

Fakultät für Medizin der Technischen Universität München

Beurteilung **Regionaler, Myokardialer Perfusionsstörungen** und **Fibrotischer Umwandlungsprozesse** nach tangentialer Ganzbrustradiotherapie  
(**ReMPFi-Studie**)

Antonia Katharina Zeh

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der Medizin (Dr. med.) genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Marcus Makowski

Prüfende der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Stephan Nekolla
2. Prof. Dr. Adnan Kastrati

Die Dissertation wurde am 11.05.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 09.11.2021 angenommen.

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>2. Einleitung</b> .....	<b>7</b>
<b>3. Theoretische Grundlagen</b> .....	<b>9</b>
3.1 Das Mammakarzinom .....	9
3.1.1 Epidemiologie und Ätiologie .....	9
3.1.2 Histologie, Lokalisation und Metastasierung.....	10
3.1.3 TNM-Klassifikation .....	11
3.1.4 Früherkennung, Prävention und Diagnostik .....	12
3.1.5 Prognose .....	13
3.1.6 Therapie .....	13
3.1.6.1 Operative Therapie .....	13
3.1.6.2 Endokrine Therapie .....	15
3.1.6.3 Chemotherapie und monoklonale Antikörper .....	15
3.2 Strahlentherapie .....	16
3.2.1 Grundbegriffe der Strahlentherapie .....	16
3.2.2 Strahlentherapie bei Mammakarzinom .....	19
3.3 Grundlagen Herz-MRT-Untersuchung .....	21
<b>4. Methodik</b> .....	<b>27</b>
4.1. Das Patientenkollektiv .....	27
4.1.1 Tumorklassifikation des Patientenkollektivs .....	27
4.1.2 Operative, Chemo- und Hormontherapie.....	28
4.1.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren .....	29
4.1.4 Strahlentherapie .....	30
4.2. Die MRT-Untersuchung .....	31
4.2.1 Allgemeiner Ablauf.....	31
4.2.2 Anfertigung der MRT-Aufnahmen und Datenerhebung.....	33
4.3. Erstellung Fusion von MR-Aufnahmen und CT-Bestrahlungsplänen .....	34
4.4 Statistische Methoden.....	37
<b>5. Ergebnisse</b> .....	<b>38</b>
5.1 MRT-Auswertung.....	38
5.2 Auswertung der fusionierten Daten .....	44
5.3 Statistische Auswertung .....	48

<b>6. Diskussion</b> .....	<b>53</b>
6.1 Patientenkollektiv.....	53
6.1.1 Strahlentherapie .....	55
6.2 MRT-Untersuchung.....	56
6.3 MRT Auswertung .....	57
6.4 Fusion.....	63
6.5 Auswertung fusionierte Daten .....	64
6.6 Statistische Auswertung .....	66
6.7 Problematiken der Studie.....	71
6.8 Ausblick.....	72
<b>7. Zusammenfassung</b> .....	<b>73</b>
<b>8. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>74</b>
<b>9. Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>87</b>
<b>10. Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>88</b>
<b>11. Danksagung</b> .....	<b>89</b>
<b>12. Anhang</b> .....	<b>90</b>

## 1. Abkürzungsverzeichnis

2CH	Two chamber (Zweikammer-)
4CH	Four chamber (Vierkammer-)
ABBI	Advanced Breast Biopsy
Abb.	Abbildung
AG	Aktiengesellschaft
AH	Aromatasehemmer
ASL	Arterial Spin Labeling (Arterielle Spinmarkierung)
AUC	Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve)
BET	Brusterhaltende Therapie
BMI	Body-Mass-Index
BNP	Brain Natriuretic Peptide
BRCA	BReast Cancer
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
CRF	Case Report Form [Dokumentationsformular der Studie]
CT	Computertomographie
CTV	Clinical Target Volume
CVRF	Cardiovascular Risk Factor (Kardiovaskulärer Risikofaktor)
d.h.	das heißt
DCIS	Duktales Carcinoma in Situ
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
DIBH	Deep inspiration breath-hold (Atemanhalten in tiefer Inspiration)
DP-Modell	Distributed-Parameter-Modell
EDV	End-Diastolisches Volumen
EKG	Elektrokardiogramm
ER	Estrogen Receptor (Östrogenrezeptor)
ERE	Electron Return Effect
ESE	Electron Stream Effect
ESV	End-Systolisches Volumen
E(T)C	Epirubicin / (Taxan) / Cyclophosphamid
FAC	5-Fluoruracil / Doxorubicin / Cyclophosphamid
(FDG-)PET	(Fluordesoxyglukose-)Positronen-Emissions-Tomographie
FEC	5-Fluoruracil / Epirubicin / Cyclophosphamid
FLASH-GE	Fast-Low-Angle-Shot-Gradientenechosequenz

(Gd-)DTPA	(Gadolinium-)Diethyltriaminpentaessigsäure
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GTV	Gross Tumor Volume
Gy	Gray
HF	Herzfrequenz
HF-pEF	Heart Failure with preserved Ejection Fraction (Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion)
HF-rEF	Heart Failure with reduced Ejection Fraction (Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion)
HI	Herzinsuffizienz
HZV	Herzeitvolumen
IDL	Interactive Data Language [Programmiersprache]
IMRT	Intensity-modulated radiotherapy (Intensitätsmodulierte Strahlentherapie)
IR-Turbo-GE	Inversion-Recovery-Turbo-Gradientenechosequenz
IV	Irradiated Volume
Kap.	Kapitel
(kg)KG	Kilogramm Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
KOF	Körperoberfläche
LAD	Left Anterior Descending Artery (Ramus interventricularis anterior)
LCX	Left Circumflex Artery (Ramus circumflexus)
LGE	Late-Gadolinium-Enhancement
LIN	Lobuläre intraepitheliale Neoplasie(n)
LINAC	Linear Accelerator (Linearbeschleuniger)
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LWS	Lendenwirbelsäule
MeV	Megaelektronenvolt
MH	MunichHeart [Name eines Auswertungsprogramms]
MM	Myokardiale Masse
MPR	Myokardiale Perfusionsreserve
MRM	Modifizierte radikale Mastektomie
MR(T)	Magnetresonanz(-Tomographie)
MR-LINAC	Magnetresonanz-Linearbeschleuniger
MTA	Medizinisch-technische Assistentin
MW	Mittelwert
neg.	negativ

Nr.	Nummer
o.Ä.	oder Ähnliche
o.g.	oben genannte
O.h.D.	Ort höchster Dosis
PBI	Partial breast irradiation (partielle Brustbestrahlung)
pos.	positiv
PR	Progesteronrezeptor
PSIR-Sequenz	Phasensensitive Inversion-Recovery-Sequenz
PTV	Planning Target Volume
RCA	Right Coronary Artery (Arteria coronaria dextra)
RG	Reseziertes Gebiet
RIHD	Radiation-induced Heart Disease
RKI	Robert Koch Institut
RM	Radikale Mastektomie
RMD	Regionale Mittlere Dosis
ROI	Region of interest (Bereich von Interesse)
SA	Standardabweichung
SERM	Selective Estrogen Receptor Modulator (Selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren)
SHAX	short axis (Kurzachse-)
SIB	Simultan integrierter Boost
s.o.	siehe oben
s.u.	siehe unten
SLN	Sentinel lymph node (Sentinel-Lymphknoten)
sog.	sogenannte
SPECT	Single-Photon-Emission-Computed-Tomography
SRS	Summed rest score
SSFP	Steady-State-Free-Precession
StdDev	Standard Deviation (Standardabweichung)
SV	Schlagvolumen
SVD	Singular-Value-Deconvolution
Tab.	Tabelle
TAC	Taxan / Doxorubicin / Cyclophosphamid
T(C)H	Taxan / Carboplatin / Trastuzumab (= Herceptin)
True-FISP	True fast-imaging with steady-state-precession
TV	Treated Volume

u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel

## 2. Einleitung

Brustkrebs ist die häufigste Tumorerkrankung der Frau weltweit. Weltweit sind knapp 2,3 Millionen Menschen jährlich davon betroffen (WHO - Global Cancer Observatory, 2020) und in Deutschland wird etwa jede 8. Frau im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom erkranken (RKI - Zentrum für Krebsregisterdaten, 2019).

Diese Fakten verdeutlichen, wie viele Menschen mit dieser Diagnose in Berührung kommen und welche Bedeutung der Forschung zum Thema Mammakarzinom nach wie vor zukommt. Durch die mittlerweile erfreulich hohe Überlebensrate des Mammakarzinoms werden jedoch die Spätfolgen der durchgeführten Therapie immer deutlicher. Diese Studie beschäftigt sich daher mit strahleninduzierten späten Veränderungen und Schädigungen am Herzen, die eine Therapie des linksseitigen Mammakarzinoms mit sich bringen kann.

Das Herz kann bei der Brustbestrahlung innerhalb oder in unmittelbarer Nähe des Bestrahlungsfeldes liegen, weswegen es ein Risikoorgan für akute und späte strahleninduzierte Schädigungen darstellt. Dies ist vor allem der Fall, wenn die linke Brust das Ziel der Bestrahlung ist. In der Literatur wird ein erhöhtes Mortalitätsrisiko durch Herzerkrankungen für Patientinnen mit linksseitigem Brustkrebs beschrieben, das ab 10 Jahren nach Strahlentherapie signifikant ist und in folgenden Jahren noch weiter ansteigt (Darby et al., 2005). Auch wurde in frühen Studien ein erhöhtes Myokardinfarktrisiko für linksseitige Brustbestrahlung im Vergleich zu rechtsseitiger nachgewiesen (Paszat et al., 1998). Das Risiko für die Entwicklung von kardialen Schäden ist abgesehen von der Lateralität des Tumors auch abhängig von der Bestrahlungsplanung und -durchführung.

Man unterscheidet generell zwischen akuten und späten Strahlenfolgen. Obwohl akute negative Effekte durch technische Fortschritte und optimierte Vorgehensweisen deutlich zurückgegangen sind (Giordano et al., 2005), bleibt das Risiko von Spätschäden am Herzen bestehen. Dies liegt unter anderem auch daran, dass der Pathomechanismus dieser späten Strahleneffekte bis heute nicht vollständig verstanden ist.

Ionisierende Strahlung führt akut zu DNA-Schäden, welche wiederum zum Untergang von Zellen führen. Aktuell gilt jedoch als erwiesen, dass es sich bei dem Pathomechanismus der späten Strahlenfolgen nicht nur um simplen Zelluntergang handelt sondern um komplexe und dynamische Wechselwirkungen zwischen den Zellen (Cohen & Robbins, 2003; Hauer-Jensen et al., 2007). Die Theorie ist, dass die negativen Strahleneffekte auf einer Veränderung der zellulären Stressreaktion beruhen und dass dadurch eine lokale Entzündungsreaktion ausgelöst wird (Tofilon & Fike, 2000). Als Folge davon werden fibrotische und endotheliale Veränderungen beobachtet (Pluder et al., 2011). Letztendlich kommt es hierdurch zu Perfusionsdefekten oder gar Gefäßverschlüssen und Fibrosierungen am Herzen (Stewart et al., 2010).

Die Perfusionsdefekte und Fibrosierungen können weitreichende Folgen haben. Durch die Umwandlung des Myokards in nicht-funktionelles Gewebe kann es zu Wandbewegungsstörungen mit nachfolgender Herzinsuffizienz kommen. Die Literatur ist sich allerdings noch uneinig über die Dauer bis zum Auftreten der Perfusionsdefekte und Wandbewegungsstörungen. Teils wird ein frühes Auftreten von myokardialen Perfusionsstörungen innerhalb von 6 Monaten nach Strahlentherapie beschrieben. (Lind et al., 2003) Andere zeigen ein eher später Auftreten nach bis zu 5 Jahren (Seddon et al.,

2002). Weitere Forschung zur Eingrenzung des Zeitrahmens für das Auftreten von späten Strahlenfolgen ist demnach unerlässlich.

Für die Herzschiidigung nach Mammakarzinomtherapie spielt aber nicht nur die Strahlentherapie eine Rolle, sondern auch die Chemotherapie. Für diese werden häufig Anthrazykline und seit einigen Jahren auch der monoklonale Antikörper Trastuzumab verwendet, welche stark kardiotoxisch sind (Costa et al., 2010; Feola et al., 2011; Swain et al., 2003). Die Schiiden dieser Therapie äußern sich vor allem im Herzmuskel, da Kardiomyozyten degenerieren. Durch das Untergehen der Herzmuskelzellen sinkt die Kontraktionskraft des Herzens und somit die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF). Dies kann unentdeckt ebenfalls zu einer chronischen Herzinsuffizienz führen. (Swain et al., 2003)

Durch die mittlerweile stark gestiegene 5-Jahres-Überlebensrate nach Brustkrebsdiagnose in Deutschland (RKI - Zentrum für Krebsregisterdaten, 2019) steigt allerdings auch das Risiko, Spätschiiden aufgrund der Therapie zu entwickeln. Diese treten erst mit einiger Latenzzeit auf. Daher müssen neue Methoden etabliert werden, Risikopatienten für diese Spätfolgen so früh wie möglich zu identifizieren und zu intervenieren, bevor sich klinische Symptome manifestieren können. (Lancellotti et al., 2013)

Mit modernen bildgebenden Verfahren ist eine solche Früherkennung strahlenbedingter Schiidigungen am Herzen möglich. Für diese Studie wurde die MRT gewählt, da diese einige Vorteile mit sich bringt. Es entfällt z.B. im Gegensatz zu anderen Bildgebungsmethoden eine ionisierende Strahlenbelastung und die MRT zeichnet sich durch einen hohen Weichteilkontrast aus (Nassenstein et al., 2007b).

Um die hier erwähnten kardialen Langzeitfolgen zu untersuchen, wählten wir für diese Studie Patientinnen, die alle eine linksseitige Brustbestrahlung einige Jahre vor der nun durchgeführten MRT erhalten hatten. Die methodische Besonderheit an der ReMPFi-Studie ist die qualitative und quantitative Darstellung des regionalen Zusammenhangs von der damals applizierten Bestrahlungsdosis mit eventuell vorhandenen pathologischen Veränderungen am Herzen. Mit der MRT erfolgen Aufnahmen, mit denen die Perfusion gemessen und fibrotische Myokardalterationen detektiert werden (Beurteilung **Regionaler Myokardialer Perfusionsstörungen** und **Fibrotischer Umwandlungsprozesse** = **ReMPFi**). Auch kardiale Funktionsparameter (wie z.B. die LVEF) und die Wandbewegung werden auf Basis der MRT beurteilt.

Bestimmte Bildgebungssequenzen der MRT-Untersuchungen werden danach mit den CT-Bestrahlungsplänen der jeweiligen Patientinnen fusioniert. Durch diese Methode lässt sich die anatomische Verteilung der regionalen Strahlendosis am Herzen darstellen. Man kann evaluieren, ob an dem Ort des Herzens, der bei der Bestrahlung die höchste Kollateraldosis erhalten hat, strukturelle oder funktionelle myokardiale Schiidigungen zu erkennen sind.

Zusammenfassend sind die Ziele der ReMPFi-Studie, das Potential der MRT als Methode zur Früherkennung potentieller Strahlenschäden bei Mammakarzinom-Patientinnen zu evaluieren und einen Zeitrahmen für das Auftreten dieser Schiidigungen einzugrenzen. Diese Fragestellungen werden anhand multiparametrischer Kriterien (s.o.) und der fusionierten Bilder untersucht. Dies kann schlussendlich der weiteren Verbesserung der Überlebensdauer und Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen dienen.

### 3. Theoretische Grundlagen

#### 3.1 Das Mammakarzinom<sup>1</sup>

##### 3.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Weltweit erkrankten im Jahr 2020 etwa 2,3 Millionen Menschen an Brustkrebs und knapp 685.000 Erkrankte verstarben daran. (WHO - Global Cancer Observatory, 2020)

In Deutschland gab es im Jahr 2016 69.000 Neuerkrankungen und 18.500 Todesfälle durch das Mammakarzinom. Mit einer Zahl von etwa 700 betrifft nur 1% der Neuerkrankungen Männer. (RKI - Zentrum für Krebsregisterdaten, 2019)

Die Ätiologie des Mammakarzinoms ist weitgehend unklar. Studien belegen eine erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeit für bestimmte Genmutationen. Hierbei sind besonders Mutationen auf den Tumorsuppressorgenen BRCA1 und BRCA2 von hoher Bedeutung (King et al., 2003). Trägerinnen einer BRCA1/BRCA2 Genmutation haben ein Lebenszeitrisko von bis zu 80% ein Mammakarzinom zu entwickeln und erkranken im Schnitt ca. 15-20 Jahre früher als Frauen ohne Mutation. Frauen mit einer BRCA1-Mutation weisen zudem ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Ovarialkarzinoms auf, und auch ein erhöhtes Erkrankungsrisiko an Pankreas- und anderen abdominalen Karzinomen wird in der Literatur beschrieben (Thompson & Easton, 2002). Eine Vielzahl weiterer Genmutationen als Risikofaktor für die Entstehung eines Mammakarzinoms wird diskutiert (Jong et al., 2002).

Nachgewiesenermaßen erhöhen auch einige andere Faktoren das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken. Als wichtiger Risikofaktor gilt ein langer Zeitraum hormoneller Aktivität bei der Frau, im Sinne einer frühen Menarche und späten Menopause. Auch eine Nulliparität bzw. späte erste Schwangerschaft und diätetische Aspekte wie Adipositas und Alkoholmissbrauch spielen eine Rolle. Gutartige Veränderungen der Brust und ein Mammakarzinom kontralateral erhöhen das Risiko immens, genauso wie die familiäre Disposition. Das Risiko verdoppelt sich bei einem Verwandten ersten Grades, der unter 50 Jahren an Brustkrebs erkrankt. Je jünger dieser Verwandte erkrankt, desto mehr erhöht sich das Risiko. Auch ältere Frauen haben ein höheres Risiko. (McPherson et al., 2000)

Ein verbreiteter Ansatz zur Behandlung klimakterischer Beschwerden bei postmenopausalen Frauen war bis vor einiger Zeit die Hormonsubstitution von Östrogenen. Inzwischen wird hiervon abgeraten, da einige Studien die fatale Risikoerhöhung für ein Mammakarzinom belegen. (Banks & Canfell, 2010; Katalinic & Rawal, 2008)

Auch durch Strahlenfolgen kann das Brustgewebe entarten. Für den Brustkrebs ist hier vor allem die Bestrahlung im Rahmen der Therapie von Bronchialkarzinomen und Non-Hodgkin-Lymphomen wegen der anatomischen Nähe relevant (Tward et al., 2006). Die Strahlenbelastung durch das Mammographie-Screening spielt keine große Rolle, da die Strahlendosis sehr gering ist und meist in höherem Alter stattfindet, und daher das volle Ausmaß der potentiellen Strahlenspätfolgen meist nicht erreicht wird. Das Entartungsrisiko für die Brust ist somit größer bei jüngerem Alter der Patientin zum Zeitpunkt der Strahlenapplikation.

---

<sup>1</sup> Die theoretischen Grundlagen der Unterkapitel 3.1.1 bis 3.1.6 sind angelehnt an Günthner-Biller (2013a). Die übrigen Quellen sind gesondert gekennzeichnet.

### 3.1.2 Histologie, Lokalisation und Metastasierung

Generell werden Mammakarzinome anhand ihrer Ursprungsgewebe histologisch in duktales (von Milchgängen ausgehende) und lobuläre (vom Drüsengewebe ausgehende) Karzinome unterteilt. Eine weitere Unterteilung erfolgt in invasive und non-invasive Karzinome. Insgesamt entspringen 85-90% der Karzinome dem Epithel der Ductus und 10-15% dem der Lobuli.

Zu den non-invasiven Karzinomen zählen das DCIS (= Duktales Carcinoma in situ) sowie alle lobulären non-invasiven Veränderungen, die unter der Bezeichnung LIN (= Lobuläre intraepitheliale Neoplasie) zusammengefasst werden.

Das DCIS macht 5-30% aller Mammakarzinome aus und wächst entlang der Milchgänge innerhalb der anatomischen Grenzen ohne Durchbruch der Basalmembran. Die zentralen Anteile in den Gängen nekrotisieren häufig und bilden degenerative Verkalkungen, den sogenannten Mikrokalk. Das DCIS kann auch mamillennah lokalisiert sein und sich bis in die Epidermis ausbreiten. In diesem Fall spricht man vom Morbus Paget. Das DCIS weist eine sehr kurze Latenzzeit (meist < 10 Jahre) bis zum Übergang in ein invasiv duktales Karzinom auf, weswegen es häufig erst im invasiven Stadium entdeckt wird.

Die LIN stellen einen Anteil von 1-5% aller Mammakarzinome und das Wachstum findet innerhalb der Milchdrüsenläppchen statt. Die LIN finden sich oft multizentrisch und in 30-40% bilateral. Sie bilden selten Mikroverkalkungen. Wegen ihrer langen Latenzzeit bis zum Übergang in ein invasives Karzinom (bis zu 25 Jahre) spricht man bei den LIN oft von einer Art Präkanzerose.

Die invasiven Karzinome werden ebenfalls anhand ihrer Ursprungsgewebe unterteilt in invasiv duktales bzw. invasiv lobuläres Karzinom. Es existieren noch einige seltene Formen und das inflammatorische Mammakarzinom als Sonderform. Die verschiedenen Formen unterscheiden sich durch ihre Verläufe und durch unterschiedliche Therapieempfindlichkeit.

Das invasiv-duktales Karzinom ist die häufigste Form des Mammakarzinoms. Es stellt einen Anteil von 70-80% unter den invasiven Karzinomen, wohingegen das invasiv-lobuläres Karzinom nur zu 10-15% auftritt.

Die Malignität von invasiven Karzinomen wird anhand des histologischen Gradings beurteilt, das ein Maß für die Differenzierung des Tumors darstellt. Dieses reicht von G1 (gut differenziert, gering maligne) bis hin zu G3 (schlecht differenziert, hoch maligne).

Auch der Hormonrezeptorstatus wird histologisch bestimmt und spielt eine große Rolle, vor allem für die Therapieplanung. Tumorzellen in der Brust können Östrogen- (ER) und Progesteronrezeptoren (PR) ausbilden, wodurch sie durch die jeweiligen Hormone Wachstumsreize erhalten. Dies kann man sich durch Blockade dieser Rezeptoren bzw. der körpereigenen Hormonsynthese therapeutisch zu Nutze machen (siehe Kap. 3.1.6.2). Die malignen Zellen können auch Her2neu-Rezeptoren ausbilden, die einerseits auf einen höheren Malignitätsgrad des Tumors hinweisen aber andererseits einen therapeutischen Ansatzpunkt bieten für den monoklonalen Antikörper Trastuzumab (Piccart-Gebhart et al., 2005).

Der Hormonrezeptorstatus wird mithilfe der Luminal-Stadien beschrieben (siehe Tab. 1).

Tabelle 1: Luminalstadien Mammakarzinom, angelehnt an (AWMF, 2020).

<b>Luminalstadien Mammakarzinom</b>	
<b>Luminal A</b>	ER/PR positiv, Her2neu negativ
<b>Luminal B</b>	ER/PR positiv, Her2neu positiv/negativ
<b>Her2neu-positiv (non-luminal)</b>	ER/PR negativ, Her2neu positiv
<b>Basal-like</b>	Triple-negativ

Die Lokalisation des Mammakarzinoms wird anhand von Quadranten beschrieben. Diese werden durchnummeriert von 1 - 4 im Uhrzeigersinn (rechte Brust) bzw. gegen den Uhrzeigersinn (linke Brust), jeweils beginnend oben innen (1). Das Mammakarzinom ist am häufigsten im oberen äußeren Quadranten (4) lokalisiert (ca. 50-55%) und ein wenig häufiger links als rechts (53% vs. 47%). In 10-15% befindet es sich oben innen (1), in 5-7% unten innen (2) und in 8-10% unten außen (3). In 10-15% befindet es sich im zentralen Bereich der Brust. (Darbre, 2005)

Die Metastasierung erfolgt beim Brustkrebs oft schon frühzeitig. Dies ist abhängig von der Histologie des Karzinoms und der Tumorgöße. Bei einem Karzinom von 5 mm Durchmesser besteht eine 10%-ige Wahrscheinlichkeit, dass es schon metastasiert ist, wohingegen bei 20 mm Größe die Wahrscheinlichkeit bereits 50% beträgt.

Das Mammakarzinom metastasiert zuerst lymphogen. Die ersten Stationen sind die ipsilaterale Axilla gefolgt von parasternalen Lymphknoten. Wenn regionäre Lymphknoten befallen sind, besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass der Tumor bereits hämatogen metastasiert ist. Hier metastasiert das Mammakarzinom bevorzugt in Knochen, Pleura, Lunge, Leber und Gehirn.

### 3.1.3 TNM-Klassifikation

Das Mammakarzinom wird wie alle Tumore durch die international gültige TNM-Klassifikation beschrieben (siehe Tab. 2):

Tabelle 2: TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms (angelehnt an (Günthner-Biller, 2013b))

TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms	
<b>T-Stadium</b>	
- <b>pT0</b>	Kein Anhalt für Primärtumor
- <b>pTis</b>	Carcinoma in situ
- <b>pT1</b>	Max. Tumordurchmesser ≤ 2,0 cm
	a) > 0,1 cm – 0,5 cm
	b) > 0,5 cm – 1,0 cm
	c) > 1,0 cm – 2,0 cm
- <b>pT2</b>	Max. Tumordurchmesser ≤ 5 cm
- <b>pT3</b>	Max. Tumordurchmesser > 5 cm
- <b>pT4</b>	Jede Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut (inkl. Inflammatorisches Mammakarzinom)
<b>N-Stadium</b>	
- <b>pN0</b>	Keine befallenen Lymphknoten (LK)
- <b>pN1</b>	Befall 1-3 axilläre LK <u>u/o</u> Mammaria-interna-LK (klinisch nicht evident)
- <b>pN2</b>	Befall 4-9 axilläre LK <u>oder</u> Mammaria-interna-LK (klinisch evident)
- <b>pN3</b>	Befall ≥ 10 axilläre LK <u>oder</u> infraklavikuläre LK <u>oder</u> Mammaria-interna-LK (klinisch evident) plus axilläre LK <u>oder</u> supraklavikuläre LK

### 3.1.4 Früherkennung, Prävention und Diagnostik

Die Früherkennung und Prävention des Mammakarzinoms ist wie bei allen Tumorerkrankungen von immenser Bedeutung. Unter adäquater Anleitung kann schon die Selbstuntersuchung eine wichtige Vorsorgemaßnahme sein, hierbei ist u.a. zu achten auf einen tastbaren Knoten, Hauteinziehungen oder eitrigen bzw. blutigen Ausfluss aus der Mamille. (Deutsche Krebsgesellschaft, 2017)

Zwischen 2005 und 2009 wurde das gesetzliche Mammographie-Screening für Frauen zwischen 50 und 70 Jahren in Deutschland eingeführt. Daraufhin folgte ein anfänglicher Anstieg der Erkrankungsrate, der seitdem langsam zurückgeht. (RKI - Zentrum für Krebsregisterdaten, 2019)

Das Screening wird alle zwei Jahre durchgeführt und in Bezug auf Senkung der Mortalität immer noch kontrovers diskutiert (Duffy et al., 2010; Jørgensen et al., 2010).

Als präventiv gelten außerdem entgegengesetzte Maßnahmen zu den in Kap. 3.1.1 beschriebenen Risikofaktoren. Das sind u.a. eine frühe erste Schwangerschaft, Multiparität und sportliche Aktivität in jungen Jahren.

Bei Trägerinnen einer BRCA1- bzw. BRCA2-Genmutation oder bei hohem familiärem Risiko können zudem intensivere Maßnahmen zur Prävention durchgeführt werden. Dies reicht von in jüngerem Alter beginnenden Screening-Untersuchungen bis hin zur präventiven beidseitigen Mastektomie. (Hartmann et al., 2001)

Die oben bereits erwähnte Mammographie hat eine Sensitivität von 85-90%. Sie ist der Goldstandard zur Detektion von Mikrokalkgruppierungen, die als das führende röntgendiagnostische Kriterium für die duktaalen Formen von Brustkrebs gelten. Die Spezifität der Mammographie ist allerdings relativ gering, weswegen im Anschluss immer eine Sonographie der Mamma durchgeführt wird. Diese dient zur Differenzierung eines

Malignoms von einem unverdächtigen Herdbefund. Außerdem lässt sich hiermit zumindest ansatzweise der Lymphknotenstatus bestimmen. Zudem existieren noch einige speziellere Untersuchungsverfahren, wie die MR-Mammographie.

Bei auffälligem Befund erfolgt anschließend eine Biopsie. Standardmethode hierfür ist die sonographisch oder mammographisch gesteuerte Stanzbiopsie. Die Stanz-Zylinder werden weitergereicht an die Pathologie zur histologischen Abklärung. Eine weitere Möglichkeit ist die Vakuumbiopsie, mit der sich kleine Befunde gut beurteilen lassen. Es besteht auch die Möglichkeit zur en-bloc-Resektion des suspekten Areals zeitgleich zur Biopsie (ABBI), dies wird aber in Deutschland nicht standardmäßig eingesetzt.

Anschließend erfolgt eine CT-Untersuchung zum Staging und zur Therapieplanung.

### 3.1.5 Prognose

Es gibt einige Faktoren, die bei der Prognose des Mammakarzinoms eine Rolle spielen, wie z.B. die Tumorgröße (Elston & Ellis, 2002).

Der mit Abstand bedeutendste Faktor ist allerdings der axilläre Lymphknotenstatus, da dieser, wie in Kap. 3.1.2 bereits erwähnt, in den meisten Fällen ein Hinweis auf bereits erfolgte hämatogene Metastasierung sein kann (Hutter, 1980).

Des Weiteren spielt der Hormonrezeptorstatus eine wichtige Rolle bei der Prognose. Als prognostisch ungünstigstes gilt das triple-negative Mammakarzinom (Luminal C) (Reiner et al., 1987; Spyrtos et al., 1989).

Das histopathologische Grading trifft eine Aussage über die Mortalitäts- und Rezidivrate. Hierbei gilt: je höher die Gradingstufe, desto höher ist diese Rate. (Elston & Ellis, 2002)

Durch landesweites Screening und verbesserte Behandlungsmöglichkeiten beträgt die mittlere 5-Jahres-Überlebenszeit für Brustkrebspatientinnen in Deutschland allerdings inzwischen 87% (RKI - Zentrum für Krebsregisterdaten, 2019).

### 3.1.6 Therapie

Zur Therapie des Mammakarzinoms haben sich verschiedene Vorgehensweisen etabliert, die meist kombiniert werden. Eine operative Therapie mit Tumorresektion erfolgt in jedem Fall, da das Hauptziel die Tumorfreiheit von Brustdrüse und regionären Lymphknoten ist. Sollte der Tumor inoperabel sein, kann mit einer neoadjuvanten Chemotherapie versucht werden, ihn resezierbar zu machen. Die neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie gehören zur systemischen Therapie, ebenso wie die endokrine Therapie. Die Bestrahlung zählt wie die Operation zur lokalen Therapie.

#### 3.1.6.1 Operative Therapie

Bis vor einigen Jahren war die radikale Mastektomie (RM) nach Halsted und Rotter ein Standardverfahren bei der Therapie des Mammakarzinoms. Da mittlerweile erwiesen ist, dass das Überleben der Patienten primär abhängig von der Metastasierung ist, wird von diesem Verfahren Abstand genommen, da es diesen Umstand nicht beheben kann und somit kein Überlebensvorteil für die Patienten entsteht.

Schonender für die die Brust umgebenden Strukturen ist die modifizierte radikale Mastektomie (MRM). Bei dieser wird der Brustdrüsenkörper entfernt sowie die ipsilateralen

axillären Lymphknoten von Level I + II. Die Levelteilung der axillären Lymphknoten erfolgt hierbei in Bezug auf ihre Lage zum Musculus pectoralis minor (siehe Abb. 1). Im Gegensatz zur RM bleiben bei der MRM Gefäß- und Nervenstränge sowie angrenzende Muskeln erhalten, wodurch die Beweglichkeit des ipsilateralen Armes kaum bis gar nicht eingeschränkt und das Risiko eines Lymphödems geringer ist. Indiziert ist die MRM trotzdem nur bei nicht durchführbarer brusterhaltender Therapie (BET).

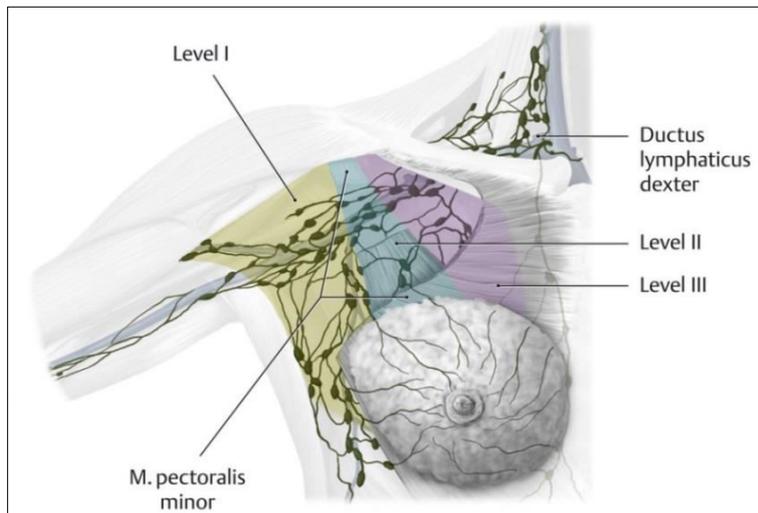


Abbildung 1: Einteilung Level axilläre Lymphknoten (Schünke et al., 2011)

Die BET ist heutzutage die Standardmethode zur operativen Therapie eines Mammakarzinoms. Es gibt einige wenige Kontraindikationen, wie z.B. Multizentrität oder das Vorliegen eines inflammatorischen Mammakarzinoms (Jakesz et al., 1999). Bei der BET wird der Tumor durch einen kleinen Hauteinschnitt mit einem Sicherheitsaum von tumorfreiem Gewebe entfernt, welcher unter dem Mikroskop mindestens 1 mm betragen sollte (R0-Resektion). Gegebenenfalls werden durch einen zweiten Hauteinschnitt axilläre Lymphknoten entfernt (Axilladisektion). Im Vergleich zur RM hat die BET ein 3 - 4-fach erhöhtes Lokalrezidivrisiko. Daher schließt sich der BET immer obligat eine adjuvante Strahlentherapie an, bei der etwaig verbliebene Tumorzellen zerstört werden. Mit dieser konnte das Lokalrezidivrisiko auf 5-10% gesenkt werden (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, 2000; Ragaz et al., 2005). Zudem zeigt die Literatur, dass die BET plus adjuvante Bestrahlung hinsichtlich des Outcomes einer Mastektomie gleichzusetzen ist (Fisher, B. et al., 2002).

Der Sentinel-Lymphknoten (häufig sind es auch mehrere) wird bei jeder dieser o.g. operativen Formen mit entfernt. Er gibt Aufschluss darüber, ob eine Metastasierung stattgefunden hat und ob eine Axilladisektion durchgeführt werden muss (Veronesi et al., 2001). Er wird präoperativ markiert, z.B. mittels Anfärbung mit Patentblau. Nach Auffindung und Entfernung wird er in einer Schnellschnitt-Untersuchung während der Operation auf Malignität überprüft. Erweist er sich als benigne, ist kein weiteres operatives Vorgehen erforderlich. Sollte er maligne sein, erfolgt eine sekundäre Axilladisektion.

Zurzeit wird dieses Vorgehen kontrovers diskutiert, da einige Studien über keinen signifikanten Überlebensvorteil für die Axilladisektion im Vergleich zur alleinigen Sentinel-Lymphknotenentfernung bei malignem Befall des letzteren berichten (Giuliano et al., 2017).

Durch die Dissektion der axillären Lymphknoten ergibt sich zudem häufig die Komplikation eines Lymphödems des gleichseitigen Arms (Lumachi et al., 2009).

Am Ende der Operation werden die entfernten Lymphknoten in die Pathologie weitergereicht zur Bestimmung des Resektions- und Hormonrezeptorstatus.

### 3.1.6.2 Endokrine Therapie

Östrogen hat bei Mammakarzinomen einen erheblichen Einfluss auf das Wachstum des Tumors und sein Rezidivrisiko. Der Östrogenentzug ist daher der Grundpfeiler der endokrinen Therapie. Das gilt natürlich nur für Tumoren mit positivem Rezeptorstatus (Luminal A und B). Durch einige pharmakologische Mittel kann die Östrogenproduktion ausgeschaltet oder vermindert werden. Hierbei gibt es verschiedene Ansätze, bei denen die Präparate in Abhängigkeit vom gewählten Vorgehen mindestens 5 und maximal 10 Jahre eingenommen werden.

Die Blockade der Hormonrezeptoren in der Brustdrüse selbst ist einer dieser Ansätze. Dies geschieht durch die Selektiven Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERM). Ein Beispiel hierfür ist Tamoxifen. Es ist das Mittel der Wahl bei prämenopausalen Frauen.

Ein alternativer Ansatz für prämenopausale Frauen ist die direkte Ausschaltung der ovariellen Funktion. Dies ist möglich durch GnRH-Analoga (z.B. Buserelin, Goserelin). Hierbei kommt es zu einer verminderten Produktion von Sexualhormonen wegen einer Suppression der Gonadotropinsekretion. Die alleinige Therapie mit GnRH-Analoga kann bei vorhandenem Kinderwunsch erwogen werden, eine gekoppelte Therapie (Tamoxifen + GnRH-Analogen) ist inzwischen das Standardverfahren bei Patientinnen unter 40 Jahren.

Da bei postmenopausalen Frauen die Östrogenproduktion vorwiegend in extraovariellen Geweben wie Muskel-, Leber- und Fettgewebe stattfindet, kann hier zusätzlich zum Tamoxifen ein anderer Ansatzpunkt gewählt werden. Das Schlüsselenzym für diese Form der Östrogenherstellung ist die Aromatase, welche mit Aromatasehemmern (AH) blockiert werden kann. AH der dritten Generation wie Anastrozol, Letrozol und Exemestan sind hierfür geeignet. AH dürfen nur bei postmenopausalen Frauen angewendet werden. Inzwischen ist eine Kombination aus Tamoxifen und einem AH das Standardverfahren bei postmenopausalen Patientinnen mit einem hohen Rezidivrisiko, bei niedrigem Rezidivrisiko kann auch die alleinige Therapie mit Tamoxifen erwogen werden.

### 3.6.2.3 Chemotherapie und monoklonale Antikörper

Bei der Chemotherapie unterscheidet man neoadjuvante und adjuvante Therapie.

Die neoadjuvante Chemotherapie wird präoperativ zur Verkleinerung des Tumors angewendet, um beispielsweise einen inoperablen Tumor resezierbar zu machen oder eine Mastektomie zu verhindern (Chen et al., 2004). Des Weiteren kann sie im Rahmen einer palliativen Therapie oder zum Zweck einer Remission bei vorhandenen axillären Lymphknotenmetastasen angewandt werden. Weitere Indikationen wären u.a. ein negativer Hormonrezeptorstatus (Luminal C), ein G3-Grading und ein Patientenalter unter 35 Jahren. (Fisher, E. R. et al., 2002) Die Wahl des Chemotherapeutikums wird hierbei individuell getroffen.

Für die adjuvante Therapie des Mammakarzinoms existieren einige bewährte Schemata. Bei der Wahl des Schemas spielen Faktoren wie z.B. Verträglichkeit, Vorerkrankungen, Luminal-Stadium und die Tumorbiologie eine Rolle.

Eine Übersicht über die am häufigsten verwendeten Chemotherapieschemata gibt Tabelle 3.

Tabelle 3: Chemotherapieschemata Mammakarzinom (angelehnt an (Günthner-Biller, 2013c))

Schema	Präparate	Dosierung (mg/m <sup>2</sup> KOF)
<b>FEC</b>	5-Fluoruracil/Epirubicin/Cyclophosphamid	500/100/500 oder 600/60/600; 3-wöchentlich, 6 Zyklen
<b>FAC</b>	5-Fluoruracil/Doxorubicin/Cyclophosphamid	500/50/500; 3-wöchentlich, 6 Zyklen
<b>TAC</b>	Taxan/Doxorubicin/Cyclophosphamid	75/50/500; 3-wöchentlich, 6 Zyklen
<b>EC → TH</b>	Epirubicin/Cyclophosphamid → Taxan/Trastuzumab	90/600 → 100/6; Jeweils 3-wöchentlich, 4 Zyklen
<b>TCH</b>	Taxan/Carboplatin/Trastuzumab	75/AUC 6/6; 3-wöchentlich, 6 Zyklen

Die Indikationen für die adjuvante Chemotherapie entsprechen weitestgehend denen der neoadjuvanten. In fast allen Schemata werden Anthrazykline (Doxorubicin, Epirubicin) und/oder Cyclophosphamid verwendet, welche als stark kardiotoxisch gelten. Auch Taxane weisen eine gewisse Kardiotoxizität auf. Daher muss immer individuell eine Risiko-/Nutzen-Analyse für die Anwendung dieser Schemata erfolgen.

Zusätzlich zur Chemotherapie wird inzwischen auch der monoklonale Antikörper Trastuzumab (Herceptin®) gegen Her2neu-Rezeptoren angewandt. Dieser hatte in Studien einen positiven Effekt auf rezidivfreies und Gesamtüberleben (Piccart-Gebhart et al., 2005; Smith et al., 2007). Er wird simultan zur Chemotherapie über ein Jahr im Abstand von drei Wochen verabreicht. Der Nachteil ist die zusätzliche kardiotoxische Wirkung von Trastuzumab.

## 3.2 Strahlentherapie

### 3.2.1 Grundbegriffe der Strahlentherapie <sup>2</sup>

In der modernen perkutanen Strahlentherapie werden Linearbeschleuniger (LINAC) eingesetzt, die sowohl Elektronen als auch Photonen verwenden.

Das Prinzip der Linearbeschleuniger beruht darauf, dass ein Elektronenstrahl hoher kinetischer Energie erzeugt wird, der auf eine Schwermetallanode gelenkt wird. Hierdurch entsteht Bremsstrahlung aus ultraharten Photonen, die zur Therapie genutzt wird. Auch der primäre Elektronenstrahl kann direkt therapeutisch verwendet werden.

Diese zwei Strahlenarten unterscheiden sich durch ihren sogenannten Tiefendosisverlauf (Höhe der Dosis in Abhängigkeit von der Gewebetiefe).

<sup>2</sup> Die theoretischen Grundlagen des Unterkapitels 3.2.1 sind angelehnt an Bahnsen et al. (2013). Die übrigen Quellen sind gesondert gekennzeichnet.

Elektronen weisen einen steilen Dosisabfall in der Tiefe auf, was bedeutet, dass in der Tiefe wenig Dosis ankommt. Daher ist diese Strahlenart gut für oberflächlich gelegene Tumoren geeignet. Der Elektronenstrahl wird hierbei in einem einzelnen Bestrahlungsfeld, dem sog. Stehfeld verabreicht (s.u.).

Auch bei der Bestrahlung mit Photonen gibt es einen Dosisabfall in der Tiefe, welcher aber weniger steil ist als bei den Elektronen. Daher kann sie auch für tiefergelegene Tumore verwendet werden. Sie wird durch mehrere Bestrahlungsfelder verabreicht, die aus verschiedenen Richtungen kommen (sog. Gegenfeld- oder Mehrfeldertechnik, s.u.). Hierdurch wird eine Summation der Dosis im Tumor mit Schonung der umliegenden Gewebe durch verschiedene Eintrittspforten der Strahlung erreicht.

Die therapeutische Reichweite beider Strahlenarten kann mit der Elektronenenergie variiert werden, die in MeV angegeben wird. Das physikalische Maß für die Energieabgabe der Strahlung an die Materie ist die (Energie-)Dosis, die in Gray (Gy = Joule/kg) angegeben wird.

Wie bereits erwähnt können die Strahlen für eine Zielregion von einem Ort oder von mehreren Orten aus appliziert werden. Dies wird durch Drehung der Patientenliege bzw. durch verschiedene Positionierung der Strahlenquelle erreicht. Man unterscheidet Stehfeld-, Gegenfeld- und Mehrfeldertechnik (siehe Abb. 2).

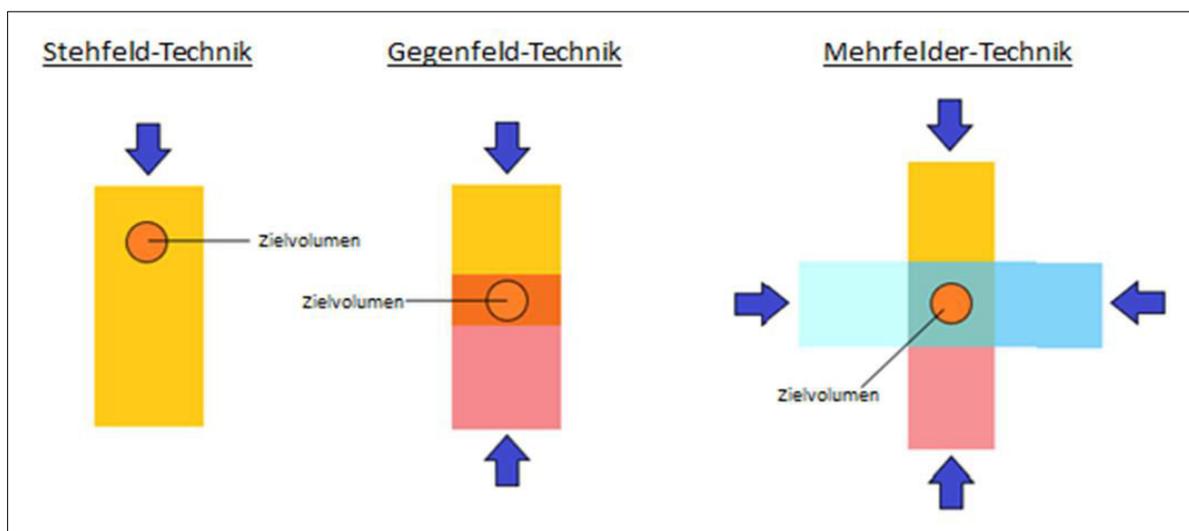


Abbildung 2: Schematische Darstellung der verschiedenen Bestrahlungstechniken (Eigenanfertigung)

Die einfachste Technik ist die Stehfeld-Technik, bei welcher ein einzelner Strahl mehrfach an derselben Stelle appliziert wird. Sie ist nur für oberflächlich gelegene Zielregionen geeignet.

Bei tiefer gelegenen Tumoren wird mit mehreren Feldern gearbeitet. Dies dient der Schonung des im Strahlenkorridor liegenden gesunden Gewebes, da bei tiefer gelegenen Zielvolumina mit sehr hohen Energien gearbeitet werden muss, um den Tumor mit einer ausreichenden Dosis aufzusättigen. Durch die Verwendung zweier gegenüberliegender Eintrittsfelder bei der Gegenfeldtechnik wird die Strahlung für das gesunde Gewebe halbiert. Sie können tangential an die Körperoberfläche angelegt werden, um auch dahinter befindliche Organe zu schonen.

Anstatt zweier können auch mehrere Felder verwendet werden, wodurch die Bestrahlung noch besser an das Zielvolumen angepasst werden kann und die Dosis für das gesunde Gewebe noch weiter reduziert wird.

Alle diese Techniken werden anhand von CT-Aufnahmen mithilfe kommerzieller und zertifizierter Software geplant.

Für verschiedene Tumorarten gibt es jeweils Richtwerte für die zu applizierende Gesamtdosis auf die Zielregion, bei der eine Zerstörung der Tumorzellen wahrscheinlich ist. Üblicherweise wird die Gesamtdosis nicht auf einmal appliziert, sondern in Fraktionen von 1,5 - 2 Gy pro Sitzung und etwa 5 Sitzungen pro Woche. Dies erhöht die therapeutische Breite der Bestrahlung, da das umliegende gesunde Gewebe Zeit hat sich zu regenerieren, wohingegen die Tumorzellen dies in derselben Zeit nicht erreichen. Hierdurch wird eine Balance zwischen tolerierbaren Nebenwirkungen und Tumorkontrolle geschaffen.

Zur Erstellung des Bestrahlungsplans anhand der CT-Aufnahme muss vorher ein Zielvolumen definiert werden. Hierfür werden in der Strahlentherapie folgende Begriffe verwendet (siehe Abb. 3):

- GTV (Gross Tumor Volume): tatsächliches Tumolvolumen
- CTV (Clinical Target Volume): Tumolvolumen plus Randsaum (Tumorausbreitungsgebiet); Zielvolumen der Bestrahlung
- PTV (Planning Target Volume): CTV plus Sicherheitssaum für eventuelle Lageänderungen, Atemverschiebungen o.Ä. während der Bestrahlungssitzungen
- TV (Treated Volume): Tatsächlich behandeltes Volumen am Ende der Bestrahlung; sollte im Idealfall dem PTV entsprechen
- IV (Irradiated Volume): Volumen, das zwangsweise mitbestrahlt wird (Gesundes Gewebe zwischen Strahlenquelle und Zielvolumen oder angrenzend an Zielvolumen)

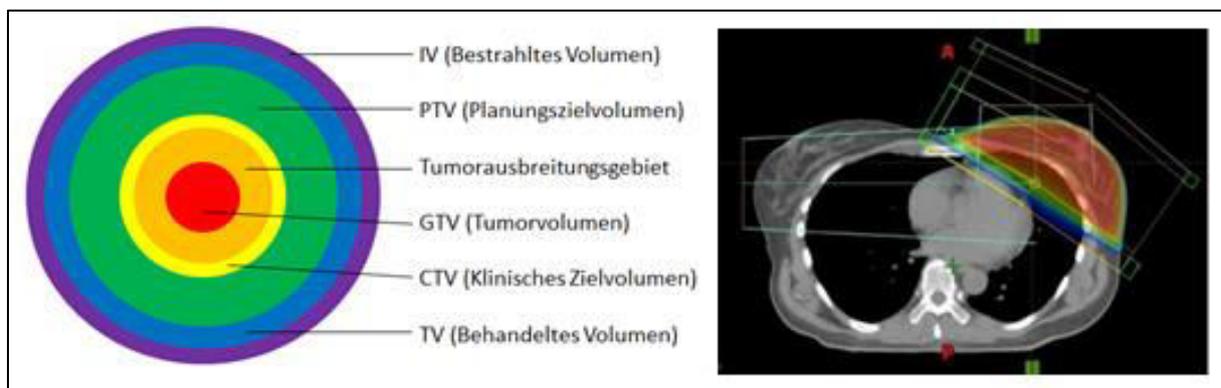


Abbildung 3: Links: Schematische Darstellung der Zielvolumina einer Bestrahlung (Eigenanfertigung); Rechts: Beispielhafte Darstellung eines Bestrahlungsplans mit Zielvolumina (Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie. Klinikum Rechts der Isar, TUM., 2021b)

Risikobereiche bei der Strahlentherapie und somit auch therapiebegrenzend sind umliegende Gewebe und Organe, die sich im bestrahlten Volumen (IV) befinden. Für Risikoorgane gibt es ebenfalls festgelegte Grenzwerte, welche als kritische Dosis (s.u.) bezeichnet werden. Die Dosis für diese Bereiche kann auf Basis des Bestrahlungsplans berechnet werden, und wenn die kritische Dosis überschritten wird, wird der Plan verworfen und ein neuer muss erstellt werden.

Trotz dieser Kontrollmechanismen kann nicht verhindert werden, dass umliegende Strukturen potentiell geschädigt werden.

Eine Voraussetzung für eine optimal durchgeführte Bestrahlung ist außerdem eine gut reproduzierbare Lagerung der Patienten. Hierfür werden Markierungen auf der Haut verwendet, die während der gesamten Therapiephase bestehen bleiben. Auch die Atemverschieblichkeit muss bei der Bestrahlung berücksichtigt werden.

Am Ende der Planphase steht dann ein fertiger Bestrahlungsplan, der folgende Parameter beinhaltet: Strahlenart (Elektronen/Photonen), Strahlenenergie (in MeV), Gesamtdosis (in Gy), Dosis pro Fraktion und Anzahl Fraktionen pro Woche sowie das definierte Zielvolumen für die Therapie.

### 3.2.2 Strahlentherapie bei Mammakarzinom<sup>3</sup>

Die Bestrahlung bei unserem Patientenkollektiv erfolgte nach dem in den Jahren 2009/2010 gültigen Standard nach St. Gallen Konsensus (Goldhirsch et al., 2009). Auf die inzwischen aktualisierte Leitlinie zur Strahlentherapie des Mammakarzinoms wird weiter unten eingegangen.

Grundsätzlich unterscheidet man bei der Strahlentherapie des Mammakarzinoms die Bestrahlung nach brusterhaltender Therapie von der nach Mastektomie.

Nach BET erfolgt eine Bestrahlung der Brust und Brustwand mit einem Sicherheitssaum von 1 - 2 cm zu allen Seiten (PTV). Es wird ein tangenciales Gegenfeld mit Photonenstrahlung (6 - 10 MeV) angewandt. Bestrahlt wird bis zu einer Gesamtdosis von 50 Gy in Fraktionen von 1,8 - 2 Gy (konventionelle Fraktionierung) pro Sitzung und 5 Fraktionen pro Woche. Die Therapie findet in einem Zeitraum von 5 - 6 Wochen statt.

Anschließend erfolgt ein sogenannter Boost auf die Primärtumorregion (CTV). Hierfür werden Elektronen in Stehfeld-Technik verwendet bis zu einer zusätzlichen Dosis von 10 - 16 Gy in konventioneller Fraktionierung. Es wird eine Energie zwischen 9 und 15 MeV angewandt. Einige Studien belegen den erheblichen Einfluss dieses Boosts auf das Auftreten von Lokalrezidiven (Bartelink et al., 2007; Romestaing et al., 1997). Bei kleinem Brustkörpervolumen kann auf einen Boost verzichtet werden und primär bis zu einer Gesamtdosis von 56 Gy bestrahlt werden.

Nach Mastektomie beträgt die Gesamtdosis für die Brustwand 50 Gy. Gegebenenfalls erfolgt zusätzlich ein Boost mit 10 - 16 Gy auf eine eventuelle Risikoregion. Auch hier bestehen die Einzelfraktionen aus 1,8 - 2,0 Gy.

In der aktuellsten Leitlinie zur Radiotherapie des Mammakarzinoms von 2020 gab es einige Änderungen im Vergleich zu der bei unserem Patientenkollektiv angewandten Bestrahlung. Nach BET soll laut dieser eine Strahlentherapie in Hypofraktionierung erfolgen bis zu einer Gesamtdosis von 40 Gy in Fraktionen von ca. 2,67 Gy innerhalb von 3 – 5 Wochen.

Da die Boost-Bestrahlung zwar die lokale Rezidivrate in der Brust senkt (s.o.), allerdings keinen signifikanten Überlebensvorteil bringt, soll die Indikation hierfür mittlerweile strenger gestellt werden und nur bei Hochrisikopatientinnen erfolgen (G3, Her2neu-Rezeptor-positiv, triple-negativ). Diese lokale Dosisaufsättigung erfolgt dann als sogenannter „Simultan integrierter Boost“ (SIB).

---

<sup>3</sup> Die theoretischen Grundlagen des Unterkapitels 3.2.2 sind angelehnt an Hof et al. (2013). Die übrigen Quellen sind gesondert gekennzeichnet.

Die Strahlentherapie der Brustwand nach Mastektomie soll bei lokal fortgeschrittenen Tumoren, unvollständigen Resektionen (R1) oder beim Befall von Lymphknoten erfolgen. (AWMF, 2020)

Die Lagerung der Patienten zur Bestrahlung erfolgt in Rückenlage mit über 90 Grad eleviertem Arm, der zur Stabilisierung oberhalb des Kopfes fixiert wird. Zur Reproduzierbarkeit der Lagerung werden Laserlinien auf die Haut aufgetragen.

Die Planung der Bestrahlung erfolgt auf Basis einer CT-Aufnahme mit einem Computerprogramm. Mithilfe der verschiedenen CT-Schnittebenen (axial, sagittal, koronar) wird ein sogenannter 3D-Bestrahlungsplan erstellt (siehe Abbildung 4).

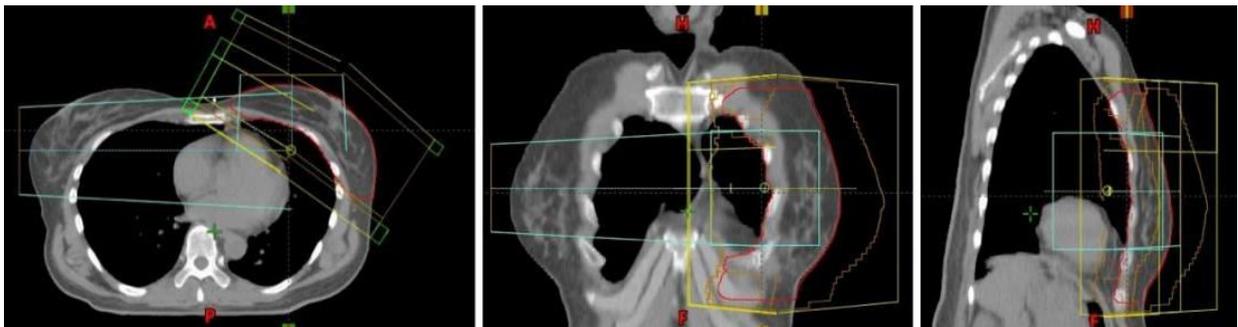


Abbildung 4: Beispielhafte Darstellung eines 3D-Bestrahlungsplans mit Zielvolumina (farbig gekennzeichnet) in verschiedenen Schnittebenen (Links: axial, Mitte: koronar, Rechts: sagittal) (Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie. Klinikum Rechts der Isar, TUM., 2021a)

Vor Erstellung dieses Plans werden Risikoorgane in die CT-Aufnahmen eingezeichnet mithilfe einer dedizierten Software zur Bestrahlungsplanung (Konturierung). Hierdurch kann nach Fertigstellung des Bestrahlungsplans die Dosis berechnet werden, der diese Organe durch die Strahlentherapie ausgesetzt wären. Ein Beispiel hierzu zeigt Abbildung 5.

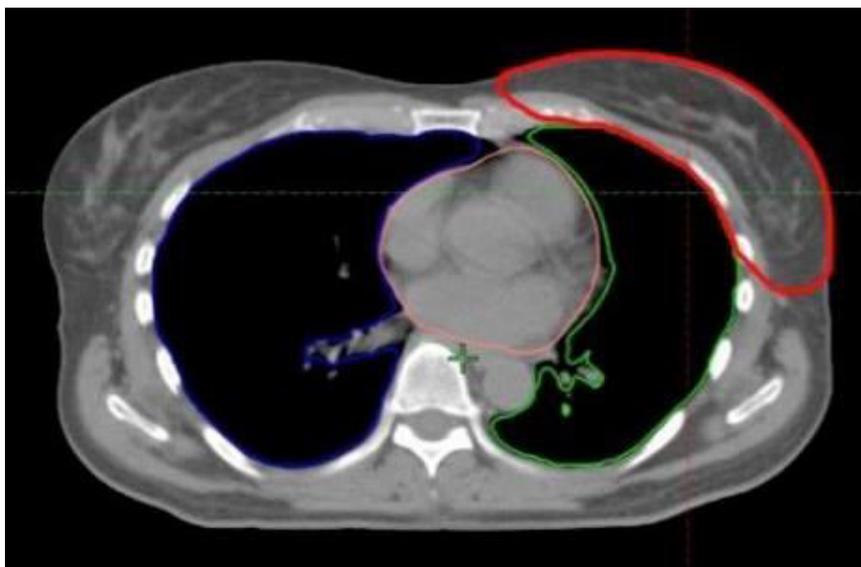


Abbildung 5: Beispielhafte Darstellung eines Bestrahlungsplans mit Konturierung der Risikoorgane (Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie. Klinikum Rechts der Isar, TUM., 2021c)

Rote Markierung: Linke Brust (Zielvolumen der Bestrahlung)

Rosafarbene Markierung: Herz

Grüne Markierung: Linke Lunge

Blaue Markierung: Rechte Lunge

Die Risikoorgane bei der Brustbestrahlung sind vor allem die Lunge (in Abb. 5 grün und blau) und das Herz (in Abb. 5 rosafarben), aber auch das Rückenmark, das Mediastinum, der Humeruskopf und der Armplexus zählen dazu. Wenn die kritische Dosis für das jeweilige Risikoorgan überschritten wird, wird der Plan nicht für die Verwendung zugelassen. Diese Entscheidung erfolgt interdisziplinär durch die Medizinphysiker und die zuständigen Ärzte. Der Richtwert für die kritische Herzdosis wurde früher noch bei 20 Gray festgesetzt (Gagliardi et al., 1996). Heutzutage weiß man, dass schon weit geringere Dosen für das Herz problematisch sein können (Cutter et al., 2011; Hooning et al., 2007) Die aktuelle Empfehlung der DEGRO für die maximale Mittlere Dosis für das gesamte Herz beträgt unter 2,5 Gy und für den linken Ventrikel unter 3 Gy (Piroth et al., 2019)

Trotz optimaler Therapiedurchführung kann es bei der Bestrahlung der Brust zu Nebenwirkungen kommen. Typische Beispiele für Akutreaktionen sind z.B. ein Erythem der Haut (Strahlendermatitis) und Ödembildung der Brust. Eine gefürchtete aber extrem seltene subakute Nebenwirkung ist die Strahlen-Pneumonitis, die nach etwa 6 - 10 Wochen auftreten kann. Diese äußert sich in einer Trias aus Reizhusten, subfebrilen Temperaturen und Dyspnoe. (Lind et al., 2002) Als seltene Spätreaktion können z.B. Fibrosierungen der Brust, Lymphödem der Mamma, Hautnekrosen und Armplexusläsionen auftreten. Alle diese o.g. Nebenwirkungen kommen bei optimaler Durchführung der Strahlentherapie selten vor. Zur Vorbeugung erfolgen wöchentliche Untersuchungen während des Therapiezeitraums und im Anschluss regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen.

### 3.3 Grundlagen Herz-MRT-Untersuchung<sup>4</sup>

Grundlegend für eine gute Bildqualität im Herz-MRT ist das korrekte Anbringen von MRT-tauglichen EKG-Elektroden, da die Aufnahmen der unterschiedlichen Herzphasen EKG-getriggert erfolgen. Grund hierfür ist die extreme Bewegungsempfindlichkeit der MRT, weshalb die Messung und die Kontraktion synchronisiert werden müssen. Hierbei werden die R-Zacken des EKGs erfasst. Ein RR-Abstand im EKG entspricht somit einem vollständigen Herzzyklus und die Bilder werden automatisch der richtigen Phase zugeordnet. Zudem sollten die Aufnahmen in Atemstillstand (Expiration) erfolgen, um Bewegungsartefakte zu vermeiden und konsistente Aufnahmen zu erhalten. Eine gute Compliance der Patienten ist hierfür unabdingbar.

Im Unterschied zu anderen tomographischen Methoden wie CT, SPECT oder PET kann bei der MRT die Schichtorientierung fast beliebig gewählt werden. Die Aufnahmen beim Herz-MRT erfolgen deswegen in mehreren Schnittebenen. Sie orientieren sich an den Achsen des Herzens und nicht an denen des Körpers, da die Lage des Herzens im Brustkorb variieren kann. Zur Erstellung der an den Herzachsen orientierten, patientenspezifischen Schnittebenen erfolgen zunächst Aufnahmen in den drei Standardschnittebenen (sagittal, koronar, axial) bezogen auf die Körperachse (siehe Abb. 6).

---

<sup>4</sup> Die theoretischen Grundlagen des Unterkapitels 3.3 sind angelehnt an Nassenstein et al. (2007b). Die übrigen Quellen sind gesondert gekennzeichnet.

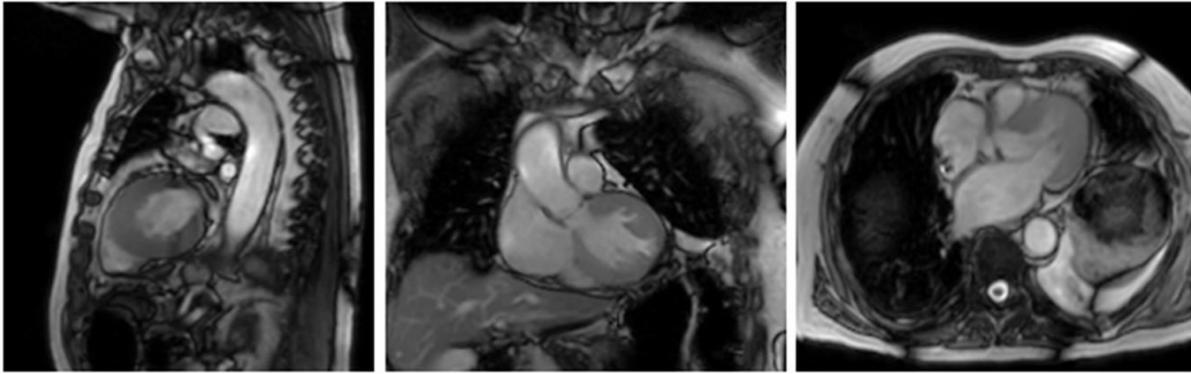


Abbildung 6: Standardschnittebenen MRT orientiert an den Körperachsen: Sagittal (links), koronar (Mitte) und axial (rechts). (MR-Aufnahmen der Probandinnen)

Auf Basis dieser Übersichtsaufnahmen werden dann die folgenden Bilder geplant und die drei Standardschnittebenen an die Herzachsen angepasst. Sie bauen aufeinander auf, was bedeutet, dass eine hohe Qualität dieser Übersichtsscans essentiell ist. Hierfür werden sogenannte Single-Shot-SSFP-Sequenzen verwendet (= Steady-State-Free-Precession-Sequenzen). Diese zeichnen sich durch sehr kurze Repetitions- und Echozeiten aus, wodurch sehr schnelle Aufnahmen möglich sind. Eine Darstellung des gesamten Thorax kann somit innerhalb eines Atemanhaltens erfolgen. Single-Shot-Aufnahmen heißt, dass alle Informationen für eine Schicht innerhalb einer Herzphase erhoben werden.

Am Ende erhält man die drei auf die Herzachse bezogenen Standardschnittebenen (siehe Abb. 7):

- Sagittal: Zweikammerblick (2CH = Two CHamber; vertikale Längsachse): Abbildung linker Vorhof und Ventrikel in maximaler Längsausdehnung sowie Mitralklappe
- Axial: Kurze Achse (SHAX = SHort AXis): Querschnitt durch das Myokard beider Ventrikel.
- Koronar: Vierkammerblick (4CH = Four CHamber; horizontale lange Achse des linken Ventrikels): Abbildung beider Vorhöfe und Ventrikel sowie der Segelklappen

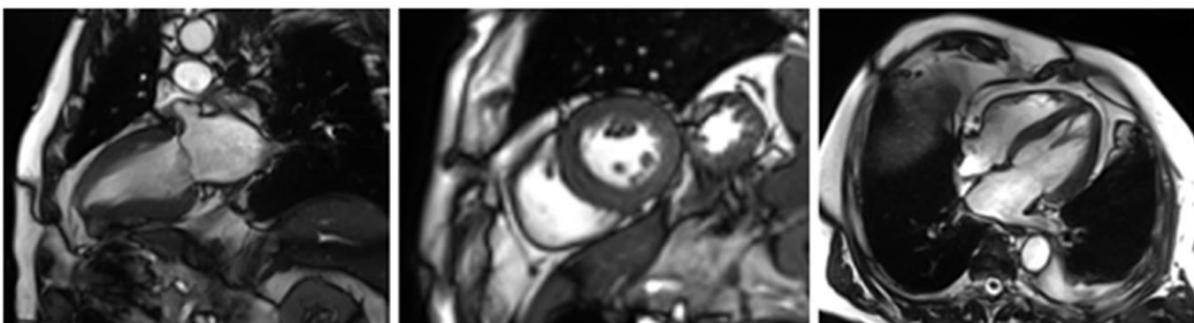


Abbildung 7: Zweikammerblick (links), kurze Achse (Mitte), Vierkammerblick (rechts). (MR-Aufnahmen der Probandinnen)

Nach den Übersichtsaufnahmen werden Aufnahmen zu den verschiedenen Fragestellungen akquiriert anhand unterschiedlicher Sequenzen. Die für diese Studie relevanten Sequenzen werden im Folgenden erklärt.

Für die Beurteilung der Wandbewegung und Funktionsparameter des Herzens werden SSFP-„Cine“-Sequenzen erstellt (auch TrueFISP-Cine-Sequenzen). „Cine“-Sequenzen zeichnen sich durch eine relativ hohe zeitliche Auflösung aus, sie ermöglichen somit eine nahezu „Echtzeit-

Darstellung“ der Phasen des Herzzyklus (typischerweise 20 - 30 Phasen). Es sind segmentierte Sequenzen, bei denen Informationen aus mehreren Herzschlägen zu einem Bild zusammengefügt werden.

Für die Wandbewegungsbeurteilung erfolgt zunächst eine SSFP-Cine-Sequenz des linken Ventrikels von der Basis bis zur Spitze in der kurzen Achse (SHAX) für die unterschiedlichen Herzphasen. Die Auswertung der Bilder erfolgt optisch durch Einteilung des linken Ventrikels in verschiedene Segmente (17-Segment-Modell, siehe Abb. 8) (Cerqueira et al., 2002).

Für jedes einzelne Segment erfolgt danach die Zuordnung einer der folgenden Kategorien: 0 = normokinetisch, 1 = moderat hypokinetisch, 2 = stark hypokinetisch, 3 = akinetisch oder 4 = dyskinetisch (Kim et al., 2000). Dies dient der Objektivierbarkeit der Wandbewegung.

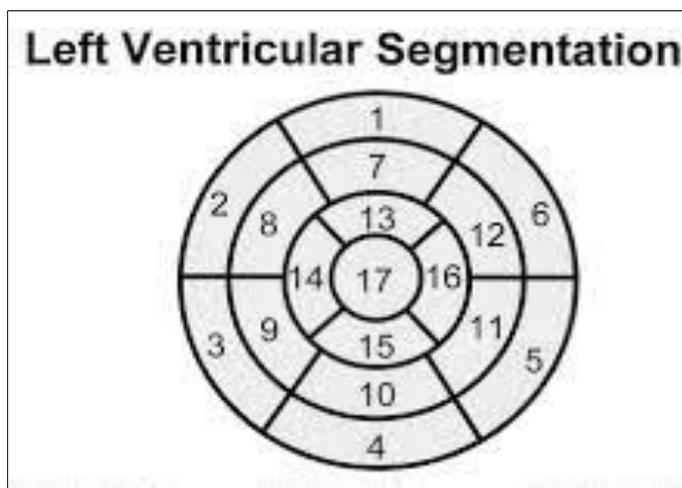


Abbildung 8: 17-Segment-Modell zur Wandbewegungsanalyse des linken Ventrikels (Cerqueira et al., 2002)

- |                     |                          |                          |
|---------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. Basal anterior   | 2. Basal anteroseptal    | 3. Basal inferoseptal    |
| 4. Basal inferior   | 5. Basal inferolateral   | 6. Basal anterolateral   |
| 7. Medial anterior  | 8. Medial anteroseptal   | 9. Medial inferoseptal   |
| 10. Medial inferior | 11. Medial inferolateral | 12. Medial anterolateral |
| 13. Apikal anterior | 14. Apikal septal        | 15. Apikal inferior      |
| 16. Apikal lateral  | 17. Apex                 |                          |

Zur Funktionsbeurteilung des Herzens wird das endsystolische (ESV) und das enddiastolische (EDV) Volumen des linken Ventrikels durch die Simpson-Methode bestimmt (Natale et al., 2001). Hierfür werden die Bilddaten auf einen speziellen Auswerterechner transferiert. Auf Basis dieser beiden Parameter lassen sich weitere berechnen:

- Schlagvolumen (SV):  $SV = EDV - ESV$
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF):  $LVEF = (EDV - ESV) / EDV$
- Herzzeitvolumen (HZV):  $HZV = SV \times HF$

Zudem kann die myokardiale Masse (MM) geschätzt werden, die als Parameter zur Beurteilung der kardialen Mortalität gilt (Caputo et al., 1991). Sie wird zur besseren Vergleichbarkeit meist bezogen auf die Körperoberfläche des Patienten angegeben.

Die Beurteilung der Perfusion des Myokards erfolgt mithilfe von FLASH-GE-Sequenzen (Fast-Low-Angle-Shot-Gradientenecho-Sequenzen). Die Messung wird mit Kontrastmittel durchgeführt. Hierbei werden Gadolinium-Chelate verwendet, meist Gd-DTPA. Diese Kontrastmittel verteilen sich vor allem extrazellulär, d.h. im Blutplasma und Interstitium. Für

die Auswertung wird das Kontrastmittel als Indikator angesehen, da es sich ideal im Plasma löst aber nicht dessen Strömungseigenschaften beeinflusst.

Das Kontrastmittel wird für die Perfusionsuntersuchung als Bolus durch einen peripheren Venenverweilkatheter injiziert und parallel dazu erfolgt die MR-Messung. Vor der Anwendung muss sichergestellt sein, dass der Patient eine gute Nierenfunktion aufweist, da das Kontrastmittel renal eliminiert wird. Dies wird zuvor durch eine laborchemische Messung des Kreatinin-Wertes überprüft.

Bei der Untersuchung wird der zeitliche Verlauf der Kontrastmittelanflutung im Myokard erfasst, welcher Rückschluss auf die Gewebedurchblutung gibt. Aus diesem zeitlichen Verlauf wird eine Kurve erstellt (siehe Abb. 9). Je steiler der Anstieg dieser Kurve bis zum Maximum, desto höher ist der Blutfluss. Bei einem niedrigen Blutfluss wird das Maximum verspätet oder im Messzeitraum gar nicht erreicht. Durch die Indikatorverdünnungstheorie können dann auf Basis dieser Kurve numerische Daten für den Blutfluss erhoben werden. (Zierler, 1965)

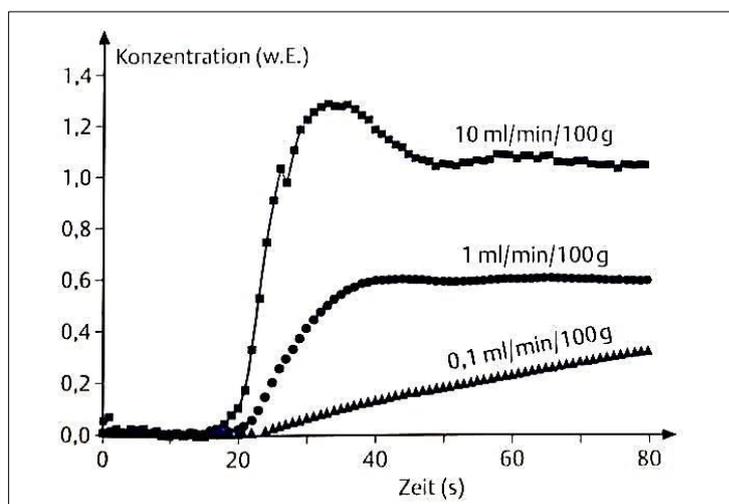


Abbildung 9: Simulierte Perfusionsmessungen: zeitlicher Verlauf der Kontrastmittelanflutung. (Nassenstein et al., 2007a)

Obere Kurve: Perfusion bei Belastung.

Mittlere Kurve: Perfusion des normalen Myokards.

Untere Kurve: Minderperfusion.

Die Perfusionsmessung kann zusätzlich als Stress-/Rest-Untersuchung erfolgen. Hierbei wird der myokardiale Blutfluss durch Zufuhr von Adenosin (0,14 mg/min/kgKG) erhöht, welches eine koronare Vasodilatation auslöst. Hierdurch wird pharmakologisch eine Belastungssituation für das Herz simuliert. (Nagel et al., 2003; Pennell, 2004) Einige Substanzen interagieren mit Adenosin. Um eine Verfälschung der Messergebnisse zu vermeiden, sollte auf diese daher 24 - 48 Stunden vor der Untersuchung verzichtet werden. Hierbei sind vor allem Xanthine zu erwähnen, welche z.B. in Schokolade, Kaffee, und Tee enthalten sind.

Für den Vergleich der Perfusion unter Belastung (Stress) und in Ruhe (Rest) erfolgen jeweils Aufnahmen des linken Ventrikels in kurzer Achse (SHAX) davor und währenddessen. Der Abstand dieser Aufnahmen sollte mindestens 10 - 20 Minuten betragen, um eine ausreichende Erholung des Myokards nach der Belastung zu gewährleisten. Durch den Vergleich des myokardialen Blutflusses jeweils in Stress- und Rest-Situation kann die myokardiale Perfusionsreserve (MPR) geschätzt werden.

Die MPR beschreibt die Fähigkeit des Herzens, in Belastungssituationen durch Autoregulationsmechanismen den koronaren Blutfluss zu erhöhen durch Dilatation der Kapillaren. Sie berechnet sich folgendermaßen:

$$\text{MPR} = \text{Fluss (Stress)} / \text{Fluss (Rest)}$$

Der Normwert nach pharmakologischer Stimulation ist etwa 2,25-2,50 ml/min/g. Bereits bei niedrigen Stenosegraden der Koronarien kann die MPR auffällig sein und Hinweis auf eine interventionsbedürftige Pathologie sein. In einigen Studien wird belegt, dass die MPR ein präziser Parameter zur Prädiktion einer koronaren Herzerkrankung ist (Al-Saadi et al., 2000; Nagel et al., 2003; Tio et al., 2009), was bedeutet, dass sie ein sehr empfindlicher Parameter zur Darstellung der funktionellen Myokardperfusion ist.

Die Werte für die myokardialen Flüsse werden mit einem speziellen Auswerteprogramm mithilfe einer adaptierten Fermi-Methode berechnet. Diese neue Methode zeigte sich in einer Arbeit von Kunze et al. im Vergleich mit drei anderen Berechnungsmethoden (DP-Modell; SVD; konventionelles Fermi-Modell) als ebenbürtig bzw. im Vergleich zu der gängigen Fermi-Methode als leicht überlegen, da letztere numerische Instabilitäten im Vergleich mit den anderen Methoden zeigt. Der Unterschied bei der adaptierten Fermi-Methode besteht darin, dass zum Beginn der dynamischen Messung ( $t = 0$ ) noch kein Übergang des Kontrastmittels aus dem Blut zugelassen wird, wodurch physiologischere Umstände geschaffen werden. (Kunze et al., 2018)

Für die Berechnung wird das linke Ventrikelmyokard – ähnlich wie bei der Analyse der Wandbewegung – in Segmente unterteilt. Für jedes Segment einzeln wird der zeitliche Verlauf der Kontrastmittelanflutung als Kurve dargestellt und anhand dessen der Blutfluss dafür berechnet. Man verwendet hier ein 6-Segment-Modell.

Für die Darstellung von Fibrosierungen und Narben im Sinne von Umwandlungsprozessen des Myokards (z.B. nach stattgehabten Infarkten) werden Sequenzen mit sog. Late-Gadolinium-Enhancement (LGE) verwendet (Ambale-Venkatesh & Lima, 2015). Hierunter versteht man eine späte Kontrastmittelanreicherung, die mindestens 5 - 15 Minuten nach Injektion der gesamten Dosis des Kontrastmittels (0,2 mmol/kg) gemessen werden kann. Nach Applikation wird regelmäßig alle 2 Minuten gemessen, um den optimalen Aufnahmezeitpunkt zu erfassen.

Die Sequenz zur Darstellung des Late-Enhancement ist eine EKG-getriggerte, segmentierte Inversion-Recovery-Turbo-Gradientenechosequenz (=IR-Turbo-GE-Sequenz) (Simonetti et al., 2001). Sie verwendet einen sogenannten Inversionsvorpuls, der letzten Endes den Kontrast zwischen normalem und pathologischem Myokard verstärkt, indem das Signal des normalen Myokards „genullt“ wird (Klein et al., 2002). Die Verzögerung dieses Pulses muss in einer eigenen Messung über die T1-Relaxationszeit bestimmt werden. Eine Weiterentwicklung sind die PSIR-Sequenzen (phasensensitive IR-Sequenzen). Bei diesen muss die Inversionszeit (Zeit zwischen Inversionspuls und Bildaufnahme) nicht exakt angepasst werden, und der gewünschte Kontrast kann konstant gehalten werden (Huber et al., 2005; Kellman et al., 2002). Die Aufnahmen zur Late-Enhancement-Darstellung erfolgen in allen drei Standardebenen.

Bei den IR-GE-Sequenzen stellen sich Kontrastmittel-aufnehmende Gewebe in T1-Wichtung hyperintens dar. Diese Hyperintensität beruht auf einer vermehrten Anreicherung des Kontrastmittels in pathologischem Myokard im Vergleich zu gesundem, entspricht also

fibrotischem oder vernarbtem Gewebe. Sie beruht auf mehreren pathophysiologischen Mechanismen. Wie erwähnt reichert sich MR-Kontrastmittel v.a. im Plasma und Interstitium an. Da es sich beim LGE um späte Kontrastmittelanreicherung handelt, ist das Gd-DTPA vom Plasma bereits ins Interstitium übergetreten zum Zeitpunkt der Aufnahme. Bei pathologisch verändertem Gewebe kann dieser interstitielle Raum vergrößert sein, wodurch hier ein größeres Verteilungsvolumen des Kontrastmittels und somit eine vermehrte Anreicherung resultiert. Diese Vergrößerung zeigt sich beispielsweise bei Nekrosen nach Myokardinfarkt, aufgrund eines Verlusts der Zellmembranintegrität. Außerdem ist vernarbtes und fibrosiertes Gewebe oft schlechter perfundiert, wodurch das Kontrastmittel sowohl langsamer an- als auch abflutet und es hierdurch zu einer relativen Anreicherung kommt.

## 4. Methodik

### 4.1. Das Patientenkollektiv

Im Rahmen der ReMPFi-Studie wurden insgesamt 19 Patientinnen untersucht. Die Studie wurde über den klinikeigenen Etat der *Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie* und der *Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin* der *Technischen Universität München* finanziert und von der Ethikkommission des *Klinikums Rechts der Isar* unter der Studiennummer 2891/10 genehmigt. Alle Probandinnen gaben im Rahmen der Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis für die Verwendung und Veröffentlichung der erhobenen Daten und Aufnahmen in anonymisierter Form. Dies gilt auch für alle in dieser Arbeit verwendeten Abbildungen und Tabellen, die nicht anderweitig gekennzeichnet sind (in Kapitel 4 – 7 und Unterkapitel 3.3).

Das mittlere Alter der Patientinnen betrug zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung  $65 \pm 11,4$  Jahre. Das Gewicht der Probandinnen beträgt zum Zeitpunkt der MR-Untersuchung im Mittel  $71,1 \pm 11,7$  kg, bei zwei hiervon ergibt sich hieraus ein BMI von größer  $30 \text{ kg/m}^2$ . Die Patientinnen weisen unterschiedlich viele kardiovaskuläre Risikofaktoren in ihrer Vorgeschichte auf, die Spanne hierbei geht von 0 bis zu 5 Risikofaktoren. Eine genauere Aufzählung findet sich in Kapitel 4.1.3.

#### 4.1.1 Tumorklassifikation des Patientenkollektivs

17 Patientinnen hatten zum Zeitpunkt der Diagnose einen Tumorherd (89,5%), 2 Patientinnen zwei Tumorherde (10,5%). Die durchschnittliche Tumorgöße des ersten Tumorherdes betrug  $2,3 \pm 2,1$  cm, die des zweiten Tumorherdes  $0,5 \pm 0,3$  cm.

Die Lokalisation der Tumorherde der Patientinnen verteilt sich folgendermaßen (siehe Tabelle 4):

*Tabelle 4: Quadrantenverteilung des Patientenkollektivs*

	<b>Lokalisation</b>	<b>n Patientinnen</b>	<b>n / 19</b>
<b>Quadrant 1</b>	Oben innen	6	31,6 %
<b>Quadrant 2</b>	Unten innen	2	10,5 %
<b>Quadrant 3</b>	Unten außen	1	5,3 %
<b>Quadrant 4</b>	Oben außen	8	42,1 %
<b>Mehrere</b>		2	10,5 %

Die Resektion erfolgte bei 13 Patientinnen primär im Gesunden, bei 6 Patientinnen wurde der R0-Status nach Nachresektion erlangt. Bei keiner der Patientinnen gab es Hinweise auf Fernmetastasen (M0) oder einen Befall der Gefäße (L0). Tabelle 5 zeigt die TNM-Klassifikation des Patientenkollektivs.

Tabelle 5: TNM-Klassifikation des Patientenkollektivs

	<i>n</i> Patientinnen	<i>n</i> / 19
<b>T-Stadium</b>		
- Tis	6	31,6 %
- T1a	0	-
- T1b	2	10,5 %
- T1c	8	42,1 %
- T2	2	10,5 %
- T3	1	5,3 %
<b>N-Stadium</b>		
- N0	15	78,9 %
- N1	2	10,2 %
- N2	1	5,3 %
- N3	1	5,3 %
<b>Grading</b>		
- G1	0	-
- G2	14	73,7 %
- G3	5	26,3 %
<b>Axilladisektion</b>		
- Level I	7	36,8 %
- Level I + II	3	15,8 %
<b>Luminalstadium</b>		
- A (ER/PR pos., Her2neu neg.)	18	94,7 %
- B (ER/PR pos., Her2neu pos./neg.)	0	-
- Triple-neg.	1	5,3 %

#### 4.1.2 Operative, Chemo- und Hormontherapie

Tabelle 6 zeigt die bei den Probandinnen angewandten Operationstechniken.

Tabelle 6: Angewandte Operationstechniken des Patientenkollektivs

	<i>n</i> Patientinnen	<i>n</i> / 19
<b>BET + SLN</b>	17 / 19	89,5%
davon Nachresektion Axilla	8 / 17	42,1 %
<b>Mastektomie mit Axilladisektion</b>	2 / 19	10,5%

7 der 19 Patientinnen (36,8%) erhielten nach Operation eine adjuvante Chemotherapie, eine Patientin erhielt neoadjuvante Chemotherapie (5,3%). Die Chemotherapie dauerte im Mittel  $16,8 \pm 2,4$  Wochen an.

Jede Patientin erhielt ein anderes Therapieschema, Tabelle 7 zeigt die angewandten Schemata (Abkürzungen siehe Tab. 3).

Tabelle 7: Angewandte Chemotherapieschemata des Patientenkollektivs

Therapieschemata ( <i>n</i> x Präparat = Anzahl Zyklen)	
<b>Neoadjuvant:</b>	- 4 x EC + 4 x Docetaxel
<b>Adjuvant:</b>	- 6 x Docetaxel + Cyclophosphamid (Schema nach SUCCES C-Studie (Rack et al., 2010))
	- 9 x ETC (= Epirubicin, Taxan, Cyclophosphamid)
	- 6 x FEC
	- 3 x FEC, anschließend Docetaxel
	- 6 x FEC + Herceptin
	- 6 x TAC
	- 6 x TCH

Eine Hormontherapie bekamen 11 der 19 Patientinnen (57,9%) für volle 5 Jahre. Die Verteilung der eingenommenen Präparate dieser Patientinnen ist in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Verteilung Hormonpräparate des Patientenkollektivs

	<i>n</i> Patientinnen	<i>n</i> / 11
<b>Anastrozol</b>	4	36,4 %
<b>Tamoxifen</b>	3	27,2 %
<b>Letrozol</b>	1	9,1 %
<b>Exemestan</b>	1	9,1 %
<b>Verschiedene Präparate</b>	2	18,2 %

Die anderen Patientinnen des Kollektivs lehnten eine Hormontherapie entweder ganz ab (10,5%) oder brachen die Therapie im Durchschnitt nach 14 Monaten ab (31,6%).

#### 4.1.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Die kardiovaskulären Risikofaktoren und Vorerkrankungen des Patientenkollektivs wurden anamnestisch mithilfe eines Fragebogens (Case Report Form = CRF, siehe Anhang) evaluiert (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Kardiovaskuläre Risikofaktoren und relevante Vorerkrankungen des Patientenkollektivs

Risikofaktor / kardiale Vorerkrankung	<i>n</i> Patientinnen	<i>n</i> / 19
<b>Alkohol</b>	0	-
<b>Nikotin ehemalig</b>	9	47,4 %
<b>Nikotin aktuell</b>	2	10,5 %
<b>Arterielle Hypertonie</b>	9	47,4 %
<b>KHK</b>	1	5,3 %
<b>Herzrhythmusstörungen</b>	2	10,5 %
<b>pAVK</b>	0	-
<b>Herzinsuffizienz</b>	2	10,5 %
<b>Diabetes mellitus</b>	0	-
<b>BMI &gt; 30</b>	2	10,5 %
<b>Kardiotoxische Therapie</b>	7	36,8 %

Je mehr dieser Risikofaktoren ein Patient aufweist, desto höher ist das lebenslange Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden. In manchen Studien wird dies bereits für Patienten mit größer gleich 2 Risikofaktoren belegt. (Lloyd-Jones et al., 2006) Aus diesem Grund wird in Tabelle 10 die Gesamtheit der Risikofaktoren aus Tabelle 9 unseres Patientenkollektivs anhand von zwei Gruppen gegenübergestellt. Diese zwei Gruppen werden in der statistischen Auswertung (Kap. 5.3) miteinander verglichen.

Tabelle 10: Gegenüberstellung Patientenkollektiv <2 vs. ≥2 kardiovaskuläre Risikofaktoren

	< 2 Risikofaktoren	≥ 2 Risikofaktoren
<b>n Patientinnen</b>	10	9
<b>n / 19</b>	52,6 %	47,4 %

Vorerkrankungen der Brust wiesen 5 von 19 Patientinnen auf (26,3 %). Von diesen hatten 4 Probandinnen (80,0%) einen benignen Knoten rechtsseitig, welcher bei allen operativ entfernt wurde und keiner weiteren Therapie bedurfte. 1 der 5 Patientinnen hatte vor dem linksseitigen Mammakarzinom bereits ein duktales Karzinom auf der rechten Seite, wofür sie Bestrahlung und zwei Jahre Hormontherapie mit Tamoxifen erhielt.

Andere Tumorerkrankungen wiesen zwei der Probandinnen (10,5%) auf, in beiden Fällen wurde rein operativ behandelt.

Ein weiterer Aspekt der anamnestisch erhoben wurde, war die Einnahme kardiotoxischer Medikamente im Rahmen der Brustkrebstherapie. Hierzu zählen: Anthrazykline, Cyclophosphamid und Trastuzumab. Wie oben bereits erwähnt, erhielten 8 von 19 Probandinnen eine Chemotherapie (42,1%), 7 Patientinnen eine adjuvante und die eine Patientin eine neoadjuvante. Bei 7 von 8 Patientinnen (87,5%) wurden kardiotoxische Präparate angewandt (siehe Tab. 9).

Weiterhin wurde die aktuelle Medikation und weitere Vorerkrankungen der Patientinnen erfasst, welche aber im Rahmen der Studie als nicht relevant erachtet wurden.

#### 4.1.4 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie erfolgte bei den 19 Patientinnen im Mittel  $6,9 \pm 0,6$  Jahre vor der MRT Untersuchung im Rahmen der ReMPFi-Studie. Sie wurde im *Klinikum Rechts der Isar* der *TU München* im Zeitraum vom 15.07.2009 bis zum 18.11.2010 mit einem *Siemens Oncor*-Gerät durchgeführt und dauerte im Mittel  $6,0 \pm 0,7$  Wochen. Sie begann bei den 12 Patientinnen ohne Chemotherapie (bzw. hiervon eine Patientin mit neoadjuvanter Chemotherapie) im Mittel  $7 \pm 1,8$  Wochen nach der Operation, bei den Patientinnen mit adjuvanter Chemotherapie  $27,3 \pm 2,7$  Wochen danach. Die adjuvante Chemotherapie dauerte im Mittel  $16,2 \pm 1,9$  Wochen.

Zunächst wurde Brust und Brustwand mit Photonen in Gegenfeld-Technik bestrahlt. Hierbei wurde bei 14 Patientinnen (73,7%) eine Energie von 6 MeV verwendet, bei 5 Patientinnen (26,3%) 6 und 10 MeV. Meist wurde bis zu einer Gesamtdosis von 50 Gray (94,7%) bestrahlt, nur in einem Fall wurde die Gesamtdosis bis 56 Gray (5,3%) erhöht.

Letztere Patientin ist ein Sonderfall, da sie Teilnehmerin der TARGIT-Studie war. Diese Studie verglich eine intraoperative Bestrahlung (einmalige Dosis auf Tumorregion mit 20 Gy bei eröffnetem Operationssitus) mit einer konventionellen externen Bestrahlung. Unsere Patientin wurde in den Arm mit perkutaner Strahlentherapie randomisiert und erhielt daher

eine externe Ganzbrustbestrahlung. Diese erfolgte mit einer höheren Gesamtdosis von 56 Gy, da für den Boost keine Risikoregion definiert werden konnte. (Vaidya et al., 2010)  
 Alle Bestrahlungen erfolgten mit einer Dosis von 2 Gray pro Fraktion und 5 Fraktionen pro Woche.

Ein Boost auf die Primärtumorregion erfolgte bei 16 von 19 (84,2%) Patientinnen. Hierfür wurde mit Elektronen in Stehfeldtechnik bestrahlt. Die Energie für den Boost war bei 4 Patientinnen (25,0%) 9 MeV, bei 7 Patientinnen (43,75%) 12 MeV und bei 5 Patientinnen (31,25%) 15 MeV. Auch der Boost wurde mit 2 Gy Einzeldosis in 5 Fraktionen pro Woche verabreicht. 11 der 16 Probandinnen (68,75%) erhielten eine Gesamtdosis von 60 Gy und 5 Probandinnen (31,25%) eine Gesamtdosis von 66 Gy (inklusive der Bestrahlungsdosis von Brust und Brustwand).

3 von 19 (15,8%) Patientinnen erhielten keinen Boost. Zwei von ihnen hatten eine Mastektomie erhalten, weshalb hier die Bestrahlung ohne Boost bei fehlender anderer Risikoregion dem Standard entspricht. Die dritte Patientin war Teilnehmerin der TARGIT-Studie (siehe oben). Eine Übersicht über die Bestrahlungsschemata zeigt Tabelle 11.

Tabelle 11: Übersicht Bestrahlungsschemata Patientenkollektiv

Bestrahlungslokalisation	n Patientinnen	n / 19	Strahlenart	Energie [MeV]
<b>Brust und Brustwand</b>	19	100,0 %	Photonen	6 oder 6/10
- Bis Dosis 50 Gy	18	94,7 %		
- Bis Dosis 56 Gy	1	5,3 %		
<b>Primärtumorregion (Boost)</b>	16	84,2 %	Elektronen	9, 12 oder 15
- Gesamtdosis 60 Gy	11	57,9 %		
- Gesamtdosis 66 Gy	5	26,3 %		

## 4.2. Die MRT-Untersuchung

### 4.2.1 Allgemeiner Ablauf

Die Rekrutierung der Patientinnen erfolgte über die Patientendatenbank der Strahlentherapie des *Klinikums Rechts der Isar* der *TU München*. Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Untersuchung zeigen Tabelle 12 und 13.

Tabelle 12: Einschlusskriterien der ReMPFi-Studie

Einschlusskriterien
- Linksseitiges Mammakarzinom
- Strahlentherapie in den Jahren 2009 und 2010 erhalten
- Volljährigkeit
- Einwilligungsfähigkeit gegeben

### Ausschlusskriterien

- Schwangere bzw. stillende Frauen
- Niereninsuffizienz (Serumkreatinin > 1,2mg/dl)
- Kontrastmittelallergie
- Klaustrophobie
- AV-Block II. und III. Grades
- Schwere kardiovaskuläre Erkrankungen (schwere Aortenklappen- oder Hauptstammstenose, instabile Angina pectoris, akuter Myokardinfarkt (< 48h), Hypotonie)
- Gerätschaften wie interne Defibrillatoren, Schrittmacher, Kochleaimplantate, Intrauterinspiralen, Neurostimulatoren oder implantierte Insulinpumpen
- Metallimplantate, intrakranielle Aneurysmaclips, Metallsplitter, Gefäßclips oder nicht abnehmbaren Piercings aus ferromagnetischem Material

Die Patientinnen wurden zunächst postalisch über das Vorhaben der Studie und den Ablauf der MRT-Untersuchung informiert. Nach kurzer Bedenkzeit wurden sie telefonisch kontaktiert. Wenn Interesse bestand und die Patientinnen nach Rückfragen geeignet waren für die Studie, wurde ein Termin für die MRT-Untersuchung vereinbart. Eine offizielle Einverständniserklärung wurde vor Ort eingeholt und im Studienbüro der *Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin* gesammelt.

Als Vorbereitung für die Untersuchung galt es für die Patientinnen Folgendes zu beachten:

- Mitbringen eines aktuellen Serum-Kreatinin-Wert (Normbereich < 1,2 mg/dl; maximal 6 Wochen alt)
- 24 Stunden vor der Untersuchung keine Einnahme xanthinhaltiger Medikamente oder Nahrungsmittel (Kaffee, Tee, Schokolade, Cola)
- Nüchtern zur Untersuchung erscheinen

Der Untersuchungstermin begann mit einem Aufklärungsgespräch durch einen Studienarzt, welcher die Einverständniserklärung einholte und am Ende zwei intravenöse Zugänge legte (Adenosin und Kontrastmittel über separate Zugänge). Danach begann die ca. eine Stunde andauernde MRT-Untersuchung, in deren Rahmen die Patientinnen zur pharmakologischen Belastung des Herzens das Medikament Adenosin erhielten. Zur Kontrolle der Wirksamkeit des Adenosins wurde nach Injektion alle zwei Minuten Blutdruck und Puls der Patientinnen gemessen. Typischerweise kommt es durch das Adenosin zu einer Herzfrequenzsteigerung und einem Blutdruckabfall. Dies kann sich für die Patientinnen als Palpitationen äußern.

Die Untersuchung erfolgte unter ständiger Aufsicht eines im Umgang mit der Reanimationsausrüstung erfahrenen Studienarztes, da die Injektion des Adenosins in Verbindung mit einer hochgradigen Koronarstenose das Risiko einer myokardialen Ischämie bergen kann.

Auch während der restlichen Untersuchung wurde dauerhaft ein EKG abgeleitet und die Atembewegungen sowie der Blutdruck der Patientinnen gemessen und dokumentiert. Dies erfolgte mit MR-tauglichen Sensoren.

Die Dokumentation erfolgte durch den Studienarzt und die anamnestische Datenerhebung anhand von Prüfbögen durch die Doktorandin (mithilfe sog. „Case Report Forms“ = CRF,

Vorlage siehe Anhang). Alle patientenbezogenen Daten wurden hierbei in pseudonymisierter Form erfasst. Jeder Patient wurde unverwechselbar gekennzeichnet durch eine Patientenummer, deren Aufschlüsselung nur anhand einer Klarnamensliste möglich ist. Die Speicherung dieser patientenbezogenen Daten erfolgte ausschließlich auf klinikeigenen Servern und die Daten wurden nicht an Dritte weitergegeben.

#### 4.2.2 Anfertigung der MRT-Aufnahmen und Datenerhebung

Die Herz-MRT-Untersuchung erfolgte am PET/MRT-Hybridgerät der *Nuklearmedizinischen Klinik des Klinikums Rechts der Isar der TU München*. Das Modell ist ein *Siemens Biograph mMR* mit einer Feldstärke von 3 Tesla. Die Untersuchungen fanden in einem Zeitraum von fast zwei Jahren statt (18.07.2016 – 21.03.2018).

Zuerst erfolgten Übersichtsaufnahmen als Single-Shot-SSFP-Sequenzen in den drei Standardschnittebenen (axial, koronar, sagittal). Diese fungierten als Planungsgrundlage für die nachfolgenden MR-Sequenzen. Bei allen Patientinnen wurde das Kontrastmittel Gadolinium-DTPA verwendet, bei 17 von 19 (89,5%) ein Präparat mit Handelsnamen Magnograf® (Jenapharm GmbH & Co.KG, Jena) und bei 2 von 19 (10,5%) Dotagraf® (Bayer AG, Leverkusen).

Die Wandbewegung des Herzens wurde mit einer segmentierten SSFP-Cine-Sequenz in kurzer Achse (SHAX) dargestellt. Sie wurde anschließend durch erfahrene Studienärzte anhand des 17-Segment-Modells visuell ausgewertet.

Zur Veranschaulichung zeigt Abbildung 10 eine solche Cine-Sequenz im Zweikammerblick, die eigentliche Auswertung erfolgte allerdings anhand der Aufnahmen in kurzer Achse (SHAX).

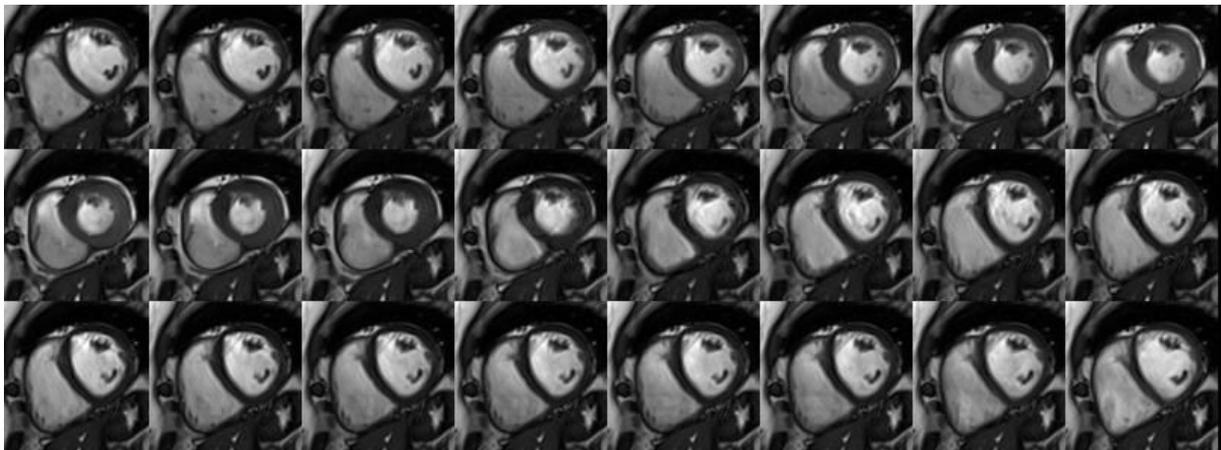


Abbildung 10: Beispielhafte CINE-Sequenz im Zweikammerblick.

Anhand der SSFP-Cine-Sequenzen wurden außerdem die Funktionsparameter erhoben (ESV, EDV, LVEF, MM). Die Erhebung dieser Parameter erfolgte für die Studie mit dem Programm *MunichHeart/MR* (Rischpler et al., 2016) und für die klinischen Befunde mit *Argus* (Siemens Healthineers AG). In beiden Fällen wurden Aufnahmen in kurzer Achse (SHAX) verwendet.

Mit dem Programm wurde in jeder Schicht derselben Schnittebene die Endsystole und Enddiastole gekennzeichnet und der linke Ventrikel segmentiert („gekringelt“). Das

bedeutet, es wurden mithilfe des Programms Linien eingezeichnet, die die Begrenzungen des linken Ventrikels darstellen. Die Volumina der einzelnen Schichten werden dann für den gesamten linken Ventrikel summiert, jeweils für die Phase der Enddiastole und der Endsystole. Hierdurch erhielt man das EDV und ESV. Die LVEF, das Schlagvolumen und die myokardiale Masse (MM) werden auf Basis dieser durch das Programm berechnet (siehe Kap. 3.3). Für die Zwecke dieser Studie ist vor allem die linksventrikuläre Ejektionsfraktion von Bedeutung.

Die Erhebung der Funktionsparameter erfolgte zum einen durch eine erfahrene medizinisch-technische Assistentin (MTA) und zum anderen durch die Doktorandin. Die Werte erstgenannter Auswertung wurden für die offizielle Befunderstellung verwendet, die der zweitgenannten dienten den Zwecken dieser Studie.

Die Perfusion wurde mit FLASH-GE-Sequenzen in kurzer Achse (SHAX) dargestellt. Sie erfolgte als Stress-/Rest-Untersuchung mit 0,14 mg/kgKG/min Adenosin, welches über einen Zeitraum von 5 Minuten verabreicht wurde. Im Mittel erhielten die Patientinnen  $49,5 \pm 5,3$  mg Adenosin. Zwei Minuten nach der Adenosingabe erfolgte die intravenöse Bolusgabe von Kontrastmittel, hierbei erhielten die Patienten im Mittel  $29,1 \pm 5,0$  ml Gadolinium-DTPA. Es erfolgten jeweils Aufnahmen in Ruhe (vor Adenosingabe) und unter Belastung (nach Adenosingabe).

Aus den Aufnahmen in Ruhe und Belastung wurde der zeitliche Verlauf der Anflutung des Kontrastmittels im Myokard dargestellt. Diese Darstellung erfolgte auf Basis des 6-Segment-Modells einzeln für jedes Segment, aus denen anschließend ein Mittelwert für den myokardialen Fluss gebildet wurde. Hieraus ergab sich ein Wert für den Fluss in Ruhe und einer für den Fluss bei Belastung. Hieraus wurde dann die myokardiale Perfusionsreserve (MPR) berechnet wie in Kapitel 3.3 beschrieben. (Kunze et al., 2018)

Zur Darstellung von strukturellen Myokardveränderungen wie Narben oder Fibrosierungen wurden IR-Turbo-GE- und PSIR-GE-Sequenzen mit Late-Enhancement in allen drei Standardebenen verwendet. Diese wurden im Mittel 13 Minuten nach Gabe des Kontrastmittels angefertigt. Eine veränderte Verteilung des Kontrastmittels im Herzmuskel war hierbei ein Hinweis auf vorangegangene pathologische Umbauprozesse im Sinne von Fibrosierungen und/oder Narben. Sie wurden rein visuell ausgewertet.

Die PSIR-GE-Sequenzen dienten anschließend der Fusion mit den CT-Bestrahlungsplänen der Patientinnen (siehe Kap. 4.3).

Alle erhobenen Parameter aus der MRT-Untersuchung wurden abschließend durch die Studienärzte evaluiert und in einem Befund zusammengefasst, von dem auch die Patientinnen ein Exemplar erhielten.

#### 4.3. Erstellung Fusion von MR-Aufnahmen und CT-Bestrahlungsplänen

Den nächsten Schritt der Auswertung stellte die Fusion der Herz-MR-Aufnahmen mit dem jeweiligen CT-Bestrahlungsplan der Patientinnen dar.

Hierfür wurde das Programm *Anima* (Metz et al., 2010) verwendet, das sich auf den Servern der *Nuklearmedizinischen Klinik des Klinikums Rechts der Isar* befindet. Der volle Name des Programms lautet *MunichHeart M<sup>3</sup>P Anima* (**M**ultimodal, **M**ultiparametric Analysis) und ist

eine Forschungssoftware die in der Programmiersprache IDL an der *Nuklearmedizinischen Klinik* entwickelt wurde. Sie dient der Visualisierung und Quantifizierung von Bilddaten.

Es wurden LGE-Aufnahmen in drei Ansichten (2CH, 4CH, SHAX) verwendet und ausgewertet. Die Bestrahlungspläne aus den Jahren 2009 und 2010 der Patientinnen wurden von den Servern der *Klinik für Strahlentherapie* extrahiert. Diese Pläne liegen jeweils als zwei Dateien vor: eine reine CT-Aufnahme der Brust und angrenzender Strukturen und eine „Dosis-Datei“, die darübergelegt werden kann als sog. Overlay. Die Dosis wird hier in verschiedenen Farben visualisiert, die jeweils verschiedenen Dosiswerten entsprechen. Ziel dieser Fusion ist es, am Ende die regionale Bestrahlungsdosis des CT-Plans (Dosis-Overlay) auf den MR-Aufnahmen sichtbar zu machen. Dies dient dazu, den Ort, an dem die höchste Dosis am Herzen appliziert worden ist (= Ort höchster Dosis = O.h.D.) zu identifizieren und direkt festzustellen, ob dort lokale Schädigungen induziert wurden.

Der genaue Fusionsvorgang ist im Folgenden beschrieben:

Um die MRT- und CT-Bilder zusammenzuführen, musste im ersten Schritt eine sogenannte Registrierungsmatrix für die Abbildung der beiden Datensätze aufeinander erstellt werden. Hierfür wird im *Anima*-Programm zunächst die reine CT-Aufnahme aufgerufen (ohne Dosis-Overlay). Als sogenanntes „Floating Data“ (also der verschiebbliche Datensatz) wird danach die Herz-MR-Aufnahme der entsprechenden Patientin in einer der Ansichten (2CH, 4CH, SHAX) geöffnet und darübergelegt. Im *Anima*-Programm kann man sich diese zwei übereinander gelegten Aufnahmen simultan in den drei Standardschnittebenen (sagittal, koronar, axial) anzeigen lassen und mit einem Color-Tool differenzierbar machen (siehe Abb. 11). In allen drei Ansichten werden das MRT- und das CT-Bild nun so übereinandergelegt, dass die Position des Herzens übereinstimmt (siehe Abb. 12). Wenn die Registrierung zufriedenstellend war, werden diese Parameter als Registrierungsmatrix gespeichert. Diese Prozedur wird dann für alle drei LGE-Ansichten der jeweiligen Patientin wiederholt (2CH, 4CH, SHAX). Die Matrizen dienen im nächsten Arbeitsschritt dazu, das Dosis-Overlay an die richtige Stelle der MR-Aufnahmen zu platzieren.

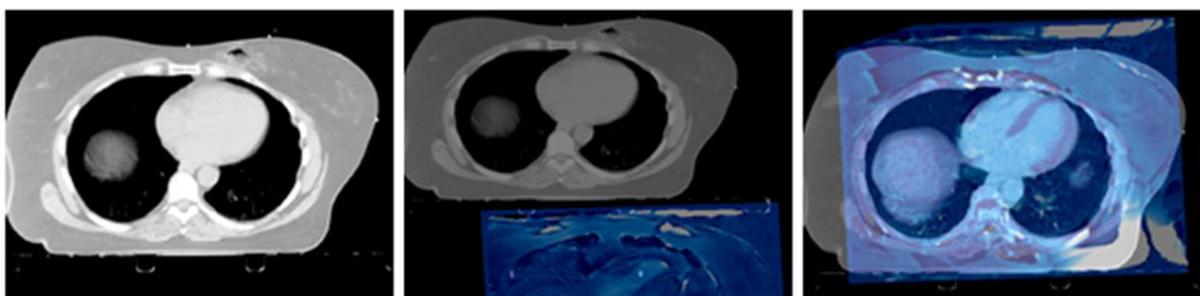


Abbildung 11: Reine CT-Aufnahme (links); CT-Aufnahme mit MRT-Aufnahme (4CH) als Floating (Mitte); CT- und MRT-Aufnahme übereinander (rechts)

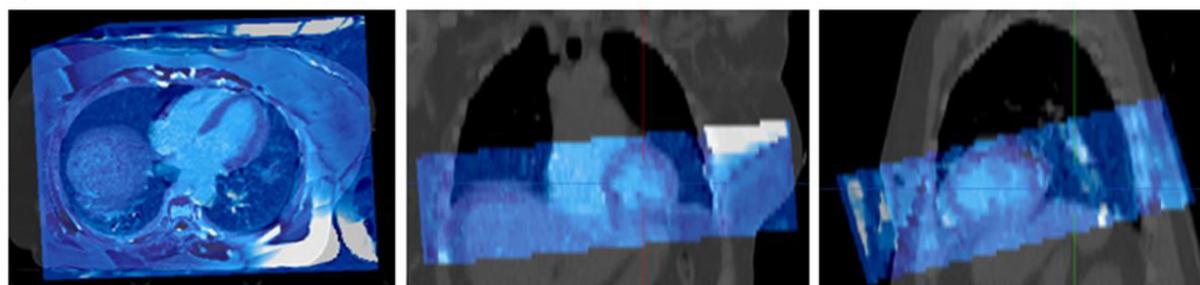


Abbildung 12: Matrix in axialer (links), koronarer (Mitte) und sagittaler (rechts) Ebene

Als nächster Schritt wird eine neue *Anima*-Session geöffnet. In dieser wird zuerst die MRT-Aufnahme in einer der Ansichten (2CH, 4CH, SHAX) geöffnet. Nun wird das Dosis-Overlay des Bestrahlungsplans als Floating geöffnet. Anschließend wird die dazu passende Matrix-Datei angewendet, wodurch das Dosis-Overlay automatisch richtig platziert wird. Mithilfe des Color-Tools wird nun die Dosis sichtbar gemacht. Ähnlich wie beim *MunichHeart/MR*-Programm (Rischpler et al., 2016) werden nun die Bereiche von Interesse (= Regions of interest = ROIs) interaktiv eingezeichnet. Die ROIs, die für diese Studie relevant sind, sind der gesamte linke Ventrikel (dunkelblau), die linke Ventrikelwand (gelb) und der Ort mit der höchsten Dosis (hellblau) im linken Ventrikel. Diese werden in die Schicht, in der das Herz die meiste Dosis erhielt, mithilfe eines Zeichen-Tools in den verschiedenen o.g. Farben eingezeichnet. Hierdurch erhält man für die jeweiligen ROIs die sog. Regionale Mittlere Dosis (RMD).

Der Prozess erfolgt nun für alle drei Standardschnittebenen (2CH, 4CH, SHAX), wobei bei den SHAX-Aufnahmen aufgrund technischer Gegebenheiten nur eine ROI (Ort höchster Dosis) eingezeichnet wurde anstatt drei. Bei den Kurzachsensdaten ist die Schichtdicke relativ hoch, aus diesem Grund erhält man meist nur eine Ebene, in der der Ort der höchsten Dosis gut dargestellt ist.

Auf Basis der gezeichneten Konturen kann das Programm mithilfe eines Statistik-Tools nun folgende Parameter für die ROIs berechnen (siehe Abb. 13 und 14): Regionale Mittlere Dosis („Mean“), Standardabweichung („StdDev“), Regionale Minimale Dosis („Min“), Regionale Maximale Dosis („Max“) und das Volumen der ROIs („Vol“). Die Regionale Mittlere Dosis und die Standardabweichung wurden für die weitere statistische Auswertung herangezogen.

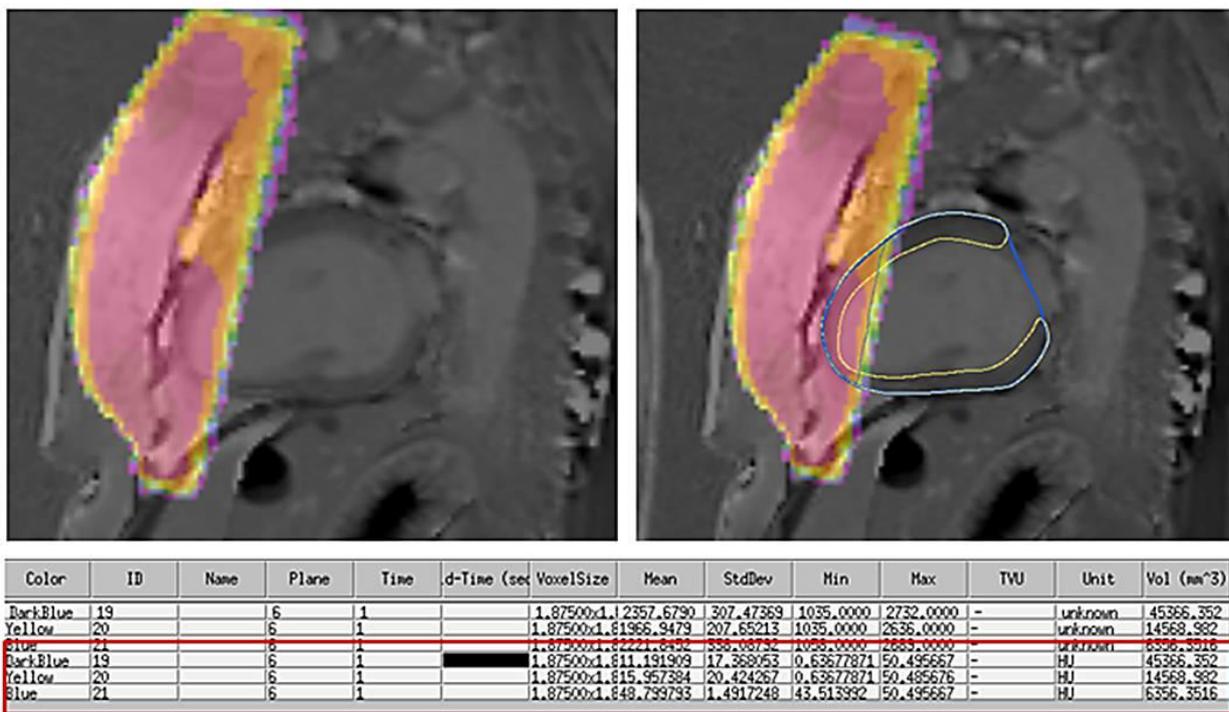


Abbildung 13: Ansicht 2CH: MRT-Aufnahme und Dosis-Overlay (links oben); mit ROIs (rechts oben); Statistikausgabe auf Basis der ROIs (unten)

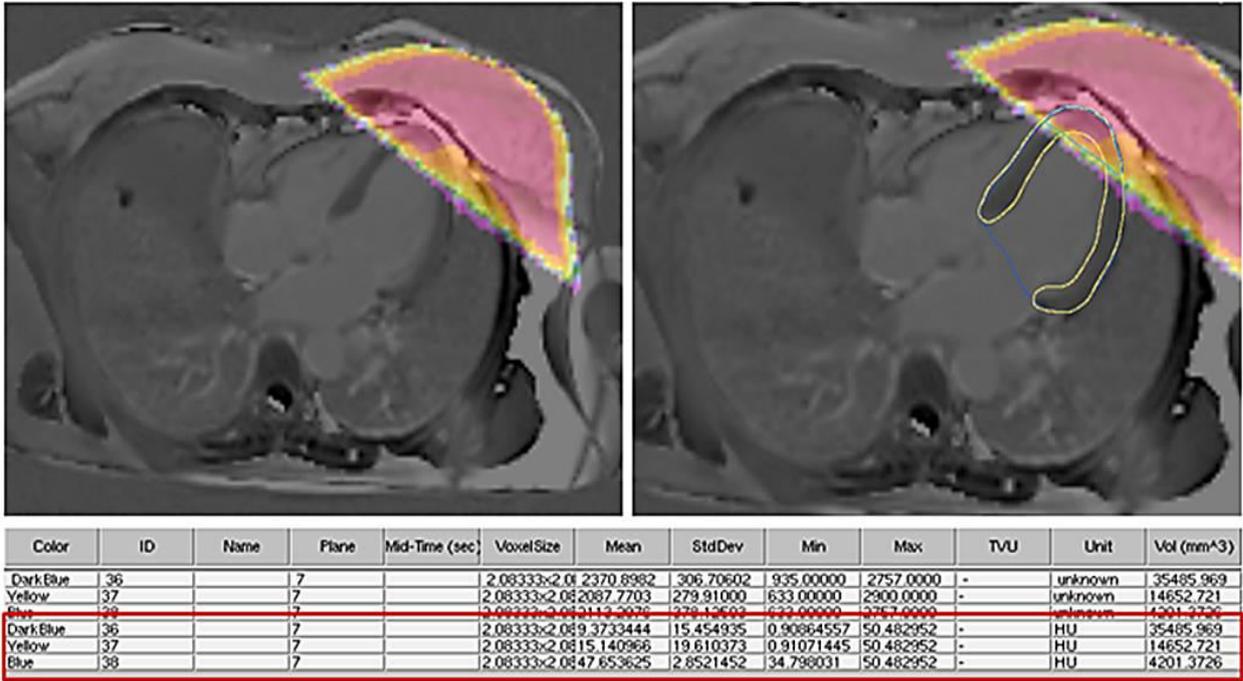


Abbildung 14: Ansicht 4CH: MRT-Aufnahme und Dosis-Overlay (links oben), mit ROIs (rechts oben), Statistikausgabe auf Basis der ROIs (unten)

Es ist zu beachten, dass zwischen den CT- und MRT-Daten mehrere Jahre liegen und deswegen keine perfekte räumliche Abbildung erreicht werden kann - allein durch eventuelle anatomische Veränderungen in dem Zeitraum dazwischen. Durch die Erstellung der individualisierten Abbildungsmatrizen sowie durch mehrere Übungsdurchgänge vor der offiziellen Auswertung konnte dieser Umstand allerdings ausgeglichen werden. Auch eine Auswertung auf allen drei Schnittebenen trug hierzu bei. Zur Überprüfung der Qualität aller Daten wurden zudem noch Kontrollmechanismen verwendet (Intra- und Interobserver-, sowie Interprogramm-Reproduzierbarkeit). Diese werden in Kapitel 5.2 genauer erläutert.

#### 4.4 Statistische Methoden

Zum Vergleich der verschiedenen Auswertungen mit dem *MunichHeart/MR*-Programm (Rischpler et al., 2016) wurden Streudiagramme verwendet. Hierbei wurden zum einen die LVEF-Werte von zwei verschiedenen Auswertern miteinander verglichen (Interobserver-Variabilität) und zum anderen LVEF-Werte aus drei Auswertungsvorgängen durch dieselbe Person (Intraobserver-Variabilität).

Ein Mittelwert für die LVEF aus diesen drei Auswertungen wurde dann mit folgenden Parametern statistisch korreliert: Regionale Mittlere Dosis aus der *Anima*-Auswertung, anamnestisch erhobene kardiovaskuläre Risikofaktoren und kardiale Vorerkrankungen sowie die myokardiale Perfusionsreserve (MPR). Die Regionale Mittlere Dosis wurde zudem mit der MPR korreliert. Hierfür wurde als Vergleichsmethode der nicht parametrische Mann-Whitney-U-Test verwendet, da die Daten innerhalb des Patientenkollektivs nicht normalverteilt sind. Zudem wurde dies graphisch mithilfe von Box Plots veranschaulicht.

## 5. Ergebnisse

### 5.1 MRT-Auswertung

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) als wichtigster kardialer Funktionsparameter wurde mit dem *MunichHeart/MR*-Programm (Rischpler et al., 2016) bzw. mit *Argus* (Siemens Healthineers AG) erhoben und dann für die folgenden Tests (Kap. 5.3) als prädiktiver Parameter für die kardiale Funktion herangezogen.

Da diese Auswertung durch das händische Zeichnen mehrerer Konturen erfolgt, ist die Bestimmung der Inter- und Intraobserver Variabilität ein wesentlicher Schritt, um Vertrauen in die Daten zu erhalten. Es fanden deswegen mehrere Auswertungsdurchgänge statt. Ein Durchgang erfolgte durch eine erfahrene MTA (Observer 1) mit *Argus*. Diese Werte wurden für die offiziellen Befunde verwendet (in Grafiken als „LVEF Befund“ bezeichnet). Von der Doktorandin (Observer 2) wurden insgesamt drei Auswertungsdurchgänge mit *MunichHeart/MR* durchgeführt, die den statistischen Zwecken dieser Studie dienen (in Grafiken als „LVEF MH“ bezeichnet).

Die Rohdaten letzterer findet sich in Abbildung 15, eine vergleichende Darstellung durch Streudiagramme in den Abbildungen 16 - 18. Hiermit wurde die Intraobserver-Variabilität überprüft.

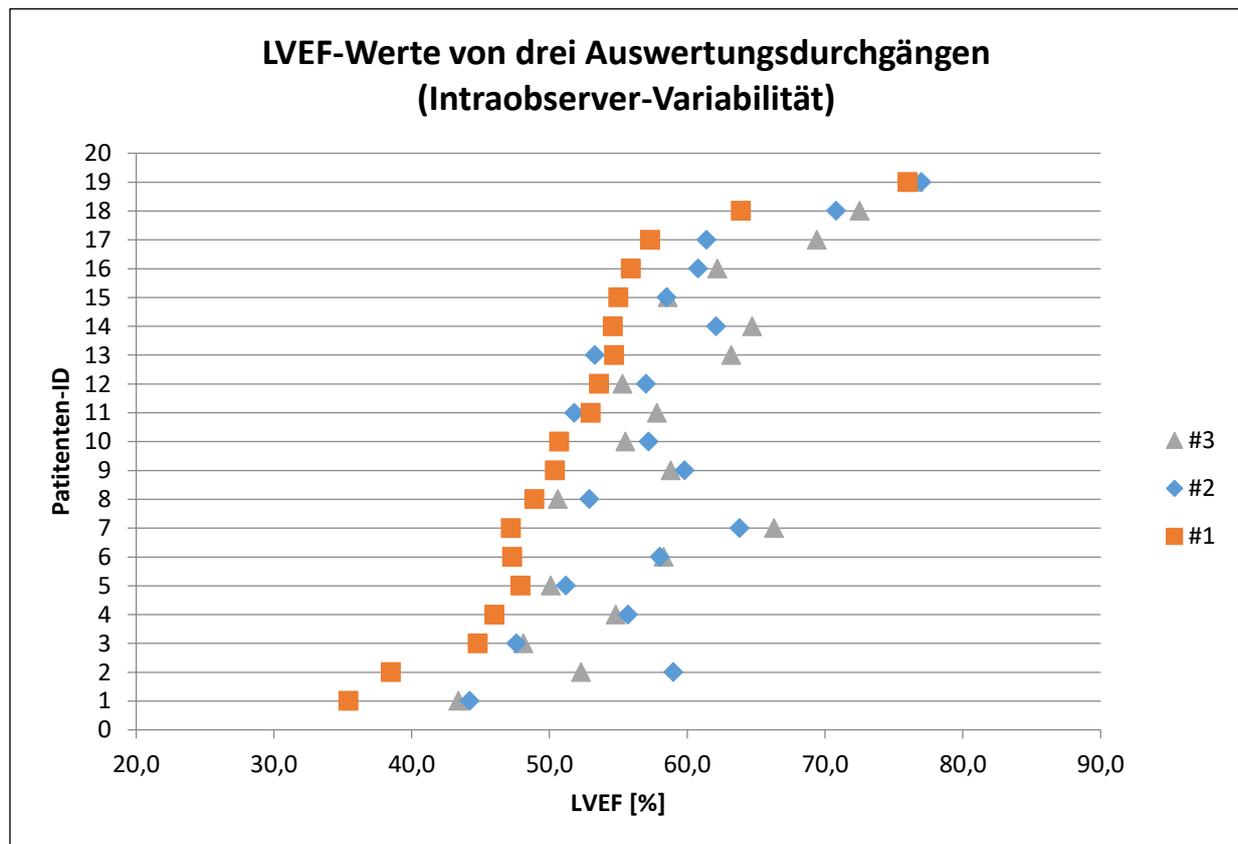


Abbildung 15: Vergleich LVEF-Werte von drei Auswertungsdurchgängen (Intraobserver-Variabilität)

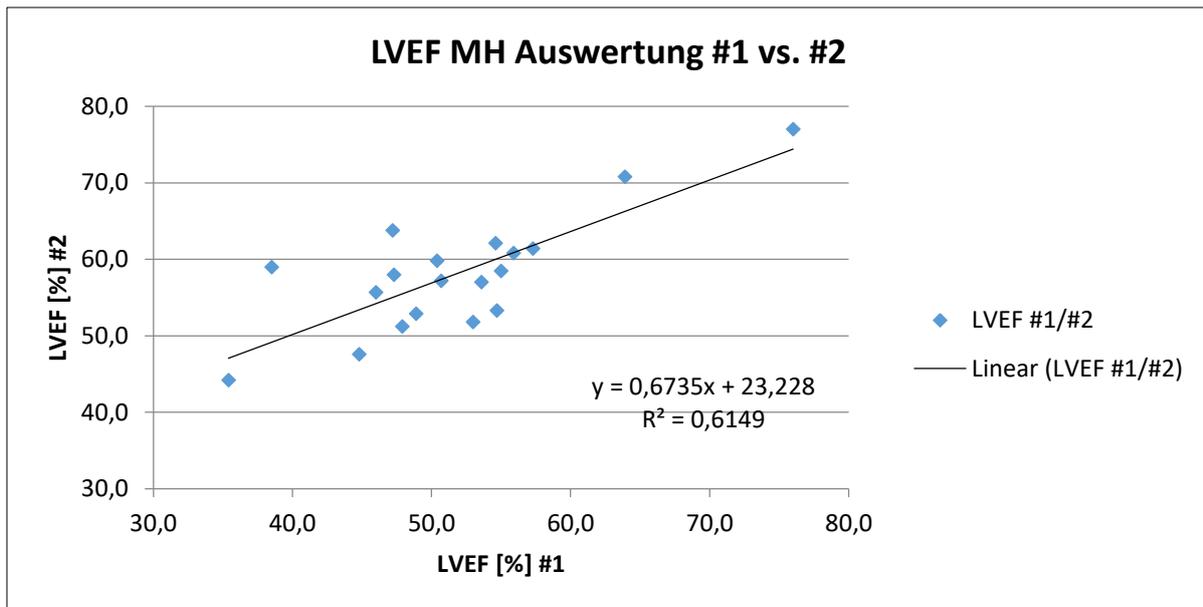


Abbildung 16: Vergleich MH Auswertung Durchgang 1 und 2

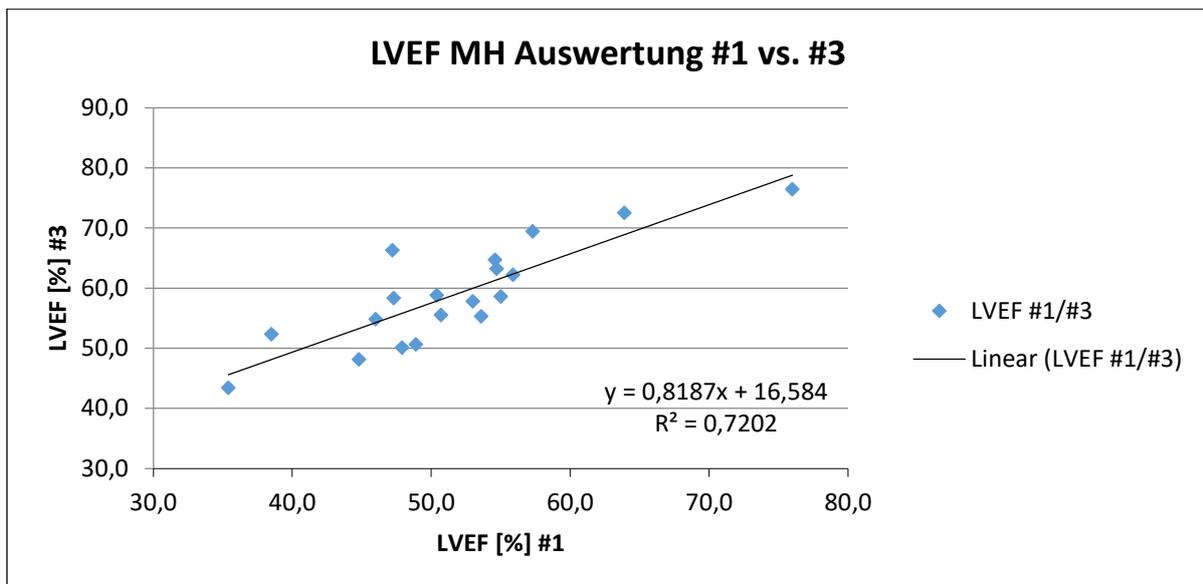


Abbildung 17: Vergleich MH Auswertung Durchgang 1 und 3

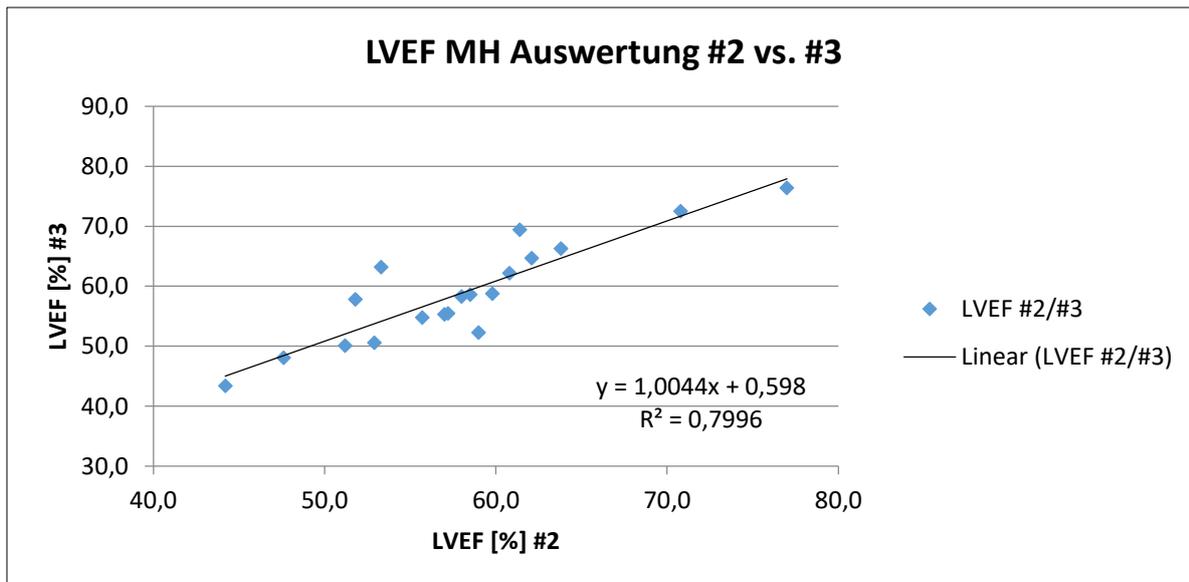


Abbildung 18: Vergleich MH Auswertung Durchgang 2 und 3

Ein Mittelwert dieser drei Auswertungen wurde anschließend mit den Werten aus den Befunden verglichen, um die Interobserver- und Interprogramm-Reproduzierbarkeit zu überprüfen. Das Streudiagramm in Abbildung 19 zeigt diesen Vergleich. Man erkennt eine ähnliche Tendenz und nur vereinzelt Ausreißer dafür, dass die Auswertungen durch verschiedene Beobachter und Programme erfolgt sind.

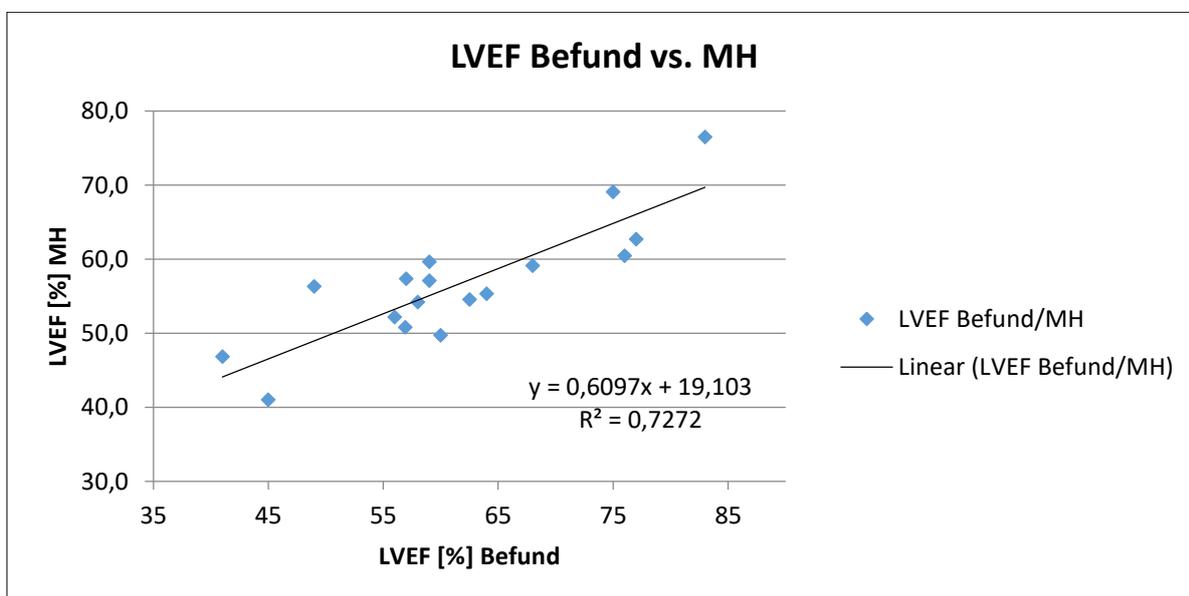


Abbildung 19: Vergleich LVEF Befund und LVEF MH

Für die weiteren statistischen Tests (Kap. 5.3) wurde der Mittelwert (MW) der drei Auswertungen der Doktorandin verwendet (siehe Tabelle 14). Hierbei wurde Patientin Nr. 4 (rot) aufgrund einer sehr niedrigen LVEF bei vorbekannter globaler Herzinsuffizienz ausgeschlossen.

Tabelle 14: Mittelwert LVEF aus drei Auswertungsdurchgängen

Patientennr. (Grafik)	LVEF MW (MH1-3) [%]
1	60,5
2	76,5
3	55,3
4	41,0
5	59,1
6	62,7
7	54,2
8	57,1
9	54,5
10	69,1
11	56,3
12	49,9
13	49,7
14	52,2
15	59,6
16	57,4
17	54,5
18	46,8
19	50,8
<b>MW Gesamt 1-19</b>	<b>56,2 ± 7,9</b>

Die Perfusionsauswertung erfolgte mit dem Auswerteprogramm für MR Perfusion (Kunze et al., 2018). Eine Beispieldarstellung einer solchen Auswertung zeigen die Abbildungen 20 und 21.

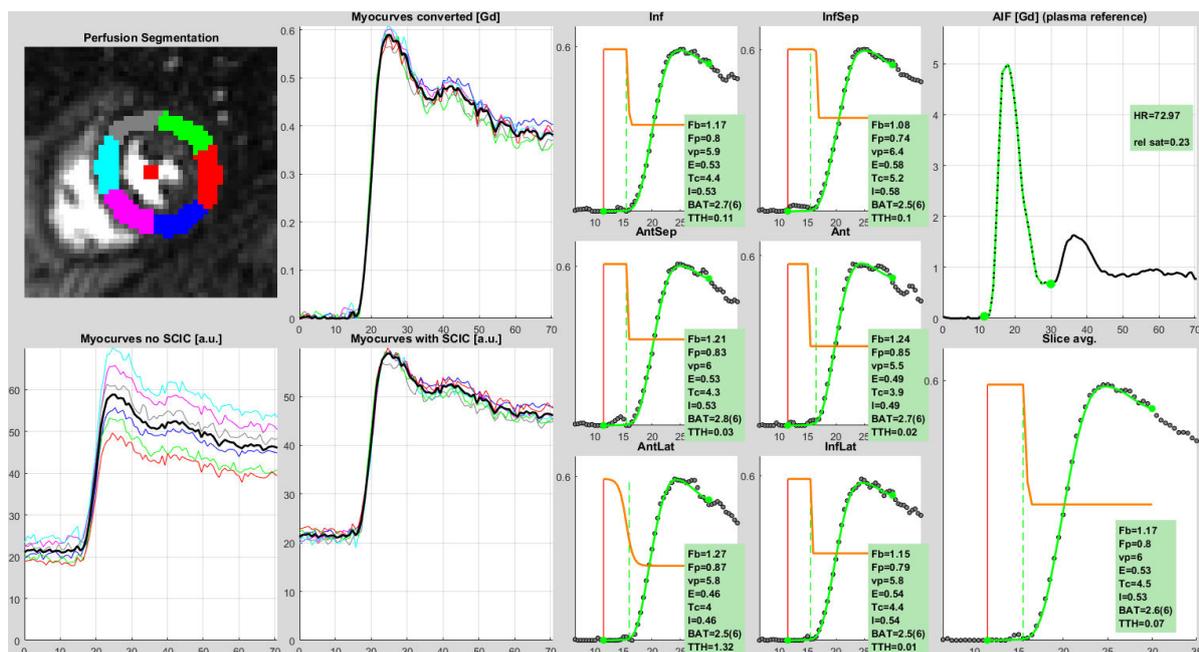


Abbildung 20: Darstellung der myokardialen Flusskurve anhand des 6-Segment-Modells unter Ruhebedingungen.

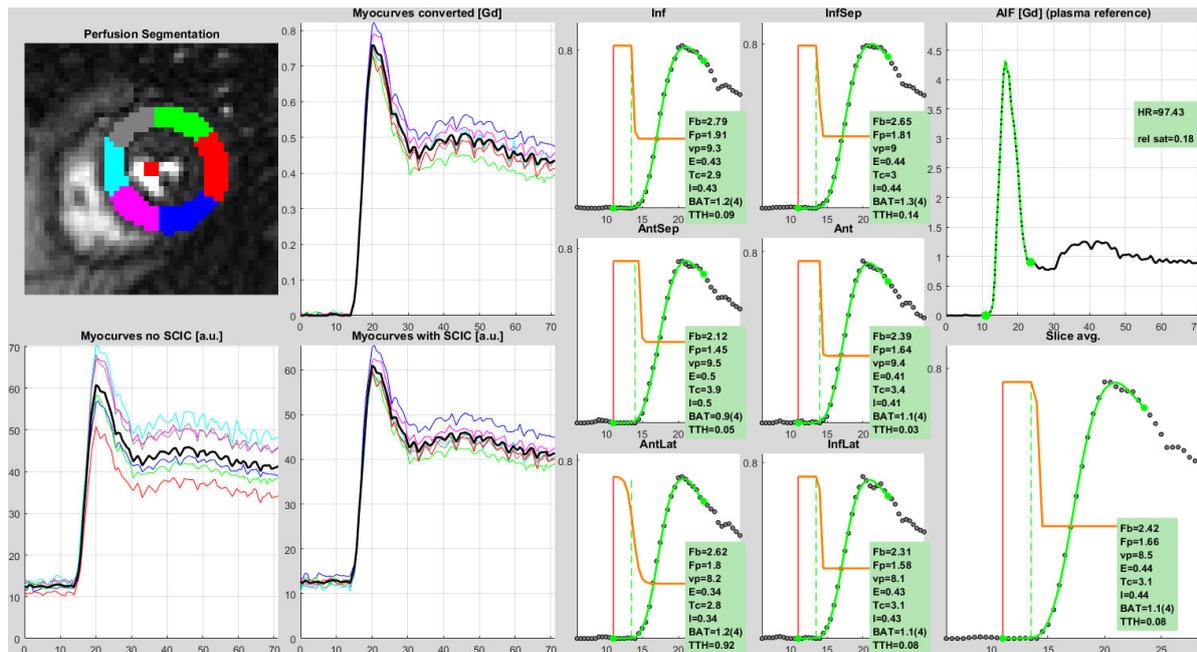


Abbildung 21: Darstellung der myokardialen Flusskurve anhand des 6-Segment-Modells unter Belastungsbedingungen.

Gezeigt wird die Einteilung der linken Ventrikelwand in 6 Segmente mit den jeweiligen Perfusionen. Abbildung 20 zeigt hierbei den myokardialen Fluss in Ruhe, und Abbildung 21 den myokardialen Fluss unter pharmakologischer Belastung mit Adenosin. Aus diesen segmentalen Stress-/Rest-Flüssen wurde ein Mittelwert für die Errechnung der myokardialen Perfusionsreserve des gesamten linken Ventrikels gebildet. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 15.

Tabelle 15: Ergebnisse MRT-Perfusionsmessung

Patientennr.	Fluss (Rest) [ml/min/g]	Fluss (Stress) [ml/min/g]	MPR [ml/min/g]
1	0,85	3,51	4,16
2	1,21	2,07	1,72
3	1,07	2,69	2,51
4	0,70	0,71	1,01
5	0,87	2,16	2,50
6	0,99	3,15	3,18
7	0,50	0,95	1,89
8	1,08	2,88	2,66
9	0,86	2,20	2,57
10	1,17	2,42	2,07
11	0,75	2,10	2,80
12	0,70	1,83	2,60
13	1,29	3,61	2,81
18	1,21	2,60	2,14
19	1,20	2,24	1,86
1-19		Mittelwert MPR gesamt:	2,4 ± 0,7

Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass bei Patientin Nr. 4 (rot) das Adenosin keine Wirkung gezeigt hat, da der Fluss in Ruhe und unter Belastung derselbe ist. Deswegen wurde sie bei den die Perfusion betreffenden statistischen Tests ausgeschlossen. Für die weiteren statistischen Tests (Kap. 5.3) wurden die in Tab. 15 rechts gezeigten Werte für die MPR verwendet.

Wandbewegungsstörungen, Fibrosierungen und Narben wurden anhand der LGE-Sequenzen durch die Studienärzte optisch quantifiziert. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 16.

Tabelle 16: Optische Auswertung Wandbewegungsstörungen, Fibrosierungen und Narben

Patientenr.	Störung Wandbewegung	Fibrosierungen / Narben
1	0	0
2	0	0
3	0	0
4	0	0
5	0	0
6	0	0
7	0	0
8	0	0
9	0	0
10	0	0
11	1	1
12	1	0
13	0	0
14	1	0
15	0	1
16	0	0
17	0	0
18	0	0
19	0	0

Die Auswertung zeigte sich nur bei vier Patientinnen auffällig (rot gekennzeichnet), hiervon sind zwei Aufnahmen in Abbildung 22 beispielhaft zu sehen. Diese vier Fälle sind jedoch durch die jeweiligen Vorerkrankungen der Probandinnen bzw. durch technische Probleme erklärbar (siehe Kap. 6.2.1) und wurden daher nicht als pathologisch gewertet.

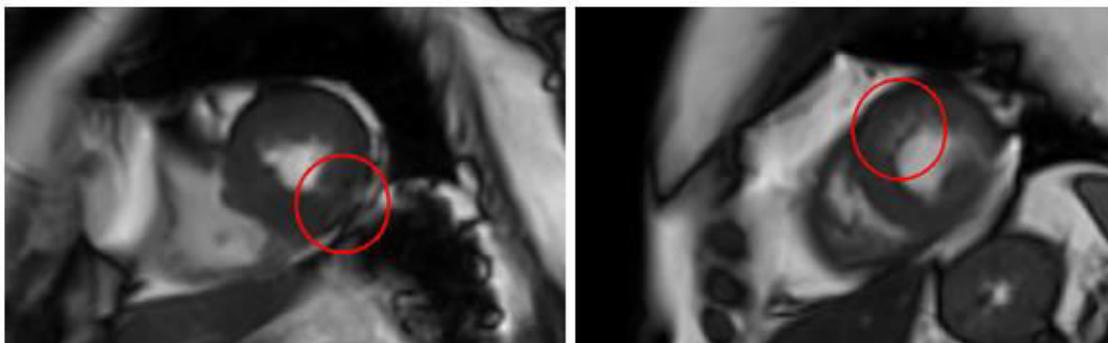


Abbildung 22: Fraglich pathologische LGE-Sequenzen zweier Probandinnen

## 5.2 Auswertung der fusionierten Daten

Für die statistischen Tests (Kap. 5.3) wurde die Regionale Mittlere Dosis (RMD) aus der *Anima*-Auswertung verwendet. Dies erfolgte jeweils für die verschiedenen Schnittebenen (2CH, 4CH, SHAX nur Ort höchster Dosis) und für die verschiedenen ROIs (linker Ventrikel gesamt, linke Ventrikelwand, Ort höchster Dosis).

Tabelle 17 zeigt die RMD für den gesamten linken Ventrikel, Tabelle 18 für die linke Ventrikelwand und Tabelle 19 für den Ort höchster Dosis im Herzen. Patientin Nummer 8 (rot) wurde aufgrund eines fehlerhaft vorliegenden Dosis-Overlays für die statistischen Tests ausgeschlossen, die die Dosis betrafen.

Tabelle 17: Dosis Anima-Auswertung linker Ventrikel gesamt

Patientennr.	RMD 2CH [Gy]	RMD 4CH [Gy]	MW RMD 2CH+4CH [Gy]
1	9,9	10,7	10,3
2	13,0	14,2	13,6
3	10,1	8,0	9,1
4	10,0	9,4	9,7
5	6,2	7,7	7,0
6	11,2	9,4	10,3
7	7,1	6,8	7,0
8	2,4	2,2	2,3
9	13,5	8,1	10,8
10	15,8	13,1	14,5
11	5,1	9,7	7,4
12	19,1	19,4	19,3
13	7,0	8,7	7,9
14	13,8	9,9	11,9
15	6,3	7,6	7,0
16	14,4	12,3	13,4
17	1,9	9,3	5,6
18	5,8	5,1	5,5
19	7,2	7,8	7,5
<b>MW 1-19 (ohne 8)</b>	<b>9,9 ± 4,4</b>	<b>9,8 ± 3,3</b>	<b>9,9 ± 3,6</b>

Tabelle 18: Dosis Anima-Auswertung linke Ventrikelwand

Patientennr.	RMD 2CH [Gy]	RMD 4CH [Gy]	MW RMD 2CH+4CH [Gy]
1	16,2	15,0	15,6
2	16,4	17,9	17,1
3	13,5	13,6	13,6
4	14,7	15,1	14,9
5	8,4	13,2	10,8
6	16,0	15,1	15,5
7	11,6	12,3	12,0
8	4,7	4,0	4,4
9	16,4	13,3	14,9
10	17,0	20,0	18,5
11	7,3	14,3	10,8
12	22,4	23,7	23,1
13	11,4	16,5	14,0
14	14,0	14,0	14,0
15	11,0	10,7	10,9
16	20,9	17,4	19,2
17	3,0	11,7	7,4
18	8,0	8,8	8,4
19	13,3	14,1	13,7
<b>MW 1-19 (ohne 8)</b>	<b>13,4 ± 4,8</b>	<b>14,8 ± 3,4</b>	<b>14,1 ± 3,9</b>

Tabelle 19: Dosis Anima-Auswertung Ort höchster Dosis

Patientennr.	RMD 2CH [Gy]	RMD 4CH [Gy]	RMD SHAX [Gy]	MW RMD 2CH+4CH+SHAX [Gy]
1	48,6	49,0	49,7	49,1
2	49,7	49,4	50,0	49,7
3	46,2	46,0	46,6	46,3
4	47,9	47,6	47,2	47,6
5	47,8	48,5	50,3	48,9
6	48,8	47,7	49,8	48,8
7	46,1	46,1	46,7	46,3
8	19,5	19,2	28,0	22,2
9	46,1	44,9	46,6	45,9
10	52,6	51,0	52,7	52,1
11	45,5	46,0	45,2	45,6
12	41,4	41,2	41,9	41,5
13	47,1	48,6	46,7	47,5
14	43,4	42,4	44,1	43,3
15	45,4	45,3	46,7	45,8
16	48,3	47,3	48,3	48,0
17	6,4	44,5	6,6	19,2
18	48,1	45,7	47,8	47,2
19	47,5	48,2	48,6	48,1
<b>MW 1-19 (ohne 8)</b>	<b>44,8 ± 9,9</b>	<b>46,6 ± 2,5</b>	<b>45,3 ± 10,0</b>	<b>45,6 ± 6,6</b>

Tabelle 20 zeigt übersichtshalber eine Gegenüberstellung der Mittelwerte für die jeweiligen Schnittebenen und ROIs.

Tabelle 20: Vergleich Regionale Mittlere Dosis (RMD) in verschiedenen Schnittebenen und ROIs

ROI	Linker Ventrikel gesamt		Linke Ventrikelwand		Ort höchster Dosis		
	2CH	4CH	2CH	4CH	2CH	4CH	SHAX
<b>RMD [Gy]</b>	9,9 ± 4,4	9,8 ± 3,3	13,4 ± 4,8	14,8 ± 3,4	44,8 ± 9,9	46,6 ± 2,5	45,3 ± 10,0

Das Standardprogramm für die Dosisauswertung in der *Klinik für Strahlentherapie des Klinikums Rechts der Isar* ist die *Eclipse*-Software (Varian Medical Systems). Da mit diesem Programm die für diese Studie notwendige Fusion von MRT- und CT-Bildern allerdings nicht möglich war, erfolgte die Auswertung mit der *Anima*-Software (Metz et al., 2010).

Zur Überprüfung, ob die Ergebnisse der beiden verschiedenen Auswertungsprogramme qualitativ gleichwertig sind, wurden die *Anima*-Dosisdaten (in Grafik als „Dosis Anima“ bezeichnet) einiger Patientinnen mit den jeweiligen Dosisdaten des anderen Programmes

verglichen. Dies war dadurch möglich, dass eine Doktorandin (Observer 3; in Grafik mit Pseudonym „A.C.“ bezeichnet) für einige Patientinnen der ReMPFi-Studie bereits im Rahmen einer anderen Studie die Dosisdaten erhoben hatte. Der Vergleich der Dosis-Rohdaten von Observer 3 und von Observer 2 (Doktorandin der ReMPFi-Studie) ist in Abbildung 23 dargestellt. Anhand des in Abbildung 23 dargestellten Streudiagramms lässt sich eine ähnliche Tendenz erkennen, obwohl es einige Ausreißer gibt.

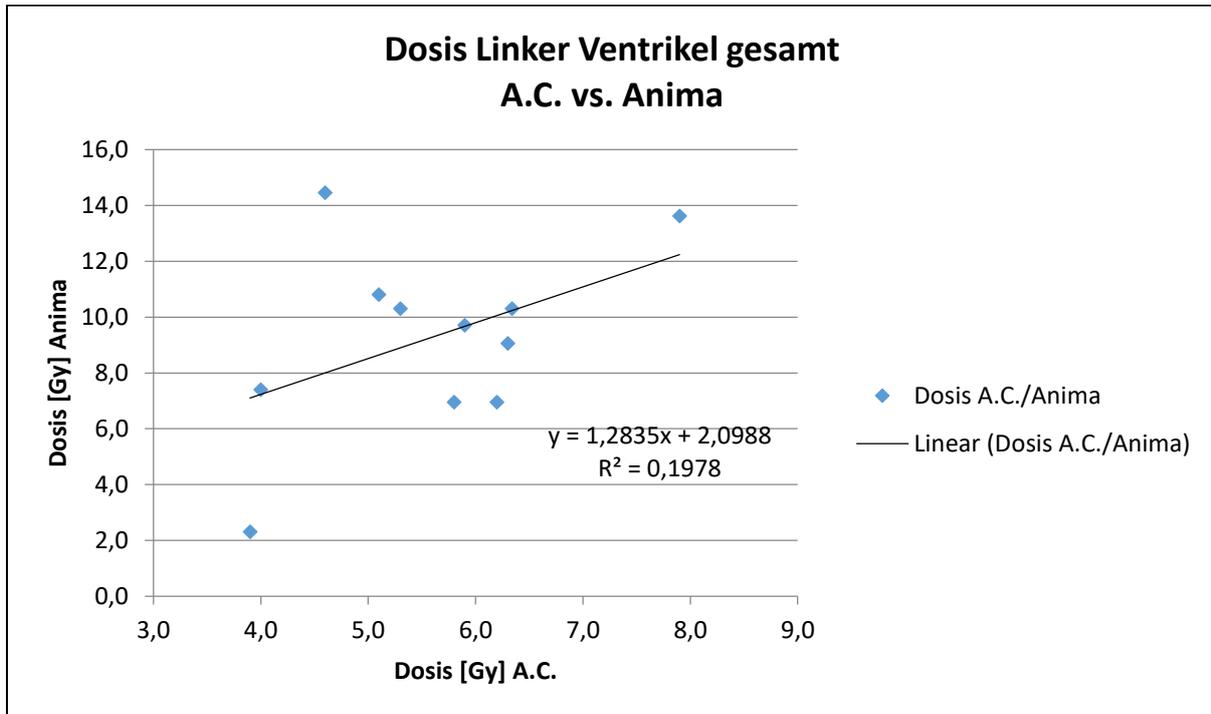


Abbildung 23: Vergleich Dosisauswertung Anima vs. A.C.

Wichtig ist zu beachten, dass die A.C.-Daten auf CT-Bildern gezeichnet wurden, die *Anima*-Daten auf MR-Aufnahmen (siehe Abb. 24). Dies kann zu erheblichen Unterschieden in der Bestimmung der ROI und somit der Dosis resultieren.

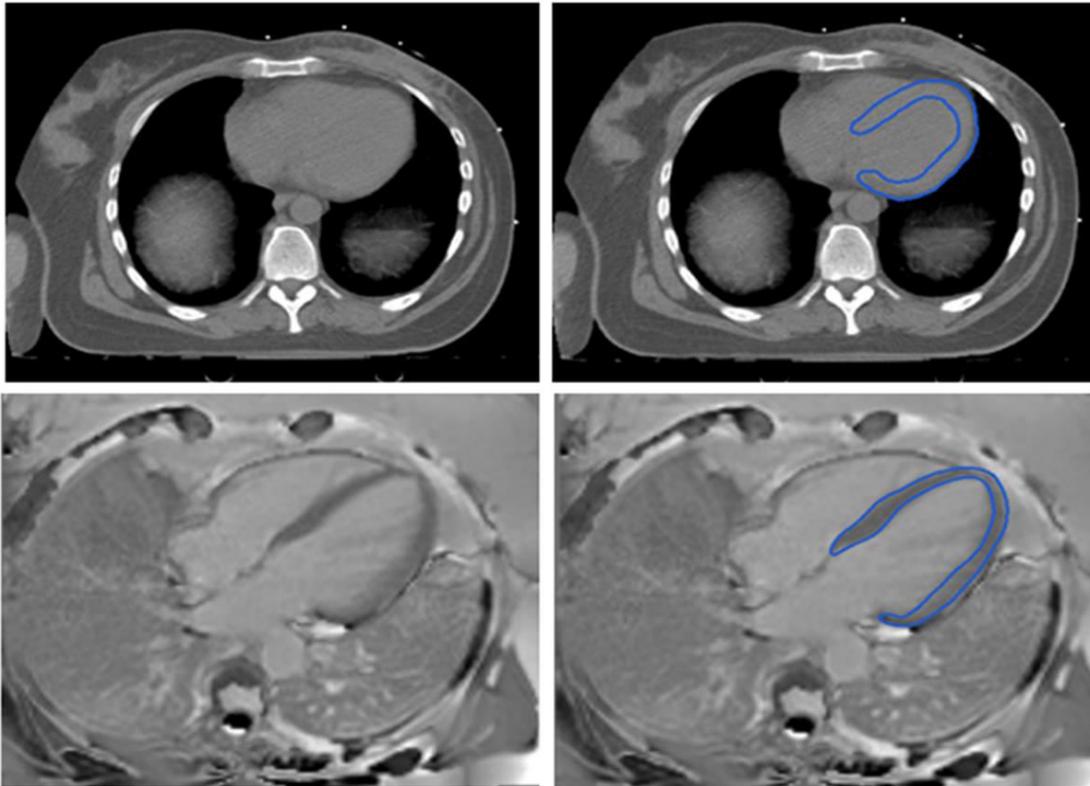


Abbildung 24: Vergleich Konturierung einer CT- (oben) bzw. MRT- (unten) Aufnahme anhand einer Beispielpatientin

### 5.3 Statistische Auswertung

Die linkventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) aus Tabelle 14 wurde als Parameter zur Objektivierung der kontraktiven Herzfunktion herangezogen. Sie wurde mit folgenden erhobenen Parametern korreliert:

1. Regionale Mittlere Dosis Ventrikel gesamt (ROIs: 2CH+4CH)
2. Regionale Mittlere Dosis Ventrikelwand (ROIs: 2CH+4CH)
3. Regionale Mittlere Dosis Ort höchster Dosis (ROIs: 2CH+4CH+SHAX)
4. Myokardiale Perfusionsreserve (MPR)
5. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und kardiale Vorerkrankungen der Patientinnen
6. Alter der Patientinnen
7. Kardiotoxische Therapie, die einige Patientinnen erhielten

Dies dient der Klärung der Frage, ob durch eine höhere Dosis Veränderungen der kardialen Funktion auftreten. Es wäre zu erwarten, dass die Patientinnen, die eine höhere Dosis am Herzen abbekommen haben (1. - 3.), eine schlechtere LVEF aufweisen. Selbiges gilt für die Perfusion: je niedriger die MPR (4.), desto niedriger wäre die hier zu erwartende LVEF.

Die MPR wurde zudem mit der Dosis korreliert, um festzustellen, ob die Patientinnen, die eine höhere Dosis erhalten haben, auch Perfusionsstörungen aufweisen.

Um eine Erniedrigung der LVEF aufgrund kardialer Vorerkrankungen und Risikofaktoren sowie kardiotoxischer Therapie auszuschließen, wurden auch diese Parameter (5. - 7.)

statistisch mit der LVEF korreliert. Dies diente der Vermeidung eines falsch positiven Ergebnisses der anderen Tests (1. - 4.).

Da es sich um nicht normalverteilte Daten handelt, wurde der nicht parametrische Mann-Whitney-U-Test verwendet. Hierzu wurden die zu korrelierenden Parameter in jeweils zwei Gruppen eingeteilt.

Alle folgenden statistischen Auswertungen dieses Kapitels erfolgten ohne Patientin Nr. 4 aus bereits erwähnten Gründen (siehe Tab. 14 und 15).

Die Korrelationen der LVEF und der RMD (1. - 3.) der verschiedenen ROIs sind mithilfe von Box Plots in den Abbildungen 25 bis 27 dargestellt. Hierbei stellen die Begrenzungen der blauen Box den Interquartilsabstand dar und die beschriftete Linie dazwischen den Medianwert der LVEF der jeweiligen Gruppe. Die Einteilung der Gruppen erfolgte in eine Niedrig- und Hochdosisgruppe und jeweils so, dass diese ungefähr die gleiche Anzahl Patientinnen enthielten. Eine Sortierung nach Alter oder nach Vorerkrankungen der Probandinnen wären weitere Möglichkeiten gewesen, erschien allerdings aufgrund der kleinen Größe des Kollektivs und der Inhomogenität nicht sinnvoll. In den Abbildungen findet sich jeweils rechts die Gruppe mit der höheren Dosis.

Patientin Nr. 8 wurde aufgrund eines fehlerhaft vorliegenden Dosis-Overlays des Bestrahlungsplans (siehe Tabelle 17 - 19) für die statistische Korrelation der Dosis mit der LVEF ausgeschlossen.

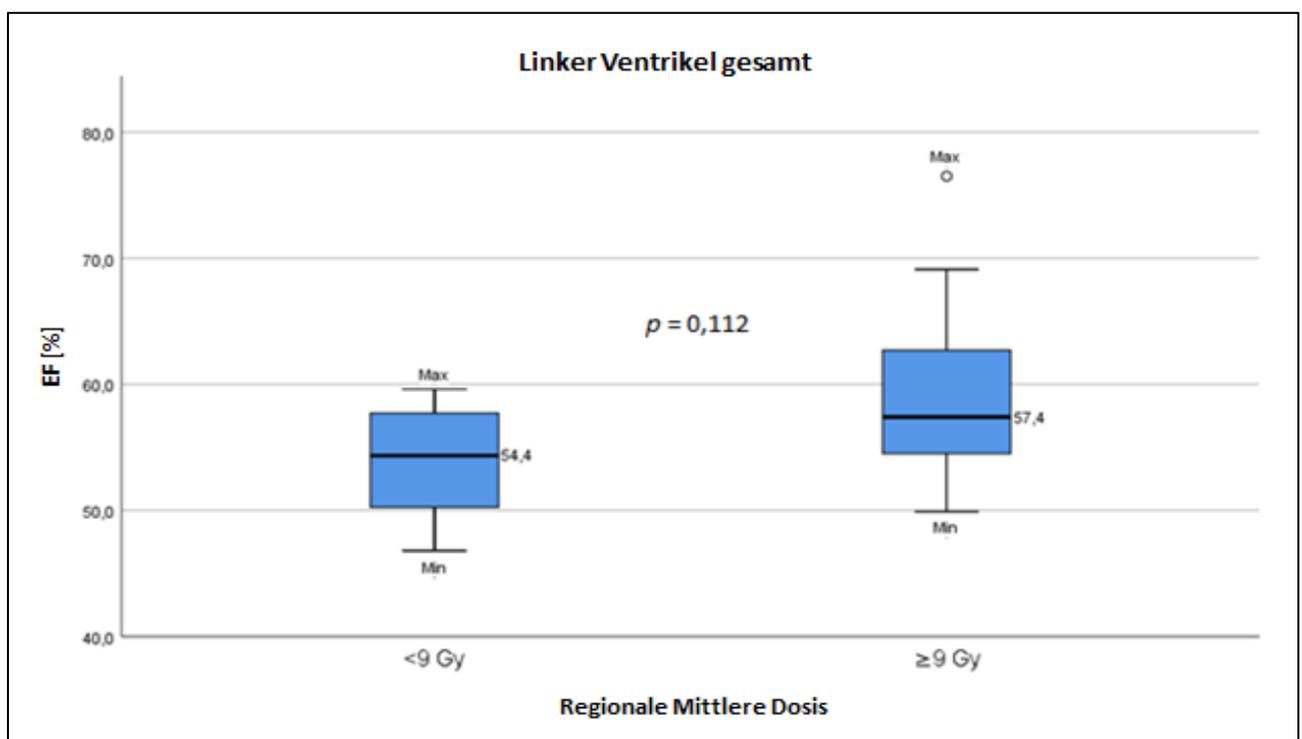


Abbildung 25: Korrelation Regionale Mittlere Dosis und LVEF: Linker Ventrikel gesamt

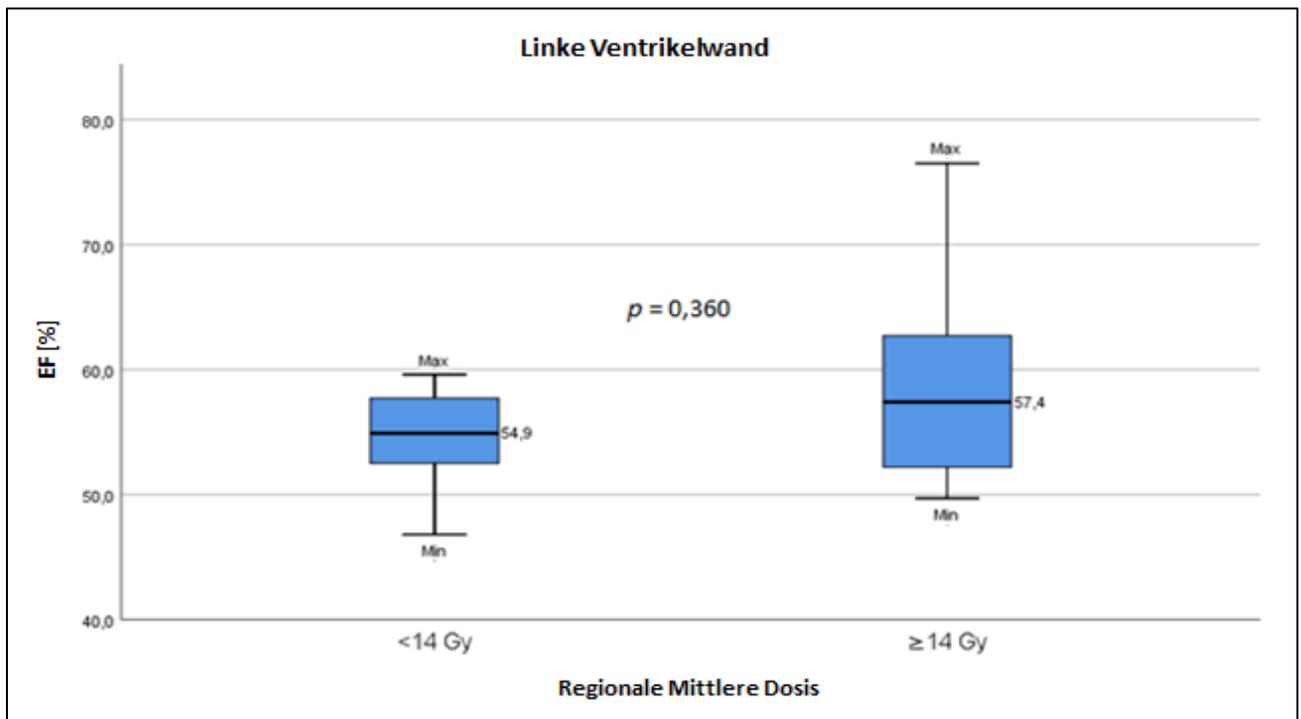


Abbildung 26: Korrelation Regionale Mittlere Dosis und LVEF: Linke Ventrikelwand

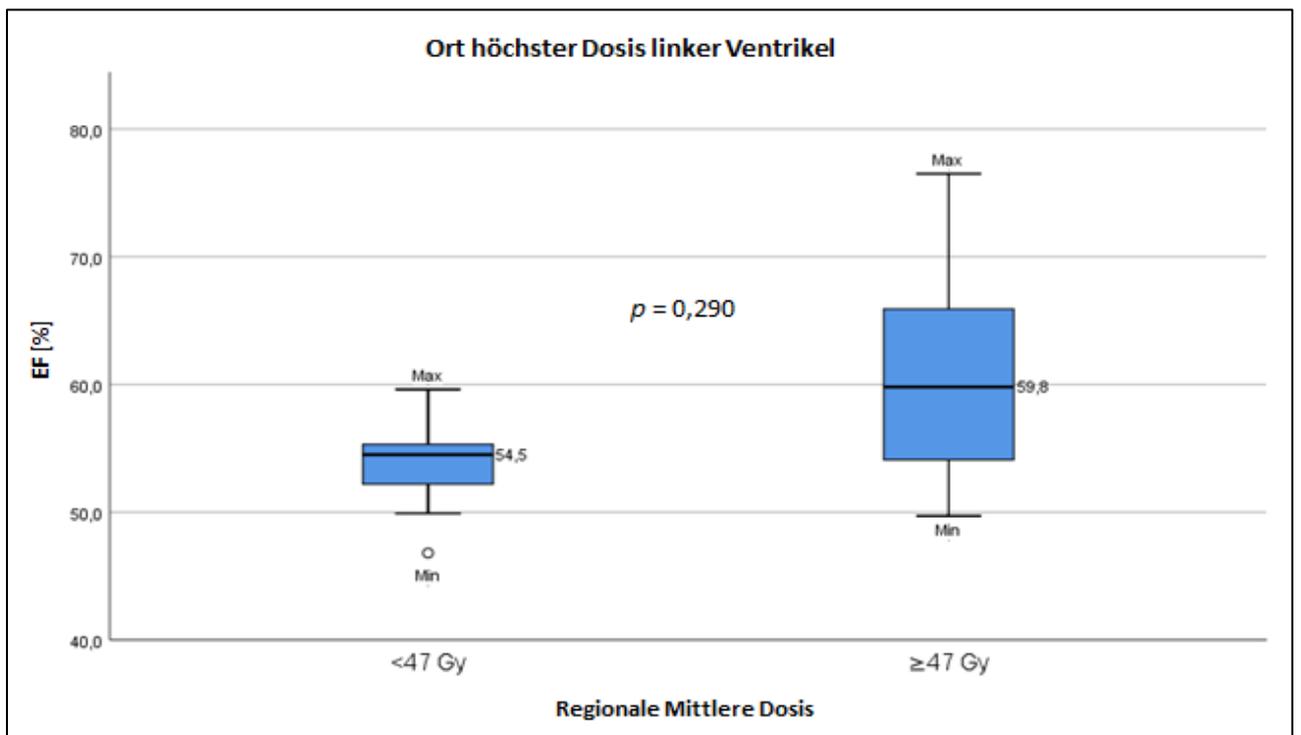


Abbildung 27: Korrelation Regionale Mittlere Dosis und LVEF: Ort höchster Dosis

Es lässt sich erkennen, dass die Gruppe mit der höheren Dosis eine höhere mediane LVEF aufweist als die Gruppe mit der niedrigeren Dosis. Es besteht somit hier kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe der applizierten Strahlendosis und einer Verminderung der LVEF.

Die Ergebnisse der Mann-Whitney-U-Tests zeigt Tabelle 21.

Tabelle 21: Korrelation Dosis der ROIs mit LVEF

ROI	p (Asymptotische Signifikanz)
Regionale Mittlere Dosis Ventrikel gesamt (2CH+4CH)	0,112
Regionale Mittlere Dosis Ventrikelwand (2CH+4CH)	0,360
Regionale Mittlere Dosis O.h.D. (2CH+4CH+SHAX)	0,290

Hier bestätigt sich der Eindruck der Abbildungen 25 - 27, nämlich dass die zwei Dosis-Gruppen sich im Hinblick auf die LVEF nicht signifikant unterscheiden.

Für die statistische Auswertung der myokardialen Perfusion (4.) anhand der MPR wurden die Patientinnen ebenfalls in zwei Gruppen unterteilt: Die Patientinnen der ersten Gruppe wiesen eine MPR unter der Norm auf (< 2,2 ml/min/g) und die der zweiten Gruppe eine MPR im Normbereich (> 2,2 ml/min/g). Patientin Nr. 8 wurde hier wieder einbezogen in die Auswertung.

Der Mann-Whitney-U-Test zur Korrelation der beiden MPR-Gruppen mit der LVEF ergab eine asymptotische Signifikanz von  $p = 0,947$ . Auch hier besteht also kein signifikanter Zusammenhang.

Zudem wurde die MPR mit der Dosis korreliert, die Ergebnisse zeigen sich auch hier nicht signifikant (Tabelle 22).

Tabelle 22: Korrelation Dosis der ROIs mit MPR

ROI	p (Asymptotische Signifikanz)
Regionale Mittlere Dosis Ventrikel gesamt (2CH+4CH)	0,475
Regionale Mittlere Dosis Ventrikelwand (2CH+4CH)	0,199
Regionale Mittlere Dosis O.h.D. (2CH+4CH+SHAX)	0,770

Um einen Zusammenhang einer niedrigen LVEF mit kardialen Vorerkrankungen bzw. Risikofaktoren (CVRF) auszuschließen, wurde die LVEF auch mit diesen Parametern korreliert. Für diese Korrelation wurde außerdem die Gesamtanzahl der vorliegenden CVRF pro Patient erhoben und zwei Gruppen erstellt (< 2 Risikofaktoren und  $\geq 2$  Risikofaktoren). Es wurden auch zwei Altersgruppen zur Korrelation mit der LVEF gebildet (< 70 Jahre und  $\geq 70$  Jahre) sowie eine Gruppe, die eine kardiotoxische Therapie erhalten hatte und eine, die keine erhalten hatte. Als kardiotoxische Medikation wurden, wie in Kap. 4.1.3 beschrieben, Anthrazykline, Cyclophosphamid und Trastuzumab gewertet.

Die Ergebnisse für die asymptotische Signifikanz zeigt Tabelle 23. Hier ließ sich ebenfalls kein Zusammenhang nachweisen.

Tabelle 23: Korrelation CVRF, Alter und kardiotoxische Therapie des Patientenkollektivs mit LVEF

	<b>p (Asymptotische Signifikanz)</b>
CVRF gesamt	0,542
Arterielle Hypertonie	0,398
KHK	0,210
Herzinsuffizienz	0,500
BMI > 30	0,888
Asthma	0,574
Nikotin	0,722
Nikotin </> 10 py	1,000
Alter > 70 Jahre	0,441
Kardiotoxische Therapie	0,070

Abschließend lässt sich feststellen, dass keiner der durchgeführten statistischen Tests ein signifikantes Ergebnis erbrachte, der darauf schließen lässt, dass eine Erniedrigung der LVEF mit kardialen Vorbelastungen des Patientenkollektivs zusammenhängt.

## 6. Diskussion

Die **ReMPFi**-Studie beschäftigte sich mit strukturellen und funktionellen Veränderungen am Herzen, die als Spätfolgen einer Strahlentherapie im Rahmen eines linksseitigen Mammakarzinoms auftreten. Die Besonderheit dieser Studie liegt in der Verwendung der Herz-MRT zur Untersuchung möglicher kardialer Schädigungen. Es wurde der Zusammenhang zwischen der anatomischen Verteilung der Strahlendosis am Herzen und dem Auftreten von Veränderungen der **Regionalen Myokardialen Perfusion** und von **Fibrotischen Umwandlungsprozessen** abgebildet (**ReMPFi**). Zudem wurden Sequenzen zur Detektion von kardialen Kontraktionsanomalien verwendet und Funktionsparameter erhoben.

Die Herz-MRT-Untersuchung erfolgte bei 19 Patientinnen, die alle in den Jahren 2009 und 2010 im *Klinikum Rechts der Isar* eine Bestrahlung aufgrund eines linksseitigen Mammakarzinoms erhielten. Es wurden Vorerkrankungen, aktuelle Medikation, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Tumorkriterien des Patientenkollektivs anamnestisch bzw. aus vorliegenden Patientenakten erhoben.

Für das Zeitintervall von 6 – 7 Jahren nach erfolgter Strahlentherapie konnten weder **Regionale Myokardiale Perfusionsstörungen** noch **Fibrotische Umwandlungsprozesse** des Herzmuskels nachgewiesen werden (**ReMPFi**-Aspekte). Auch wurde keine Veränderung der kardialen Funktion oder Wandbewegung belegt.

### 6.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv der ReMPFi-Studie stellte sich sehr inhomogen dar.

Zunächst erscheint das Kollektiv mit 19 Patientinnen eher klein. Allerdings hatten beispielsweise auch Gyenes et al. mit 12 Patienten ein kleines Studienkollektiv. Hier konnte trotz kleiner Größe des Kollektivs ein signifikantes Ergebnis erlangt werden. (Gyenes et al., 1996) Auch Seddon et al. untersuchten bei einer ähnlichen Fragestellung 36 Patientinnen und somit ein vergleichbar großes Kollektiv (Seddon et al., 2002). In einer Studie zur Fusion von CT- und MR-Aufnahmen zur Bestrahlungsplanung wurden sogar nur 16 Probanden untersucht (Krempien et al., 2003).

Eine Metaanalyse, die verschiedene Bildgebungsmethoden des Herzens vergleicht, zeigt, dass die Kollektive bei MR-Studien generell kleiner sind als bei anderen bildgebenden Methoden (Danad et al., 2017). Dies liegt am ehesten an der geringeren Verfügbarkeit der MRT.

Dies zeigt, dass es durchaus möglich ist, trotz kleiner Größe eines Studienkollektivs valide Ergebnisse zu erzielen.

Die Altersverteilung im Kollektiv variierte mit im Mittel  $65 \pm 11,4$  Jahren stark (Alter zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung). Die Altersspannbreite betrug von der jüngsten Patientin (32 Jahre) bis zur ältesten (78 Jahre) 46 Jahre.

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Erkrankung betrug für dieses Kollektiv  $62 \pm 11,5$  Jahre, was dem Altersgipfel der Erkrankungsinzidenz für diesen Zeitpunkt entspricht (DeSantis et al., 2011). Zum Ausschluss eines Zusammenhangs von höherem Alter und einer verminderten LVEF wurden diese zwei Parameter statistisch korreliert ( $p = 0,441$ ; siehe Tab.

22). Hierdurch konnte zumindest teilweise die Variabilität in der Altersverteilung ausgeschlossen werden.

Die Inhomogenität des Kollektivs zeigt sich auch bei den jeweiligen Tumorstadien der Patientinnen. In Bezug auf T-, N- und G-Stadium fand sich eine breite Verteilung (siehe Tabelle 5). Keine der Patientinnen hatte Fernmetastasen, was aber auch ein wichtiges Kriterium für die Studie von Darby et al. mit ähnlicher Fragestellung war (Darby et al., 2005). Relativ einheitlich hatte ein Großteil der Patientinnen (94,7%) das Luminal-Stadium A, keine Luminal-Stadium B und nur 5,3% Luminal-Stadium C.

Als operative Therapie erhielten 89,5% der Probandinnen eine BET, bei 8 hiervon erfolgte zudem eine Nachresektion der Axilla. Bei den übrigen 10,5% wurde eine Mastektomie mit Axilladisektion durchgeführt.

Andere Studien zu vergleichbaren Thematiken bezogen entweder nur Patientinnen mit BET ein (Vallis et al., 2002b) bzw. nur mit Mastektomie (Gustavsson et al., 1999b).

Entsprechend dem Alter variiert auch das Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren und Vorerkrankungen. Tabelle 9 zeigt einen Überblick über die Verteilung. Besonderes Augenmerk ist hierbei auf die zwei Patientinnen mit vorbestehender Herzinsuffizienz zu legen.

Bei der Herzinsuffizienz (HI) wird unterschieden in HI mit erhaltener LVEF (engl. HF-pEF) und HI mit reduzierter LVEF (engl. HF-rEF). Zur Diagnose einer HF-pEF müssen u.a. folgende Kriterien erfüllt sein: LVEF  $\geq 50\%$ , erhöhte BNP-Werte, Herzinsuffizienz-typische Symptome (Orthopnoe, Beinödeme, etc.) und der objektive Nachweis von strukturellen oder funktionellen kardialen Veränderungen. (Ponikowski et al., 2016)

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion wurde für diese Studie als Parameter für die globale kardiale Funktion verwendet. Da eine der zwei Patientinnen eine HF-rEF aufwies, musste sie aus der Auswertung ausgeschlossen werden, um die statistische Auswertung nicht zu verfälschen (Patientin Nr. 4, siehe Tab. 14). Die andere Probandin hatte eine HF-pEF, die allerdings medikamentös gut eingestellt ist. Daher wurde sie in die Statistik mit einbezogen. Bei beiden Patientinnen wurde die Herzinsuffizienz im Rahmen von Untersuchungen vor Beginn der Therapie des Mammakarzinoms festgestellt. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Herzinsuffizienz hier nicht im Zusammenhang mit der Bestrahlung steht.

Ein weiterer Parameter von Interesse ist die Chemotherapie, die die Patientinnen erhalten haben. Wie bereits erwähnt, gelten einige der in der Brustkrebstherapie standardmäßig verwendeten Präparate als kardiotoxisch. Hierzu zählen Anthrazykline, Cyclophosphamid und Trastuzumab. (Shapiro & Recht, 2001)

Das Studienkollektiv teilte sich bei der Frage nach stattgehabter Chemotherapie in zwei etwa gleich große Hälften. Hierdurch ergab sich für die statistische Auswertung der Vorteil einer Vergleichs- und Kontrollgruppe. 8 von 19 der Studien-Patientinnen erhielten eine Chemotherapie (42,1%), hierbei wurden bei 7 von 8 Patientinnen (87,5%) Präparate angewandt, die nachgewiesenermaßen kardiotoxisch sind (Costa et al., 2010; Swain et al., 2003). Ein Zusammenhang zwischen einer kardialen Funktionsminderung (erniedrigte LVEF) und der kardiotoxischen Therapie konnte bei einer Signifikanz von  $p = 0,070$  statistisch ausgeschlossen werden (siehe Tab. 22).

Therapien wie diese können trotz dieser schwerwiegenden Nebenwirkung bei bestimmten Tumorkriterien für eine Rezidivfreiheit notwendig sein (Belkacémi et al., 2008; Ragaz et al.,

2005). Hierbei müssen allerdings die Vorteile (Tumorkontrolle) gegenüber den Nachteilen (Kardiotoxizität) überwiegen.

Die Kardiotoxizität der Chemotherapie zeigt sich nicht nur durch einen direkten Effekt auf das kardiovaskuläre System, sondern auch indirekt durch Beeinflussung des hämodynamischen Flusses und des thrombogenen Potentials des Blutes (Florescu et al., 2013). Als Spätfolge wird vor allem die Herzinsuffizienz beschrieben (Feola et al., 2011; Swain et al., 2003). Auch eine Potenzierung der strahlenbedingten Toxizität für das Herz durch die Chemotherapie wird von manchen Arbeitsgruppen beschrieben (Budach, 2007).

Dies verdeutlicht, welche Bedeutung der Untersuchung eines Zusammenhangs einer erniedrigten LVEF mit der kardiotoxischen Therapie zukommt, um einer falsch positiven Korrelation der LVEF mit der Bestrahlung entgegenzuwirken.

### 6.1.1 Strahlentherapie

Bei allen Patientinnen des Kollektivs wurde die Strahlentherapie der Brust nach den damaligen Standards nach St. Gallen Konsensus (Goldhirsch et al., 2009) im Zeitraum vom 15.07.2009 bis zum 18.11.2010 durchgeführt.

Es erfolgte zunächst bei allen Patientinnen eine tangenziale Gegenfeld-Bestrahlung der Brust und Brustwand mit Photonen bis zu einer Gesamtdosis von 50 Gy (56 Gy bei einer Patientin im Rahmen der TARGIT-Studie (Vaidya et al., 2010)). Sie wurde mit einer Energie von 6 bzw. 6 und 10 MeV zu Fraktionen von 2 Gy fünfmal pro Woche durchgeführt.

84,2% der Probandinnen erhielten danach einen Boost mit Elektronen (9, 12 oder 15 MeV) auf die Primärtumorregion bis zu einer Gesamtdosis von 60 (68,25%) bzw. 66 (31,25%) Gy. Dieser erfolgte in Stehfeld-Technik in konventioneller Fraktionierung.

Inzwischen wird vom St. Gallen Konsensus für die Strahlentherapie bei Brustkrebspatientinnen zwar dieselbe Technik, allerdings in sog. Hypofraktionierung (Gesamtdosis von 40 Gy in 15-16 Fraktionen) empfohlen (Balic et al., 2019). Dies wird auch in der neuesten Leitlinie zur Therapie des Mammakarzinoms dargelegt (AWMF, 2020). Unter anderem die START-Trials und Whelan et al. zeigten eine gleichwertige und sichere Therapie des Mammakarzinoms durch Hypofraktionierung im Vergleich zur konventionellen Fraktionierung (Haviland et al., 2013; Whelan et al., 2010). Die Strahlentherapietechnik wurde also seit Therapie der Patientinnen dieser Studie weiterhin verfeinert. Dies dient u.a. auch der besseren Schonung der gesunden im Bestrahlungsfeld liegenden Gewebe und Organe, wie beispielsweise des Herzens.

In den Anfängen der Strahlentherapie wird noch eine erhebliche Beeinträchtigung des Herzens bei der Brustbestrahlung beschrieben. Fuller et al. untersuchte beispielsweise eine Gruppe mit Orthovoltage-Bestrahlung (Therapiezeitraum 1957-1984) und eine Gruppe mit Co-60-Gammastrahlen-Therapie (Therapiezeitraum 1988-1989), wobei Letztere ein Vorläufer der heutigen Technik ist. Von den Patientinnen beider Gruppen wurden CT-Aufnahmen des Herzens angefertigt, und bestimmte Strukturen des Herzens konturiert (linker Ventrikel, LAD, LCX, RCA). Mithilfe der Bestrahlungspläne wurde dann für die konturierten Abschnitte die erhaltene Dosis errechnet. Es zeigte sich, dass das Herz in der zweiten Gruppe signifikant weniger Kollateral-Dosis erhielt als in der ersten Gruppe. (Fuller et al., 1992)

Giordano et al. konnten die Erkenntnisse über die Verbesserung der Technik im Laufe der Zeit belegen, indem sie Frauen mit linksseitigem und rechtsseitigem Brustkrebs verglichen. Bei Frauen, die zwischen 1973 und 1979 an Brustkrebs erkrankten, gab es zwischen den beiden Gruppen einen signifikanten Unterschied in der 15-Jahres-Mortalität aufgrund von KHK nach Bestrahlung. Dieser Unterschied verringerte sich danach jährlich um 6%. (Giordano et al., 2005) Diese Tendenz wurde auch in anderen Studien nachgewiesen (Højris et al., 1999; Patt et al., 2005; Vallis et al., 2002b).

Die Schädigung des Herzens durch Bestrahlung ist außerdem dosisabhängig (Rutqvist et al., 1992). Als gängiger Richtwert für die Maximaldosis galt früher ein Wert von 20 Gray (Gagliardi et al., 1996), allerdings werden in neueren Studien auch weit geringere Werte nach Akkumulation schon als potenziell herzscheidend angesehen, beispielsweise 5 Gy (Hoening et al., 2007) oder sogar weniger (Carr et al., 2005). Die DEGRO empfiehlt in einer aktuellen Publikation die Dosis für das gesamte Herz unter 2,5 Gy und für den linken Ventrikel unter 3 Gy zu halten (Piroth et al., 2019).

Wenn man also von derart geringen Dosis-Maximalwerten ausgeht, muss auch bei optimal geplanter und durchgeführter Strahlentherapie nach heutigen Standards von einer gewissen Kardiotoxizität ausgegangen werden.

## 6.2 MRT-Untersuchung

Die MRT-Untersuchung wurde im Mittel  $6,9 \pm 0,6$  Jahre nach erfolgter Bestrahlung durchgeführt. Es ergibt sich somit für diese Studie ein Nachbeobachtungszeitraum von 6 - 7 Jahren.

Die MRT wurde für diese Studie als Untersuchungsmethode ausgewählt, da sie spezielle Vorteile mit sich bringt.

Sie ermöglicht es, in einer einzigen non-invasiven Untersuchung die myokardiale Perfusion globale und regionale Funktion darzustellen, sowie zudem pathologische Myokardveränderungen zu detektieren. Es entfällt im Gegensatz zu anderen bildgebenden Methoden die ionisierende Strahlenexposition. Zudem zeichnet sie sich durch eine hohe örtliche Auflösung, variable Schnittführung und einen hohen Weichteilkontrast aus. Die myokardiale Wandbewegung kann in quasi „Echtzeit“-Aufnahmen mithilfe der Cine-Sequenzen dargestellt werden. Die Perfusionsmessung kann als Stress/Rest-Untersuchung erfolgen, wodurch die myokardiale Perfusionsreserve (MPR) errechnet werden kann. (Nassenstein et al., 2007b)

In einer Meta-Analyse von Danad et al. wurden verschiedene Studien, die Bildgebungsmethoden des Herzens untersuchten, miteinander verglichen. Hierbei wurde insbesondere die myokardiale Perfusion evaluiert. Auffällig war, dass die Studien, die als Methode die SPECT, MRT und Stress-Echokardiographie verwendeten, wesentlich kleinere Studienkollektive aufwiesen als die, die die invasive Koronarangiographie und Herz-CT anwandten. Die Herz-MRT erwies sich hierbei als die präziseste Methode zur Detektion von KHK mit einhergehender Perfusionsminderung. (Danad et al., 2017)

Bei Ibrahim et al. wird die kardiale MRT als gute Methode zur Erhebung der myokardialen Perfusion sowie der MPR ausgewiesen (Ibrahim et al., 2002).

In einer anderen Studie wurden die für die Perfusion erhobenen Werte mit <sup>13</sup>N-Ammonium-PET und MRT als vergleichbar beschrieben. Die gilt allerdings nur für die berechnete MPR und nicht für die absoluten myokardialen Flusswerte. (Morton et al., 2012)

Bei der Darstellung von Fibrosierungen und anderen pathologischen Umbauprozessen zeigt die Herz-MRT als nicht-invasive Methode großes Potential (Ambale-Venkatesh & Lima, 2015).

Die Abbildung von Narbengewebe im Myokard bei Patienten mit ischämisch-bedingter Herzinsuffizienz wurde bei der MRT und der – als Goldstandard geltenden - PET verglichen. Es zeigte sich, dass die MRT die Narbendarstellung gleichwertig wenn nicht sogar etwas präziser als die PET realisiert. (Klein et al., 2002)

Auch in einer anderen Studie wird die MRT als sensitiver als die PET beschrieben im Hinblick auf die Darstellung von moderaten Fibrosierungen. Die PET ermöglicht allerdings die Abbildung der Rest-Funktionalität des beeinträchtigten Myokards. Die Kombination der beiden Verfahren birgt daher auch viele Vorteile. (Wang et al., 2012)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die MRT für die Fragestellung dieser Studie eine geeignete Methode darstellt, die für die Probandinnen risikoarm ist und trotzdem im Vergleich mit der Literatur sehr gute Ergebnisse erzielt.

### 6.3 MRT Auswertung

Die Auswertung der Funktionsparameter des linken Ventrikels erfolgte mit dem *MunichHeart/MR*-Programm (Rischpler et al., 2016) anhand der SSFP-Cine-Sequenzen die in kurzer Achse (SHAX) aufgenommen wurden (siehe Kap. 5.1). Für die offiziellen Befunde wurde das *Argus*-Programm (Siemens Healthineers AG) verwendet.

Zur Qualitätskontrolle der erhobenen Daten wurde die Intra- und Interobserver-Reproduzierbarkeit geprüft, da die end-systolischen und end-diastolischen Konturen manuell erstellt wurden. Außerdem wurde die Interprogramm-Variabilität evaluiert. Hierbei wurde von den erhobenen Funktionsparametern die linksventrikuläre Ejektionsfraktion als empfindlichster Parameter für die Vergleiche herangezogen, da sie sich laut der Literatur nach Strahlentherapie vermindert zeigen kann. Marks et al. beispielsweise zeigten eine Verminderung der LVEF v.a. im ventralen Anteil des Herzens, der im Strahlenkorridor für die Brustbestrahlung liegt. (Marks et al., 2005)

Die Intraobserver-Reproduzierbarkeit wurde durch mehrere Auswertungsdurchgänge durch die Doktorandin (Observer 2) analysiert. Hierbei zeigte sich in den Streudiagrammen (siehe Abb. 15 - 18) für die LVEF eine sehr ähnliche Tendenz. Auffällig ist jedoch, dass die LVEF-Werte aus Auswertungsdurchgang 1 tendenziell niedriger sind als von den Durchgängen 2 und 3, welche sich stark ähneln (siehe Abb. 15). Dies ist der Tatsache geschuldet, dass die Auswertungsdurchgänge 2 und 3 in einem kurz aufeinanderfolgenden Zeitraum entstanden sind, wohingegen Durchgang 1 zu einem deutlich früheren Zeitraum stattfand. Um diese Intraobserver-Variabilität auszugleichen, wurde für die weiteren statistischen Tests ein Mittelwert aus den drei Durchgängen gebildet.

Der Vergleich des Mittelwerts der LVEF dieser Auswertungsdurchgänge mit dem LVEF-Wert aus den offiziellen Befunden (erhoben durch Observer 1) prüfte die Interobserver- sowie die Interprogramm-Variabilität. Bis auf wenige Ausreißer zeigte sich auch hier eine vergleichbare Tendenz (siehe Abb. 19).

Es lässt sich also von einer guten Auswertungs-Reproduzierbarkeit der MR-basierten Werte für die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, und somit auch für die anderen Funktionsparameter sprechen.

Eine Gegenüberstellung der LVEF-Werte dieser Studie und anderer MRT-Studien in Bezug auf jeweilige Patientenkollektive zeigt Tabelle 24.

Tabelle 24: Gegenüberstellung LVEF-Werte der ReMPFi-Studie mit der Literatur

	ReMPFi-Studie	(Maceira et al., 2006)	(Ichikawa et al., 2003)	(Marcus et al., 1999)
<b>LVEF [%]</b>	56,2 ± 7,9	69 ± 4,6	60,8 ± 9,6	74,1 ± 5
<b>Anzahl Probanden</b>	19	120	20	61
<b>Geschlecht w/m</b>	19 / 0	60 / 60	5 / 15	29 / 32
<b>Mittleres Alter</b>	69 ± 11,5	50 ± 30	61.4 ± 13.5	22.4 ± 2.2
<b>Gewicht</b>	71,1 ± 11,7	72,2 ± 10,5		70.9 ± 12.1
<b>Mittlerer BMI</b>	26,3 ± 4,4	24,3 ± 3,6		22.4 ± 2.7
<b>Kardiale VE</b>	3 / 19	0 / 120	20 / 20	0 / 61

Dieser tendenziell niedrigere LVEF-Wert im Vergleich zu den anderen Studien könnte auf mehreren Faktoren beruhen. Zum einen könnte es an mangelnder Erfahrung der Doktorandin mit dieser Form der Auswertung liegen. Karamitsos et al. zeigten, dass ein zweimonatiges intensives Training mit einem MR-Auswertungsprogramm die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der kardialen Funktionsparameter verbessern kann (Karamitsos et al., 2007). Zum anderen könnte es an Alters- und Geschlechtsunterschieden in anderen Studienkollektiven liegen (Ichikawa et al., 2003; Maceira et al., 2006, 2006; Marcus et al., 1999). Auch könnte es zu Interstudien-Variabilitäten aufgrund von unterschiedlichen Auswertungsprogrammen gekommen sein (Dostbil et al., 2011). Diese könnten beispielsweise durch eine Erhebung der Funktionsparameter anhand von zusätzlichen Schnittebenen (2CH, 4CH) gesenkt werden (Kirschbaum et al., 2008).

Wenn man allerdings die LVEF-Werte dieses Studienkollektivs einzeln betrachtet (siehe Tab. 14), wies keine der Probandinnen eine relevante Erniedrigung derselben auf, bis auf die Patientin mit der zuvor bestehenden HF-rEF (siehe Kap. 6.1).

Vor diesem Hintergrund können die LVEF-Werte also sowohl einzeln betrachtet als auch im Vergleich mit der Literatur als in der Norm liegend angesehen werden.

Neben der kontraktile Funktion wurde die Myokardperfusion in dieser Studie anhand der myokardialen Perfusionsreserve mit einem speziellen Auswertungsprogramm beurteilt (Kunze et al., 2018). Da die Messung selbst sehr komplex ist, insbesondere wenn das Ziel die

absolute Quantifizierung der MPR ist, konnten nicht alle Patientinnen mit dem Programm ausgewertet werden. Bei vier Patientinnen kam es entsprechend zu technischen Problemen, weswegen nur für 15 von 19 Patientinnen Perfusionsdaten vorliegen.

Die MPR zeigt sich in vielen Studien als präziser Parameter zur Detektion einer vorliegenden KHK (Al-Saadi et al., 2000; Nagel et al., 2003), und ist teilweise auch der LVEF als prädiktivem Parameter überlegen (Tio et al., 2009). Die Methode zur Berechnung der MPR in der MRT ist in der Literatur kontrovers diskutiert, allerdings zeichnet sich mittlerweile die von uns angewandte adaptierte Fermi-Methode als den anderen überlegen ab (Biglands et al., 2015; Broadbent et al., 2013; Kunze et al., 2018).

Der Großteil unserer Patienten wies im Vergleich mit Literatur eine normale MPR auf (siehe Tab. 25). Die geringen Abweichungen zu den Ergebnissen von Yoon et al. sind am ehesten durch den großen Altersunterschied der Patientenkollektive sowie dem Vorhandensein von kardialen Vorerkrankungen geschuldet. Zudem wurde bei ihnen eine andere Untersuchungstechnik (ASL = arterial spin labeling) verwendet. (Yoon et al., 2017)

*Tabelle 25: Vergleich MPR-Werte des Studienkollektivs mit der Literatur*

	<b>ReMPFi-Studie</b>	<b>(Yoon et al., 2017)</b>	<b>(Biglands et al., 2015)</b>	<b>(Ibrahim et al., 2002)</b>
<b>MPR [ml/min/g]</b>	2,4 ± 0,7	3 ± 1,5	2,5 ± 1,2	2,1 ± 0,6
<b>Anzahl Probanden</b>	19	8	50	13
<b>Geschlecht w / m</b>	19 / 0	3 / 5	18 / 32	0 / 13
<b>Mittleres Alter</b>	69 ± 11,5	28 ± 4	59	31 ± 7
<b>Kardiale VE</b>	3 / 19	0 / 8	19 / 50	0 / 13

Bei einer Patientin unserer Studie (Nr. 4, siehe Tab. 15) lässt sich an den Werten für den myokardialen Fluss in Ruhe und unter Belastung (aus denen sich die MPR berechnet) schon erkennen, dass das Adenosin keine Wirkung gezeigt hatte, weswegen dieser Wert nicht verwendbar ist für die Studie. Diese Patientin weist, wie in Kapitel 6.1 bereits erwähnt, eine reduzierte LVEF (< 50%) aufgrund einer vorbestehenden Herzinsuffizienz auf und ist zudem über 70 Jahre alt. Beide dieser Faktoren sind in der Literatur Prädiktoren für ein Nichtansprechen auf Adenosin (sog. „Non-Responder“). (Johnston et al., 1998; Karamitsos et al., 2010) Um das Ansprechen auf Adenosin zu verbessern, könnte eine höhere als die Standarddosis (0,14 mg/kg/min) verwendet werden, dies wird allerdings bezüglich der kardialen Nebenwirkungen kontrovers diskutiert (Karamitsos et al., 2010).

Zu den kontraktilem und den Perfusionsparametern erfolgte nun die optische Bewertung von eventuell vorhandenen fibrotischen Umwandlungsprozessen und der myokardialen Wandbewegung.

Die Ergebnisse der Auswertung zeigten sich bei allen Patientinnen unauffällig bis auf vier (siehe Tabelle 16). Diese Fälle werden im Folgenden diskutiert.

Patientin Nummer 11 berichtete in der Anamnese von einem Angina-Pectoris-Anfall zu Hause vor einigen Jahren. Sie habe sich selbst ein Heparinpräparat gespritzt, das sie noch zu Hause vorrätig hatte, und den Vorfall auf sich beruhen lassen. Vor diesem Hintergrund sind die Auffälligkeiten in der MRT-Aufnahme am ehesten auf dieses Ereignis zurückzuführen im Sinne eines zurückliegenden Infarkts (siehe Abb. 28).

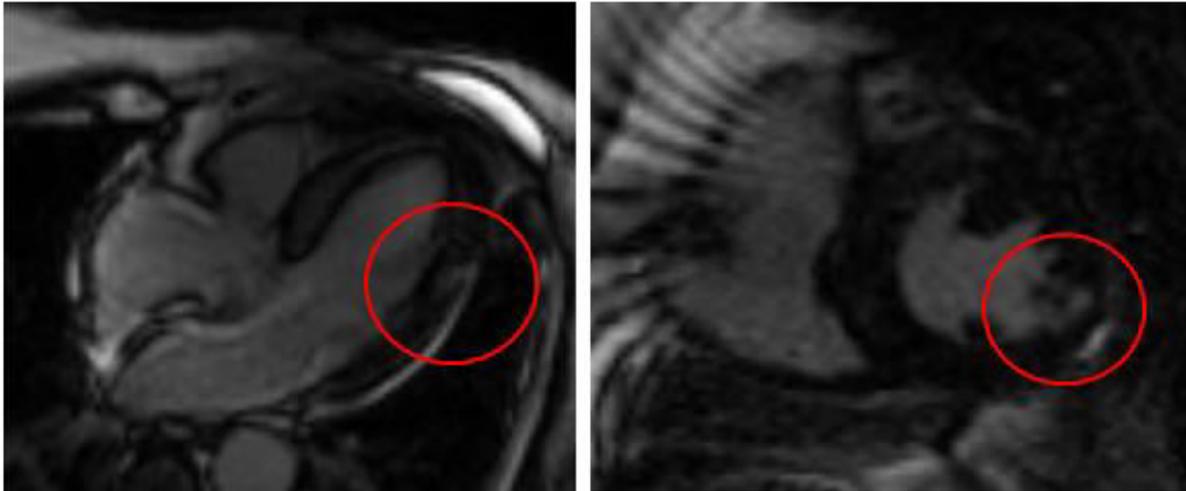


Abbildung 28: LGE-Sequenz 4CH (li) und SHAX (re): Patientin Nummer 11 mit zurückliegendem Myokardinfarkt (Narbe rot gekennzeichnet)

Bei der MRT-Untersuchung von Patientin Nr. 12 gab es EKG- und damit Gating-Probleme mit dem PET/MR-Gerät, weswegen die Aufnahme im Hinblick auf die Wandbewegung als nicht beurteilbar einzuschätzen ist (siehe Abb. 29).

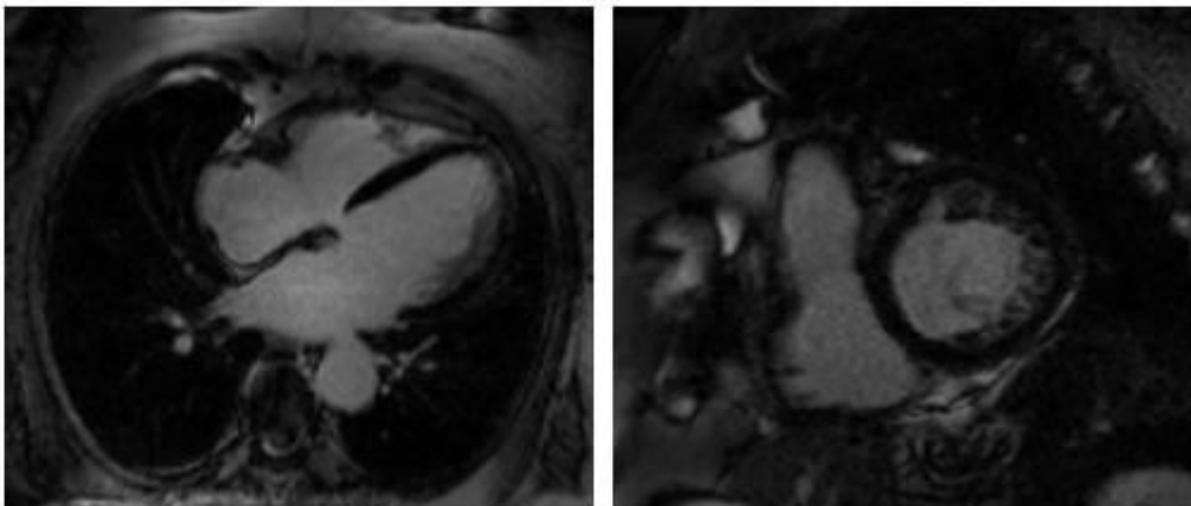


Abbildung 29: LGE-Sequenz 4CH (li) und SHAX (re): Patientin Nummer 12 mit Gating-Problemen

Patientin Nummer 14 hat einen vorbekannten Linksschenkelblock, mit dem eine geringe Hypokinese des Septums einhergeht. Eine Störung der Wandbewegung ist daher hierauf zurückzuführen (siehe Abb. 30).

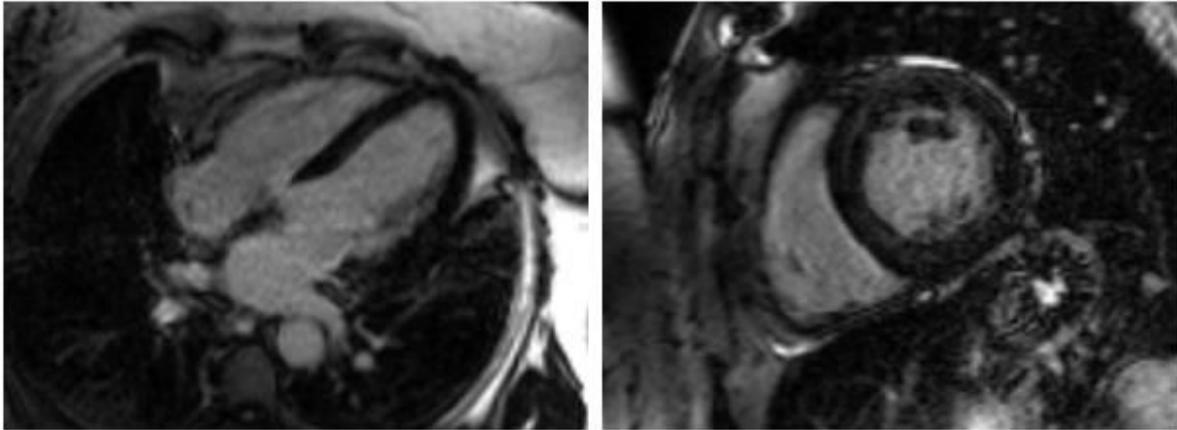


Abbildung 30: LGE-Sequenz 4CH (li) und SHAX (re): Patientin Nummer 14 mit Hypokinese des Septums bei LSB

Im Fall von Patientin Nummer 15 wird die Kontrastmittelanreicherung im Befund der erfahrenen Studienärzte als fraglich beschrieben, weshalb auch diese Auffälligkeit nicht als solche zu werten ist (siehe Abb. 31).

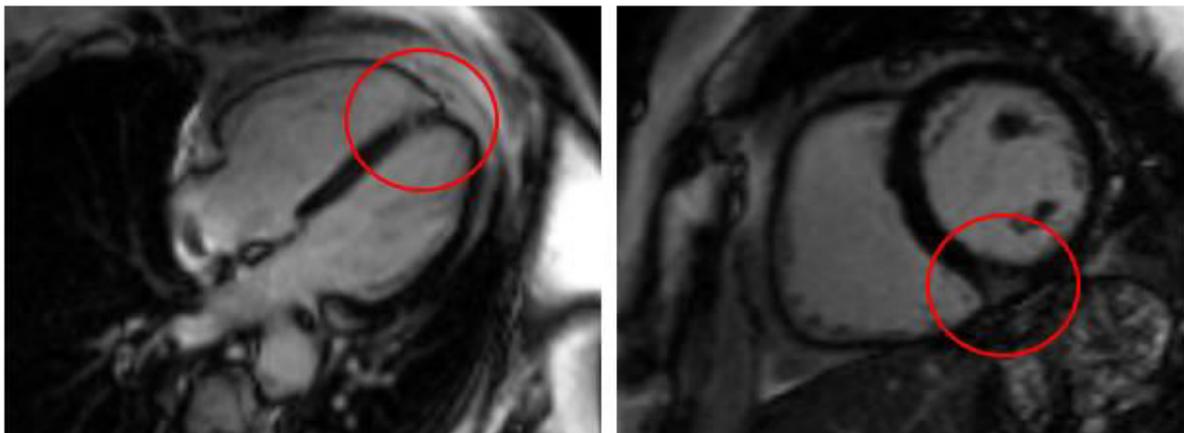


Abbildung 31: LGE-Sequenz 4CH (li) und SHAX (re): Patientin Nummer 15 mit fraglicher KM-Anreicherung im Septum (rot gekennzeichnet)

Es lässt sich also zusammenfassend sagen, dass im untersuchten Kollektiv kein Hinweis auf signifikante Fibrosierungen des Myokards oder Wandbewegungsstörungen in diesem Patientenkollektiv besteht. Die Schlussfolgerung daraus ist, dass die Bestrahlung bei unseren Patientinnen keine strukturellen oder funktionellen Veränderungen des Myokards zur Folge hat.

Dies steht im Kontrast insbesondere mit älteren Studien. In einer frühen Studie von Rubin et al. wurden drei schwere Fälle von kardialen Fibrosierungen diskutiert, die auf Brustbestrahlung nach zurückzuführen waren (Rubin et al., 1963). Auch in mehreren anderen Studien der 60er und 70er Jahre wurden myokardiale Fibrosen nach erfolgter Bestrahlung nachgewiesen. Dies wurde allerdings v.a. bei Patienten mit einer Strahlentherapie aufgrund eines Hodgkin-Lymphoms untersucht. (Fajardo et al., 1968; Fajardo & Stewart, 1973; Stewart & Fajardo, 1971). Diese Erkenntnisse sind nur bedingt mit Mammakarzinom-Patientinnen vergleichbar, da bei den Hodgkin-Patienten das Herz

komplett im bestrahlten Bereich liegt. In einer Folgearbeit von Stewart und Fajardo wurde die Inzidenz von Fibrosierungen außerdem als direkt proportional zu der applizierten Bestrahlungsdosis beschrieben (Stewart & Fajardo, 1984), was wiederum die Bedeutung der Festlegung einer kritischen Dosis für Risikoorgane unterstreicht.

In den darauffolgenden Jahren wurde die Pathophysiologie der myokardialen Fibrose nach Bestrahlung näher erforscht, da sie bis dahin wenig verstanden war. Die Fibrose stellt sich hierbei nicht als unmittelbare Folge der Strahlung dar, sondern entsteht durch Reparaturmechanismen des Myokards. Durch Entzündungsprozesse aufgrund der Bestrahlung kann es zu einer strukturellen Umwandlung des funktionellen Herzmuskels in fibrosiertes Gewebe kommen. (Sardaro et al., 2012; Stewart et al., 2010) Diese Entzündungsprozesse beruhen hierbei auf einem Zusammenspiel zellulärer und molekularer Mechanismen (Rodemann & Bamberg, 1995).

Mittlerweile werden kardiovaskuläre Bestrahlungs-Spätfolgen unter dem Begriff RIHD (Radiation-induced heart disease) zusammengefasst. Hierzu zählen außer der myokardialen Fibrosierung auch z.B. die Perikarditis und die KHK. (Adams et al., 2003; Liu et al., 2017) Die Fibrose stellt hierbei das finale Stadium der RIHD dar und kann weitreichende Folgen haben bis hin zu plötzlichem Herztod (Liu et al., 2017). Die subklinischen Veränderungen sind teilweise schon früh detektierbar, bis es zu klinischen Symptomen durch die RIHD kommt kann es allerdings über 10 Jahre dauern (Darby et al., 2005; Liu et al., 2017).

Ein Grund dafür, dass in dieser Studie im Gegensatz zur Literatur keine Fibrosierungen nachgewiesen werden konnten, könnte der zu kurz gewählte Nachbeobachtungszeitraum sein. Die Fibrose des Myokards tritt wie bereits erwähnt erst sehr spät nach der Bestrahlung auf (Darby et al., 2005; Liu et al., 2017). Ein anderer Grund könnte sein, dass durch die Weiterentwicklung der Strahlentherapietechnik das Herz in solchem Ausmaß geschont wurde, dass keine fibrotischen Umwandlungsprozesse des Myokards stattfanden (Giordano et al., 2005; Patt et al., 2005). Zudem liegt wie schon erwähnt bei den Mammakarzinom-Patientinnen nur ein Teil des Herzens im Bestrahlungsfeld, wohingegen sich bei den Hodgkin-Patienten von Fajardo et al. das gesamte Herz im Risikobereich befindet (Fajardo et al., 1968; Fajardo & Stewart, 1973; Stewart & Fajardo, 1971).

Kardiale Wandbewegungsstörungen sind vor allem die Folge von persistierenden Perfusionsdefekten und somit eine indirekte Folge der Strahlung. In wenigen Studien konnten sie zwar nachgewiesen werden (Marks et al., 2005; Prosnitz et al., 2007), aber generell gehören sie nicht zu den typischen RIHD (Liu et al., 2017). Da unser Studienkollektiv keine verminderte myokardiale Perfusion aufweist, ist es konsequent, dass keine signifikanten Wandbewegungsstörungen nachzuweisen waren.

Zusammenfassend wurden bei diesem Studienkollektiv in der MRT weder eine Verschlechterung der kardialen Funktion, noch myokardiale Perfusionsstörungen und daraus resultierende Wandbewegungsstörungen, noch fibrotische Umwandlungsprozesse nachgewiesen.

## 6.4 Fusion

Die Fusion der MRT-Aufnahmen, der CT-Daten und der Bestrahlungspläne erfolgte mit der bereits beschriebenen *Anima*-Software (Metz et al., 2010), die an der *Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin* entwickelt wurde. Die Erweiterung auf diese Dreifach-Fusion einschließlich der Bestrahlungspläne wurde nach unserem Kenntnisstand in der Literatur bislang nicht beschrieben.

Es finden sich zwar Fusionen von CT und MRT, diese Studien untersuchten allerdings vor erfolgter Bestrahlung die Planung mit diesen beiden Methoden. Inzwischen existiert auch die MR-gesteuerte Bestrahlung(-splanung) mithilfe sogenannter MR-LINACs.

Jolicoeur et al. konnten die effektivere Bestrahlungsplanung auf Basis von fusionierten Aufnahmen für die Strahlentherapie beim Mammakarzinom belegen. Die untersuchten Patienten erhielten eine partielle Brustbestrahlung als Brachytherapie nach BET. Bei allen wurden jeweils Planungsaufnahmen mit CT und MRT durchgeführt. Von verschiedenen Beobachtern wurde danach das resezierte Gebiet (RG) eingezeichnet mithilfe der *Eclipse*-Software (Varian Medical Systems) und die Bilder wurden fusioniert. Es zeigte sich, dass die resezierten Gebiete bei den MR-Aufnahmen signifikant kleiner eingezeichnet wurden als bei den CT-Bildern. (Jolicoeur et al., 2011)

Die Vorzüge einer Fusion von CT und MRT zur Planung wurde auch für die Brachytherapie bei anderen Karzinomen untersucht. Die Definition des Zielvolumens und die Identifizierung von Risikostrukturen bei der Planung gelangen bei den fusionierten Bildern besser als bei reinen CT-Aufnahmen. (Hentschel et al., 2011; Krempien et al., 2003; Tanaka et al., 2011)

Mittlerweile existieren MR-gesteuerte Hybrid-Linearbeschleuniger (MR-LINACs). Diese werden aktuell v.a. zur MR-basierten Planung einer Strahlentherapie verwendet (Guidolin et al., 2019; Nachbar et al., 2019; Vasmel et al., 2020)

Die MR-geführte Bestrahlungsplanung zeigt eine vereinfachte Zielvolumendefinition durch besseren Weichteilkontrast bei der neoadjuvanten partiellen Brustbestrahlung (= Partial breast irradiation; PBI) im Vergleich zur CT-gesteuerten Planung. Eine mittels Hybrid-MR-Linearbeschleuniger durchgeführte Strahlentherapie könnte ebenfalls Vorteile mit sich bringen im Hinblick auf exaktere Zielvolumendefinition und zudem durch Optimierung dieses Zielvolumens während laufender Bestrahlung. (Groot Koerkamp et al., 2020)

Inzwischen wurden erste Patienten erfolgreich mit einem MR-Hybrid-Gerät bestrahlt. (Nachbar et al., 2020; Raaymakers et al., 2017)

Die Umsetzbarkeit der Strahlentherapie mit einem MR-LINAC wurde bei vier Patienten mit LWS-Knochenmetastasen nachgewiesen. Hier zeigte sich eine exakte Dosisaufsättigung und eine hohe Zielgenauigkeit. (Raaymakers et al., 2017)

Auch eine erste partielle Brustbestrahlung (PBI) wurde bei einer Patientin mithilfe des MR-LINACs durchgeführt. Auch hier zeigten sich die Vorteile einer besseren Visualisierung des Tumors während der laufenden Bestrahlung und der daraus folgenden Möglichkeit zur Adaptation der Therapie. (Nachbar et al., 2020)

Die MR-basierte Strahlentherapie bringt allerdings auch neue Herausforderungen mit sich. Unter anderem muss bedacht werden, dass Elektronen von magnetischen Feldern beeinflusst werden, hier ist vor allem der ERE (Electron Return Effect) und der ESE (Electron

Stream Effect) zu nennen. Auch kann es bei der Bestrahlung mit dem MR-LINAC zu geometrischen Verzerrungen kommen. (Groot Koerkamp et al., 2020)

Bei Nachbar et al. konnte allerdings für den ERE kein relevanter toxischer Effekt nachgewiesen werden und auch der ESE konnte exakt kalkuliert und reduziert werden. (Nachbar et al., 2020)

Die MR-basierte Bestrahlung steht aktuell noch am Anfang aber die bisherigen Daten sind sehr vielversprechend.

Im Gegensatz zu den erwähnten Studien wurde in unserer Arbeit jedoch eine retrospektive Fusion von CT- und MRT-Aufnahmen zur Dosis-Analyse und potentieller Schadenserfassung nach erfolgter Bestrahlung angefertigt, was ein Novum darstellt. Nach unserem Kenntnisstand gibt es keine Studie, die diese Technik für diese Thematik verwendet hat. Die Fusion, wie sie für diese Studie durchgeführt wurde, zeigte sich relativ aufwändig und ist daher eher für Studienzwecke geeignet. Trotzdem erwies es sich als gewinnbringende Methode, die anatomische Verteilung der Bestrahlungsdosis auf Risikoorgane anschaulich darzustellen.

## 6.5 Auswertung fusionierte Daten

Die Fusionserstellung erfolgte mit dem *Anima*-Programm (Metz et al., 2010).

Die Auswertung erfolgte in einem zusammenhängenden Zeitraum, wodurch die Intraobserver-Variabilität reduziert werden konnte. Zudem wurden vor der offiziellen Auswertung Probeauswertungen durchgeführt, um sich mit der relativ komplexen Logistik auseinanderzusetzen.

Das Standardprogramm für die Planung einer Bestrahlung im *Klinikum Rechts der Isar* der *TU München* ist die *Eclipse*-Software (Varian Medical Systems). Da mit diesem Programm eine Fusion der CT-Bestrahlungspläne mit den Herz-MRT-Aufnahmen nicht in der gewünschten Form möglich ist, wurde die *Anima*-Software (Metz et al., 2010) verwendet.

Zum Vergleich beider Programme wurde die Interprogramm-Variabilität geprüft (siehe Abb. 22 und 23). Hier gab es trotz einer ähnlichen Tendenz ein paar Ausreißer, welche im Folgenden diskutiert werden.

Die Dosis durch Observer 3 (A.C.) wurde auf Basis der reinen CT-Aufnahmen erhoben, die durch Observer 2 (Doktorandin) auf Basis der fusionierten CT-MRT-Bilder. Es ergab sich eine RMD für die ROI „linker Ventrikel gesamt“ von  $5,6 \pm 1,2$  für Observer 3 und von  $9,9 \pm 3,6$  für Observer 2. Der Wert von Observer 3 zeigt sich also deutlich niedriger.

Im Kontext der bisher evaluierten Literatur ist dies durchaus plausibel. Wie in Kapitel 6.4 dargelegt, wurde bei ähnlichen Fusionen die ROI (dort als CTV bezeichnet) im CT Bild oft größer eingezeichnet als im fusionierten Bild (Jolicoeur et al., 2011; Krempien et al., 2003; Sannazzari et al., 2002). Dies erklärt sich dadurch, dass in einem nicht kontrastmittelunterstützten CT die Ventrikelwand nicht abgrenzbar ist und geschätzt werden muss. Da sich die Werte für die Regionale Mittlere Dosis über die Größe der gewählten Fläche berechnen (ROI), erhält man bei einer größer gewählten ROI eine verhältnismäßig kleinere Dosis (siehe Abb. 32). Dies könnte bei unseren Ergebnissen der Fall sein.

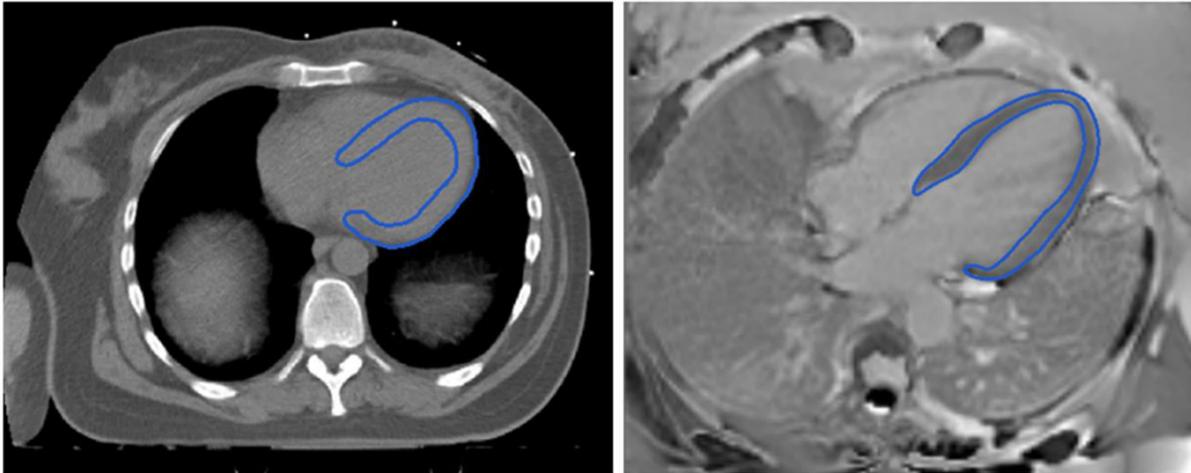


Abbildung 32: Vergleich Konturierung auf Basis einer CT- (li) bzw. MRT-Aufnahme (re) anhand einer Beispielpatientin

Außerdem erfolgen CT- und MRT-Aufnahmen in unterschiedlichen Schnittebenen. Die für CT-Aufnahmen orientieren sich an den Körperachsen und sind standardisiert, wohingegen die MRT-Aufnahmen individuell an die Herzachsen angepasst werden. Dies bedeutet, auch wenn beide Aufnahmen gut fusioniert wurden, gibt es immer gewisse Unterschiede aufgrund der unterschiedlichen Aufnahmetechnik.

Auch liegen die Aufnahmen, die den Observern als Basis dienen, Jahre auseinander, in denen es bei den Patientinnen zu anatomischen Veränderungen gekommen sein kann, wie beispielsweise Gewichtszu- oder -abnahme.

Die Variabilität der Werte in Tabelle 25 könnte außerdem technischen Problemen geschuldet sein. Zumindest bei einer Patientin war dies der Fall (Patientin Nr. 8, siehe Tab. 17 – 19). Das Dosis-Overlay des Bestrahlungsplans zeigte sich unvollständig, was trotz aller Bemühungen nicht behoben werden konnte. Daher musste diese Patientin aus allen statistischen Tests, die die Dosis betrafen, ausgeschlossen werden. Alle anderen Dateien sind vollständig.

Vor dem Hintergrund dieser Argumente lässt sich insgesamt von einer guten Interprogramm-Reproduzierbarkeit ausgehen und man kann demnach von einer guten Vergleichbarkeit des kommerziellen Programms und unserer Eigenentwicklung sprechen.

Es wurden weiterhin die Dosiswerte aus der Auswertung der Doktorandin für die verschiedenen Schnittebenen verglichen im Sinne der Intraobserver-Reproduzierbarkeit (siehe Tab. 20). Hierbei zeigte sich keine große Varianz für die jeweiligen ROIs.

Dies steht im Kontrast zu Ergebnissen einiger Studien, die eingezeichnete Volumina in verschiedenen Schnittebenen in der MRT verglichen. Dort wurden auf Basis der axialen Schnittebene (4CH) kleinere Volumina erhoben als für die kurze Achse. Im Vierkammerblick kam es auch zu einer geringeren Intra- und Interobserver-Variabilität. (Alfakih et al., 2003; Childs et al., 2011; Fratz et al., 2009) Für dieses Studienkollektiv konnten keine großen Unterschiede für die verschiedenen Schnittebenen belegt werden, was für eine gute Qualität unserer Auswertung spricht.

## 6.6 Statistische Auswertung

Bei der statistischen Auswertung der Daten ergab sich kein signifikanter Zusammenhang für die applizierte Strahlendosis und die globale Funktion des linken Ventrikels (Ventrikel gesamt  $p = 0,112$ ; Ventrikelwand  $p = 0,360$ ; Ort höchster Dosis  $p = 0,290$ ). Hieraus lässt sich der Schluss ziehen, dass die Strahlentherapie keinen Einfluss auf die myokardiale Funktion hat.

Unsere Erkenntnisse unterscheiden sich somit von einigen in der Literatur. Marks et al. beispielsweise beschrieben eine verminderte LVEF in den Anteilen des Herzens, die sich im bestrahlten Bereich befanden (Marks et al., 2005). Die Patienten in einer Studie von Darby et al. zeigten eine höhere Mortalität aufgrund von Herzerkrankungen, im Rahmen derer auch eine Reduzierung der LVEF auftreten kann. Sie wurden allerdings mit älteren Bestrahlungstechniken in den 70er- und frühen 80er-Jahren therapiert. (Darby et al., 2005) In einer anderen Studie wurden Patientinnen mit links- bzw. rechtsseitigen Mammakarzinom verglichen, die aufgrund dessen Bestrahlung erhielten. Für die Patientinnen mit linksseitigem Brustkrebs wurde im Vergleich ebenfalls ein höheres Risiko für eine ischämische Herzerkrankung nachgewiesen. (Paszat et al., 1998)

Auch in einer 2013 durchgeführten Studie von Darby et al. wurde noch einmal das erhöhte Risiko für eine ischämische Herzerkrankung nach Brustbestrahlung belegt. Hierbei ergab sich ein direkt proportionaler Zusammenhang zwischen der applizierten Dosis am Herzen und dem Auftreten der Schäden. Die Mittlere Dosis für das Herz lag hier bei 4,9 Gy (Range 0,03 - 27,72 Gy), bewegte sich also in einem ähnlichen Rahmen wie die RMD für den linken Ventrikel bzw. die Ventrikelwand in unserem Patientenkollektiv (siehe Tab. 26). (Darby et al., 2013) Dass die Dosisdaten bei Darby et al. tendenziell niedriger sind, könnte wieder erklärbar dadurch sein, dass sie auf Basis der reinen CT-Bestrahlungspläne erhoben wurden (Jolicoeur et al., 2011; Krempien et al., 2003). Auch die Frauen in dieser Studie wurden allerdings in den Jahren 1958 – 2001 bestrahlt und somit mit Strahlentherapietechniken, die mittlerweile als veraltet betrachtet werden. (Darby et al., 2013).

Seddon et al. hingegen wiesen keine Veränderungen der linksventrikulären Ejektionsfraktion nach in einem Nachbeobachtungszeitraum von mindestens fünf Jahren nach erfolgter Strahlentherapie. Die Patientinnen erhielten ebenfalls eine tangentielle Brustbestrahlung mit einer Gesamtdosis von 50 Gy plus einen Boost auf die Primärtumorregion von 14 Gy. (Seddon et al., 2002). Dies korreliert also gut mit unseren Erkenntnissen.

Wie in Kapitel 6.3 erläutert wurde, wiesen die Patientinnen unseres Studienkollektivs eine LVEF auf, die sich im Normbereich befindet (siehe Tab. 23). Daher ist es naheliegend, dass der statistische Test kein Ergebnis zeigte und es erklärt auch die fehlende Signifikanz bei Untersuchung der Korrelation zwischen MPR und LVEF.

Trotzdem könnten die Patientinnen der ReMPFi-Studie theoretisch eine Herzinsuffizienz mit erhaltener LVEF aufweisen. Saiki et al. beschreibt das erhöhte Risiko für das Auftreten einer solchen Herzinsuffizienz (HF-pEF) nach Bestrahlung. Auch hier steigt das Risiko proportional zur applizierten Bestrahlungsdosis. Diese wiesen sie nach für eine mittlere Dosis von 2,5 Gy (0,2 bis 13,1 Gy) auf das Herz, auch vergleichbar mit den in dieser Studie erhobenen Dosiswerten (siehe Tab. 26). (Saiki et al., 2017)

Wenn man sich aber die Diagnosekriterien für eine HF-pEF ansieht (siehe Kap. 6.1), ist diese Erklärung für unser Studienkollektiv unwahrscheinlich. Es wurden im vornherein alle

Herzinsuffizienz-typischen Symptome anamnestisch ausgeschlossen, und es ließen sich in der MRT keine strukturellen Myokardveränderungen darstellen.

Es kann also davon ausgegangen werden, dass bei keiner unserer Probandinnen eine Herzinsuffizienz vorliegt (bis auf die zwei vorbekannten Fälle, siehe Kap. 6.1) und dass somit die Ergebnisse der statistischen Auswertung verlässlich sind. Somit zeigt sich für unser Kollektiv keine Einschränkung der linksventrikulären Ejektionsfraktion aufgrund der Strahlentherapie.

Auch für die applizierte Dosis und die myokardiale Perfusion (Ventrikel gesamt  $p = 0,475$ ; Ventrikelwand  $p = 0,199$ ; Ort höchster Dosis  $p = 0,770$ ) konnte kein statistischer Zusammenhang festgestellt werden. Für dieses Patientenkollektiv bedeutet das, dass die Brustbestrahlung keine Auswirkungen auf die Perfusion des Herzens hatte.

Hier sehen wir Differenzen zu Erkenntnissen von anderen Arbeitsgruppen, die eine ähnliche Fragestellung untersuchten.

Bei einer Studie von Marks et al. wurden beispielsweise innerhalb der ersten zwei Jahre nach Bestrahlung wegen linksseitigen Mammakarzinoms bei bis zu 42% der 113 untersuchten Patienten Perfusionsdefekte nachgewiesen. Diese Defekte wurden hier anhand eines 12-Segment-Modells in der SPECT quantifiziert. Jedem Segment wurde ein Schweregrad des Perfusionsdefekts zugeordnet von 0 = kein Defekt bis hin zu 3 = schwerster Defekt. Die Punkte des jeweiligen Segments wurden zu einem sogenannten „Summed rest score“ (SRS) aufsummiert mit einer maximalen Punktzahl von 36. Jede Punktzahl über 0 wurde hierbei als neuer Perfusionsdefekt gewertet. Für einen Zeitraum von 6, 12, 18 bzw. 24 Monaten erhoben zeigten diesen 27%, 29%, 38% bzw. 42% der untersuchten Patienten. Dies zeigte, dass neue Perfusionsdefekte bereits 6 Monate nach Strahlentherapie auftraten. Dies war allerdings assoziiert mit dem Volumenanteil des linken Ventrikels, der sich im Bestrahlungsfeld befand. Bei einem Anteil von unter 5% des linken Ventrikels zeigten demnach nur 10-20% des Kollektivs neue Perfusionsdefekte, bei über 5% waren es 50-60%. Es zeigte sich außerdem ein statistischer Zusammenhang der Perfusionsdefizite mit myokardialen Wandbewegungsstörungen. (Marks et al., 2005)

In einer Folgestudie von Prosnitz et al. wurden aus demselben Kollektiv nach demselben Prinzip (Erhebung des SRS) 44 Patienten nach 3, 4, 5 und 6 Jahren nach Strahlentherapie untersucht. Hierbei zeigten sich sowohl persistierende als auch neu aufgetretene Perfusionsdefekte im bestrahlten Bereich des Herzens. Diese waren allerdings weder mit Wandbewegungsstörungen noch mit einer erniedrigten LVEF assoziiert. Dies ließ für die Arbeitsgruppe den Schluss zu, dass die myokardialen Perfusionsdefekte nach erfolgter Strahlentherapie zumindest funktionell – also die myokardiale Wandbewegung betreffend - reversibel sind. (Prosnitz et al., 2007)

Eine funktionelle Reversibilität ist in anderen Studien nicht belegt. Lind et al. zeigen die Perfusionsdefekte vor allem als akute Bestrahlungsfolge auf. Sie untersuchten die Perfusion nach 6 Monaten für die einzelnen Koronarien betrachtet (LAD, LCX und RCA). Hierbei zeigten sich nur in der LAD Perfusionsdefizite, da diese im Bestrahlungsfeld lag. Die Perfusionsdefekte zeigten sich jedoch in einer Nachuntersuchung nach 12 und 18 Monaten nicht fortschreitend. (Lind et al., 2003)

Seddon et al. untersuchten Perfusionsdefekte bei Patientinnen mit linksseitigem (70,8%) im Vergleich zu rechtsseitigem (16,7%) Mammakarzinom in einem Follow-Up-Zeitraum von mindestens 5 Jahren nach Strahlentherapie. Patientinnen mit linksseitigem

Mammakarzinom wiesen hierbei signifikant mehr Perfusionsdefekte auf als die andere Gruppe. All diese zeigten sich jedoch klinisch stumm. Wie lange diese Defekte schon bestehen, kann hieraus nicht entnommen werden. (Seddon et al., 2002)

Laut diesen beiden Arbeiten sollten also auch in der ReMPFi-Studie Defekte nachzuweisen sein. Hieraus kann abgeleitet werden, dass der Nachbeobachtungszeitraum dieser Studie durchaus adäquat gewählt wurde, denn auch wenn die Perfusionsdefekte eine akute Folge der Bestrahlung darstellen, sollten sie in unserem Zeitraum noch persistieren.

Die SPECT, die bei den o.g. Studien angewendet wurde (Lind et al., 2003; Marks et al., 2005; Prosnitz et al., 2007), und die MRT liefern durchaus vergleichbare Ergebnisse in der kardialen Perfusionsmessung, wie die Literatur zeigt (Schaefer et al. 2005; Wang et al. 2009). Es ist somit auch nicht davon auszugehen, dass der fehlende Nachweis von Perfusionsdefekten in der ReMPFi-Studie aufgrund der MRT als Methode beruht.

Die Erhebungsmethode der Punktzahl für den SRS („Summed Rest Score“) der Perfusionsdefizite ist bei Marks bzw. Prosnitz et al. nicht näher spezifiziert (Marks et al., 2005; Prosnitz et al., 2007). In unserer Studie verwendeten wir ein 6-Segment-Modell und eine adaptierte Fermi-Methode zur Schätzung der MPR. Diese erweist sich in einer Arbeit von Kunze et al. im Vergleich mit drei anderen Berechnungsmethoden (SVD-Modell; DP-Modell; konventionelle Fermi-Methode) im Hinblick auf die Diagnostik einer myokardialen Ischämie als ebenbürtig. Im Hinblick auf die gebräuchliche Fermi-Methode zeigt sich sogar leicht überlegen, da sie die physiologischen Verhältnisse besser abbildet. (Kunze et al., 2018)

Auch Biglands et al. untersuchten vier verschiedene Erhebungsmethoden kardialer Funktionsparameter auf Basis der Herz-MRT im Hinblick auf die Klassifizierung von ischämischen Veränderungen (konventionelle Fermi-Methode; „Uptake“-Methode; „One-Compartment“-Modell; „Model-Independent Deconvolution“-Methode). Hierbei zeigten sich alle vier Methoden als gleichwertig, obwohl hier die gängige Fermi-Methode angewandt wurde. (Biglands et al., 2015) Broadbent et al. wiederum verglichen eine DP-Modell mit einer Fermi-Methode und auch hier ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den erhobenen Werten. (Broadbent et al., 2013) Es lässt sich somit schließen, dass die von uns verwendete Berechnungsmethode der MPR keinen Einfluss auf die Validität der Perfusionsmessung hat.

Zusammenfassend lässt die Studienlage keinen eindeutigen Schluss zu, warum dieses Patientenkollektiv keine Erniedrigung der myokardialen Perfusion als Folge der Bestrahlung aufweist. Vor dem Hintergrund der Literatur stellen sich unsere Erhebungsmethode und der Nachbeobachtungszeitraum allerdings als valide dar.

Eine weitere Qualitätskontrolle unserer Daten bestand darin, dass ein Zusammenhang einer erniedrigten LVEF mit kardiovaskulären Risikofaktoren bzw. Vorerkrankungen oder kardiotoxischer Therapie ausgeschlossen wurde. Die Korrelation von arterieller Hypertonie ( $p = 0,398$ ), KHK ( $p = 0,210$ ), vorbekannter Herzinsuffizienz ( $p = 0,500$ ), BMI  $> 30$  ( $p = 0,888$ ), Asthma ( $p = 0,574$ ), Nikotinkonsum ( $p = 0,574$ ), Alter über 70 Jahre ( $p = 0,441$ ) und kardiotoxischer Therapie ( $p = 0,070$ ) mit der LVEF zeigten sich jeweils nicht signifikant (siehe Tab. 22). Auch die Gruppe mit mehr als zwei der zuvor genannten kardialen Risikofaktoren zeigte sich in der Korrelation mit der LVEF nicht signifikant ( $p = 0,542$ ) (siehe Tab. 22). Es

kann also davon ausgegangen werden, dass kein Zusammenhang zwischen einer erniedrigten LVEF und einem der kardiovaskulären Risikofaktoren vorhanden ist.

Im Gegensatz hierzu wurde z.B. bei Darby et al. ein erhöhtes absolutes Risiko für ischämische Herzerkrankungen nachgewiesen für Frauen mit kardiovaskulären Risikofaktoren im Vergleich zu denen ohne Risikofaktoren. Dies traf auch für Patientinnen mit kardiotoxischer Chemotherapie zu. (Darby et al., 2013) Diese kann nachgewiesenermaßen zu einem Untergang der Kardiomyozyten führen (Costa et al., 2010; Feola et al., 2011). Hierdurch wird die Kontraktionskraft des Herzens und somit die linksventrikuläre Ejektionsfraktion beeinträchtigt, und eine Herzinsuffizienz mit Reduktion der LVEF ist die Folge (Narayan et al., 2017; Swain et al., 2003).

Dies konnte für dieses Patientenkollektiv nicht nachgewiesen werden. Kardiovaskuläre Risikofaktoren bzw. Vorerkrankungen und kardiotoxische Therapie hatten somit keinen Einfluss auf die linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

Nachdem die bisherige Diskussion nicht zwingend einen klaren Mechanismus für fehlende myokardiale Bestrahlungsschädigungen bei unserem Kollektiv nachweisen konnte, beleuchtet der nächste Abschnitt die Weiterentwicklung der Strahlentherapie im Laufe der Zeit.

Giordano et al. zeigten ein über die Zeit gesunkenes Risiko für Herzerkrankungen aufgrund verbesserter Bestrahlungstechnik (Giordano et al., 2005). Auch Patt et al. wiesen in einem Nachbeobachtungszeitraum von 15 Jahren keine Unterschiede in der kardialen Morbidität zwischen Patienten mit links- und rechtsseitigem Mammakarzinom mehr nach (Patt et al., 2005). Sowohl in einigen älteren (Gustavsson et al., 1999a; Nixon et al., 1998) als auch in aktuelleren Studien konnte dieser Trend weiterhin belegt werden (Demirci et al., 2009; Vallis et al., 2002a).

Eine inzwischen in mehreren Studien erwiesene Technik zur Schonung des Herzens bei der Brustbestrahlung ist die Anwendung eines „deep inspiration breath-holds“ (DIBH; zu Deutsch: Atemanhalten in tiefer Inspiration). Für diese Technik wurde eine signifikante Reduktion der mittleren Strahlendosis für das Herz in diversen Studien belegt. (Hayden et al., 2012; Lee et al., 2013; Swanson et al., 2013; Wang, W. et al., 2012) Aufgrund dieser klaren Studienlage wird die DIBH inzwischen zur Herzschonung empfohlen, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Herz-schonenden Verfahren, wie beispielsweise der IMRT (Intensity-modulated radiotherapy; zu Deutsch: Intensitätsmodulierte Strahlentherapie) (Duma et al., 2019). In einigen neuen Studien konnte der Rückgang der Dosis für das Herz weiterhin belegt werden. Drost et al. ermittelten die Entwicklung der Herzdosen bei Brustbestrahlung in einem Zeitraum von 2014 bis 2017 indem sie Studien analysierten die in diesen Jahren erschienen. In jedem Jahr wurde die Mittlere Dosis auf das Herz etwas geringer: 4,6 Gy in 2014, 3,9 Gy in 2015, 3,4 Gy in 2016 und 2,6 Gy in 2017. Generell zeigte sich die Dosis für das Herz geringer bei alleiniger tangentialer Bestrahlung im Vergleich zu zusätzlicher Lymphknotenbestrahlung. (Drost et al., 2018)

Auch die in der neuen Leitlinie empfohlene Hypofraktionierung zur Bestrahlung beim Mammakarzinom könnte eine Rolle spielen im Hinblick auf die Schonung des Herzens (AWMF, 2020; Balic et al., 2019)

Die Erkenntnisse einer ganz aktuellen Studie von Killander et al. decken sich ebenfalls mit unseren. Hier konnte nach 20 Jahren Follow-Up-Zeit keine erhöhte kardiale Mortalität aufgrund einer Brustbestrahlung nachgewiesen werden im Vergleich mit einer Kontrollgruppe. Die mittlere Strahlendosis für das Herz betrug hierbei 3 Gy, was gemäß der aktuellen Leitlinie die obere Grenze für die kritische Dosis darstellt. (Killander et al., 2020; Piroth et al., 2019)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in diesem Studienkollektiv keine signifikanten myokardialen Veränderungen aufgrund einer Bestrahlung der Brust nachgewiesen werden konnten. Die bisherigen Argumente lassen den Schluss zu, dass die inzwischen erfolgte Verbesserung der Strahlentherapietechniken eine wahrscheinliche Ursache für dieses erfreuliche Ergebnis darstellt.

## 6.7 Problematiken der Studie

Die vorliegende Studie unterliegt einigen Limitationen, die im Folgenden diskutiert werden.

Zunächst einmal erwies sich die Probanden-Rekrutierung als schwierig. Die lange Untersuchungsdauer in einer engen „Röhre“ sowie die Notwendigkeit des Anbringens zweier venöser Zugänge waren für viele Kandidatinnen abschreckend (Adenosin und Kontrastmittel über separate Zugänge). Aufgrund der hohen klinischen Auslastung des MRT-Geräts erwies sich zudem die Terminfindung als kompliziert. Dies alles resultierte in einem kleinen Studienkollektiv.

Zudem mussten noch zwei Patientinnen aus der Auswertung ausgeschlossen werden, wodurch sich das Kollektiv für die statistische Auswertung noch weiter verkleinerte. Allerdings können auch mit kleinen Studienkollektiven valide Ergebnisse erzielt werden, wie in 6.1 bereits erörtert.

Eine weitere Limitation stellten technische Probleme bei der Durchführung der Studie dar. Bei einer Probandin traten EKG-Probleme des MRT-Geräts auf. Hierdurch konnten die bei ihr erfolgten Aufnahmen nicht im Hinblick auf Wandbewegung, Fibrosen und Narben beurteilt werden (Pat. Nr. 12). Des Weiteren konnten aufgrund von technischen Problemen nicht für alle Patientinnen Perfusionsdaten (15 aus 19) erhoben werden.

Problematisch zeigte sich auch die Gruppeneinteilung für die statistische Auswertung bei der Korrelation von der applizierten Bestrahlungsdosis und der LVEF bzw. der MPR. Die Gruppeneinteilung erfolgte in eine Gruppe mit höherer und eine Gruppe mit niedrigerer Dosis. Hierfür wurde das Patientenkollektiv in zwei ähnlich große Hälften geteilt. Eine bessere Einteilung hätte sich nach der kritischen Dosis für das Herz gerichtet, allerdings war dies aufgrund der Größe des Kollektivs nicht umsetzbar.

Die Gruppeneinteilung für die Korrelation der kardiovaskulären Risikofaktoren sowie der kardiotoxischen Therapie mit der LVEF ist hingegen aus statistischer Sicht gut gelungen.

Auch was die Fusionierung der CT- und MRT-Aufnahmen betrifft, zeigten sich Limitationen. Da diese beiden Bildgebungsmethoden auf unterschiedlichen Schnittebenen basieren, ist es einleuchtend, dass eine Fusion nicht perfekt erfolgen kann. Durch die individualisierte Matrizenerstellung konnte dieser Umstand jedoch gut ausgeglichen werden.

## 6.8 Ausblick

Die in dieser Studie erlangten Erkenntnisse weisen darauf hin, dass die Verbesserung der Strahlentherapietechnik für das Fehlen von kardialen Bestrahlungsschädigungen in diesem Kollektiv verantwortlich ist.

Dennoch sollten größer angelegte Studien zu diesem Thema mit einem längeren Nachbeobachtungszeitraum durchgeführt werden, um diese Ergebnisse weiter zu validieren und zu identifizieren, welche Faktoren für die ausbleibenden kardialen Schädigungen bei diesem Studienkollektiv verantwortlich waren. Dies können bereits individuelle Faktoren an unserer Klinik sein wie etwa das Planungsteam oder die exaktere Durchführung der geplanten Bestrahlung. Wesentlich bleibt aber die Früherkennung von kardial gefährdeten Patienten im subklinischen Stadium zur Prävention von nicht reversiblen Erkrankungen (Lancellotti et al., 2013).

Es existieren mittlerweile viele Techniken, mit der das Herz besser geschont werden kann im Rahmen einer Bestrahlung. Hierzu zählen beispielsweise die Hypofraktionierung (AWMF, 2020; Balic et al., 2019), die DIBH-Technik (Duma et al., 2019) und die IMRT (Yeboa & Evans, 2016). Diese Methoden sollten weiterhin ausgebaut werden und in einigen Jahren ebenfalls auf den kardiovaskulären Effekt hin untersucht werden.

Die dosimetrischen Analysen aus älteren Studien erlauben einen Rückschluss auf das Ausmaß der kardialen Schädigung. Diese müssen für die aktuellen Standards der Strahlentherapietechniken neu angefertigt und evaluiert werden. Die von der DEGRO festgelegten Richtwerte für die kritische Herzdosis sollten bei allen Bestrahlungen konsequent umgesetzt werden. (Piroth et al., 2019)

Obwohl sich die Herz-MRT als geeignete retrospektive Untersuchungsmethode darstellte, muss sich hier im Hinblick auf objektivierbare Auswertung und Verfügbarkeit die tatsächlich mögliche klinische Umsetzung noch zeigen. Mit den MR-Linearbeschleunigern ist bereits der Weg geebnet hin zu einer MR-gesteuerten Strahlentherapie. (Groot Koerkamp et al., 2020; Nachbar et al., 2020)

## 7. Zusammenfassung

Viele Studien belegen ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen nach linksseitiger Brustbestrahlung im Rahmen der Mammakarzinomtherapie (Darby et al., 2005; Seddon et al., 2002). Um dieses eher globale Risiko mit regionalen Daten zu unterstützen, war das Ziel der **ReMPFi**-Studie die Darstellung der anatomischen Verteilung der Strahlendosis zur Korrelation mit dem Auftreten von regionalen kardialen Schädigungen in diesen Gebieten. Zudem soll das Potential der Herz-MRT als Bildgebungsmethode zur Früherkennung kardial gefährdeter Patienten evaluiert werden.

Dosimetrische Daten wurden retrospektiv aus CT-basierten Bestrahlungsplänen von 19 Patientinnen erhoben, die sich in den Jahren 2009 und 2010 einer linksseitigen tangentialen Ganzbrustradiotherapie unterzogen. Die Untersuchung mit der Herz-MRT (3 Tesla) erfolgte bei diesen Patientinnen  $6,9 \pm 0,6$  Jahre nach der Bestrahlung. Es wurde die **Regionale Myokardiale Perfusion** anhand von schnellen MR-Sequenzen evaluiert und eventuell vorhandene **Fibrotische Umwandlungsprozesse** mithilfe von „late-enhancement“-Sequenzen abgebildet (**ReMPFi**). Zur quantitativen Evaluation der myokardialen Perfusionsreserve (MPR) erfolgten Perfusionsmessungen in Ruhe und Belastung mit Adenosin. Die myokardiale Wandbewegung und Funktionsparameter wurden mit SSFP-Cine-Sequenzen erhoben. Die LGE-Sequenzen wurden anschließend mit den CT-Bestrahlungsplänen mithilfe der *Anima*-Software (Metz et al., 2010) fusioniert, um die anatomische Korrelation zwischen Bestrahlungsdosis und angenommenen myokardialen Veränderungen darzustellen.

Die mittlere LVEF des Patientenkollektivs beträgt  $56,2 \pm 7,9$  %, die mittlere MPR  $2,4 \pm 0,7$  ml/min/g. Die Regionale Mittlere Dosis in den fusionierten Bildern ergab für den linken Ventrikel  $9,9 \pm 3,6$  Gy (1), für das linke Ventrikelmyokard  $14,1 \pm 3,9$  Gy (2) und für den Ort der maximalen Dosis  $45,6 \pm 6,6$  Gy (3). Mit dem Mann-Whitney-U-Test wurde diese RMD mit der LVEF ( $p_{1_{LVEF}} = 0,112$ ,  $p_{2_{LVEF}} = 0,360$ ,  $p_{3_{LVEF}} = 0,290$ ) und der MPR ( $p_{1_{MPR}} = 0,475$ ,  $p_{2_{MPR}} = 0,199$ ,  $p_{3_{MPR}} = 0,770$ ) korreliert. Keine der Korrelationen erbrachte ein signifikantes Ergebnis. Es konnten keine Fibrosierungen oder Wandbewegungsstörungen des Herzens nachgewiesen werden. In der Fusion von CT und MRT wurde keine anatomische Korrelation zwischen Bestrahlungsdosis und kardialen Veränderungen gefunden (siehe Abb. 33).

Nach einem Zeitintervall von 6-7 Jahren ist kein signifikanter Effekt der Strahlentherapie nach linksseitiger Brustbestrahlung auf strukturelle oder funktionelle kardiale Parameter nachzuweisen. Dies ist am ehesten auf die inzwischen erfolgte Verbesserung der Strahlentherapietechniken zurückzuführen. Die Herz-MRT hat sich dabei als präzise Methode zur Untersuchung dieser Fragestellung erwiesen.

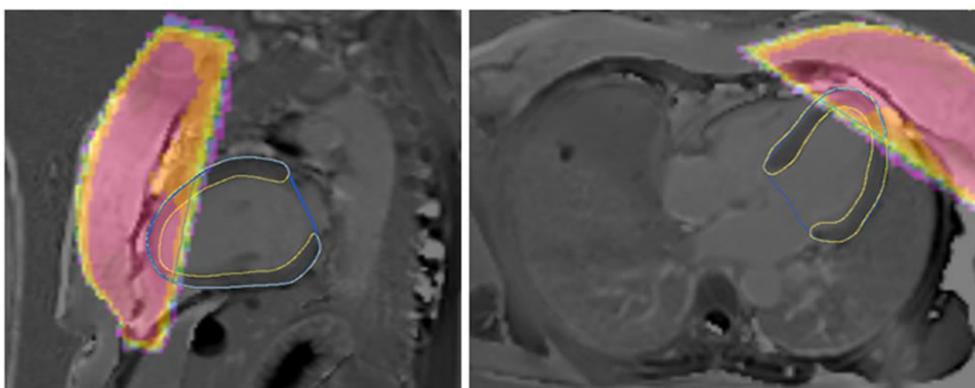


Abbildung 33: Beispieldarstellung CT-/MRT-Fusion in 2CH (links) und 4CH (rechts)

## 8. Literaturverzeichnis

- Adams, M. J., Lipshultz, S. E., Schwartz, C., Fajardo, L. F., Coen, V. & Constine, L. S. (2003). Radiation-associated cardiovascular disease: manifestations and management. *Seminars in Radiation Oncology*, *13*(3), 346–356. [https://doi.org/10.1016/S1053-4296\(03\)00026-2](https://doi.org/10.1016/S1053-4296(03)00026-2)
- Alfakih, K., Plein, S., Bloomer, T., Jones, T., Ridgway, J. & Sivananthan, M. (2003). Comparison of right ventricular volume measurements between axial and short axis orientation using steady-state free precession magnetic resonance imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, *18*(1), 25–32. <https://doi.org/10.1002/jmri.10329>
- Al-Saadi, N., Nagel, E., Gross, M., Bornstedt, A., Schnackenburg, B., Klein, C., Klimek, W., Oswald, H. & Fleck, E. (2000). Noninvasive detection of myocardial ischemia from perfusion reserve based on cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*, *101*(12), 1379–1383. <https://doi.org/10.1161/01.cir.101.12.1379>
- Ambale-Venkatesh, B. & Lima, J. A. C. (2015). Cardiac MRI: a central prognostic tool in myocardial fibrosis. *Nature Reviews. Cardiology*, *12*(1), 18–29. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.159>
- AWMF. (2020). *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms*. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-045OLk\\_S3\\_Mammakarzinom\\_2020-02.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLk_S3_Mammakarzinom_2020-02.pdf). Zuletzt geprüft am [17.01.2021]
- Bahnsen, J., Hartmann, G., Schlegel, W. & Weber, K.-J. (2013). Teil I: Einführung. In M. Wannenmacher, J. Debus & F. Wenz (Hg.), *Strahlentherapie* (2. Aufl., S. 3–86). Heidelberg: Springer Verlag.
- Balic, M., Thomssen, C., Würstlein, R., Gnant, M. & Harbeck, N. (2019). St. Gallen/Vienna 2019: A Brief Summary of the Consensus Discussion on the Optimal Primary Breast Cancer Treatment. *Breast Care*, *14*(2), 103–110. <https://doi.org/10.1159/000499931>
- Banks, E. & Canfell, K. (2010). Recent declines in breast cancer incidence: mounting evidence that reduced use of menopausal hormones is largely responsible. *Breast Cancer Research*, *12*(1), 103. <https://doi.org/10.1186/bcr2463>
- Bartelink, H., Horiot, J.-C., Poortmans, P. M., Struikmans, H., van den Bogaert, W., Fourquet, A., Jager, J. J., Hoogenraad, W. J., Oei, S. B., Wárlám-Rodenhuis, C. C., Pierart, M. & Collette, L. (2007). Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *Journal of Clinical Oncology*, *25*(22), 3259–3265. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.4991>
- Belkacémi, Y., Gligorov, J., Ozsahin, M., Marsiglia, H., Lafontan, B. de, Laharie-Mineur, H., Aimard, L., Antoine, E.-C., Cutuli, B., Namer, M. & Azria, D. (2008). Concurrent trastuzumab with adjuvant radiotherapy in HER2-positive breast cancer patients: acute toxicity analyses from the French multicentric study. *Annals of Oncology*, *19*(6), 1110–1116. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn029>
- Biglands, J. D., Magee, D. R., Sourbron, S. P., Plein, S., Greenwood, J. P. & Radjenovic, A. (2015). Comparison of the Diagnostic Performance of Four Quantitative Myocardial Perfusion Estimation Methods Used in Cardiac MR Imaging: CE-MARC Substudy. *Radiology*, *275*(2), 393–402. <https://doi.org/10.1148/radiol.14140433>
- Broadbent, D. A., Biglands, J. D., Larghat, A., Sourbron, S. P., Radjenovic, A., Greenwood, J. P., Plein, S. & Buckley, D. L. (2013). Myocardial blood flow at rest and stress measured with dynamic contrast-enhanced MRI: comparison of a distributed parameter model with a Fermi function model. *Magnetic Resonance in Medicine*, *70*(6), 1591–1597. <https://doi.org/10.1002/mrm.24611>

- Budach, W. (2007). Cardiac risks in multimodal breast cancer treatment. *Strahlentherapie und Onkologie*, 183(2), 9–10. <https://doi.org/10.1007/s00066-007-2004-7>
- Caputo, G. R., Kondo, C., Masui, T., Geraci, S. J., Foster, E., O'Sullivan, M. M. & Higgins, C. B. (1991). Right and left lung perfusion: in vitro and in vivo validation with oblique-angle, velocity-encoded cine MR imaging. *Radiology*, 180(3), 693–698. <https://doi.org/10.1148/radiology.180.3.1871279>
- Carr, Z. A., Land, C. E., Kleinerman, R. A., Weinstock, R. W., Stovall, M., Griem, M. L. & Mabuchi, K. (2005). Coronary heart disease after radiotherapy for peptic ulcer disease. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 61(3), 842–850. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.07.708>
- Cerqueira, M. D., Weissman, N. J., Dilsizian, V., Jacobs, A. K., Kaul, S., Laskey, W. K., Pennell, D. J., Rumberger, J. A., Ryan, T. & Verani, M. S. (2002). Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, 18(1), 539–542. <https://doi.org/10.1161/hc0402.102975>
- Chen, A. M., Meric-Bernstam, F., Hunt, K. K., Thames, H. D., Oswald, M. J., Outlaw, E. D., Strom, E. A., McNeese, M. D., Kuerer, H. M., Ross, M. I., Singletary, S. E., Ames, F. C., Feig, B. W., Sahin, A. A., Perkins, G. H., Schechter, N. R., Hortobagyi, G. N. & Buchholz, T. A. (2004). Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience. *Journal of Clinical Oncology*, 22(12), 2303–2312. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.09.062>
- Childs, H., Ma, L., Ma, M., Clarke, J., Cocker, M., Green, J., Strohm, O. & Friedrich, M. G. (2011). Comparison of long and short axis quantification of left ventricular volume parameters by cardiovascular magnetic resonance, with ex-vivo validation. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 13, 40. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-13-40>
- Cohen, E. P. & Robbins, M. E. C. (2003). Radiation nephropathy. *Seminars in Nephrology*, 23(5), 486–499. [https://doi.org/10.1016/s0270-9295\(03\)00093-7](https://doi.org/10.1016/s0270-9295(03)00093-7)
- Costa, R. B., Kurra, G., Greenberg, L. & Geyer, C. E. (2010). Efficacy and cardiac safety of adjuvant trastuzumab-based chemotherapy regimens for HER2-positive early breast cancer. *Annals of Oncology*, 21(11), 2153–2160. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq096>
- Cutter, D. J., Darby, S. C. & Yusuf, S. W. (2011). Risks of heart disease after radiotherapy. *Texas Heart Institute Journal*, 38(3), 257–258.
- Danad, I., Szymonifka, J., Twisk, J. W. R., Norgaard, B. L., Zarins, C. K., Knaapen, P. & Min, J. K. (2017). Diagnostic performance of cardiac imaging methods to diagnose ischaemia-causing coronary artery disease when directly compared with fractional flow reserve as a reference standard: a meta-analysis. *European Heart Journal*, 38(13), 991–998. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw095>
- Darbre, P. D. (2005). Recorded quadrant incidence of female breast cancer in Great Britain suggests a disproportionate increase in the upper outer quadrant of the breast. *Anticancer Research*, 25(3c), 2543–2550.
- Darby, S. C., Ewertz, M., McGale, P., Bennet, A. M., Blom-Goldman, U., Brønnum, D., Correa, C., Cutter, D., Gagliardi, G., Gigante, B., Jensen, M.-B., Nisbet, A., Peto, R., Rahimi, K., Taylor, C. & Hall, P. (2013). Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 368(11), 987–998. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209825>
- Darby, S. C., McGale, P., Taylor, C. W. & Peto, R. (2005). 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. *The Lancet. Oncology*, 6(8), 557–565. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(05\)70251-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70251-5)

- Demirci, S., Nam, J., Hubbs, J. L., Nguyen, T. & Marks, L. B. (2009). Radiation-induced cardiac toxicity after therapy for breast cancer: interaction between treatment era and follow-up duration. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 73(4), 980–987. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.11.016>
- DeSantis, C., Siegel, R., Bandi, P. & Jemal, A. (2011). Breast cancer statistics, 2011. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 61(6), 409–418. <https://doi.org/10.3322/caac.20134>
- Deutsche Krebsgesellschaft. (2017). *Brustkrebs - Früherkennung: Selbstuntersuchung der Brust*. <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs/frueherkennung/selbstuntersuchung-der-brust.html>. Zuletzt geprüft am [17.01.2021].
- Dostbil, Z., Aritürk, Z., Cil, H., Elbey, M. A., Tekbaş, E., Yazici, M., Yildiz, I. & Taşdemir, B. (2011). Comparison of left ventricular functional parameters obtained from three different commercial automated software cardiac quantification program packages and their intraobserver reproducibility. *Annals of Nuclear Medicine*, 25(2), 125–131. <https://doi.org/10.1007/s12149-010-0435-1>
- Drost, L., Yee, C., Lam, H., Zhang, L., Wronski, M., McCann, C., Lee, J., Vesprini, D., Leung, E. & Chow, E. (2018). A Systematic Review of Heart Dose in Breast Radiotherapy. *Clinical Breast Cancer*, 18(5), e819–e824. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.05.010>
- Duffy, S. W., Tabar, L., Olsen, A. H., Vitak, B., Allgood, P. C., Chen, T. H. H., Yen, A. M. F. & Smith, R. A. (2010). Absolute numbers of lives saved and overdiagnosis in breast cancer screening, from a randomized trial and from the Breast Screening Programme in England. *Journal of Medical Screening*, 17(1), 25–30. <https://doi.org/10.1258/jms.2009.009094>
- Duma, M.-N., Baumann, R., Budach, W., Dunst, J., Feyer, P., Fietkau, R., Haase, W., Harms, W., Hehr, T., Krug, D., Piroth, M. D., Sedlmayer, F., Souchon, R. & Sauer, R. (2019). Herzschonende Strahlentherapietechniken bei Brustkrebspatientinnen: Eine Stellungnahme des Brustkrebs-Expertenpanels der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO). *Strahlentherapie und Onkologie*, 195(10), 861–871. <https://doi.org/10.1007/s00066-019-01495-w>
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative (2000). Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *The Lancet*, 355(9217), 1757–1770. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02263-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02263-7)
- Elston, C. W. & Ellis, I. O. (2002). Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*, 41(3A), 154–161. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x>
- Fajardo, L. F. & Stewart, J. R. (1973). Pathogenesis of radiation-induced myocardial fibrosis. *Laboratory Investigation*, 29(2), 244–257.
- Fajardo, L. F., Stewart, J. R. & Cohn, K. E. (1968). Morphology of radiation-induced heart disease. *Archives of Pathology*, 86(5), 512–519.
- Feola, M., Garrone, O., Occelli, M., Francini, A., Biggi, A., Visconti, G., Albrile, F., Bobbio, M. & Merlano, M. (2011). Cardiotoxicity after anthracycline chemotherapy in breast carcinoma: effects on left ventricular ejection fraction, troponin I and brain natriuretic peptide. *International Journal of Cardiology*, 148(2), 194–198. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.09.564>
- Fisher, B., Anderson, S., Bryant, J., Margolese, R. G., Deutsch, M., Fisher, E. R., Jeong, J.-H. & Wolmark, N. (2002). Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 347(16), 1233–1241. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022152>

- Fisher, E. R., Wang, J., Bryant, J., Fisher, B., Mamounas, E. & Wolmark, N. (2002). Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. *Cancer*, *95*(4), 681–695. <https://doi.org/10.1002/cncr.10741>
- Florescu, M., Cinteza, M. & Vinereanu, M. (2013). Chemotherapy-induced Cardiotoxicity. *Maedica*, *8*(1), 59–67.
- Fratz, S., Schuhbaeck, A., Buchner, C., Busch, R., Meierhofer, C., Martinoff, S., Hess, J. & Stern, H. (2009). Comparison of accuracy of axial slices versus short-axis slices for measuring ventricular volumes by cardiac magnetic resonance in patients with corrected tetralogy of fallot. *The American Journal of Cardiology*, *103*(12), 1764–1769. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.02.030>
- Fuller, S. A., Haybittle, J. L., Smith, R. E. & Dobbs, H. J. (1992). Cardiac doses in post-operative breast irradiation. *Radiotherapy and Oncology*, *25*(1), 19–24. [https://doi.org/10.1016/0167-8140\(92\)90190-6](https://doi.org/10.1016/0167-8140(92)90190-6)
- Gagliardi, G., Lax, I., Ottolenghi, A. & Rutqvist, L. E. (1996). Long-term cardiac mortality after radiotherapy of breast cancer--application of the relative seriality model. *The British Journal of Radiology*, *69*(825), 839–846. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-69-825-839>
- Giordano, S. H., Kuo, Y.-F., Freeman, J. L., Buchholz, T. A., Hortobagyi, G. N. & Goodwin, J. S. (2005). Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, *97*(6), 419–424. <https://doi.org/10.1093/jnci/dji067>
- Giuliano, A. E., Ballman, K. V., McCall, L., Beitsch, P. D., Brennan, M. B., Kelemen, P. R., Ollila, D. W., Hansen, N. M., Whitworth, P. W., Blumencranz, P. W., Leitch, A. M., Saha, S., Hunt, K. K. & Morrow, M. (2017). Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Medical Association*, *318*(10), 918–926. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.11470>
- Goldhirsch, A., Ingle, J. N., Gelber, R. D., Coates, A. S., Thürlimann, B. & Senn, H.-J. (2009). Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Annals of Oncology*, *20*(8), 1319–1329. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp322>
- Groot Koerkamp, M. L., Vasmel, J. E., Russell, N. S., Shaitelman, S. F., Anandadas, C. N., Currey, A., Vesprini, D., Keller, B. M., De-Colle, C., Han, K., Braunstein, L. Z., Mahmood, F., Lorenzen, E. L., Philippens, M. E. P., Verkooijen, H. M., Lagendijk, J. J. W., Houweling, A. C., van den Bongard, H. J. G. D. & Kirby, A. M. (2020). Optimizing MR-Guided Radiotherapy for Breast Cancer Patients. *Frontiers in Oncology*, *10*, 1107. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01107>
- Guidolin, K., Yaremko, B., Lynn, K., Gaede, S., Kornecki, A., Muscedere, G., BenNachum, I., Shmuilovich, O., Mouawad, M., Yu, E., Sexton, T., Gelman, N., Moiseenko, V., Brackstone, M. & Lock, M. (2019). Stereotactic image-guided neoadjuvant ablative single-dose radiation, then lumpectomy, for early breast cancer: the SIGNAL prospective single-arm trial of single-dose radiation therapy. *Current Oncology*, *26*(3), e334–e340. <https://doi.org/10.3747/co.26.4479>
- Günthner-Biller, M. (2013a). Erkrankungen der Mamma. In T. Weyerstahl & M. Stauber (Hg.), *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe*. (4. Aufl., S. 331–375). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Günthner-Biller, M. (2013b). Tabelle C-1.22: Stadieneinteilung beim Mammakarzinom. In T. Weyerstahl & M. Stauber (Hg.), *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe*. (4. Aufl., S. 360). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Günthner-Biller, M. (2013c). Tabelle C-1.26: Chemotherapieschemata / übliche Dosierungen. In T. Weyerstahl & M. Stauber (Hg.), *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe*. (4. Aufl., S. 369). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

- Gustavsson, A., Bendahl, P. O., Cwikiel, M., Eskilsson, J., Thapper, K. L. & Pahlm, O. (1999a). No serious late cardiac effects after adjuvant radiotherapy following mastectomy in premenopausal women with early breast cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 43(4), 745–754. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(98\)00454-4](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(98)00454-4)
- Gustavsson, A., Bendahl, P. O., Cwikiel, M., Eskilsson, J., Thapper, K. L. & Pahlm, O. (1999b). No serious late cardiac effects after adjuvant radiotherapy following mastectomy in premenopausal women with early breast cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 43(4), 745–754. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(98\)00454-4](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(98)00454-4)
- Gyenes, G., Fornander, T., Carlens, P., Glas, U. & Rutqvist, L. E. (1996). Myocardial damage in breast cancer patients treated with adjuvant radiotherapy: a prospective study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 36(4), 899–905. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(96\)00125-3](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(96)00125-3)
- Hartmann, L. C., Sellers, T. A., Schaid, D. J., Frank, T. S., Soderberg, C. L., Sitta, D. L., Frost, M. H., Grant, C. S., Donohue, J. H., Woods, J. E., McDonnell, S. K., Vockley, C. W., Deffenbaugh, A., Couch, F. J. & Jenkins, R. B. (2001). Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute*, 93(21), 1633–1637. <https://doi.org/10.1093/jnci/93.21.1633>
- Hauer-Jensen, M., Wang, J., Boerma, M., Fu, Q. & Denham, J. W. (2007). Radiation damage to the gastrointestinal tract: mechanisms, diagnosis, and management. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 1(1), 23–29. <https://doi.org/10.1097/SPC.0b013e3281108014>
- Haviland, J. S., Owen, J. R., Dewar, J. A., Agrawal, R. K., Barrett, J., Barrett-Lee, P. J., Dobbs, H. J., Hopwood, P., Lawton, P. A., Magee, B. J., Mills, J., Simmons, S., Sydenham, M. A., Venables, K., Bliss, J. M. & Yarnold, J. R. (2013). 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*, 14(11), 1086–1094. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70386-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70386-3)
- Hayden, A. J., Rains, M. & Tiver, K. (2012). Deep inspiration breath hold technique reduces heart dose from radiotherapy for left-sided breast cancer. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*, 56(4), 464–472. <https://doi.org/10.1111/j.1754-9485.2012.02405.x>
- Hentschel, B., Oehler, W., Strauss, D., Ulrich, A. & Malich, A. (2011). Definition of the CTV prostate in CT and MRI by using CT-MRI image fusion in IMRT planning for prostate cancer. *Strahlentherapie und Onkologie*, 187(3), 183–190. <https://doi.org/10.1007/s00066-010-2179-1>
- Hof, H., Freund, U. & Harms, W. (2013). Mammakarzinom. In M. Wannemacher, J. Debus & F. Wenz (Hg.), *Strahlentherapie* (2. Aufl., S. 517–556). Heidelberg: Springer Verlag.
- Højris, I., Overgaard, M., Christensen, J. J. & Overgaard, J. (1999). Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high-risk breast-cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomised trials. Radiotherapy Committee of the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *The Lancet*, 354(9188), 1425–1430. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(99\)02245-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(99)02245-x)
- Hooning, M. J., Botma, A., Aleman, B. M. P., Baaijens, M. H. A., Bartelink, H., Klijn, J. G. M., Taylor, C. W. & van Leeuwen, F. E. (2007). Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 99(5), 365–375. <https://doi.org/10.1093/jnci/djk064>
- Huber, A. M., Schoenberg, S. O., Hayes, C., Spannagl, B., Engelmann, M. G., Franz, W. M. & Reiser, M. F. (2005). Phase-sensitive inversion-recovery MR imaging in the detection of myocardial infarction. *Radiology*, 237(3), 854–860. <https://doi.org/10.1148/radiol.2373041483>
- Hutter, R. V. (1980). The influence of pathologic factors on breast cancer management. *Cancer*, 46(4), 961–976. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19800815\)46:4](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19800815)46:4)

- Ibrahim, T., Nekolla, S. G., Schreiber, K., Odaka, K., Volz, S., Mehilli, J., Güthlin, M., Delius, W. & Schwaiger, M. (2002). Assessment of coronary flow reserve: comparison between contrast-enhanced magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *Journal of the American College of Cardiology*, 39(5), 864–870. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01829-0](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01829-0)
- Ichikawa, Y., Sakuma, H., Kitagawa, K., Ishida, N., Takeda, K., Uemura, S., Motoyasu, M., Nakano, T. & Nozaki, A. (2003). Evaluation of left ventricular volumes and ejection fraction using fast steady-state cine MR imaging: comparison with left ventricular angiography. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 5(2), 333–342. <https://doi.org/10.1081/jcmr-120019422>
- Jakesz, R., Gebhard, B., Gnant, M. & Taucher, S. (1999). Indikationen und Kontraindikationen für die brusterhaltende chirurgische Therapie. *Der Chirurg*, 70(4), 394–399. <https://doi.org/10.1007/s001040050662>
- Johnston, D. L., Hodge, D. O., Hopfenspirger, M. R. & Gibbons, R. J. (1998). Clinical determinants of hemodynamic and symptomatic responses in 2,000 patients during adenosine scintigraphy. *Mayo Clinic proceedings*, 73(4), 314–320. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(11\)63696-3](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(11)63696-3)
- Jolicoeur, M., Racine, M.-L., Trop, I., Hathout, L., Nguyen, D., Derashodian, T. & David, S. (2011). Localization of the surgical bed using supine magnetic resonance and computed tomography scan fusion for planification of breast interstitial brachytherapy. *Radiotherapy and Oncology*, 100(3), 480–484. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.08.024>
- Jong, M. M. de, Nolte, I. M., te Meerman, G. J., van der Graaf, W. T. A., Oosterwijk, J. C., Kleibeuker, J. H., Schaapveld, M. & Vries, E. G. E. de (2002). Genes other than BRCA1 and BRCA2 involved in breast cancer susceptibility. *Journal of Medical Genetics*, 39(4), 225–242. <https://doi.org/10.1136/jmg.39.4.225>
- Jørgensen, K. J., Zahl, P.-H. & Gøtzsche, P. C. (2010). Breast cancer mortality in organised mammography screening in Denmark: comparative study. *British Medical Journal. Clinical Research Edition.*, 340, S. 797. <https://doi.org/10.1136/bmj.c1241>
- Karamitsos, T. D., Hudsmith, L. E., Selvanayagam, J. B., Neubauer, S. & Francis, J. M. (2007). Operator induced variability in left ventricular measurements with cardiovascular magnetic resonance is improved after training. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 9(5), 777–783. <https://doi.org/10.1080/10976640701545073>
- Karamitsos, T. D., Ntusi, N. A. B., Francis, J. M., Holloway, C. J., Myerson, S. G. & Neubauer, S. (2010). Feasibility and safety of high-dose adenosine perfusion cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 12, 66. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-12-66>
- Katalinic, A. & Rawal, R. (2008). Decline in breast cancer incidence after decrease in utilisation of hormone replacement therapy. *Breast Cancer Research and Treatment*, 107(3), 427–430. <https://doi.org/10.1007/s10549-007-9566-z>
- Kellman, P., Arai, A. E., McVeigh, E. R. & Aletras, A. H. (2002). Phase-sensitive inversion recovery for detecting myocardial infarction using gadolinium-delayed hyperenhancement. *Magnetic Resonance in Medicine*, 47(2), 372–383. <https://doi.org/10.1002/mrm.10051>
- Killander, F., Wieslander, E., Karlsson, P., Holmberg, E., Lundstedt, D., Holmberg, L., Werner, L., Koul, S., Haghanegi, M., Kjellen, E., Nilsson, P. & Malmström, P. (2020). No Increased Cardiac Mortality or Morbidity of Radiation Therapy in Breast Cancer Patients After Breast-Conserving Surgery: 20-Year Follow-up of the Randomized SweBCGRT Trial. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 107(4), 701–709. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.04.003>
- Kim, R. J., Wu, E., Rafael, A., Chen, E. L., Parker, M. A., Simonetti, O., Klocke, F. J., Bonow, R. O. & Judd, R. M. (2000). The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify

- reversible myocardial dysfunction. *The New England Journal of Medicine*, 343(20), 1445–1453. <https://doi.org/10.1056/NEJM200011163432003>
- King, M.-C., Marks, J. H. & Mandell, J. B. (2003). Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science*, 302(5645), 643–646. <https://doi.org/10.1126/science.1088759>
- Kirschbaum, S. W., Baks, T., Gronenschild, E. H., Aben, J.-P., Weustink, A. C., Wielopolski, P. A., Krestin, G. P., Feyter, P. J. de & van Geuns, R.-J. M. (2008). Addition of the long-axis information to short-axis contours reduces interstudy variability of left-ventricular analysis in cardiac magnetic resonance studies. *Investigative Radiology*, 43(1), 1–6. <https://doi.org/10.1097/RLI.0b013e318154b1dc>
- Klein, C., Nekolla, S. G., Bengel, F. M., Momose, M., Sammer, A., Haas, F., Schnackenburg, B., Delius, W., Mudra, H., Wolfram, D. & Schwaiger, M. (2002). Assessment of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging: comparison with positron emission tomography. *Circulation*, 105(2), 162–167. <https://doi.org/10.1161/hc0202.102123>
- Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie. Klinikum Rechts der Isar, TUM. (2021a) [3D-konformaler Bestrahlungsplan einer linken Brust in drei verschiedenen Ebenen (axial, koronar, sagittal)]. <https://www.radonc.med.tum.de/3DRT>. Zuletzt geprüft am [04.04.2021].
- Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie. Klinikum Rechts der Isar, TUM. (2021b) [3D-konformaler Bestrahlungsplan einer linken Brust mit Dosisverteilung]. <https://www.radonc.med.tum.de/3DRT>. Zuletzt geprüft am [04.04.2021].
- Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie. Klinikum Rechts der Isar, TUM. (2021c) [Konturierung des Zielvolumens und der Risikoorgane]. <https://www.radonc.med.tum.de/3DRT>. Zuletzt geprüft am [04.04.2021].
- Krempien, R. C., Daeuber, S., Hensley, F. W., Wannenmacher, M. & Harms, W. (2003). Image fusion of CT and MRI data enables improved target volume definition in 3D-brachytherapy treatment planning. *Brachytherapy*, 2(3), 164–171. [https://doi.org/10.1016/S1538-4721\(03\)00133-8](https://doi.org/10.1016/S1538-4721(03)00133-8)
- Kunze, K. P., Nekolla, S. G., Rischpler, C., Zhang, S. H., Hayes, C., Langwieser, N., Ibrahim, T., Laugwitz, K.-L. & Schwaiger, M. (2018). Myocardial perfusion quantification using simultaneously acquired 13 NH<sub>3</sub>-ammonia PET and dynamic contrast-enhanced MRI in patients at rest and stress. *Magnetic Resonance in Medicine*, 80(6), 2641–2654. <https://doi.org/10.1002/mrm.27213>
- Lancellotti, P., Nkomo, V. T., Badano, L. P., Bergler-Klein, J., Bergler, J., Bogaert, J., Davin, L., Cosyns, B., Coucke, P., Dulgheru, R., Edvardsen, T., Gaemperli, O., Galderisi, M., Griffin, B., Heidenreich, P. A., Nieman, K., Plana, J. C., Port, S. C., Scherrer-Crosbie, M., . . . Yang, P. C. (2013). Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 26(9), 1013–1032. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.07.005>
- Lee, H. Y., Chang, J. S., Lee, I. J., Park, K., Kim, Y. B., Suh, C. O., Kim, J. W. & Keum, K. C. (2013). The deep inspiration breath hold technique using Abches reduces cardiac dose in patients undergoing left-sided breast irradiation. *Radiation Oncology Journal*, 31(4), 239–246. <https://doi.org/10.3857/roj.2013.31.4.239>
- Lind, P. A., Pagnanelli, R., Marks, L. B., Borges-Neto, S., Hu, C., Zhou, S. M., Light, K. & Hardenbergh, P. H. (2003). Myocardial perfusion changes in patients irradiated for left-sided breast cancer and correlation with coronary artery distribution. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 55(4), 914–920. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(02\)04156-1](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(02)04156-1)
- Lind, P. A. R. M., Marks, L. B., Hardenbergh, P. H., Clough, R., Fan, M., Hollis, D., Hernando, M. L., Lucas, D., Pieprgrass, A. & Prosnitz, L. R. (2002). Technical factors associated with radiation

- pneumonitis after local +/- regional radiation therapy for breast cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 52(1), 137–143. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(01\)01715-1](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(01)01715-1)
- Liu, L. K., Ouyang, W., Zhao, X., Su, S. F., Yang, Y., Ding, W. J., Luo, D. X., He, Z. X. & Lu, B. (2017). Pathogenesis and Prevention of Radiation-induced Myocardial Fibrosis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 18(3), 583–587. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.3.583>
- Lloyd-Jones, D. M., Leip, E. P., Larson, M. G., D'Agostino, R. B., Beiser, A., Wilson, P. W. F., Wolf, P. A. & Levy, D. (2006). Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation*, 113(6), 791–798. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.548206>
- Lumachi, F., Basso, S. M. M., Bonamini, M., Marino, F., Marzano, B., Milan, E., Waclaw, B. U. & Chiara, G. B. (2009). Incidence of arm lymphoedema following sentinel node biopsy, axillary sampling and axillary dissection in patients with breast cancer. *In Vivo*, 23(6), 1017–1020.
- Maceira, A. M., Prasad, S. K., Khan, M. & Pennell, D. J. (2006). Normalized left ventricular systolic and diastolic function by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 8(3), 417–426. <https://doi.org/10.1080/10976640600572889>
- Marcus, J. T., DeWaal, L. K., Götte, M. J., van der Geest, R. J., Heethaar, R. M. & van Rossum, A. C. (1999). MRI-derived left ventricular function parameters and mass in healthy young adults: relation with gender and body size. *International Journal of Cardiac Imaging*, 15(5), 411–419. <https://doi.org/10.1023/a:1006268405585>
- Marks, L. B., Yu, X., Prosnitz, R. G., Zhou, S.-M., Hardenbergh, P. H., Blazing, M., Hollis, D., Lind, P., Tisch, A., Wong, T. Z. & Borges-Neto, S. (2005). The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 63(1), 214–223. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.01.029>
- McPherson, K., Steel, C. M. & Dixon, J. M. (2000). ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *British Medical Journal. Clinical Research Edition.*, 321(7261), 624–628. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7261.624>
- Metz, S., Ganter, C., Lorenzen, S., van Marwick, S., Herrmann, K., Lordick, F., Nekolla, S. G., Rummeny, E. J., Wester, H.-J., Brix, G., Schwaiger, M. & Beer, A. J. (2010). Phenotyping of tumor biology in patients by multimodality multiparametric imaging: relationship of microcirculation, alphavbeta3 expression, and glucose metabolism. *Journal of Nuclear Medicine*, 51(11), 1691–1698. <https://doi.org/10.2967/jnumed.110.077719>
- Morton, G., Chiribiri, A., Ishida, M., Hussain, S. T., Schuster, A., Indermuehle, A., Perera, D., Knuuti, J., Baker, S., Hedström, E., Schleyer, P., O'Doherty, M., Barrington, S. & Nagel, E. (2012). Quantification of absolute myocardial perfusion in patients with coronary artery disease: comparison between cardiovascular magnetic resonance and positron emission tomography. *Journal of the American College of Cardiology*, 60(16), 1546–1555. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.05.052>
- Nachbar, M., Mönnich, D., Boeke, S., Gani, C., Weidner, N., Heinrich, V., Lo Russo, M., Livi, L., Winter, J., Tsitsekidis, S., Dohm, O., Thorwarth, D., Zips, D. & De-Colle, C. (2020). Partial breast irradiation with the 1.5 T MR-Linac: First patient treatment and analysis of electron return and stream effects. *Radiotherapy and Oncology*, 145, 30–35. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.11.025>
- Nachbar, M., Mönnich, D., Kalwa, P., Zips, D., Thorwarth, D. & Gani, C. (2019). Vergleich der Behandlungspläne von einem Hochfeld-MRT-Linac und einem konventionellen Linac beim Ösophaguskarzinom [Comparison of treatment plans for a high-field MRI-linac and a conventional linac for esophageal cancer]. *Strahlentherapie und Onkologie*, 195(4), 327–334. <https://doi.org/10.1007/s00066-018-1386-z>

- Nagel, E., Klein, C., Paetsch, I., Hettwer, S., Schnackenburg, B., Wegscheider, K. & Fleck, E. (2003). Magnetic resonance perfusion measurements for the noninvasive detection of coronary artery disease. *Circulation*, *108*(4), 432–437. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000080915.35024.A9>
- Narayan, H. K., Finkelman, B., French, B., Plappert, T., Hyman, D., Smith, A. M., Margulies, K. B. & Ky, B. (2017). Detailed Echocardiographic Phenotyping in Breast Cancer Patients: Associations With Ejection Fraction Decline, Recovery, and Heart Failure Symptoms Over 3 Years of Follow-Up. *Circulation*, *135*(15), 1397–1412. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023463>
- Nassenstein, K., Waltering, K.-U., Ley, S., Schreiber, W. G., Hunold, P. & Herborn, C. U. (2007a). Abbildung 6.23: Simulierte Perfusionsmessungen: zeitlicher Verlauf der Kontrastmittelanflutung. In M. Thelen, R. Erbel, K.-F. Kreitner & J. Barkhausen (Hg.), *Bildgebende Kardiagnostik*. (1. Aufl., S. 115). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Nassenstein, K., Waltering, K.-U., Ley, S., Schreiber, W. G., Hunold, P. & Herborn, C. U. (2007b). Magnetresonanztomographie. In M. Thelen, R. Erbel, K.-F. Kreitner & J. Barkhausen (Hg.), *Bildgebende Kardiagnostik*. (1. Aufl., S. 91–139). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Natale, L., Meduri, A., Caltavuturo, C., Palladino, F. & Marano, P. (2001). MRI assessment of ventricular function. *Rays*, *26*(1), 35–44.
- Nixon, A. J., Manola, J., Gelman, R., Bornstein, B., Abner, A., Hetelekidis, S., Recht, A. & Harris, J. R. (1998). No long-term increase in cardiac-related mortality after breast-conserving surgery and radiation therapy using modern techniques. *Journal of Clinical Oncology*, *16*(4), 1374–1379. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.4.1374>
- Paszat, L. F., Mackillop, W. J., Groome, P. A., Boyd, C., Schulze, K. & Holowaty, E. (1998). Mortality from myocardial infarction after adjuvant radiotherapy for breast cancer in the surveillance, epidemiology, and end-results cancer registries. *Journal of Clinical Oncology*, *16*(8), 2625–2631. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.8.2625>
- Patt, D. A., Goodwin, J. S., Kuo, Y.-F., Freeman, J. L., Zhang, D. D., Buchholz, T. A., Hortobagyi, G. N. & Giordano, S. H. (2005). Cardiac morbidity of adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, *23*(30), 7475–7482. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.13.755>
- Pennell, D. J. (2004). Cardiovascular magnetic resonance and the role of adenosine pharmacologic stress. *The American Journal of Cardiology*, *94*(2A), 26–31. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.04.015>
- Piccart-Gebhart, M. J., Procter, M., Leyland-Jones, B., Goldhirsch, A., Untch, M., Smith, I., Gianni, L., Baselga, J., Bell, R., Jackisch, C., Cameron, D., Dowsett, M., Barrios, C. H., Steger, G., Huang, C.-S., Andersson, M., Inbar, M., Lichinitser, M., Láng, I., . . . Gelber, R. D. (2005). Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, *353*(16), 1659–1672. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052306>
- Piroth, M. D., Baumann, R., Budach, W., Dunst, J., Feyer, P., Fietkau, R., Haase, W., Harms, W., Hehr, T., Krug, D., Röser, A., Sedlmayer, F., Souchon, R., Wenz, F. & Sauer, R. (2019). Kardiale Toxizität durch Strahlentherapie bei Brustkrebs : Aktuelle Ergebnisse, Bewertung und Prävention. *Strahlentherapie und Onkologie*, *195*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1007/s00066-018-1378-z>
- Pluder, F., Barjaktarovic, Z., Azimzadeh, O., Mörtl, S., Krämer, A., Steininger, S., Sarioglu, H., Leszczynski, D., Nylund, R., Hakanen, A., Sriharshan, A., Atkinson, M. J. & Tapio, S. (2011). Low-dose irradiation causes rapid alterations to the proteome of the human endothelial cell line EA.hy926. *Radiation and Environmental Biophysics*, *50*(1), 155–166. <https://doi.org/10.1007/s00411-010-0342-9>
- Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Falk, V., González-Juanatey, J. R., Harjola, V.-P., Jankowska, E. A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P.,

- Parissis, J. T., Pieske, B., Riley, J. P., Rosano, G. M. C., Ruilope, L. M., Ruschitzka, F., . . . van der Meer, P. (2016). 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Revista Espanola de Cardiologia (English Edition)*, *69*(12), 1167. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2016.11.005>
- Prosnitz, R. G., Hubbs, J. L., Evans, E. S., Zhou, S.-M., Yu, X., Blazing, M. A., Hollis, D. R., Tisch, A., Wong, T. Z., Borges-Neto, S., Hardenbergh, P. H. & Marks, L. B. (2007). Prospective assessment of radiotherapy-associated cardiac toxicity in breast cancer patients: analysis of data 3 to 6 years after treatment. *Cancer*, *110*(8), 1840–1850. <https://doi.org/10.1002/cncr.22965>
- Raaymakers, B. W., Jürgenliemk-Schulz, I. M., Bol, G. H., Glitzner, M., Kotte, A. N. T. J., van Asselen, B., Boer, J. C. J. de, Bluemink, J. J., Hackett, S. L., Moerland, M. A., Woodings, S. J., Wolthaus, J. W. H., van Zijp, H. M., Philippens, M. E. P., Tijssen, R., Kok, J. G. M., Groot-van Breugel, E. N. de, Kiekebosch, I., Meijers, L. T. C., . . . Lagendijk, J. J. W. (2017). First patients treated with a 1.5 T MRI-Linac: clinical proof of concept of a high-precision, high-field MRI guided radiotherapy treatment. *Physics in Medicine and Biology*, *62*(23), L41-L50. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aa9517>
- Rack, B., Andergassen, U., Neugebauer, J., Salmen, J., Hepp, P., Sommer, H., Lichtenegger, W., Friese, K., Beckmann, M. W., Hauner, D., Hauner, H. & Janni, W. (2010). The German SUCCESS C Study - The First European Lifestyle Study on Breast Cancer. *Breast Care*, *5*(6), S. 395-400. <https://doi.org/10.1159/000322677>
- Ragaz, J., Olivotto, I. A., Spinelli, J. J., Phillips, N., Jackson, S. M., Wilson, K. S., Knowling, M. A., Coppin, C. M. L., Weir, L., Gelmon, K., Le, N., Durand, R., Coldman, A. J. & Manji, M. (2005). Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute*, *97*(2), 116–126. <https://doi.org/10.1093/jnci/djh297>
- Reiner, A., Kolb, R., Reiner, G., Jakesz, R., Schemper, M. & Spona, J. (1987). Prognostic significance of steroid hormone receptors and histopathological characterization of human breast cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, *113*(3), 285–290. <https://doi.org/10.1007/bf00396387>
- Rischpler, C., Dirschinger, R. J., Nekolla, S. G., Kossmann, H., Nicolosi, S., Hanus, F., van Marwick, S., Kunze, K. P., Meinicke, A., Götze, K., Kastrati, A., Langwieser, N., Ibrahim, T., Nahrendorf, M., Schwaiger, M. & Laugwitz, K.-L. (2016). Prospective Evaluation of 18F-Fluorodeoxyglucose Uptake in Postischemic Myocardium by Simultaneous Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging as a Prognostic Marker of Functional Outcome. *Circulation. Cardiovascular Imaging*, *9*(4). <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.115.004316>
- RKI - Zentrum für Krebsregisterdaten. (2019). *Brustkrebs (Mammakarzinom)*. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html). Zuletzt geprüft am [17.01.2021].
- Rodemann, H. P. & Bamberg, M. (1995). Cellular basis of radiation-induced fibrosis. *Radiotherapy and Oncology*, *35*(2), 83–90. [https://doi.org/10.1016/0167-8140\(95\)01540-w](https://doi.org/10.1016/0167-8140(95)01540-w)
- Romestaing, P., Lehingue, Y., Carrie, C., Coquard, R., Montbarbon, X., Ardiet, J. M., Mamelle, N. & Gérard, J. P. (1997). Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *Journal of Clinical Oncology*, *15*(3), 963–968. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.3.963>
- Rubin, E., Camara, J., Grayzel, D. M. & Zak, F. G. (1963). Radiation-induced cardiac fibrosis. *The American Journal of Medicine*, *34*, 71–75. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(63\)90039-1](https://doi.org/10.1016/0002-9343(63)90039-1)
- Rutqvist, L. E., Lax, I., Fornander, T. & Johansson, H. (1992). Cardiovascular mortality in a randomized trial of adjuvant radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer.

- International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 22(5), 887–896. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(92\)90784-f](https://doi.org/10.1016/0360-3016(92)90784-f)
- Saiki, H., Petersen, I. A., Scott, C. G., Bailey, K. R., Dunlay, S. M., Finley, R. R., Ruddy, K. J., Yan, E. & Redfield, M. M. (2017). Risk of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in Older Women After Contemporary Radiotherapy for Breast Cancer. *Circulation*, 135(15), 1388–1396. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025434>
- Sannazzari, G. L., Ragona, R., Ruo Redda, M. G., Giglioli, F. R., Isolato, G. & Guarneri, A. (2002). CT-MRI image fusion for delineation of volumes in three-dimensional conformal radiation therapy in the treatment of localized prostate cancer. *The British Journal of Radiology*, 75(895), 603–607. <https://doi.org/10.1259/bjr.75.895.750603>
- Sardaro, A., Petruzzelli, M. F., D'Errico, M. P., Grimaldi, L., Pili, G. & Portaluri, M. (2012). Radiation-induced cardiac damage in early left breast cancer patients: risk factors, biological mechanisms, radiobiology, and dosimetric constraints. *Radiotherapy and Oncology*, 103(2), 133–142. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.02.008>
- Schünke, M., Schulte, E. & Schumacher, U. (2011) [*Lymphknotenetagen („Levels“) der Axilla*] [Prometheus LernAtlas - Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem]. <https://eref.thieme.de/cockpits/clAna0001/0/coAna00072/4-9324>. Zuletzt geprüft am [31.01.2021].
- Seddon, B., Cook, A., Gothard, L., Salmon, E., Latus, K., Underwood, S. R. & Yarnold, J. (2002). Detection of defects in myocardial perfusion imaging in patients with early breast cancer treated with radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, 64(1), 53–63. [https://doi.org/10.1016/s0167-8140\(02\)00133-0](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(02)00133-0)
- Shapiro, C. L. & Recht, A. (2001). Side effects of adjuvant treatment of breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 344(26), 1997–2008. <https://doi.org/10.1056/NEJM200106283442607>
- Siemens Healthineers AG. *syngoMMWP* (Version VE40A) [Computer software]. Erlangen.
- Simonetti, O. P., Kim, R. J., Fieno, D. S., Hillenbrand, H. B., Wu, E., Bundy, J. M., Finn, J. P. & Judd, R. M. (2001). An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology*, 218(1), 215–223. <https://doi.org/10.1148/radiology.218.1.r01ja50215>
- Smith, I., Procter, M., Gelber, R. D., Guillaume, S., Feyereislova, A., Dowsett, M., Goldhirsch, A., Untch, M., Mariani, G., Baselga, J., Kaufmann, M., Cameron, D., Bell, R., Bergh, J., Coleman, R., Wardley, A., Harbeck, N., Lopez, R. I., Mallmann, P., . . . Piccart-Gebhart, M. J. (2007). 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *The Lancet*, 369(9555), 29–36. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60028-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60028-2)
- Spyratos, F., Hacene, K., Tubiana-Hulin, M., Pallud, C. & Brunet, M. (1989). Prognostic value of estrogen and progesterone receptors in primary infiltrating ductal breast cancer. A sequential multivariate analysis of 1262 patients. *European Journal of Cancer & Clinical Oncology*, 25(8), 1233–1240. [https://doi.org/10.1016/0277-5379\(89\)90420-3](https://doi.org/10.1016/0277-5379(89)90420-3)
- Stewart, F. A., Hoving, S. & Russell, N. S. (2010). Vascular damage as an underlying mechanism of cardiac and cerebral toxicity in irradiated cancer patients. *Radiation Research*, 174(6), 865–869. <https://doi.org/10.1667/RR1862.1>
- Stewart, J. R. & Fajardo, L. F. (1971). Radiation-induced heart disease. Clinical and experimental aspects. *Radiologic Clinics of North America*, 9(3), 511–531.
- Stewart, J. R. & Fajardo, L. F. (1984). Radiation-induced heart disease: an update. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 27(3), 173–194. [https://doi.org/10.1016/0033-0620\(84\)90003-3](https://doi.org/10.1016/0033-0620(84)90003-3)
- Swain, S. M., Whaley, F. S. & Ewer, M. S. (2003). Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*, 97(11), 2869–2879. <https://doi.org/10.1002/cncr.11407>

- Swanson, T., Grills, I. S., Ye, H., Entwistle, A., Teahan, M., Letts, N., Di Yan, Duquette, J. & Vicini, F. A. (2013). Six-year experience routinely using 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. *American Journal of Clinical Oncology*, 36(1), 24–30. <https://doi.org/10.1097/COC.0b013e31823fe481>
- Tanaka, H., Hayashi, S., Ohtakara, K., Hoshi, H. & Iida, T. (2011). Usefulness of CT-MRI fusion in radiotherapy planning for localized prostate cancer. *Journal of Radiation Research*, 52(6), 782–788. <https://doi.org/10.1269/jrr.11053>
- Thompson, D. & Easton, D. F. (2002). Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute*, 94(18), 1358–1365. <https://doi.org/10.1093/jnci/94.18.1358>
- Tio, R. A., Dabeshlim, A., Siebelink, H.-M. J., Sutter, J. de, Hillege, H. L., Zeebregts, C. J., Dierckx, R. A. J. O., van Veldhuisen, D. J., Zijlstra, F. & Slart, R. H. J. A. (2009). Comparison between the prognostic value of left ventricular function and myocardial perfusion reserve in patients with ischemic heart disease. *Journal of Nuclear Medicine*, 50(2), 214–219. <https://doi.org/10.2967/jnumed.108.054395>
- Tofilon, P. J. & Fike, J. R. (2000). The radioresponse of the central nervous system: a dynamic process. *Radiation Research*, 153(4), 357–370. [https://doi.org/10.1667/0033-7587\(2000\)153\[0357:trotcn\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1667/0033-7587(2000)153[0357:trotcn]2.0.co;2)
- Tward, J. D., Wendland, M. M., Shrieve, D. C., Szabo, A. & Gaffney, D. K. (2006). The risk of secondary malignancies over 30 years after the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*, 107(1), 108–115. <https://doi.org/10.1002/cncr.21971>
- Vaidya, J. S., Joseph, D. J., Tobias, J. S., Bulsara, M., Wenz, F., Saunders, C., Alvarado, M., Flyger, H. L., Massarut, S., Eiermann, W., Keshtgar, M., Dewar, J., Kraus-Tiefenbacher, U., Sütterlin, M., Esserman, L., Holtveg, H. M. R., Roncadin, M., Pigorsch, S., Metaxas, M., . . . Baum, M. (2010). Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *The Lancet*, 376(9735), 91–102. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60837-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60837-9)
- Vallis, K. A., Pintilie, M., Chong, N., Holowaty, E., Douglas, P. S., Kirkbride, P. & Wielgosz, A. (2002a). Assessment of coronary heart disease morbidity and mortality after radiation therapy for early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 20(4), 1036–1042. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.4.1036>
- Vallis, K. A., Pintilie, M., Chong, N., Holowaty, E., Douglas, P. S., Kirkbride, P. & Wielgosz, A. (2002b). Assessment of coronary heart disease morbidity and mortality after radiation therapy for early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 20(4), 1036–1042. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.4.1036>
- Vasmel, J. E., Charaghvandi, R. K., Houweling, A. C., Philippens, M. E. P., van Asselen, B., Vreuls, C. P. H., van Diest, P. J., van Leeuwen, A. M. G., van Gorp, J., Witkamp, A. J., Koelemij, R., Doeksen, A., Sier, M. F., van Dalen, T., van der Wall, E., van Dam, I., Veldhuis, W. B., Kirby, A. M., Verkooijen, H. M. & van den Bongard, H. J. G. D. (2020). Tumor Response After Neoadjuvant Magnetic Resonance Guided Single Ablative Dose Partial Breast Irradiation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 106(4), 821–829. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.11.406>
- Veronesi, U., Galimberti, V., Zurrada, S., Pigatto, F., Veronesi, P., Robertson, C., Paganelli, G., Sciascia, V. & Viale, G. (2001). Sentinel lymph node biopsy as an indicator for axillary dissection in early breast cancer. *European Journal of Cancer*, 37(4), 454–458. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(00\)00410-x](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(00)00410-x)
- Wang, L., Yan, C., Zhao, S. & Fang, W. (2012). Comparison of (99m)Tc-MIBI SPECT/18F-FDG PET imaging and cardiac magnetic resonance imaging in patients with idiopathic dilated

- cardiomyopathy: assessment of cardiac function and myocardial injury. *Clinical Nuclear Medicine*, 37(12), 1163–1169. <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e3182708794>
- Wang, W., Purdie, T. G., Rahman, M., Marshall, A., Liu, F.-F. & Fyles, A. (2012). Rapid automated treatment planning process to select breast cancer patients for active breathing control to achieve cardiac dose reduction. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 82(1), 386–393. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.09.026>
- Whelan, T. J., Pignol, J.-P., Levine, M. N., Julian, J. A., MacKenzie, R., Parpia, S., Shelley, W., Grimard, L., Bowen, J., Lukka, H., Perera, F., Fyles, A., Schneider, K., Gulavita, S. & Freeman, C. (2010). Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 362(6), 513–520. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906260>
- WHO - Global Cancer Observatory. (2020). *Breast*. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>. Zuletzt geprüft am [17.01.2021].
- Yeboa, D. N. & Evans, S. B. (2016). Contemporary Breast Radiotherapy and Cardiac Toxicity. *Seminars in Radiation Oncology*, 26(1), 71–78. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2015.09.003>
- Yoon, A. J., Do, H. P., Cen, S., Fong, M. W., Saremi, F., Barr, M. L. & Nayak, K. S. (2017). Assessment of segmental myocardial blood flow and myocardial perfusion reserve by adenosine-stress myocardial arterial spin labeling perfusion imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 46(2), 413–420. <https://doi.org/10.1002/jmri.25604>
- Zierler, K. L. (1965). Equations for measuring blood flow by external monitoring of radioisotopes. *Circulation Research*, 16, 309–321. <https://doi.org/10.1161/01.res.16.4.309>

## 9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Luminalstadien Mammakarzinom.....	11
Tabelle 2: TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms .....	12
Tabelle 3: Chemotherapieschemata Mammakarzinom .....	16
Tabelle 4: Quadrantenverteilung des Patientenkollektivs .....	27
Tabelle 5: TNM-Klassifikation des Patientenkollektivs.....	28
Tabelle 6: Angewandte Operationstechniken des Patientenkollektivs .....	28
Tabelle 7: Angewandte Chemotherapieschemata des Patientenkollektivs.....	29
Tabelle 8: Verteilung Hormonpräparate des Patientenkollektivs .....	29
Tabelle 9: Kardiovaskuläre Risikofaktoren und relevante Vorerkrankungen des Patientenkollektivs .	29
Tabelle 10: Gegenüberstellung Patientenkollektiv <2 vs. ≥2 kardiovaskuläre Risikofaktoren .....	30
Tabelle 11: Übersicht Bestrahlungsschemata Patientenkollektiv .....	31
Tabelle 12: Einschlusskriterien der ReMPFi-Studie.....	31
Tabelle 13: Ausschlusskriterien der ReMPFi-Studie.....	32
Tabelle 14: Mittelwert LVEF aus drei Auswertungsdurchgängen .....	41
Tabelle 15: Ergebnisse MRT-Perfusionsmessung.....	42
Tabelle 16: Optische Auswertung Wandbewegungsstörungen, Fibrosierungen und Narben.....	43
Tabelle 17: Dosis Anima-Auswertung linker Ventrikel gesamt .....	44
Tabelle 18: Dosis Anima-Auswertung linke Ventrikelwand .....	45
Tabelle 19: Dosis Anima-Auswertung Ort höchster Dosis.....	46
Tabelle 20: Vergleich Regionale Mittlere Dosis (RMD) in verschiedenen Schnittebenen und ROIs .....	46
Tabelle 21: Korrelation Dosis der ROIs mit LVEF .....	51
Tabelle 22: Korrelation Dosis der ROIs mit MPR .....	51
Tabelle 23: Korrelation CVRF, Alter und kardiotoxische Therapie des Patientenkollektivs mit LVEF...	52
Tabelle 24: Gegenüberstellung LVEF-Werte der ReMPFi-Studie mit der Literatur.....	58
Tabelle 25: Vergleich MPR-Werte des Studienkollektivs mit der Literatur.....	59

## 10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einteilung Level axilläre Lymphknoten .....	14
Abbildung 2: Schematische Darstellung der verschiedenen Bestrahlungstechniken .....	17
Abbildung 3: Links: Schematische Darstellung der Zielvolumina einer Bestrahlung; Rechts: Beispielhafte Darstellung eines Bestrahlungsplans mit Zielvolumina.....	18
Abbildung 4: Beispielhafte Darstellung eines 3D-Bestrahlungsplans mit Zielvolumina in verschiedenen Schnittebenen .....	20
Abbildung 5: Beispielhafte Darstellung eines Bestrahlungsplans mit Konturierung der Risikoorgane.	20
Abbildung 6: Standardschnittebenen MRT orientiert an den Körperachsen: Sagittal (links), koronar (Mitte) und axial (rechts).....	22
Abbildung 7: Zweikammerblick (links), kurze Achse (Mitte), Vierkammerblick (rechts) .....	22
Abbildung 8: 17-Segment-Modell zur Wandbewegungsanalyse des linken Ventrikels.....	23
Abbildung 9: Simulierte Perfusionsmessungen: zeitlicher Verlauf der Kontrastmittelanflutung.....	24
Abbildung 10: Beispielhafte CINE-Sequenz im Zweikammerblick.....	33
Abbildung 11: Reine CT-Aufnahme (links); CT-Aufnahme mit MRT-Aufnahme (4CH) als Floating (Mitte); CT- und MRT-Aufnahme übereinander (rechts) .....	35
Abbildung 12: Matrix in axialer (links), koronarer (Mitte) und sagittaler (rechts) Ebene.....	35
Abbildung 13: Ansicht 2CH: MRT-Aufnahme und Dosis-Overlay (links oben); mit ROIs (rechts oben); Statistikausgabe auf Basis der ROIs (unten).....	36
Abbildung 14: Ansicht 4CH: MRT-Aufnahme und Dosis-Overlay (links oben), mit ROIs (rechts oben), Statistikausgabe auf Basis der ROIs (unten).....	37
Abbildung 15: Vergleich LVEF-Werte von 3 Auswertungsdurchgängen (Intraobserver-Variabilität)...	38
Abbildung 16: Vergleich MH Auswertung Durchgang 1 und 2.....	39
Abbildung 17: Vergleich MH Auswertung Durchgang 1 und 3.....	39
Abbildung 18: Vergleich MH Auswertung Durchgang 2 und 3.....	40
Abbildung 19: Vergleich LVEF Befund und LVEF MH.....	40
Abbildung 20: Darstellung der myokardialen Flusskurve anhand des 6-Segment-Modells unter Ruhebedingungen. ....	41
Abbildung 21: Darstellung der myokardialen Flusskurve anhand des 6-Segment-Modells unter Belastungsbedingungen. ....	42
Abbildung 22: Fraglich pathologische LGE-Sequenzen zweier Probandinnen .....	43
Abbildung 23: Vergleich Dosisauswertung Anima vs. A.C. ....	47
Abbildung 24: Vergleich Konturierung einer CT- (oben) bzw. MRT- (unten) Aufnahme anhand einer Beispielpatientin.....	48
Abbildung 25: Korrelation Regionale Mittlere Dosis und LVEF: Linker Ventrikel gesamt.....	49
Abbildung 26: Korrelation Regionale Mittlere Dosis und LVEF: Linke Ventrikelwand .....	50
Abbildung 27: Korrelation Regionale Mittlere Dosis und LVEF: Ort höchster Dosis .....	50
Abbildung 28: LGE-Sequenz 4CH (li) und SHAX (re): Patientin Nummer 11 mit zurückliegendem Myokardinfarkt (Narbe rot gekennzeichnet) .....	60
Abbildung 29: LGE-Sequenz 4CH (li) und SHAX (re): Patientin Nummer 12 mit Gating-Problemen.....	60
Abbildung 30: LGE-Sequenz 4CH (li) und SHAX (re): Patientin Nummer 14 mit Hypokinese des Septums bei LSB .....	61
Abbildung 31: LGE-Sequenz 4CH (li) und SHAX (re): Patientin Nummer 15 mit fraglicher KM- Anreicherung im Septum (rot gekennzeichnet) .....	61
Abbildung 32: Vergleich Konturierung auf Basis einer CT- (li) bzw. MRT-Aufnahme (re) anhand einer Beispielpatientin.....	65
Abbildung 33: Beispieldarstellung CT-/MRT-Fusion in 2CH (links) und 4CH (rechts).....	73

## 11. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater PD Dr. S. Nekolla für die verlässliche Betreuung, das wertvolle Feedback und die tatkräftige Unterstützung, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Ein großes Dankeschön geht auch an meine Mentorin PD Dr. M.-N. Duma für die Überlassung des Dissertationsthemas, für die Geduld und das entgegengebrachte Vertrauen.

Für ihre Unterstützung bei der Organisation und Durchführung der Untersuchungen möchte ich mich auch besonders bei Frau S. Schachoff bedanken. Den beteiligten Studienärzten Dr. T. Vitadello, Prof. Dr. Rischpler und Prof. Dr. Ibrahim gilt mein großer Dank für die gute Zusammenarbeit. Frau S. van Marwick und Dr. K. Kunze danke ich für die Unterstützung bei der Datenauswertung.

Ohne die umfassende Unterstützung meiner Familie, insbesondere meiner Eltern, wären mein Studium und diese Dissertation nicht möglich gewesen. Vielen Dank, dass ihr mir das ermöglicht habt und immer für mich da seid!

## 12. Anhang

- CRF (Case Report Form)



**Beurteilung Regionaler, Myokardialer Perfusionstörungen und Fibrotischer Umwandlungsprozesse nach tangentialer Ganzbrustradiotherapie**

Patientenfragebogen  
ReMPFI

R	e	M	P	F	I										
---	---	---	---	---	---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Patienten-ID

**ausgefüllt**

**Fragebogen - Anamnese**

ja  nein

Wenn nein, warum nicht:

\_\_\_\_\_

**ausgefüllt**

**Fragebogen - Begleiterkrankungen**

ja  nein

Wenn nein, warum nicht:

\_\_\_\_\_

Beurteilung Regionaler, Myokardialer Perfusionstörungen und Fibrotischer Umwandlungsprozesse nach tangentialer Ganzbrustradiotherapie

Patientenfragebogen  
ReMPFI

R e M P F I | | | | | | | | | |  
Patienten-ID

Anamnestische Angaben

Größe / Gewicht: | | | | cm | | | | Kg BMI: \_\_\_\_\_ Alter: \_\_\_\_\_

Alkohol:  ja  nein Menge: \_\_\_\_\_

Nikotin:  ja  nein  ehemalig Wann: \_\_\_\_\_ py

BH Größe: | | | | cm / \_\_\_\_\_ (z.B. 75 A)

Präoperativ: Datum der Biopsie: | | | | | | | | | |

Datum der OP: | | | | | | | | | |

**c(i)TNM** \_\_\_\_\_

Lage des Tumors: links

Quadrant:

oben  unten

außen  innen

Mamille

**pTNM** \_\_\_\_\_

Grading: \_\_\_\_\_

Größe des Tumors: \_\_\_\_\_ cm

R-Status: \_\_\_\_\_ (mm)

nur Sentinel-Lymphknotenentfernung:  ja  nein

Anzahl der befallenen LK: \_\_\_\_\_

Anzahl der entfernten LK: \_\_\_\_\_

Axilladissektion:  ja  nein

Anzahl der befallenen LK: \_\_\_\_\_

Anzahl der entfernten LK: \_\_\_\_\_

Liegt ein begleitendes DCIS vor?  ja  nein

**Luminal-Stadium:**

A ER/PR pos. Her2Neu neg.  B ER/PR pos. Her2Neu pos.  C Tripel neg.

**Hormonrezeptor:**

ER: \_\_\_\_\_/12 HER2neu: \_\_\_\_\_

PR: \_\_\_\_\_/12 (FISH) \_\_\_\_\_

**Hormontherapie vor RT:**  ja  nein

Präparat: \_\_\_\_\_

Dauer von \_\_\_\_\_ bis \_\_\_\_\_

**1. Chemotherapie vor RT:**  ja  nein

Präparat: \_\_\_\_\_

Dauer von \_\_\_\_\_ bis \_\_\_\_\_

Zyklusanzahl: \_\_\_\_\_

**2. Andere zielgerichtete Therapie vor RT:**  ja  nein

Präparat: \_\_\_\_\_

Dauer von \_\_\_\_\_ bis \_\_\_\_\_

Zyklusanzahl: \_\_\_\_\_

**Besonderheiten:**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Datum

Name Prüfer (Druckbuchstaben)

Unterschrift Prüfer

| | | | | 2 | 0 | 1 | | |

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Beurteilung Regionaler, Myokardialer Perfusionstörungen und Fibrotischer Umwandlungsprozesse nach tangentialer Ganzbrustradiotherapie

Patientenfragebogen  
ReMPFI

R | e | M | P | F | I | | | | | | | | | | | | | |  
Patienten-ID

**Begleiterkrankungen**

Wenn ja, seit wann?

Wenn ja, welche Therapie?

Hypertonie

ja  nein

\_\_\_\_\_

Koronare Herzerkrankung

ja  nein

\_\_\_\_\_

pAVK

ja  nein

\_\_\_\_\_

Herzinsuffizienz

ja  nein

\_\_\_\_\_

Diabetes mellitus

ja  nein

\_\_\_\_\_

Aktive Raucherin

ja  nein

\_\_\_\_\_

Chronische Lungenerkrankung

ja  nein

\_\_\_\_\_

COPD

ja  nein

\_\_\_\_\_

BMI > 30

ja  nein

\_\_\_\_\_

Herztoxizitätsrelevante systemische  
Therapie in der Anamnese

ja  nein

Wenn ja, welche?

\_\_\_\_\_

Andere Tumorerkrankungen

ja  nein

Wenn ja, welche?

\_\_\_\_\_

Zeitpunkt der Erstdiagnose: \_\_\_\_\_

Stadium: \_\_\_\_\_

Therapie? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Andere Erkrankungen

ja  nein

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Derzeitige Medikation:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Datum

Name Prüfer (Druckbuchstaben)

Unterschrift Prüfer

| | | | | 2 | 0 | 1 | | |

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_