

Dissertation

Herzschonung bei Bestrahlung in tiefer
Inspiration bei linksseitigem Mammakarzinom:
SAVE HEART Studie

Aurélie Virginie Gaasch

München 2022



Medizinische Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Aus der
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktion: Professor Dr. med. Claus Belka

Herzschonung bei Bestrahlung in tiefer
Inspiration bei linksseitigem Mammakarzinom:

SAVE HEART Studie

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

Vorgelegt von:

Aurélie Virginie Gaasch

Geboren in Summit, New Jersey am 18.11.1994

München 2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Claus Belka

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Nadja Harbeck
PD Dr. med. Oliver Stötzer

Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin: PD Dr. med. Stefanie Corradini

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 07.12.2022

Eidesstattliche Versicherung

Gaasch, Aurélie Virginie

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Herzschonung bei Bestrahlung in tiefer Inspiration bei linksseitigem Mammakarzinom: SAVE
HEART Studie

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.

München, den 09.12.2022

Aurélie Virginie Gaasch

Ort, Datum

Unterschrift

Inhaltsverzeichnis

1) Affidavit.....	4
2) Inhaltsverzeichnis.....	5
3) Abkürzungsverzeichnis	6
4) Publikationsliste	7
5) Einleitung	7
6.1. Das Mammakarzinom - Epidemiologie.....	7
6.2. Therapeutische Möglichkeiten.....	7
6.3. Nebenwirkungen der Strahlentherapie bei Mammakarzinom.....	8
6.4. Herzschonende Bestrahlungsverfahren.....	10
6.5. Die Save-Heart Studie.....	11
6.6 Kardiovaskuläres Assessment.....	12
6.7 Eigenanteil der Doktorandin.....	14
6) Veröffentlichung I	15
7) Veröffentlichung II	15
8) Zusammenfassung	16
9) Literaturverzeichnis	18
10) Danksagung	23

3) Abkürzungsverzeichnis

CIS	= Carcinoma in situ
CRP	= C-reactive-protein
DIBH	= Deep inspiration breath-hold
EBRT	= External beam radiotherapy
FB	= Free breathing
Gy	= Gray
HDL	= High density lipoprotein
IMRT	= Intensity-modulated radiotherapy
LDL	= Low density lipoprotein
MHD	= Mean heart dose
RIVA	= Ramus interventricularis anterior
RT	= Radiotherapy
SIGRT	= Surface image guided radiotherapy
VMAT	= Volumetric modulated arc therapy
V20	= Percentage of the lung volume, receiving more than 20 Gray
YLL	= Years of life lost

4) Publikationsliste

- 1) Gaasch A, Schönecker S, Simonetto C, Eidemüller M, Pazos M, Reitz D, Rottler M, Freislederer P, Braun M, Würstlein R, Harbeck N, Niyazi M, Belka C, Corradini S. Heart sparing radiotherapy in breast cancer: the importance of baseline cardiac risks. *Radiation Oncology* 2020; 15(1): 117. doi: 10.1186/s13014-020-01520-8.
- 2) Simonetto C, Eidemüller M, Gaasch A, Pazos M, Schönecker S, Reitz D, Käab S, Braun M, Harbeck N, Niyazi M, Belka C, Corradini S. Does deep inspiration breath-hold prolong life? Individual risk estimates of ischaemic heart disease after breast cancer radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2019; 131: 202-207. doi:10.1016/j.radonc.2018.07.024.

5) Einleitung

6.1. Das Mammakarzinom - Epidemiologie

Das Mammakarzinom ist die häufigste maligne Erkrankung der Frau: mit 11,6 % von weltweit 18,1 Millionen neuer Krebsdiagnosen im Jahr 2018 handelt es sich mit Abstand um das am häufigsten diagnostizierte Malignom bei Frauen.¹ In Deutschland lag die Inzidenz laut Robert-Koch-Institut im Jahre 2016 bei Frauen bei 68.950 Neuerkrankungen²: so erkrankt im Schnitt jede 8. Frau in ihrem Leben an Brustkrebs. Davon beträgt die jährliche Anzahl der Sterbefälle 18.570 (=26,9%), was 18% der gesamten weiblichen Krebssterblichkeit darstellt.²

Durch breite Früherkennungsmöglichkeiten, vor allem im Rahmen des Mammographie-Screenings, multimodale Therapieansätze und gute Therapieerfolge stellen Brustkrebspatientinnen heutzutage eine der größten Überlebensgruppen aller Tumorerkrankten dar.³ Mit der immer weiter verbesserten Prognose (relative 5-Jahres-Überlebensrate 2016 87%) sowie durch individualisierte Therapiemöglichkeiten und im Hinblick auf das junge mittlere Erkrankungsalter (64 Jahre 2016 in Deutschland²) erhält die Minimierung der therapeutischen Morbidität eine immer größere Bedeutung.

6.2. Therapeutische Möglichkeiten

Die drei Pfeiler der multimodalen Therapie des Mammakarzinoms sind die operative Tumorentfernung, die systemische Therapie (Chemotherapie, endokrine Therapie, Immuntherapie) sowie die Strahlentherapie.

Bezüglich der operativen Therapie besteht für frühe Mammakarzinome laut S3-Leitlinie die generelle Therapieempfehlung in einer Tumoresektion in sano (R0) gefolgt von einer Ganzbrustbestrahlung oder risikoadaptierten Teilbrustbestrahlung.⁴ In Ausnahmefällen kann unter Inkaufnahme eines erhöhten Lokalrezidivrisikos bei älteren Patientinnen auf die Bestrahlung verzichtet werden. Da die brusterhaltende Tumoresektion mit adjuvanter

Bestrahlung bei frühen Mammakarzinomen einer alleinigen Mastektomie bezüglich des Überlebens gleichwertig ist, hat sich diese weniger invasive Operationsmethode mittlerweile durchgesetzt.⁵ Eine Mastektomie wird jedoch weiterhin bei ausgedehntem Primärtumor, bei inflammatorischem Mammakarzinom, bei Kontraindikation für eine Nachbestrahlung oder bei inkompletter Tumorentfernung auch nach einer Nachresektion empfohlen.⁴

Den zweiten Pfeiler der Brustkrebsbehandlung stellt die Systemtherapie dar. Je nach Tumorgröße, Lymphknotenstatus, Grading, Hormonrezeptorstatus, HER2-Status, Resektionssituation (R1/R2), Menopausenstatus und Alter kann zusätzlich eine neoadjuvante oder adjuvante Systemtherapie indiziert sein. Diese besteht in der Regel in einer Chemotherapie (häufig verwendete Schemata sind Anthrazyklin- und Taxan-basiert zum Beispiel Epirubicin/Adriamycin+Cyclophosphamid und Paclitaxel über 18-24 Wochen), einer endokrinen Therapie (beispielsweise Anastrozol, Letrozol, Tamoxifen bei positiven Östrogen-/Progesteronrezeptoren) oder einer Immuntherapie (beispielsweise Trastuzumab, Pertuzumab bei positivem HER2neu-Status).^{4,6-8}

Der dritte Pfeiler der multimodalen Therapie besteht in der adjuvanten Bestrahlung. Die Ganzbrustbestrahlung als lokale Therapiemaßnahme spielt für die Rezidivkontrolle eine tragende Rolle.⁹ Durch eine Ganzbrustbestrahlung nach brusterhaltender Therapie kann die jährliche Lokalrezidivrate halbiert und die jährliche brustkrebs-spezifische Todesrate um ein Sechstel gesenkt werden.¹⁰ Zudem kann zur weiteren Verbesserung der lokalen Kontrolle bei jungen Patientinnen unter 50 Jahren, bestehenden Risikofaktoren wie beispielsweise G3-Tumoren oder triple-negativen Karzinomen eine Boostbestrahlung im Anschluss an die Ganzbrustbestrahlung indiziert sein.¹¹ In den letzten Jahrzehnten ist es durch technologische Fortschritte gelungen die Bestrahlung beim Mammakarzinom zunehmend risikoadaptiert und individualisiert zu applizieren.¹² Hierzu zählen neue Methoden wie beispielsweise die intraoperative Radiotherapie (RT), die intensitätsmodulierte Bestrahlung (IMRT), die volumetric modulated arc therapy-RT (VMAT-RT)¹³, die Hypofraktionierung, die präoperative Bestrahlung¹⁴, die Bestrahlung in Bauchlage, die deep-inspiration breath hold-RT (DIBH-RT) und die Teilbrustbestrahlung.

6.3. Nebenwirkungen der Strahlentherapie bei Mammakarzinom

Trotz neuer Bestrahlungstechniken und Schonung der Risikoorgane in der Bestrahlungsplanung können im Rahmen einer strahlentherapeutischen Behandlung bei Mammakarzinom Nebenwirkungen an multiplen Organsystemen auftreten. Obwohl das Augenmerk häufig auf den pulmonalen und kardiovaskulären Folgeerkrankungen liegt¹⁵, können akute Nebenwirkungen für Patientinnen vor allem während oder direkt nach der Bestrahlung ebenfalls belastend sein. Im Gegensatz zu akuten Nebenwirkungen treten chronische Nebenwirkungen erst über 90 Tage nach Bestrahlung auf.

Über die Hälfte der Patientinnen mit Brustbestrahlung berichten über akute Hautreaktionen unterschiedlicher Ausprägung innerhalb der ersten 3 Monate.^{16,17} Diese akute Radiodermatitis

kann sich als leichtes Erythem und trockene Schuppung bis zu schwerer konfluierender feuchter Schuppung äußern. An den bestrahlten Hautbereichen äußern die Patientinnen gehäuft subjektives Schmerzgefühl, Brennen, Jucken und Hypersensibilität.^{18,19} Nach Monaten bis Jahren kann zusätzlich eine chronische Dermatitis mit Hypo- sowie Hyperpigmentierungen, Hyperkeratose, Teleangiektasien, Fibrose, Atrophie und Peau d'orange auftreten.¹⁹

In Verbindung mit diesen Hautveränderungen können zusätzlich depressive Verstimmungen bei Patientinnen beobachtet werden, welche mit verminderter Lebensqualität und Therapieadhärenz einhergehen.²⁰ Allgemein berichten fast 80 % der Patientinnen, welche eine Brustbestrahlung bei Mammakarzinom erhalten, über vermehrte Fatigue und psychische Belastung im Rahmen der Behandlung.²¹

Des Weiteren können durch die unmittelbare Nähe der Lungen zu den Bestrahlungsvolumina hier ebenfalls akute sowie chronische Nebenwirkungen beobachtet werden. So kann an der Lunge in bis zu 13% der Fälle (typischerweise in einem Zeitraum von 4-25 Wochen nach Bestrahlungsende) eine Strahlenpneumonitis beobachtet werden.²² Laut einer QUANTEC-Analyse²³ beträgt das Pneumonitisrisiko 5% bei mittlerer Lungendosis von 7 Gray (Gy). Neben der mittleren Lungendosis beschreibt die V20 (Lungenvolumen, welches mindestens 20 Gy Dosis erhält) eine wichtige Messgröße bei Bestrahlung eines Mammakarzinoms, um hohe Dosisbereiche einzuschätzen. Bleibt dieses Lungenvolumen unter 30%, beträgt das Risiko für die Entwicklung einer Strahlenpneumonitis weniger als 20%.²³

Zudem kann bei längerem Beobachtungszeitraum eine Erhöhung des sekundären pulmonalen Malignomrisikos beobachtet werden, auch wenn die Rate insgesamt sehr gering ist. Dies gilt laut theoretischen Modellierungsstudien vor allem für VMAT Bestrahlungen im Vergleich zu 3D-Bestrahlungs-Techniken.²⁴ In einer Auswertung von Corradini et al.²⁵ konnte bei einer exemplarischen 70jährigen Hochrisikopatientin eine absolute 10-Jahres Sekundärmalignom-Risikoerhöhung von 5,94 % nach DIBH-VMAT-RT im Vergleich zu 4,50 % nach DIBH-3D-RT gezeigt werden. Bei der 3D-RT Technik konnte kein signifikanter Unterschied zwischen FB- und DIBH-RT bezüglich der relativen Risikoerhöhung nachgewiesen werden. Das höchste Sekundärmalignomrisiko nach Bestrahlung wurde für Mammakarzinom-Patientinnen mit hohem Basisrisiko durch langjährigen Raucherstatus errechnet.

Neben den kutanen, psychischen und pulmonalen Nebenwirkungen der Bestrahlung im Rahmen der Brustkrebsbehandlung stellen kardiale Nebenwirkungen ein wichtiges aktuelles Forschungsthema dar. Kardiovaskuläre Erkrankungen sind nach wie vor die führende Todesursache in Deutschland.²⁶ Da sich viele Risikofaktoren des Mammakarzinoms und der kardiovaskulären Erkrankungen überlappen (z.B. Alter, Adipositas, chronische Entzündung, Rauchen, Ernährung, Bewegungsmangel), stellt sich die Frage bezüglich kardialer Spätnebenwirkungen durch die Dosisexposition bei der Bestrahlung.²⁷

Bei der Bestrahlung eines linksseitigen Mammakarzinoms erhält das Herz zwei bis drei Mal so viel Dosis wie bei der Bestrahlung eines rechtsseitigen Mammakarzinoms.²⁸ Die Herzspitze liegt

oft nahe des Strahlenfeldes, sodass teilweise eine Strahlendosis von bis zu 20-30 Gy an Teilen des Herzens erreicht werden kann.²⁹ Am Herzen können allgemeine Nebenwirkungen wie Perikarditis, myokardiale Fibrosierungen, Herzklappeninsuffizienz, Herzleitungsstörungen wie z.B. Schenkelblöcke und ein erhöhtes Risiko für spätere Myokardinfarkte durch Koronarsklerosen auftreten.³⁰ Dieses Risiko ist abhängig von der Strahlendosis, welche die verschiedenen Bereiche des Herzens erreicht.³¹ Besonders betroffen durch die Lage unmittelbar in der Nähe des Strahlenfeldes bei der Bestrahlung linksseitiger Mammakarzinom-Patienten ist der Ramus interventricularis anterior (RIVA). Hier werden die meisten Veränderungen wie Koronarstenosen nach der Bestrahlung bemerkt. Diese Veränderungen betreffen signifikant mehr Frauen, welche eine linksseitige Mammakarzinombestrahlung erhalten haben im Vergleich zu rechtsseitigen Bestrahlungen, und treten in der Regel erst nach einigen Jahren auf.³²

Das erhöhte Risiko für kardiale Ereignisse durch Bestrahlung betrifft zudem vor allem Frauen mit bestehenden Risikofaktoren wie Rauchen oder Diabetes. Als kardiale Ereignisse werden sowohl ein Myokardinfarkt, eine koronare Revaskularisation oder der Tod durch ischämische Herzerkrankungen definiert. Dieses kardiovaskuläre Risiko steigt laut einer innovativen Publikation von Darby et al. von 2013 linear um 7,4% pro Gray der Gesamtdosis am Herzen (mean heart dose, MHD).³³ Diese Risikoerhöhung gilt für alle Frauen, sowohl mit und ohne kardiale Risikofaktoren bei Diagnosestellung. Somit muss der Fokus in der Bestrahlungsplanung immer weiter auf die Prävention und Risikoreduktion der kardiovaskulären Folgen mit frühzeitiger Erkennung gelegt werden.

6.4. Herzschonende Therapieverfahren

Durch diese Erkenntnisse ist die Bedeutung der Herzschonung bei der Bestrahlung vor allem linksseitiger Mammakarzinome in den letzten Jahren zunehmend in den Mittelpunkt gerückt. Im Kontext der guten Heilungschancen bei Brustkrebspatientinnen gilt der Minimierung von Langzeittoxizitäten ein besonderes Augenmerk. Viele unterschiedliche Techniken wurden entwickelt, um die Dosis am Herzen und an den Koronargefäßen (vor allem dem RIVA) zu minimieren. Neben der Bestrahlung in Bauchlage und der intensitätsmodulierten Strahlentherapie wurde in diesem Rahmen auch die DIBH-Bestrahlung entwickelt, welche durch anatomische Änderungen im Thorax durch eine tiefe Inspiration eine Senkung der Herzdosisbelastung ermöglicht. Für die Überwachung des Atemmanövers werden unterschiedliche Methoden eingesetzt, z.B. ein Oberflächenscanner mit Videobrille (wie das Catalyst-System, welches im Klinikum der LMU genutzt wird) oder ein externer Block auf der Thoraxwand, welcher automatisch getrackt wird.³⁴ Durch die Senkung des Zwerchfells und die Füllung der Lunge wird das Herz weiter von der Thoraxwand und somit vom Hochdosisbereich des Bestrahlungsfelds distanziert. Viele Studien haben die positiven Dosiseffekte dieser Atemtechnik schon hervorgehoben.³⁵⁻³⁷ Sowohl die Herzdosis als auch die Dosis an den Lungen und den Koronararterien können in den meisten Fällen stark reduziert werden (Schönecker et al.³⁸ MHD in Free Breathing (FB) von 2.73 Gy auf 1.31 Gy in DIBH, -52%, p= 0.011). Eine solche Herzdosisreduktion führt mehrere Jahre nach Bestrahlung ebenfalls zu einer sichtbar weniger

ausgeprägten Kalziumablagerung in den Herzkranzgefäßen (RIVA).³⁹ Da kardiale Nebenwirkungen spät auftreten, können sich diese auch erst mehr als 15 Jahre nach Bestrahlungsende manifestieren.⁴⁰

6.5. Die SAVE-HEART Studie

Durch das zunehmende Interesse an der herzschonenden Bestrahlung bei Mammakarzinom wurde das Konzept der SAVE-HEART Studie von Ärzten am Klinikum Großhadern (Klinikum der Universität München) entwickelt. Das Ziel der Studie war die Erfassung der Dosisreduktion durch Bestrahlung in tiefer Inspiration bei Brustkrebs (DIBH-RT) im Vergleich zur Bestrahlung in freier Atmung (FB-RT) und die Implementierung dieser herzschonenden Methode in die klinische Routine. Zur permanenten Positionskontrolle bei der Bestrahlung in tiefer Inspiration wurde das Catalyst/Sentinel-System eingesetzt. Das Catalyst-System diente hierbei als 3D-Oberflächenscanner zur SIGRT (Surface image guided radiotherapy), welches eine sehr hohe Präzision in der Patientenlagerung bei EBRT (external beam radiotherapy) erreicht.⁴¹

Für die Teilnahme an der Save-Heart Studie mussten die Patientinnen bestimmte Kriterien erfüllen:

- Histologisch gesichertes linksseitiges Mammakarzinom (invasives Mammakarzinom oder duktales Carcinoma in situ)
- Brusterhaltende Therapie oder Mastektomie (Skin sparing mastectomy oder Ablatio)
- Indikation zur Radiotherapie der Brust beziehungsweise Thoraxwand, mit oder ohne Bestrahlung der Lymphabflusswege
- Fähigkeit, die Luft für 20 Sekunden in DIBH-Position anzuhalten
- Alter > 18 Jahre
- Schriftliche Unterzeichnung der Einverständniserklärung

Als Ausschlusskriterien galten:

- Bestehende Schwangerschaft
- Kontraindikation für eine Radiotherapie
- Unfähigkeit, die Luft für 20 Sekunden in DIBH-Position anzuhalten
- Medizinische oder psychologische Beeinträchtigungen, die eine ordnungsgemäße Einverständniserklärung oder Durchführung der Studie nicht erlauben
- Eingeschränkte oder gänzlich fehlende juristische Geschäftsfähigkeit

Für jede Patientin wurde sowohl ein Bestrahlungsplan in FB-RT als auch in DIBH-RT erstellt, damit die dosimetrische Verteilung bei beiden Therapiemöglichkeiten verglichen werden und

der Patientin die individuell günstigere Bestrahlungsmöglichkeit angeboten werden konnte. Neben der dosimetrischen Auswertung der Anwendung beider Bestrahlungsverfahren wurden in der Studie kardiale Basisrisikofaktoren jeder Patientin erfasst, um vor der Bestrahlung ein individuelles Risikoprofil bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen zu erstellen.

6.6. Kardiovaskuläres Assessment und Dosimetrie

Obwohl viele Studien sich bereits mit den kardialen Spätfolgen einer linksseitigen Brustbestrahlung sowie mit den dazugehörigen herzschonenden Therapieverfahren beschäftigt haben, haben sehr wenige die Bedeutung des kardialen Basisrisikos und deren Einfluss auf die Erhöhung der posttherapeutischen kardialen Morbidität untersucht.⁴²⁻⁴³ Das kardiale Risiko kann jedoch durch einfache Risikominimierung und Primärprävention, wie Anpassung des Rauchverhaltens oder Blutdrucksenkung, stark reduziert werden.⁴⁴ Laut Hooning et al.⁴² führt ein mehr als additiver Effekt des Rauchens und der kardialen Strahlenexposition bei rauchenden linksseitigen Mammakarzinom-Patientinnen im Vergleich zu Nichtraucherinnen zu einer deutlichen Zunahme tödlicher Myokardinfarkte. Ähnlich verhält sich die Rate koronarer Herzerkrankungen bei Patientinnen mit Hypertonie und linksseitiger Bestrahlung.⁴³ Daher wurde im Rahmen der Save-Heart Studie schon vor der Bestrahlung für jede Patientin ein individuelles kardiovaskuläres Risikoprofil erstellt.

Diese Risikostratifizierung erfolgte anhand eines eigens für die Studie gestalteten Fragebogens, welcher die häufigsten kardialen Risikofaktoren erfasste. Zu diesen zählten sowohl die Cholesterinwerte (LDL, HDL, Triglyzeride) als auch die Blutdruckwerte, der Raucherstatus, der CRP-Wert, eine positive Familienanamnese, eine antihypertensive Therapie und eine Diabetes mellitus Erkrankung.⁴⁵ Anhand dieser Faktoren konnten vier Risikoscores eingesetzt werden, um das individuelle Risiko für das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses innerhalb der folgenden 10 Jahre einzuschätzen. Zu diesen Ereignissen zählten vor allem Herzinfarkte sowie koronare Herzkrankheit (KHK)-assoziierte Erkrankungen.

Für die erste Publikation (Erstautorenschaft) wurden drei unterschiedliche Scores eingesetzt, um das individuelle 10-Jahres Risiko jeder Patientin vor der Bestrahlung zu bestimmen. Die drei angewandten Scores (Procam Score, Framingham Score, Reynolds Score) berechneten das kardiovaskuläre Risiko der linksseitigen Brustkrebspatientinnen auf unterschiedliche Art.

Der Procam Score berechnete das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (plötzlicher Herztod oder Myokardinfarkt) in den nächsten 10 Jahren auf Grundlage von Geschlecht, Alter, systolischem Blutdruck, Rauchgewohnheiten, Familiengeschichte, Diabetes und optional der Cholesterinwerte (HDL, LDL und Triglyceride).⁴⁶ Der Procam-Score wurde aus Daten der prospektiven kardiovaskulären Münster-Studie (PROCAM) in Deutschland abgeleitet, wobei Daten von 18.460 Männern und 8.515 Frauen verwendet wurden, die von 1978 bis 1995 rekrutiert und über 12 ± 6 Jahre nachbeobachtet wurden. In der Save-Heart-Studie wurde der Procam-Score routinemäßig zur Beurteilung der kardiovaskulären Risiken eingesetzt. Jede Patientin mit einem geschätzten Risiko von $>10\%$ wurde über Präventionsmaßnahmen informiert und beraten.

Der Framingham-Score schätzte das 10-Jahres-Risiko für alle kardiovaskulären Ereignisse (koronare Herzkrankheit, kardiovaskuläre Krankheit, zerebrovaskuläre Ereignisse, periphere Arterienerkrankung und Herzinsuffizienz). Der Score wurde auf Grundlage der Ergebnisse der Kohortenstudie "Framingham-Heart-Study" an den Einwohnern der Stadt Framingham, Massachusetts, USA, seit 1948 entwickelt. Er berücksichtigte das Geschlecht, das Alter, Rauchgewohnheiten, Diabetes, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, den systolischen Blutdruck und blutdrucksenkende Medikamente.⁴⁷

In ähnlicher Weise sagte der Reynolds-Score das 10-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, koronare Revaskularisierung und kardiovaskulärer Tod) voraus. Der Reynolds-Risiko-Score für Frauen wurde anhand der Daten von 24.558 ursprünglich gesunden amerikanischen Frauen entwickelt und validiert, die über einen Zeitraum von 10 Jahren nachverfolgt wurden. Der Score verwendete die Variablen Geschlecht, Alter, Rauchgewohnheit, Diabetes, systolischer Blutdruck, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, (hochempfindliches) CRP und die Familiengeschichte.⁴⁸

Anhand der mittleren Herzdosis konnte in der Folge die absolute und relative kardiale Risikoerhöhung durch die Bestrahlung berechnet werden (Darby et al.³³). Hierfür wurden die dosimetrischen Daten sowohl der FB-Bestrahlung als auch der DIBH-Bestrahlung eingesetzt, um die positiven Folgen der DIBH-Bestrahlung auf das kardiovaskuläre Risikoprofil zu quantifizieren.

Für die zweite Publikation (Ko-Autorenschaft) wurde eine Risikoberechnung anhand des SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) benutzt. Hier wurde das kardiovaskuläre 10-Jahres-Risiko anhand von Cholesterinwerten, Blutdruck und Raucherstatus bestimmt. Kardiovaskuläre Endpunkte waren essentielle Hypertonie durch chronische ischämische Herzerkrankungen, Herzrhythmusstörungen durch Gefäßerkrankungen und plötzlicher Herztod. Der SCORE wurde anhand von kardiovaskulären Ereignissen bei 205.178 Patienten (88.080 Frauen, 117.098 Männer) in ganz Europa modelliert (7.934 Ereignisse innerhalb von 2.7 Millionen Personenjahren).⁴⁹

Die dosimetrische Auswertung der SAVE-HEART Studie beinhaltete sowohl die maximale Herzdosis (Heart Max), die mittlere Herzdosis (Heart Mean), die maximale Dosis am RIVA (RIVA Max), die mittlere Dosis am RIVA (RIVA Mean), die mittlere Lungendosis (Lung Mean) und das Lungenvolumen, welches mindestens 20 Gy Dosis erhält (V20 Lung). Diese Parameter wurden sowohl für die FB- als auch für die DIBH-Bestrahlung erfasst. Somit konnte die Dosisverteilung an Herz, RIVA und Lunge bei beiden Bestrahlungsverfahren beurteilt sowie die absolute und relative Dosisreduktion durch das herzschonende Bestrahlungsverfahren der DIBH-RT quantifiziert werden. Anhand der von Darby et al modellierten Formel³³ wurde in der Folge die absolute und relative kardiovaskuläre Risikoerhöhung durch Bestrahlung abgeschätzt. Anhand dieser Modellierung konnte der Benefit der herzschonenden Bestrahlung quantifiziert werden und den Patientinnen, abhängig von ihrem kardiovaskulären Risiko, ihrem Atemmanöver und ihren anatomischen Gegebenheiten, das individuell optimale Bestrahlungsverfahren angeboten werden. Anhand der langfristigen Nachsorge der Patientinnen (10 Jahre geplantes

kardiovaskuläres und onkologisches Follow-up) sollen zukünftig auftretende kardiovaskuläre Folgen der Herzdosis erfasst und mit dem kardiovaskulären Risikoprofil vor und nach Bestrahlung verglichen werden.

6.7. Eigenanteil der Doktorandin

Im Rahmen des Forschungsvorhabens wurde der Fokus der Promotionstätigkeit auf die Risikoprofile der Patientinnen gesetzt. Ziel der Untersuchungen war es hauptsächlich, die Relevanz des kardialen Basisrisikos im Rahmen einer linksseitigen Ganzbrustbestrahlung aufzuzeigen und den Vergleich mit der Risikoerhöhung durch unterschiedliche Bestrahlungstechniken zu ziehen.

Im Rahmen der SAVE-HEART Studie umfasste die Forschungstätigkeit der Doktorandin für die Arbeit in Erstautorenschaft die genaue Erfassung aller kardiovaskulärer Risikofaktoren der 210 Patientinnen anhand des vor der Bestrahlung ausgefüllten Fragebogens, sowie die Berechnung der unterschiedlichen Risikoscores anhand dieser Daten (Procam Score, Framingham Score, Reynolds Score). Die dosimetrische Auswertung der Bestrahlungspläne (FB und DIBH) sowie die Berechnung der Risikoscores nach Bestrahlung erfolgten ebenfalls im Eigenanteil im Rahmen der vorliegenden Arbeit. Die Literaturrecherche und Erstellung des ersten Manuskriptentwurfes erfolgten ebenfalls durch die Doktorandin. Die Publikation in Erstautorenschaft konnte 2020 auf dem online ESTRO - Kongress in einer mündlichen Präsentation durch die Doktorandin vorgetragen werden (einziger studentischer Vortrag der Radioonkologie der LMU München auf der ESTRO 2020).

Für die Arbeit in Ko-Autorenschaft wurden die Tumorcharakteristika und notwendigen Patientendaten zur Berechnung des SCORE und der Years of life lost (YLL) von 89 Patientinnen von der Doktorandin tabellarisch erfasst und in Zusammenarbeit mit dem Helmholtz Zentrum in München ausgewertet. Somit konnte der Einfluss der DIBH-Bestrahlung auf das Lebenszeitrisiko für das Versterben an koronaren Herzkrankheiten unter Berücksichtigung der Rolle der individuellen kardiovaskulären Risikofaktoren, des Tumorstadiums und des Behandlungsalters bewertet werden. Darüber hinaus konnte der erwartete Nutzen der DIBH-Bestrahlung quantifiziert und das strahleninduzierte Risiko durch die Bedeutung allgemeiner Risikofaktoren relativiert werden.

Im Rahmen des Promotionsvorhabens konnte somit die Bedeutung des kardialen Basisrisikos der Patientinnen hervorgehoben werden, vor allem im Hinblick auf den zunehmenden Fokus auf herzschonende Therapieverfahren. Zudem konnte die kardiovaskuläre Risikominimierung durch herzschonende Bestrahlung anhand der verschiedenen Scores und Publikationen anschaulich dargestellt sowie quantifiziert werden. Abschließend konnte die klinische Relevanz der Erfassung kardialer Risikofaktoren vor und nach Bestrahlung mit Berechnung kardiovaskulärer Scores unterstrichen werden: nur mit Kenntnis der kardialen Basis-Risikofaktoren können Patientinnen bezüglich kardialer Ereignisse optimal beraten und individuell herzschonend therapiert werden.

6) Veröffentlichung I

Gaasch A, Schönecker S, Simonetto C, Eidemüller M, Pazos M, Reitz D, Rottler M, Freislederer P, Braun M, Würstlein R, Harbeck N, Niyazi M, Belka C, Corradini S. Heart sparing radiotherapy in breast cancer: the importance of baseline cardiac risks. *Radiation Oncology* 2020; 15(1):117. doi: 10.1186/s13014-020-01520-8.

Eingereicht: 16.01.2020

Akzeptiert: 23.03.2020

Online publiziert: 24.05.2020

7) Veröffentlichung II

Simonetto C, Eidemüller M, Gaasch A, Pazos M, Schönecker S, Reitz D, Kääh S, Braun M, Harbeck N, Niyazi M, Belka C, Corradini S. Does deep inspiration breath-hold prolong life? Individual risk estimates of ischaemic heart disease after breast cancer radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2019; 131: 202-207. doi:10.1016/j.radonc.2018.07.024.

Eingereicht: 03.04.2018

Akzeptiert: 23.07.2018

Online publiziert: 07.08.2018

8) Zusammenfassung

Diese kumulative Dissertation umfasst zwei Publikationen, welche im Rahmen der Save-Heart Studie erhobene Daten enthalten. Die Publikationen wurden in zwei internationalen peer-reviewed Fachzeitschriften veröffentlicht. Diese Zeitschriften haben beide einen fachspezifischen Impact-Faktor von hohem Niveau, der dem Journal Citation Report in der Kategorie ‚Radiology, Nuclear medicine and medical imaging‘ zufolge oberhalb der 30% Grenze (Publikation als Erstautor in Radiation Oncology, Impact Factor 3.481 im Jahr 2020) beziehungsweise oberhalb der 15% Grenze (Publikation als Ko-Autor in Radiotherapy and Oncology, Impact Factor 5.252 im Jahr 2018) liegt.⁵⁰

Allgemeines Ziel der gesamten wissenschaftlichen Arbeit war es, den Stellenwert der Herzschonung bei der Bestrahlung des linksseitigen Mammakarzinoms zu untersuchen. Einerseits durch das Hervorheben der Bedeutung bestehender kardialer Risikofaktoren auf die Risikoerhöhung durch die Bestrahlung (Publikation als Erstautor), andererseits durch die Quantifizierung des Benefits herzschonender Bestrahlungsverfahren (DIBH-Bestrahlung, Publikation als Ko-Autor). Anhand einer realen Kohorte von 210 beziehungsweise 89 Patientinnen im Rahmen der Save-Heart Studie konnten die kardiovaskulären Basisrisiken aller Patientinnen erfasst und durch unterschiedliche Risikoscores quantifiziert werden. In der Folge konnten die kardiovaskuläre Risikoerhöhung durch die Bestrahlung sowie der Einfluss der herzschonenden RT im Vergleich zur konventionellen RT berechnet werden, und der Einfluss der Modifizierung unterschiedlicher Risikofaktoren modellhaft dargestellt werden.

Während sich die moderne Strahlentherapie auf herzschonende Bestrahlungstechniken fokussiert, sollte die Rolle der einzelnen kardiovaskulären Basis-Risikofaktoren somit weiter in den Vordergrund gerückt werden. Die Analysen haben gezeigt, dass die Minimierung der Risikofaktoren, wie beispielsweise die Raucherentwöhnung, einen höheren Effekt auf das kardiovaskuläre Risiko haben kann als der alleinige Einsatz einer herzschonenden DIBH-Bestrahlung. Somit waren die Hauptfaktoren, welche das absolute 10-Jahres-Risiko nach Bestrahlung beeinflussten, die individuellen Basisrisiken der Patientinnen. Deshalb sollte die Erfassung des kardialen Basisrisikos vor der Bestrahlung systematisch erfolgen, um für jede Patientin ein individuelles Therapiekonzept zu erarbeiten, indem die Langzeitrisiken für kardiovaskuläre Ereignisse minimiert werden. Für diese Erfassung stehen viele herkömmliche Risikoscores zur Verfügung, welche in den Publikationen analysiert und verglichen wurden und im klinischen Alltag leicht und schnell einsetzbar sind.

Summary/Abstract

This cumulative dissertation summarizes two publications, which include data collected in the Save-Heart study. These publications have been published in two international peer-reviewed journals. These journals both have a subject-specific high-level impact factor which, according to the Journal Citation Report in the category 'radiology, nuclear medicine and medical imaging', are above the 30% limit (publication as first author in Radiation Oncology, Impact factor 3.481 in 2020) and above the 15% limit (publication as co-author in Radiotherapy and Oncology, Impact factor 5.252 in 2018).⁵⁰

The general aim of the present research work was to underline the importance of heart sparing techniques in left-sided breast cancer radiotherapy by emphasizing the importance of existing baseline cardiac risk factors on the absolute risk increase after radiotherapy (publication as first author) as well as investigating the benefit of heart-sparing irradiation techniques (DIBH irradiation, publication as co-author). Based on a cohort of 210 and 89 patients of the Save-Heart study, the baseline cardiac risks of all patients could be recorded and quantified by different risk scores. Subsequently, the cardiovascular risk increase after irradiation as well as the influence of the heart-sparing RT in comparison to conventional RT were calculated, and the influence of the modification of different risk factors could be modelled.

While modern radiation oncology focuses on heart-sparing irradiation techniques alone, the role of individual risk factors should be further emphasized. The analyses have shown that minimizing risk factors such as smoking cessation can have a higher effect on the cardiovascular risk than the use of heart-sparing DIBH irradiation alone. In consequence, the main factors influencing the absolute 10-year risk after irradiation were the individual baseline risks of the patients. Therefore, the assessment of the baseline cardiac risk before irradiation should be carried out systematically in order to develop an individual therapy concept for each patient by ideally reducing the long-term risks for cardiovascular events. Many easily and quickly applied risk scores are available for this cardiovascular assessment in clinical practice, which were analyzed and compared in the publications.

9) Literaturverzeichnis

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer Journal for Clinicians* 2018; 68(6): 394–424.
- [2] Krebsregister des Robert Koch Instituts, Zentrum für Krebsregisterdaten 2016 https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html (abgerufen am 20.02.2021).
- [3] Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, Bannon F, Ahn JV, Johnson C J, Bonaventure A, Marcos-Gragera R, Stiller C, Azevedo E Silva G, Chen W Q, Ogunbiyi O J, Rachet B, ... Miles SA. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: Analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *The Lancet* 2015; 385(9972): 977–1010.
- [4] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3 Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.3, 2020, AWMF Registernummer: 032-045OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> (abgerufen am 20.02.2021).
- [5] Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002 Oct 17;347(16):1233-1241. doi: 10.1056/NEJMoa022152. PMID: 12393820.
- [6] Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1998 Sep 19; 352(9132): 930-942.
- [7] Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, Giordano SH, Hudis CA, Rowden D, Solky AJ, Stearns V, Winer EP, Griggs JJ. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol*. 2014; 32(21): 2255-2569.
- [8] Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, D'Amico R. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Apr 18; 2012(4): CD006243. doi: 10.1002/14651858.CD006243.pub2.
- [9] Group E. B. C. T. C. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An Overview of the Randomized Trials. *The New England Journal of Medicine* 1995; 333(22): 1444–1455.
- [10] Sedlmayer F, Sautter-Bihl ML, Budach W, et al. DEGRO practical guidelines: radiotherapy of breast cancer I: radiotherapy following breast conserving therapy for invasive breast cancer. *Strahlenther Onkol*. 2013; 189: 825–833.

- [11] Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, Schinagl D, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(1): 47-56.
- [12] Wenz F, Budach W. Personalized radiotherapy for invasive breast cancer in 2017: National S3 guidelines and DEGRO and AGO recommendations. *Strahlentherapie Und Onkologie* 2017; 193(8): 601–603.
- [13] Cozzi L, Lohr F, Fogliata A, Franceschini D, De Rose F, Filippi A R, Guidi G, Vanoni V, Scorsetti M. Critical appraisal of the role of volumetric modulated arc therapy in the radiation therapy management of breast cancer. *Radiation Oncology* 2017; 12(1): 1–12.
- [14] Corradini S, Krug D, Meattini I, Matuschek C, Bölke E, Francolini G, Baumann R, Figlia V, Pazos M, Tonetto F, Trovò M, Mazzola R, Alongi F. Preoperative radiotherapy: A paradigm shift in the treatment of breast cancer? A review of literature. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2019; 141: 102–111.
- [15] Darby S C, McGale P, Taylor C W, 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 Oncology* 2005; 6(8): 557–565.
- [16] Barkham AM. Radiotherapy skin reactions and treatments. *Prof Nurse.* 1993 Aug; 8(11): 732-736. PMID: 8346272.
- [17] Wright JL, Takita C, Reis IM, Zhao W, Lee E, Nelson OL, Hu JJ. Prospective evaluation of radiation-induced skin toxicity in a race/ethnically diverse breast cancer population. *Cancer Med.* 2016; 5(3): 454-464. doi: 10.1002/cam4.608.
- [18] Harper JL, Franklin LE, Jenrette JM, Aguero EG. Skin toxicity during breast irradiation: pathophysiology and management. *South Med J.* 2004 Oct; 97(10): 989-993.
- [19] Hymes S R, Strom E A, Fife C. Radiation dermatitis: Clinical presentation, pathophysiology, and treatment 2006. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2006; 54(1): 28–46.
- [20] Chu C, Hu K, Wu R S, Bau D. Radiation-irritated skin and hyperpigmentation may impact the quality of life of breast cancer patients after whole breast radiotherapy. *BMC Cancer* 2021; 21: 330–337.
- [21] Alcântara-Silva TR, Freitas-Junior R, Freitas NM, Machado GD. Fatigue related to radiotherapy for breast and/or gynaecological cancer: a systematic review. *J Clin Nurs.* 2013 Oct; 22(19-20): 2679-2686. doi: 10.1111/jocn.12236.

- [22] Vasiljevic D, Arnold C, Neuman D, Fink K, Popovscaia M, Kvitsaridze I, Nevinny-Stickel M, Glatzer M, Lukas P, Seppi T. Occurrence of pneumonitis following radiotherapy of breast cancer – A prospective study. *Strahlentherapie Und Onkologie* 2018; 194(6): 520–532.
- [23] Marks L B, Yorke E D, Jackson A, Ten Haken R K, Constine L S, Eisbruch A, Bentzen S M, Nam J, Deasy J O. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76:10-19. Grenzwerte QUANTEC: https://en.wikibooks.org/wiki/Radiation_Oncology/Toxicity/QUANTEC (abgerufen am 08.01.2022).
- [24] Abo-Madyan Y, Aziz MH, Aly MM, Schneider F, Sperk E, Clausen S, Giordano FA et al. Second cancer risk after 3D-CRT, IMRT and VMAT for breast cancer. *Radiother Oncol* 2014; 110: 471–476.
- [25] Corradini S, Ballhausen H, Weingandt H, Freislederer P, Schönecker S, Niyazi M, Simonetto C, Eidemüller M, Ganswindt U, Belka C. Left-sided breast cancer and risks of secondary lung cancer and ischemic heart disease. *Strahlentherapie Und Onkologie* 2018; 194(3): 196–205.
- [26] Todesursachenstatistik Deutschland (2019), Statistisches Bundesamt DESTATIS (<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/>) (abgerufen am 20.02.2021).
- [27] Gulati M, Mulvagh S L. The connection between the breast and heart in a woman: Breast cancer and cardiovascular disease. *Clinical Cardiology* 2018; 41(2): 253–257.
- [28] Taylor CW, Nisbet A, McGale P, et al. Cardiac exposures in breast cancer radiotherapy: 1950s–1990s. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 69(5): 1484–1495.
- [29] Taylor CW, Povall JM, McGale P, Nisbet A, Dodwell D, Smith JT, et al. Cardiac dose from tangential breast cancer radiotherapy in the year 2006. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 72: 501-507.
- [30] Duma MN, Molls M, Trott KR. From heart to heart for breast cancer patients - cardiovascular toxicities in breast cancer radiotherapy. *Strahlentherapie und Onkologie* 2014; 190: 5-7.
- [31] Santoro F, Tarantino N, Pellegrino P L, Caivano M, Lopizzo A, Di Biase M, Brunetti N D. Cardiovascular sequelae of radiation therapy. *Clinical Research in Cardiology* 2014; 103(12): 955–967.
- [32] Correa CR, Litt HI, Hwang WT et al. Coronary artery findings after left- sided compared with right-sided radiation treatment for early-stage breast cancer. *Journal Of Clinical Oncology* 2007; 25: 3031-3037.

- [33] Darby S C, Ewertz M, McGale P, Bennet A M, Blom-Goldman U, Brnønum D, Correa C, Cutter D, Gagliardi G, Gigante B, Jensen M B, Nisbet A, Peto R, Rahimi K, Taylor C, Hall P. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2013; 368(11): 987–998.
- [34] Latty D, Stuart K E, Wang W, Ahern V. Review of deep inspiration breath-hold techniques for the treatment of breast cancer. *Journal of Medical Radiation Sciences* 2015; 62(1): 74–81.
- [35] Bergom C, Currey A, Desai N, Tai A, Strauss J B. Deep inspiration breath hold: Techniques and advantages for cardiac sparing during breast cancer irradiation. *Frontiers in Oncology* 2018; 8: 1–10.
- [36] Shah C, Badiyan S, Berry S, Khan A J, Goyal S, Schulte K, Nanavati A, Lynch M, Vicini F A. Cardiac dose sparing and avoidance techniques in breast cancer radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology* 2014; 112(1): 9–16.
- [37] Swanson T, Grills I, Ye H, Entwistle A, Teahan M, Letts N, Yan D, Duquette J, Vicini F A. Six-Year Experience Routinely Utilizing Moderate Deep Inspiration Breath-hold for the Reduction of Cardiac Dose in Left-Sided Breast Irradiation for Patients with Early Stage or Locally Advanced Breast Cancer. *Am J Clin Oncol* 2013; 36(1): 24–30 doi: 10.1097/COC.0b013e31823fe481.
- [38] Schönecker 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™/Sentinel™ system for deep inspiration breath-hold (DIBH). *Radiation Oncology* 2016; 11(1): 1–10.
- [39] Mast M E, Heijenbrok M W, Van Kempen-Harteveld M L, Petoukhova A L, Scholten A N, Wolterbeek R, Schreur J H M, Struikmans H. Less increase of CT-based calcium scores of the coronary arteries: Effect three years after breast-conserving radiotherapy using breath-hold. *Strahlentherapie Und Onkologie* 2016; 192(10): 696–704.
- [40] McGale P, Darby S C, Hall P, Adolfsson J, Bengtsson N O, Bennet A M, Fornander T, Gigante B, Jensen M B, Peto R, Rahimi K, Taylor C W, Ewertz M. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiotherapy and Oncology* 2011; 100(2):167–175.
- [41] Liu M, Wei X, Ding Y, Cheng C, Yin W, Chen J, Wang K, Gu W. Application of Optical Laser 3D Surface imaging system (Sentinel) in breast cancer radiotherapy. *Sci Rep.* 2020 May; 10(1): 7550. doi: 10.1038/s41598-020-64496-1.
- [42] Hooning M J, Botma A, Aleman B M, et al.: Long term risk of cardiovascular disease in 10-years survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 365-375.

[43]: Harris E E, Correa C, Hwang W T, et al. Late cardiac mortality and morbidity in early-stage breast cancer patients after breast-conservation treatment J Clin Oncol 2006; 24: 4100-4106.

[44]: Mallaina P, Lionis C, Rol H, Imperiali R, Burgess A, Nixon M, Malvestiti F M. Smoking cessation and the risk of cardiovascular disease outcomes predicted from established risk scores: Results of the Cardiovascular Risk Assessment among Smokers in Primary Care in Europe (CV-ASPIRE) Study. BMC Public Health 2013; 13(1): 1–11.

[45] Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004; 364: 937–952.

[46] Assmann G, Schulte H, Cullen P, Seedorf U. Assessing risk of myocardial infarction and stroke: new data from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. Eur J Clin Invest. 2007; 37(12): 925-932.

[47] Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective. Lancet. 2014; 383(9921): 999–1008.

[48] Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. JAMA 2007; 297(6): 611-619.

[49] Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J 2003; 24: 987–1003.

[50]: InCites Journal Citation Reports: <https://jcr-clarivate-com.emedien.ub.uni-muenchen.de/jcr/browse-journals> (abgerufen am 18.07.2021).

Ko-Autorenschaft: Radiotherapy and Oncology, 2018 Impact Factor 5,252

Platz 14 von 129 der Kategorie Radiology, Nuclear medicine and medical imaging (10,85%)

Platz 59 von 344 der Kategorie Oncology (17,15%)

Erstautorenschaft: Radiation Oncology, 2020 Impact Factor 3,481

Platz 50 von 188 der Kategorie Radiology, Nuclear medicine and medical imaging (26,60%)

Platz 155 von 313 der Kategorie Oncology (49,52%)

10) Danksagung

Die vorliegende Arbeit hätte ohne die Unterstützung zahlreicher Personen nicht entstehen können.

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Claus Belka und meiner Betreuerin PD Dr. med. Stefanie Corradini für die exzellente Betreuung und Unterstützung bei der Studiendurchführung und den beiden Publikationen.

Ich danke allen Teilnehmerinnen der Studie, die diese Arbeit durch ihre Unterstützung ermöglicht haben.

Zudem gilt mein Dank allen Ko-Autoren, Ärzten und Mitarbeitern des Klinikums, welche die Studie und diese Arbeit somit tatkräftig unterstützt haben.

Schließlich danke ich meiner Familie und meinen engen Freunden für die Unterstützung und ständige Ermutigung im Rahmen des Projektes.