen es Ihre eigene Sicherheit erfordert („medizinische Gründe“) oder falls es zu Änderungen in der wissenschaftlichen Fragestellung kommt („wissenschaftliche Gründe“).

Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten gewährleistet.

Ich bin mit der Erhebung und Verwendung persönlicher Daten und Befunddaten nach Maßgabe der Patienteninformation einverstanden.

Datum

Unterschrift

12.2 DIBH-Studie

12.2.1 Bewertung des DEGRO-Expertengremiums

**Entscheidung des
„Unabhängigen Expertengremiums der DEGRO“¹
gemäß Festlegung im Fachgespräch mit dem BfS vom 06.03.2003 und
05.06.2003**

Die von

Frau Dr. Scheithauer, LMU München

eingereichte Studie

**„Mögliche Herzdosisreduktion durch Atemtriggerung bei der Radiotherapie des
linksseitigen Mammakarzinoms“ (Anfrage 56)**

wird von dem Expertengremium nach Ablauf der Bewertungsfrist einheitlich mit

6 von 6 Stimmen

als

therapeutische Strahlenanwendung im Rahmen der Heilkunde

genehmigungsbedürftige Forschung nach §23 StrlSchV oder § 28a RöV

eingeschätzt.

Bemerkung: *Das 2. CT, was im Rahmen der Studie durchgeführt wird, ist ebenfalls
unbedenklich !*

Für das Expertengremium

22.03.2013

Prof. Dr. F. Wenz
Geschäftsführender Vorsitzender

¹ Mitglieder: Prof. Dr. F. Wenz (Geschäftsführender Vorsitz)
Prof. Dr. A. Grosu
Prof. Dr. W. Budach
Prof. Dr. M. Fientje
Prof. Dr. Th. Herrmann
Prof. Dr. R. Sauer

12.2.2 Patientenaufklärungsbogen



Patienteninformation und Einverständniserklärung

Sehr geehrte Frau _____

Im Rahmen Ihrer Tumorerkrankung ist für Sie eine Bestrahlung der linken Brustdrüse vorgesehen. In seltenen Fällen kann dabei eine sehr geringe Strahlendosis in den Herzmuskel gelangen. Nach heutigem Wissen ist diese Dosis unkritisch, als forschende Universitätsklinik sind wir jedoch bestrebt diese Dosis noch weiter zu reduzieren.

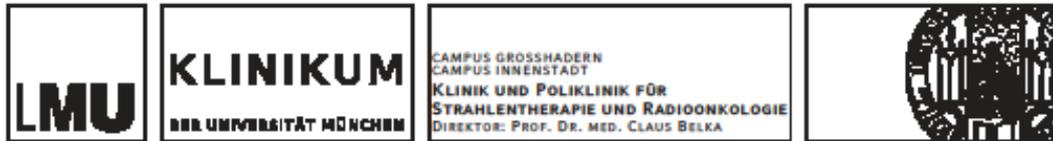
Das Standardverfahren zur Festlegung der Bestrahlungsfelder basiert auf einem Planungs-CT in freier Atmung. Die Bestrahlungstherapie erfolgt bisher in Atemmittellage. Das bedeutet, dass Sie während der Bestrahlungssitzung völlig frei ein- und ausatmen.

Wie oben bereits gesagt, ist das Ziel dieser Studie herauszufinden, um wie viel sich die Strahlenbelastung des Herzens reduzieren lässt, wenn man im kontrollierten Zustand tiefer Einatmung plant und behandelt. Für die einzelnen Bestrahlungen wird mit diesem Verfahren etwas mehr Zeit benötigt werden.

Um den Bestrahlungsplan optimal an Ihre individuellen anatomischen Gegebenheiten anzupassen, ist in diesem Zusammenhang eine etwas aufwändigere CT-Aufnahme des Bestrahlungsbereiches notwendig. Diese CT Untersuchung wird als atemkorreliertes CT bezeichnet, dabei wird eine Aufnahme in freier Atmung und eine weitere in tiefer Einatmung gemacht. Das bedeutet für Sie einen etwas erhöhten Zeitaufwand und die Befolgung von Atemanweisungen.

Durch das atemkorrelierte CT ist es möglich, den Bestrahlungsplan an den Zustand tiefer Einatmung anzupassen. Ein möglicher Vorteil für Sie könnte darin bestehen, dass – bei entsprechender Form des Brustkorbes – die Herzdosis noch weiter reduziert werden kann. Der Vorteil für Sie würde durch die Tatsache entstehen, dass sich beim tiefen Einatmen Lungengewebe zwischen Herz und Brustwand schiebt und damit das Herz von der Brust entfernt wird. Somit könnte die bereits sehr geringe Herzbelastung nochmals weiter verringert werden.

Als Belastung für Sie ist der etwas erhöhte Zeitaufwand während der Planung und auch während der Therapie anzusehen. Voraussetzung ist, dass Sie den Atem mindestens 20 Sekunden anhalten können. Der Ablauf der Behandlung wird im Vorfeld ausführlich mit Ihnen besprochen und geübt.



Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig und kann jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückgezogen werden.

Ihr Ansprechpartner für die Studie ist Frau Dr. Scheithauer in der Klinik für Strahlentherapie in der Innenstadt.

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Es werden persönliche Daten und Befunde über Sie erhoben, gespeichert und verschlüsselt (pseudonymisiert), d.h. weder Ihr Name noch Ihre Initialen oder das exakte Geburtsdatum erscheinen im Verschlüsselungscode, weitergegeben.

Im Falle des Widerrufs Ihrer Einwilligung werden die pseudonymisiert gespeicherten Daten in irreversibel anonymisierter Form weiter verwendet. Das heißt die personenbezogenen Daten werden so verändert, dass die Informationen über persönliche und sachliche Verhältnisse nicht mehr einer bestimmten Person zugeordnet werden können.

Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist auf folgende Personen beschränkt: Prof. Belka, Frau Dr. Scheithauer, Herr Schönecker.

Die Unterlagen werden im Studiensekretariat der Klinik für Radioonkologie für 5 Jahre aufbewahrt. Die Behandlungsdaten der Patienten werden, wie nach Strahlenschutzverordnung notwendig, für 30 Jahre aufbewahrt.

Eine Entschlüsselung erfolgt lediglich in Fällen, in denen es Ihre eigene Sicherheit erfordert („medizinische Gründe“) oder falls es zu Änderungen in der wissenschaftlichen Fragestellung kommt („wissenschaftliche Gründe“).

Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten gewährleistet.

Ich habe diesen Studienaufklärungsbogen verstanden und bin mit der Teilnahme einverstanden. Diese Teilnahme ist freiwillig. Ein Rücktritt vom zunächst erteilten Einverständnis ist jederzeit ohne Angabe von Gründen möglich.

Ich bin mit der Erhebung und Verwendung persönlicher Daten und Befunddaten nach Maßgabe der Patienteninformation einverstanden.

Datum

Unterschrift

12.2.3 Checkliste Atmungstraining



Stand 03/2014

Atmungstraining

Patientenetikett

Datum: _____

Checkliste Atmungstraining für DIBH-Studie

Theorie:

- Studienaufklärung
- Handout
- Ablauf erklärt
 - ~ Audioanweisungen
 - ~ Video Brille + Video Feedback Dioptrien: _____
- Aufklärung unterschrieben
- Termin Planungs-CT, RS Physik

In Ambulanz

Datum:

Unterschrift Arzt:

Praxis:

- Atmung mit Kommandos üben
- Festlegung des Gating-Fensters (2 - 4mm): _____ mm
- CT- bzw. Bestrahlungssimulation

Vor Planungs-CT

Datum:

Unterschrift Physik:

Evaluation:

- Keine Probleme hinsichtlich DIBH
- Bemerkungen:
- Patientin erneut gefragt

Behandlung innerhalb der DIBH-Studie

- Ja → Fortsetzung mit Aufnahme zweier CTs nach Studienprotokoll
- Nein → Standard Vorgehen mit Planungs-CT in freier Atmung

Datum:

Unterschrift Arzt:

Erstellung: S. Schönecker Datum: 10.03.14	Prüfung:	Freigabe:
--	-----------------	------------------

12.2.4 Checkliste Planungsbesprechung



Stand03/2014

PLANUNGSBESPRECHUNG

Patientenetikett	Zielvolumen _____
	Dosiskonzept _____

Checkliste Planungsbesprechung für DIBH-Studie

Konzeptgeprüft:	<input type="checkbox"/>	
Enddosis geprüft	<input type="checkbox"/>	
Bestrahlungsanordnung geprüft/angepasst (blaues Blatt)	<input type="checkbox"/>	
Stat. Aufnahmeorganisiert	<input type="checkbox"/>	entfällt: <input type="checkbox"/>
Re-Bestrahlung/Überschneidung geprüft	<input type="checkbox"/>	entfällt: <input type="checkbox"/>
Aufklärung erfolgt, Aufklärungsbögen da (RT + Studie)	<input type="checkbox"/>	
In Mosaik eingegeben und bestätigt	<input type="checkbox"/>	
Boost-Zielvolumina konturiert	<input type="checkbox"/>	entfällt: <input type="checkbox"/>
Boost gerechnet	<input type="checkbox"/>	entfällt: <input type="checkbox"/>

Kritische Organdosen (DVHs)				
		Freie Atmung (FB)		Tiefe Inspiration (DIBH)
Lunge	Mean	_____ bis _____ Gy		_____ bis _____ Gy
	V20	_____ Gy		_____ Gy
Herz	Mean	_____ Gy		_____ Gy
	Volumen >35 Gy	_____ %		_____ %
	Volumen >45 Gy	_____ %		_____ %
	Volumen 50% d. Dosis	_____ %		_____ %
LAD	Mean	_____ Gy		_____ Gy
	Dosis auf 2% Volumen	_____ Gy		_____ Gy

Gewähltes Konzept	<input type="checkbox"/> FB (Standard)	<input type="checkbox"/> DIBH
-------------------	--	-------------------------------

Wundheilung abgeschlossen	<input type="checkbox"/>	entfällt: <input type="checkbox"/>
---------------------------	--------------------------	------------------------------------

Bemerkungen/ noch zu erledigen:

Datum _____ Unterschriften _____

Erstellung: S. Schönecker Datum: 05.03.14	Prüfung:	Freigabe:
--	-----------------	------------------

12.2.5 Atmungstraining Patientenmappe

Studie zur Behandlung des linksseitigen Brustkrebses

Tiefe Inspiration zur Reduktion der Herzdosisbelastung

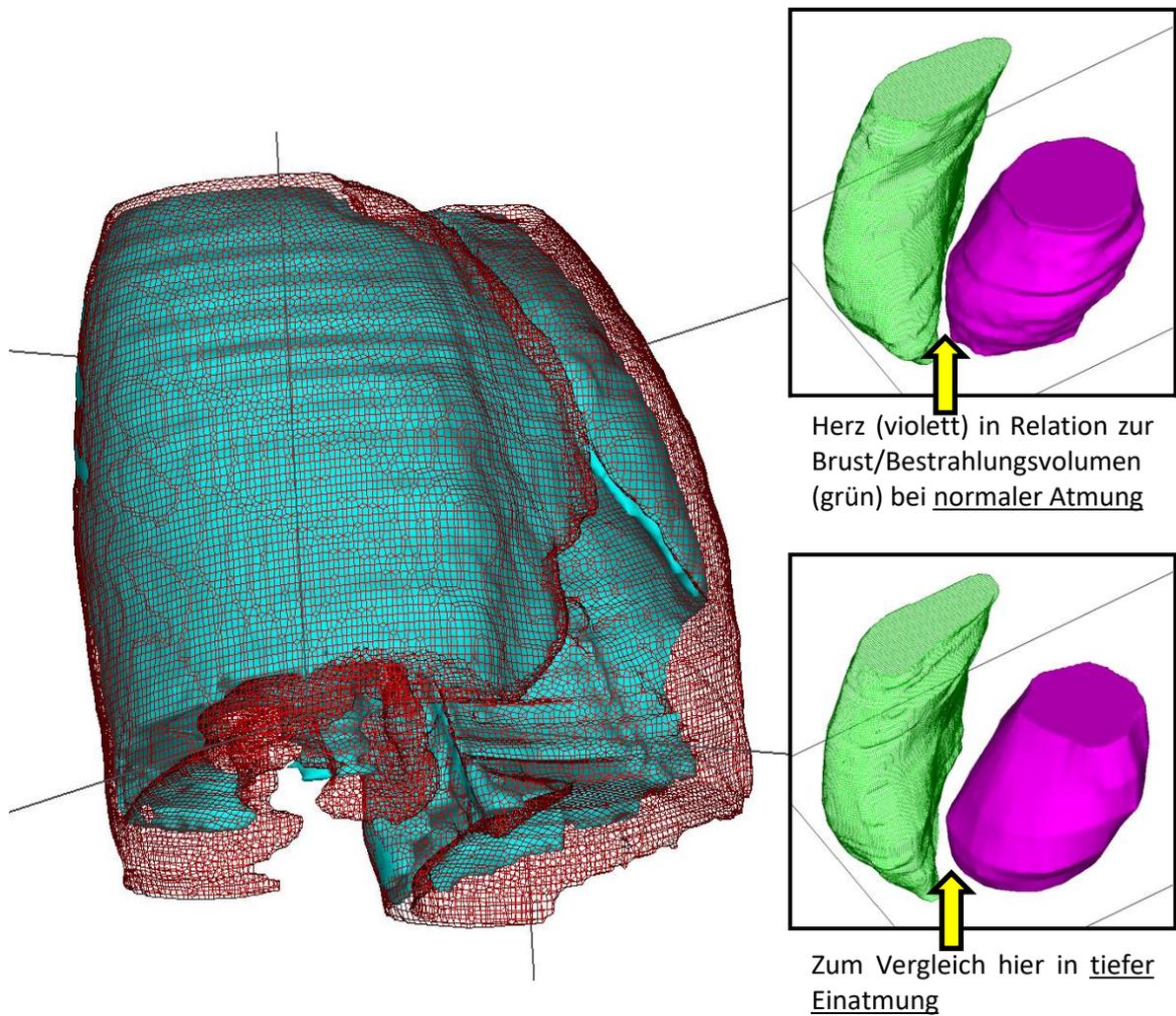


Abb.1. Darstellung der Lunge während normaler Atmung (blau) und während tiefer Einatmung (rot).

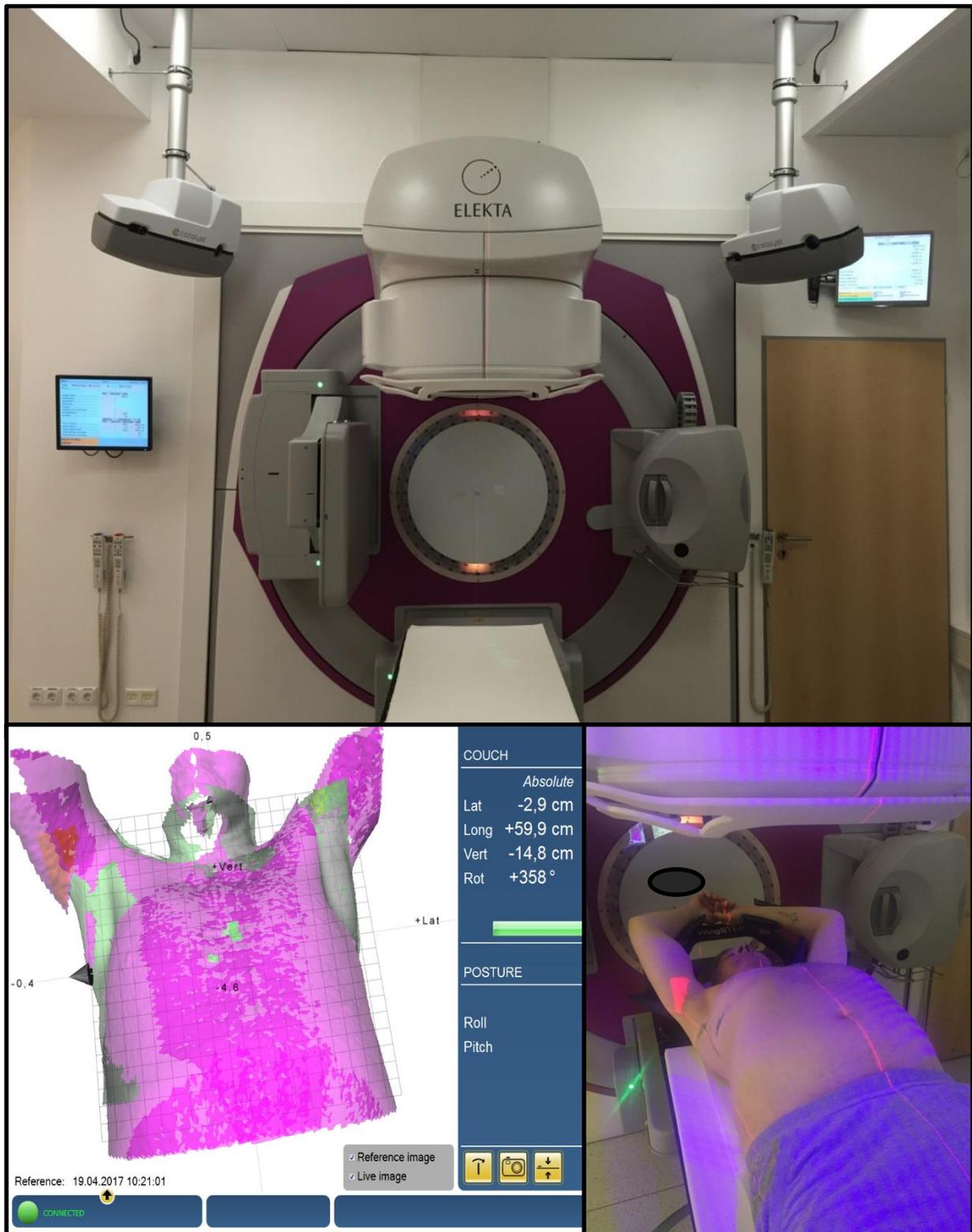


Abb.2. Der Oberflächenscanner dient der Erfassung der Atmung; der Sentinel® am CT und der Catalyst®-HD am Beschleuniger (Bild)

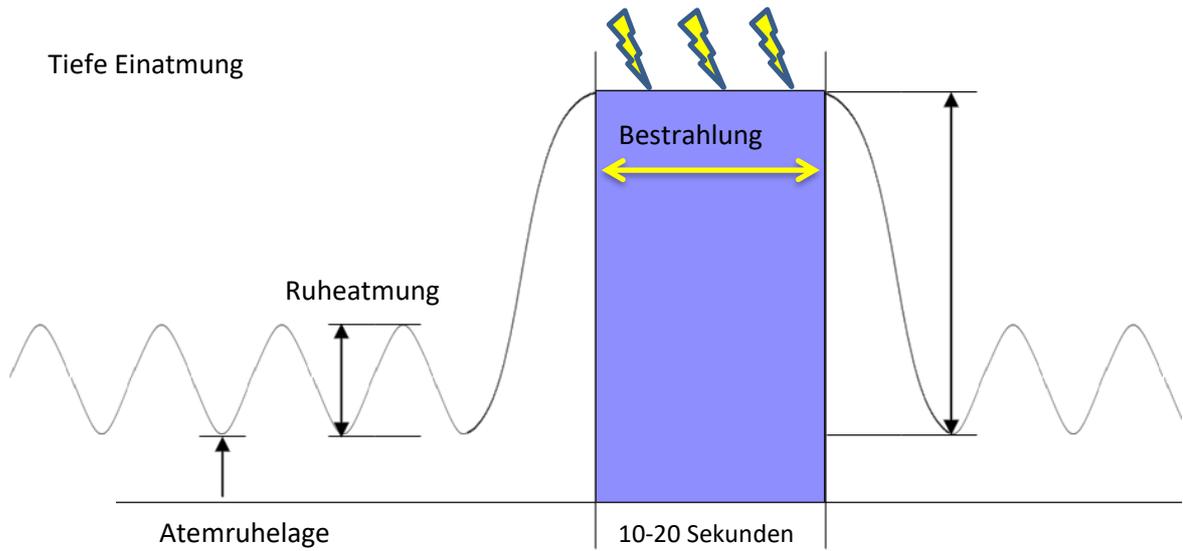


Abb.3. Idealisierte Atemkurven mit Einatmungsintervall

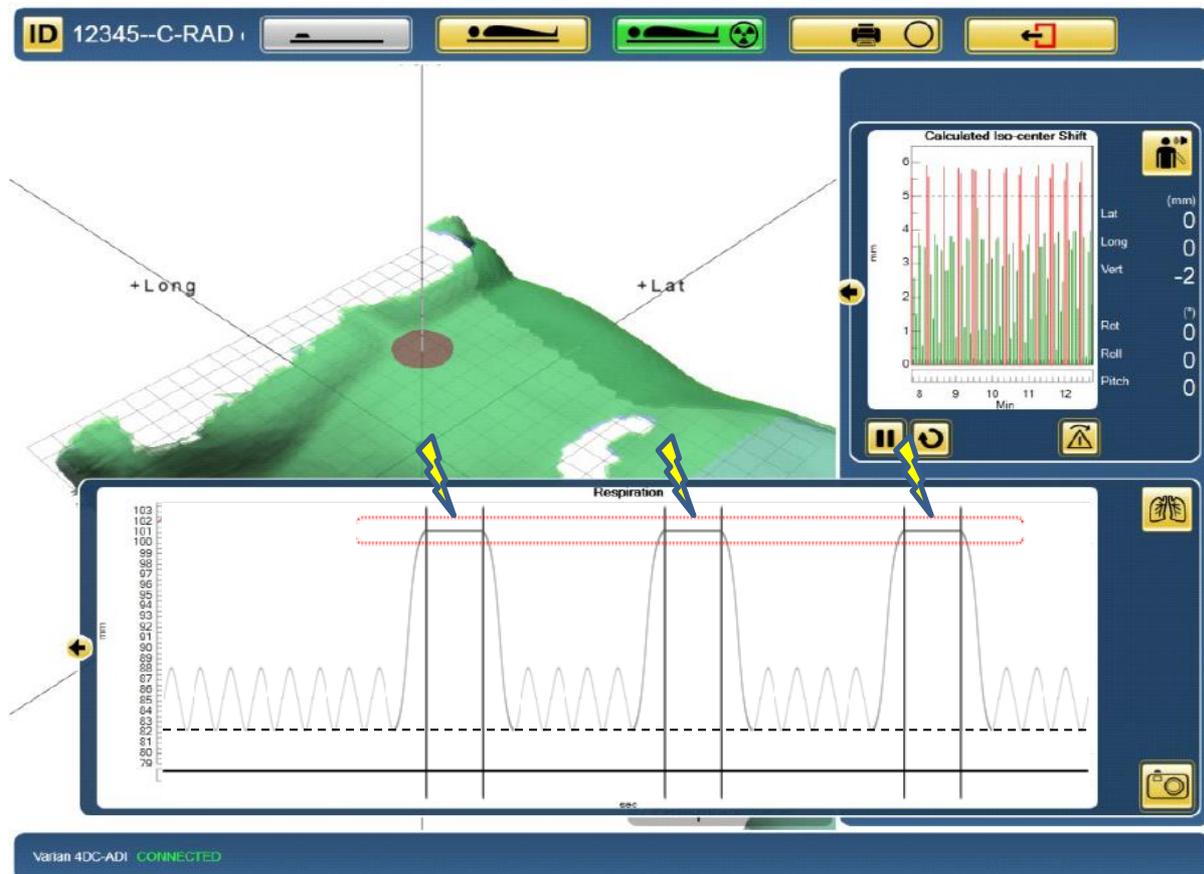


Abb.4. Die Anwenderansicht der Software des Oberflächenscanners

Abb.5. Lautsprecheransagen zur Atmung

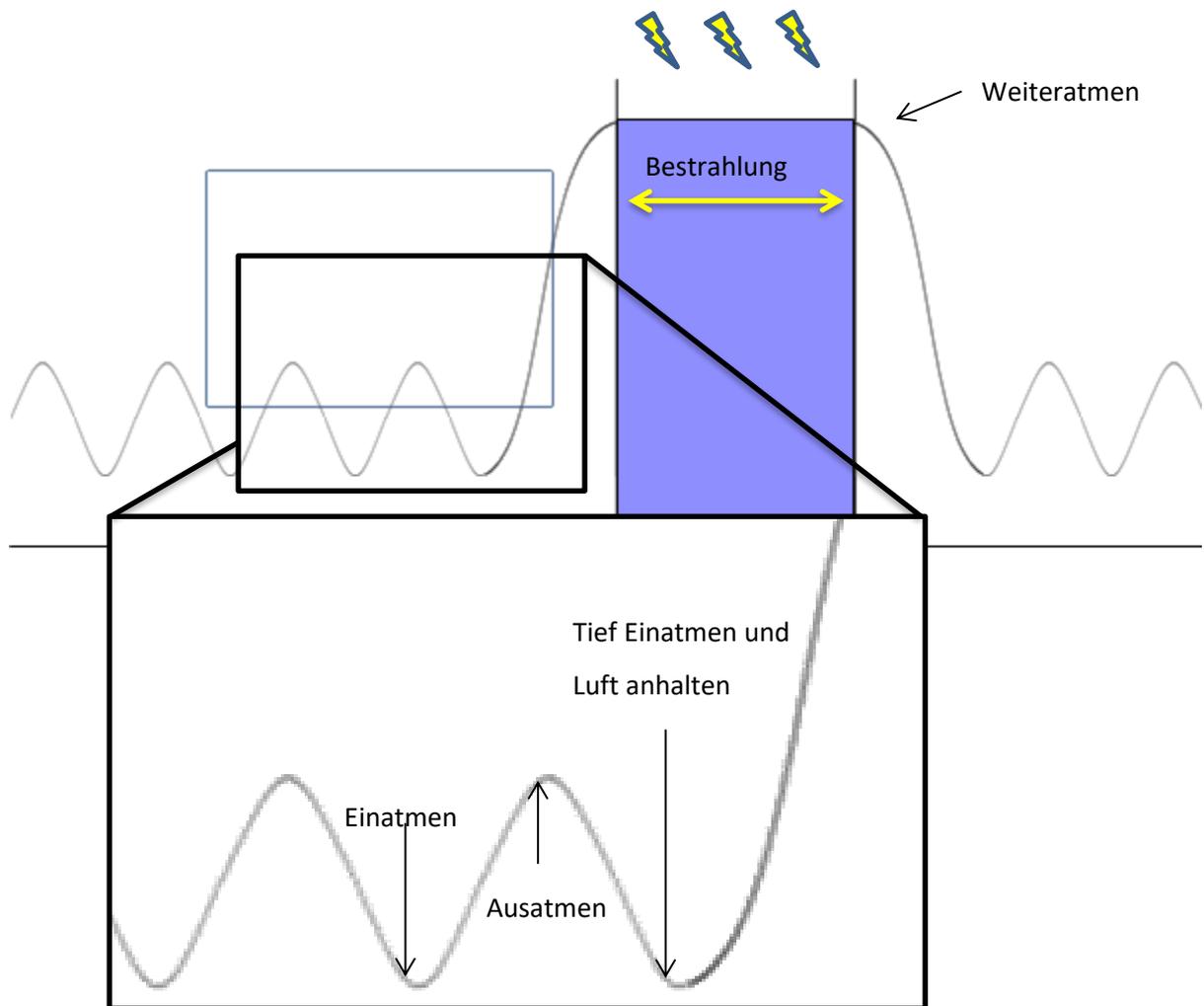
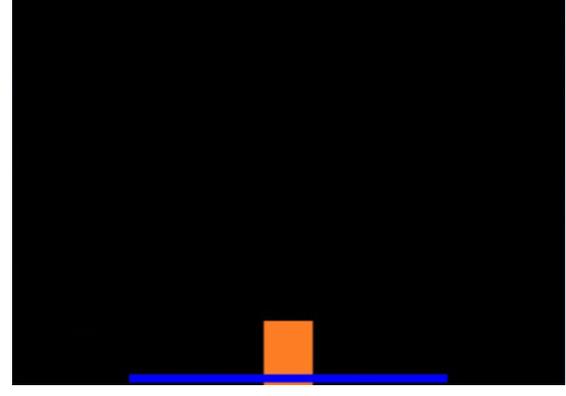
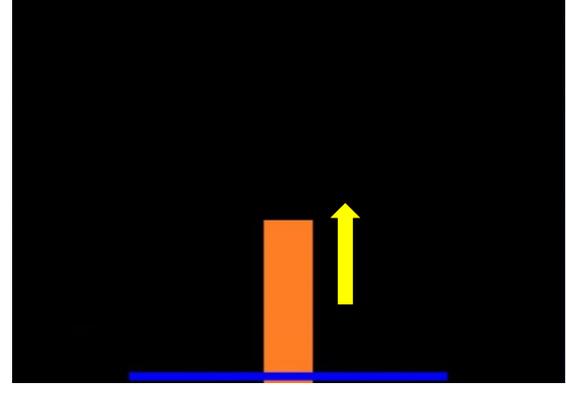
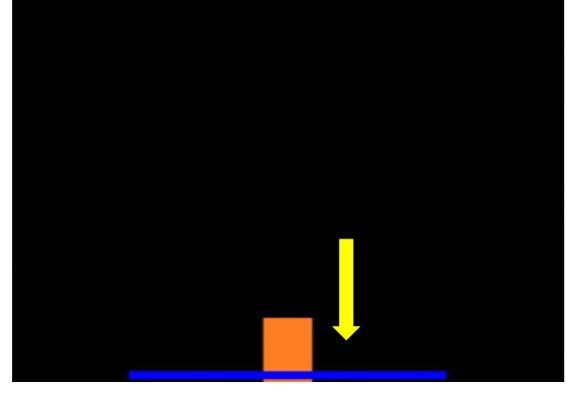
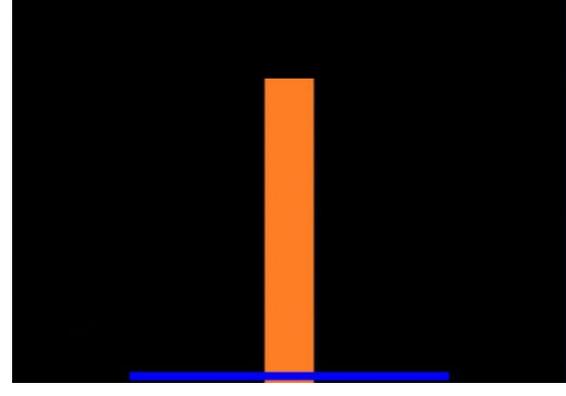
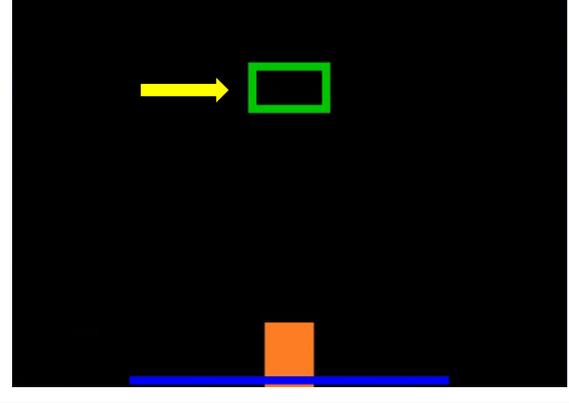
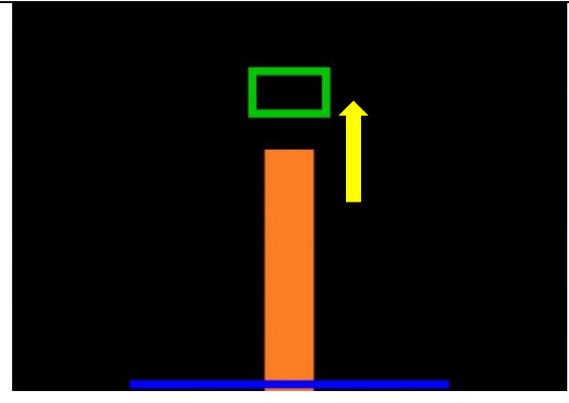
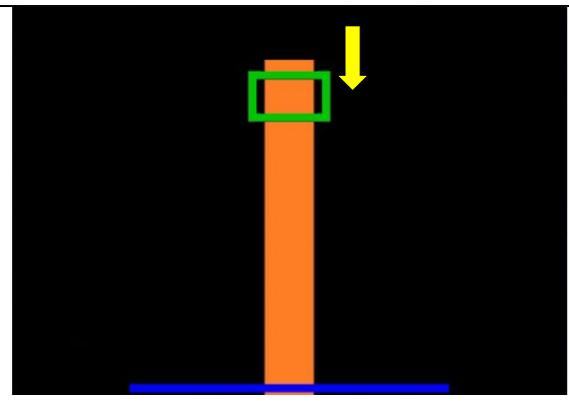
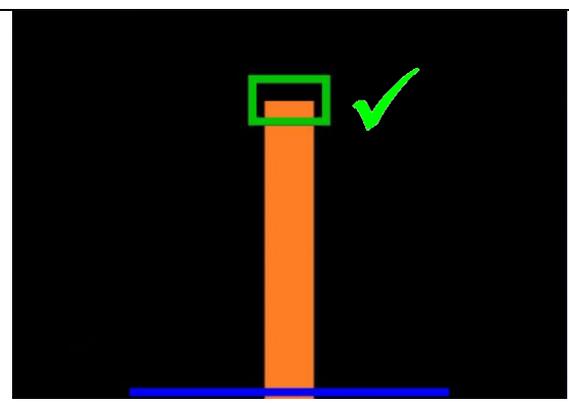


Abb.6. Videobrille

Atemanzeigen in der Videobrille - 1

	<p>Der orangene Balken zeigt Ihnen die Bewegung Ihres Brustkorbes.</p>
	<p>Beim Einatmen wird sich der orangene Balken nach oben bewegen.</p>
	<p>Sobald Sie ausatmen, fällt der Balken wieder.</p>
	<p>Jetzt atmen Sie so tief wie möglich ein.</p>

Atemanzeigen in der Videobrille - 2

	<p>Anhand Ihrer maximalen Einatmung wird der Zielbereich festgelegt.</p>
	<p>Nun versuchen Sie den orangenen Balken in den Zielbereich zu „atmen“.</p>
	<p>In diesem Falle haben Sie zu tief eingeatmet.</p>
	<p>Jetzt sind Sie richtig!</p> <p>In dieser Position kann bestrahlt werden.</p>

