

Zielvolumendefinition der Lymphabflusswege beim
Mammakarzinom
– eine Analyse des physiologischen Lymphabflusses

Lucia Ernst

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

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Stefan Thorban

Prüfer*innen der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Marciana-Nona Duma
2. Priv.-Doz. Dr. Kai Borm

Die Dissertation wurde am 09.08.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 21.03.2023 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	5
I. Theoretischer Hintergrund	6
1. Anatomie der Mamma und der Lymphknotenregionen	6
2. Bildgebung	8
2.1 Computertomographie.....	9
2.2 PET-CT	10
3. Therapie der Lymphabflusswege beim Mammakarzinom	12
3.1. Operative Therapie der Lymphknoten beim Mammakarzinom	12
3.2 Systemische Therapie.....	14
3.3 Adjuvante Strahlentherapie der Mamma und der Lymphabflusswege	14
3.3.1 Indikation zur adjuvanten Strahlentherapie der Thoraxwand und Brust	14
3.3.2 Indikation zur adjuvanten Strahlentherapie der Lymphabflusswege	15
3.3.3 Bedeutsamkeit der Strahlentherapie	17
4. Zielvolumendefinition und Konturierung	18
4.1 Zielvolumina	18
4.2 Richtlinien für die Konturierung der Zielvolumina	18
4.2.1 RTOG Konturierungsrichtlinien	19
4.2.2 ESTRO Konturierungsrichtlinien	20
4.2.3 Konturierungsrichtlinien nach der Danish Breast Cancer Cooperative Group	21
4.3 Anforderungen an die Strahlentherapie generell und Probleme der Konturierung	23
5. Lymphabflusswege: Bestrahlungsplanung und angewandte Techniken.....	23
6. Die Lokalisation kranker und gesunder Lymphknoten: Implikationen für die Strahlentherapiebehandlung	24
II. Fragestellung.....	27
III. Material und Methoden.....	28

1. Patientenkollektiv	28
2. PET/CT-Aufnahmen	29
3. Konturierung und Fensterung.....	29
4. Bildregistrierung	30
4.1 Registrierung auf die Dummy-Patientin und Erstellung der Atlanten des Patientenkollektivs	30
4.2 Erstellung der Atlanten des Vergleichskollektivs	32
5. Auswertung.....	34
IV. Ergebnisse und Analysen.....	35
1. „3D-Atlas der gesunden Lymphknoten“ : Verteilung der Lymphknoten.....	35
2. Vergleich der Verteilung der Lymphknoten mit den Vorgaben der ESTRO und der RTOG	37
3. „3D-Lymphknotenatlanten“ des Vergleichskollektivs	39
3.1 Verteilung der Lymphknoten des Vergleichskollektivs.....	39
3.2 Vergleich gesunder und kranker Lymphknoten	42
3.2.1 Overlapping: Analyse der kranker Lymphknoten	42
3.2.2 Overlapping: Analyse der gesunden Lymphknoten.....	44
3.2.3 Vergleich der Overlappinganalysen der kranker und gesunden Lymphknoten	46
V. Diskussion.....	49
1. Die Lokalisation gesunder Lymphknoten: Anatomie und Pathologie, Implikation für die Strahlentherapiebehandlung.....	49
2. Die Lokalisation gesunder Lymphknoten: Implikation für die Strahlentherapiebehandlung im Hinblick auf das Lymphödem.....	53
3. Die Lokalisation kranker und gesunder Lymphknoten: Implikation für die Strahlentherapiebehandlung	57
4. Limitationen	60
5. Weiterführende Forschungsfragen	61
VI. Schlussfolgerungen.....	62
VII. Zusammenfassung	64

Abbildungsverzeichnis	67
Tabellenverzeichnis	68
Literaturverzeichnis	69
Danksagung.....	76

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
abs.	absolut
ALND	Axilläre Lymphknoten Dissektion
A.	Arteria
BMI	Body Mass Index
CT	Computertomographie
CTV	Klinische Zielvolumina/clinical target volume(s)
DIBH	deep-inspiration breath-hold
DVF	Deformationsvektorfeld
ESTRO	European Society for Radiotherapy and Oncology
FDG-PET/CT	Fluorodeoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie
GTV	gross tumor volume
HE	Hounsfield Einheit
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
IMRT	intensitätsmodulierte Strahlentherapie
Ln	Lymphknoten
MRT	Magnetresonanztomographie
M.	Musculus
OL	Overlapping
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PTV	planning target volume
rel.	relativ
ROI	region of interest
RTOG	Radiation Therapy and Oncology Group
SLN	Sentinel Lymphknoten
V.	Vena
VMAT	volumetrisch modulierte Rotationstherapie

I. Theoretischer Hintergrund

Die häufigste diagnostizierte Krebsentität bei Frauen ist das Mammakarzinom: 14% der Todesfälle und 23% der Krebsfälle sind darauf zurückzuführen (Jemal, Bray et al. 2011). Das Mammakarzinom metastasiert vor allem über die Lymphabflusswege (Rahman and Mohammed 2015), wodurch eine genaue Kenntnis der Physiologie des Lymphsystems eine wichtige Rolle für die Diagnostik, Therapie und Prognose spielt. Infolgedessen haben sich zahlreiche Studien in der Vergangenheit mit dem Lymphsystem beschäftigt (Suami, Pan et al. 2009).

Ziel dieser Arbeit war es, die Verteilung gesunder Lymphknoten (Ln) in einem dreidimensionalen Atlas darzustellen und diese in Bezug mit den anatomischen und pathologischen Informationen zu setzen. Unter dem Aspekt der Entstehung eines Lymphödems sollte untersucht werden wie viel des gesunden Lymphsystems durch die Felder in der Strahlentherapie bestrahlt wird. Weiterführend wurde ein Vergleich der Verteilung der gesunden Lymphknoten mit den kranken Lymphknoten des gleichen Patientenkollektivs erstellt. Diese Erkenntnisse sollen zu einer Verbesserung in der Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms beitragen.

1. Anatomie der Mamma und der Lymphknotenregionen

Die weibliche Brust ist vor dem Musculus (M.) pectoralis major und auch vor dem M.serratus anterior lokalisiert. Sie besteht zu einem großen Anteil aus Stroma. Der Rest ist Drüsengewebe. Zentral der Brust befindet sich die Papilla mammaria mit dem umliegenden Warzenvorhof. Die Fascia pectoralis erhält durch Bindegewebe eine Verbindung zu der Mamma. Der Großteil der Lymphe fließt in die axillären Lymphknoten gefolgt von parasternalen und kutanen Bahnen. (Drenckhahn and Waschke 2014)

Der Kreislauf der Lymphe beginnt mit den Lymphkapillaren und Sammelgefäßen von wo aus die Lymphflüssigkeit über Lymphknoten, Stämme und über die Hautpducti in das venöse System im Bereich der Vereinigung der Vena (V.) subclavia und der linken V.jugularis abfließt (Rahman and Mohammed 2015). In die axillären Lymphknoten fließt mit 75% der Hauptteil der Lymphe der Brust, wohingegen der Rest in die Region der Mammaria interna mündet (Turner-Warwick 1959). Das Gebiet um die Mammaria

interna erstreckt sich von dem Oberrand der ersten Rippe bis zur sechsten Rippe und beinhaltet vier bis fünf Lymphdrüsen auf jeder Seite, deren Anzahl mit dem Alter abnimmt (Stibbe 1918). Die axillären Lymphknoten werden durch den M.pectoralis minor in drei Areale unterteilt: Level I beinhaltet diejenigen lateral und unterhalb von diesem, Level II ist rückseitig des Muskels und Level III darüber und medial (Berg 1955). Innerhalb dieser Level gibt es einzelne Lymphknotengruppen. In Level I unterhalb des M.pectoralis minor befinden sich die zentrale, laterale, posteriore und anteriore Gruppe, in Level II und III die apikalen und zentralen Lymphknoten (Lengele, Nyssen-Behets et al. 2007).

Eine ähnliche Möglichkeit der Einteilung ist Folgende: der M.pectoralis minor gliedert wiederum die axilläre Region in drei Level: lateral davon (Level I), davor und dahinter (Level II) und medial (Level III). In den drei Regionen befinden sich unterschiedliche Lymphknotengruppen: die Lymphknoten paramammarii (I), axillares laterales (I)/pectorales (I)/supscapulares (I)/centrales (II)/apicales (III) und interpectoriales (II). Der Metastasierungsweg des Brustkrebses erfolgt unter anderem über die Lymphe. (Drenckhahn and Waschke 2014)

Die Einteilung der einzelnen Lymphknotenlevel mit Hilfe bildgebender Methoden anhand des M.pectoralis minor verdeutlicht nachfolgende Abbildung (Abb.) 1 auf Seite 7, die in Grün die Konturierungsrichtlinien der European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) darstellt. Diese wurden bereits in einer vorangegangenen Studie der Arbeitsgruppe Klinische Forschung Mamma Karzinom der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie am Klinikum rechts der Isar auf unser Dummy-CT-Bild konturiert (Borm, Voppichler et al. 2019).

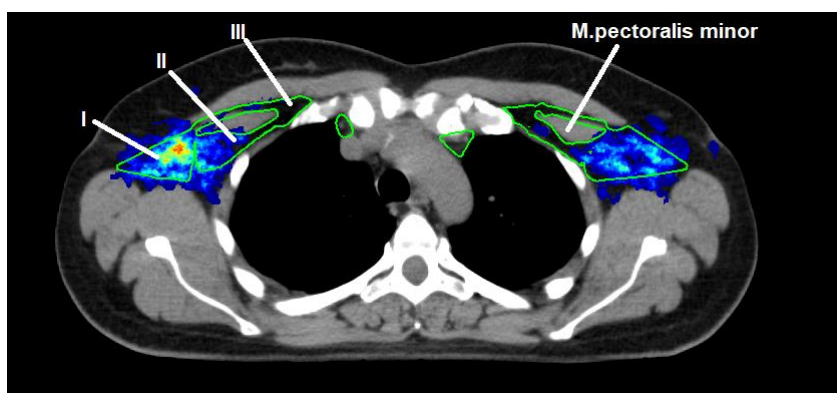


Abbildung 1: Ln-Level I-III bezüglich Konturierungsrichtlinien der ESTRO (grün umrandet) exemplarisch markiert.

Quelle der Abbildung und aller folgenden Abbildungen siehe Seite 67 Abbildungsverzeichnis

Wie eingangs bereits beschrieben ist die häufigste diagnostizierte Krebsentität bei Frauen das Mammakarzinom (Jemal, Bray et al. 2011).

Entsteht nach Anamnese und körperlicher Untersuchung der Verdacht auf ein Mammakarzinom, schließt sich die weitere Diagnostik mittels verschiedener apparativer Methoden an.

Zwar ist man aufgrund nicht ausreichender Sensitivität und Spezifität der Bildgebung (Heusner, Kuemmel et al. 2009) trotzdem nach wie vor auf die chirurgischen Untersuchungen und Erkenntnisse zur weiteren Diagnostik und Therapieplanung angewiesen, dennoch ist sie ein sehr wichtiges Instrument, da die meisten Patienten eine Bildgebung vor der Behandlung erhalten.

2. Bildgebung

Die Mammographie ist eine wichtige Bildgebungstechnik zur Darstellung der Mamma und einem Teil des Lymphabflusssystem. Die Haut und das fibroglanduläre Gewebe stellen sich weiß dar, wohingegen das umgebende Fettgewebe grau imponiert. Das Lymphabflusssystem geht vom interlobulären Gewebe und den Wänden der Mammagänge aus, folgt den Venen und fließt vorwiegend in axilläre Lymphknoten und in die Region der Mammaria interna. Gesunde Lymphknoten sind weißlich, besitzen oft ein fettreiches Hilum, einen dünnen Kortex ($< 3\text{mm}$) und sind hypervaskularisiert. (Jesinger 2014)

Neben der Mammographie gibt es als diagnostisches Werkzeug die Sonographie, die Magnetresonanztomographie (MRT) mit Kontrastmittelgabe, die Galaktographie sowie die Pneumozystographie und interventionell die Möglichkeit der Biopsie zur letztendlichen Diagnosesicherung (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2019, August; 2021, Juni). Erfolgt nach Diagnose eines Mammakarzinoms ein Staging, werden hierfür unter anderem die Computertomographie (CT), die Skelettszintigraphie, das PET/PET-CT und das MRT eingesetzt (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2019, August; 2021, Juni). Zur Darstellung von Lymphknoten nutzt man den Ultraschall und Bildgebungstechniken wie das CT oder die MRT aber auch andere Technologien wie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder das mit Nanopartikeln verbesserte MRT (Torabi, Aquino et al. 2004).

Für die Bildgebung der Lymphknoten wurden in unserer Arbeit das CT sowie das PET-CT genutzt, weshalb auf diese beiden Formen in den folgenden Abschnitten genauer eingegangen wird.

2.1 Computertomographie

Die Computertomographie ist eine Schnittbildtechnik bei der mit Hilfe von Röntgenstrahlen dreidimensionale Bilder erzeugt werden. Bestandteile eines CT-Geräts sind ein Computer, ein Bedienpult, ein Lagerungstisch für den Patienten und eine Abtasteinheit (u.a. mit Röntgenröhre, Blendensystem). Heutzutage werden Geräte der 3. und 4. Generation im klinischen Alltag genutzt. Die Röntgenröhre rotiert bei der Untersuchung um den Patienten und sendet einen Röntgenstrahl aus, der so breit ist wie die Zieldicke der Körperschicht. Es wird der gesamte Querschnitt des Patienten erfasst. Während in der 3. Generation noch die Röhre und ihr gegenüberliegende Detektoren zusammen um den Patienten kreisen, kreist in der 4. Generation bereits nur noch die Röntgenröhre während die Detektoren fest im Kreis angeordnet sind. Beim Spiral-CT (4. Generation) rotiert die Röhre kontinuierlich spiralförmig um den Patienten bei gleichmäßigem Vorschub des Tisches, was eine dreidimensionale Rekonstruktion ermöglicht. Ein Mehrzeilen-CT (3. Generation) hat mehrere Detektorzeilen nebeneinander, die bei Bedarf auch zusammengeschaltet werden können. Die Schichtdicke wird von der Detektorbreite vorgegeben. (Hünerbein 2017)

Die Detektoren beider Generationen messen die Unterschiede in der Intensität der Röntgenstrahlen, die Schwächung, nach Durchstrahlung des Patienten. Diese elektrischen Signale werden digitalisiert und für die Bildrekonstruktion verwendet. Hierfür gibt es zwei Möglichkeiten. Bei der gefilterten Rückprojektion wird die Schwächung in jeder Winkelstellung gemessen, sogenannte Projektion, und durch eine entsprechende Software am Computer logarithmiert. Die Zurückprojektion der Daten erfolgt nach einer Hoch- und Tiefpassfilterung. Die zweite Möglichkeit besteht in der iterativen Rekonstruktion. Unter Nutzung der gefilterten Rückprojektion bekommt man zuerst ein Rohbild aus den Daten der Winkelstellungen. Die gemessenen Daten werden mit den Daten des Rohbildes solange verglichen und korrigiert bis die berechneten Bilddaten den gemessenen Daten gleich sind. Der Vorteil des zweiten Verfahrens liegt in einer Reduktion der Dosis ohne Verlust der Bildqualität. Das Schichtbild entsteht letztendlich durch Übereinanderlegen der Schwächungswerte der ganzen Projektionen, wobei die

Einheit Pixel für das zweidimensionale Bildelement steht und die Einheit Voxel für das dreidimensionale Bildelement. Ein Voxel lässt sich aus der Multiplikation von Schichtdicke und Pixel errechnen. Die Hounsfield-Einheit (HE) wird im CT benutzt um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen Gewebearten zu ermöglichen. Als relativer Schwächungskoeffizient ist sie eine Größe für die Dichte und lässt sich aus dem linearen Schwächungskoeffizienten μ errechnen mit der Bezugsgröße Wasser mit 0 HE. Die Hounsfield Skala stellt die unterschiedlichen Schwächungskoeffizienten der verschiedenen Gewebe mit Hilfe einer zweiten Bezugsgröße Luft (-1000 HE) dar. Gewebe, die der Bezugsgröße in der Dichte gleich sind, nennt man isodens, die mit einer kleineren Dichte hypodens und die einer größeren Dichte hyperdens. Da unser menschliches Auge nur 20 verschiedene Graustufen erfassen kann und Dichtewerte im CT grau sind, nutzt man die Fenstertechnik, um bestimmte Organe bzw. Gewebe besser darstellen zu können. Hierbei gibt es beispielsweise das Knochenfenster, das Weichteilfenster und das Lungenfenster, um einen Teil der Möglichkeiten zu nennen. (Hünerbein 2017)

2.2 PET-CT

Neben den herkömmlichen Methoden wird zunehmend die ^{18}F -Fluorodeoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie hinsichtlich ihrer Eignung als Staginginstrument bei Brustkrebs untersucht, mit dessen Informationen die Behandlungsplanung des Karzinoms beeinflusst werden kann (Groves, Shastry et al. 2012).

Die PET ist eine Funktionsdiagnostik, um Stoffwechselfvorgänge und Organfunktionen darzustellen. Adäquate Messsysteme messen die Strahlung, die von Radionukliden ausgesandt wird. Die Radionuklide sind an chemische Trägersubstanzen gebunden und sind β^+ -Strahler bei der PET bzw. γ -Strahler bei der herkömmlichen Diagnostik. Das Szintigramm stellt anschließend die Aktivitätsverteilung als Bild dar. Die PET bedient sich einer tomografischen Szintigrafie. In dem Szintillationskristall der Gamma-Kamera entstehen durch die γ -Strahlung Lichtblitze, die als elektrisches Signal detektiert werden. Dem Detektor ist ein Kollimator vorgeschaltet, der schräg einfallende Photonen absorbiert und somit nur senkrecht einfallende Photonen auf den Detektor treffen. In der PET wird oft ^{18}F -Fluordesoxyglukose für die onkologische Diagnostik als β^+ -Strahler

verwendet, um den Glukosemetabolismus darzustellen. ^{18}F zerfällt in Positronen. Dieses Prinzip macht sich die PET zu Nutze. Bei einem β^+ -Zerfall entstehen zwei Positronen. Diese reagieren mit zwei Elektronen und geben zwei Photonen ab, die sich in entgegengesetzte Richtung auf 180° Ebene mit Lichtgeschwindigkeit voneinander fortbewegen. Der Tomograf hat einen Detektorring, der, sobald das Photon ihn erreicht, dies registriert. Gegenüberliegende Detektoren sind mittels Konvergenzschtaltung gekoppelt und können somit gleichzeitig die zwei Photonen registrieren, was Rückschluss auf den Ursprungsort des β^+ -Strahlers zulässt. Durch Wiederholung dieser Vorgänge entstehen eine Vielzahl von Daten, die eine dreidimensionale Darstellung in koronare, sagittale und transversale Ebenen ermöglicht. Mittlerweile wird oft ein Hybrid-Gerät aus CT und PET genutzt, das PET-CT, welches die Vorteile beider vereint. Das CT liefert die anatomische Information, wohingegen das PET die Funktion darstellt. Eine pathologische Funktion, die von der PET detektiert wird, z.B. beim Mammakarzinom, kann nun eindeutig durch das CT mit einem bestimmten anatomischen Ort korreliert werden. (Haug, Bartenstein et al. 2017)

Diese Kombination der beiden Bildgebungstechniken ist von Vorteil. Mit einer Sensitivität von 58% und einer Spezifität von 92% ist die Fluorodeoxglucose-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (FDG-PET/CT) einem alleinigen CT mit einer 46% Sensitivität und einer 89% Spezifität hinsichtlich der Erfassung axillärer Metastasen bei Brustkrebs überlegen und kann als eine Art Vortest genutzt werden, um zwischen einer Sentinel Lymphknoten (SLN)-Biopsie und einer Axillären Lymphknoten Dissektion (ALND) zu entscheiden (Heusner, Kuemmel et al. 2009). Eine vorangegangene Studie untermauert dies: bei der Beurteilung des Lymphknotenstatus hat ein PET/CT eine Sensitivität von 92% und eine Spezifität von 93% wohingegen das PET alleine nur 85% und 88% erreicht und das CT 64% und 83% (Antoch, Saoudi et al. 2004). Dennoch ist im Hinblick auf die Sensitivität das PET/CT derzeit noch der SLN-Biopsie als Stagingmethode unterlegen (Ergul, Kadioglu et al. 2015). Daher ist bisher das PET/CT keine Standardstagingmethode für Brustkrebs (Caresia Aroztegui, Garcia Vicente et al. 2017).

3. Therapie der Lymphabflusswege beim Mammakarzinom

Das Therapieregime des Mammakarzinoms setzt sich neben der Möglichkeit der Strahlentherapie zudem aus der systemischen Therapie und der chirurgischen Behandlung zusammen.

3.1. Operative Therapie der Lymphknoten beim Mammakarzinom

Ein wichtiger Gesichtspunkt in der Auswahl des weiteren Therapievorgehens ist der Befall des SLN. Der SLN ist ein sogenannter „Wächterlymphknoten“ – der diejenigen Lymphknoten bezeichnet, die im Abflussgebiet der Lymphflüssigkeit eines bösartigen Tumors an erster Stelle liegen (Rahman and Mohammed 2015). Bei jedem invasivem Mammakarzinom wird der SLN entfernt und untersucht, sofern die Lymphknoten klinisch unauffällig sind, um den Befall der Axillären einschätzen zu können (Lyman, Temin et al. 2014, Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2019, August; 2021, Juni)).

Sind ein bis zwei SLN befallen, unter der Voraussetzung, dass die Patienten eine brusterhaltende Operation mit einer anschließenden Ganzbrustbestrahlung erhalten, oder ist der SLN nicht befallen, soll laut Leitlinie den Patienten keine ALND mehr angeboten werden (Lyman, Temin et al. 2014, Lyman, Somerfield et al. 2017, Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2019, August; 2021, Juni)). Ansonsten sowie auch bei Mastektomie wird eine ALND oder Strahlentherapie durchgeführt (Lyman, Temin et al. 2014, Lyman, Somerfield et al. 2017).

Der operativen Therapie kann eine systemische Therapie vorangehen. Ist dies der Fall und der SLN war klinisch unauffällig, ist die SLN Untersuchung nach der systemischen Therapie durchzuführen (Classe, Bordes et al. 2009, Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2019, August; 2021, Juni)).

Neben der SLN Entfernung gibt es als zweite operative Möglichkeit der Axilla die ALND. Diese findet Anwendung unter folgendem Punkten: Nach neoadjuvanter systemischer Therapie wird eine ALND durchgeführt, wenn sowohl vor als auch danach der Lymphknotenstatus positiv ist oder, wenn vorab zusätzlich die Lymphknotenbiopsie erfolgt und eine Positivität anzeigt und anschließend nach der systemischen Therapie klinisch ein negativer Befund zu erheben ist (Boughey, Suman et al. 2013, Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2019, August; 2021, Juni)).

Darüber hinaus unterscheidet sich die Intervention der ALND oft in der Anzahl entfernter Lymphknoten (Schaapveld, Otter et al. 2004). Bei 539 Patienten mit ALND waren von insgesamt 11082 Lymphknoten im Mittel 13,8 in Level I, 4,5 in Level II und 2,2 in Level III, wovon insgesamt 3259 mit Metastasen befallen waren (Veronesi, Rilke et al. 1987). Es besteht die Möglichkeit, diese Variation der chirurgischen Verfahren zu minimieren, wenn man eine präzisere Kenntnis der Verteilung gesunder und kranker Lymphknoten hat.

Da die Beurteilung des SLN eine sehr große Rolle im Staging sowie im Vorgehen der Therapie einnimmt, ist demnach eine genaue Kenntnis der Verteilung der SLN von Bedeutung, um eine darauf aufbauende optimale Therapieentscheidung treffen zu können. Dies war die Intention mehrerer Studien. In einer Studie von 385 Fällen mit SLN waren 69,4% negativ und nur 30,6% positiv (Weaver, Krag et al. 2000). Das bedeutet, dass nicht jeder SLN betroffen sein muss. Die SLN-Biopsie ist mit einer Sensitivität von 88% allerdings eine gute Methode zum Staging und, da die SLN vorwiegend in Level I und II lokalisiert sind, auch gut umsetzbar (Giuliano, Kirgan et al. 1994). Von 657 Patienten mit SLN-Biopsie waren 212 im axillären Areal lokalisiert aber auch in der Region der Mammaria interna konnten positive SLN verzeichnet werden (Estourgie, Nieweg et al. 2004). Entsprechend der Studie von Estourgie et al. konnten dort bei 19 von 148 Patienten positive SLN lokalisiert werden (Estourgie, Nieweg et al. 2004). Wird die Lokalisation der SLN anhand von Berg's Leveln definiert, so finden sich in einer Studie mit 227 Patienten 214 in Level I und 13 in Level II (Clough, Nasr et al. 2010). Eine andere Studie mit 309 Proben aus radikalen Mastektomien stellte die Lymphknotenverteilung nach einem distalen Level, oberhalb des M.pectoralis minor, einem proximalen Level, unterhalb des Unterrandes des Muskels, und einem mittleren Level, dazwischen, nach den Empfehlungen der Breast Cancer Task Force von 1973 dar (Smith, Gamez-Araujo et al. 1977). Die gesunden Lymphknoten waren vor allem im mittleren Level zu finden wohingegen die meisten Kranken im proximalen Level auffindbar waren (Smith, Gamez-Araujo et al. 1977).

Es verbleibt schwierig die gewonnenen Information der chirurgischen Ebene mit denen der Bildgebung in Einklang zu bringen.

3.2 Systemische Therapie

Neben der operativen Therapie gehört zu den Behandlungssäulen eines Mammakarzinoms auch die systemische Therapie, unter die die Chemotherapie, die Antihormontherapie sowie die Antikörpertherapie fallen, die sowohl neoadjuvant als auch adjuvant Anwendung finden (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2019, August; 2021, Juni). Sowohl der Durchmesser des Tumors als auch der Nodalstatus sind hilfreich eine geeignete systemische Therapie auszuwählen (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, Peto et al. 2012).

3.3 Adjuvante Strahlentherapie der Mamma und der Lymphabflusswege

Die dritte Therapiesäule in der Behandlung des Mammakarzinoms und der Lymphabflusswege ist die Strahlentherapie.

3.3.1 Indikation zur adjuvanten Strahlentherapie der Thoraxwand und Brust

Nach brusterhaltender Therapie

Die Strahlentherapie ist als adjuvante Therapie nach brusterhaltender Therapie fest verankert in der Therapie des Mammakarzinoms (Lyman, Temin et al. 2014, Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2019, August; 2021, Juni)). Zur Risikominimierung eines intramammären Rezidivs sollte eine Bestrahlung der Brust nach brusterhaltender Therapie durchgeführt werden (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, Darby et al. 2011, Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2019, August; 2021, Juni)).

Hierfür finden die Hypofraktionierung und die konventionelle Fraktionierung Anwendung (Whelan, Pignol et al. 2010, Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2019, August; 2021, Juni)).

Nach Mastektomie

Es ist sinnvoll bei Patienten mit positiven Lymphknoten und lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom eine Strahlentherapie der Brustwand durchzuführen. Dies verlängert einerseits die Lebenszeit andererseits wird dadurch auch das lokoregionäre Rezidivrisiko

minimiert. (Ebctcg, McGale et al. 2014, Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2019, August; 2021, Juni)).

3.3.2 Indikation zur adjuvanten Strahlentherapie der Lymphabflusswege

Sowohl das Gesamtüberleben als auch das Überleben ohne Krankheit lassen sich durch eine Bestrahlung der regionalen Lymphabflusswege verbessern (Poortmans, Collette et al. 2015, Whelan, Olivotto et al. 2015, Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2019, August; 2021, Juni)).

Supraclaviculäre und infraclaviculäre Lymphabflusswege

Ab drei befallenen axillären Lymphknoten sollte auch eine Strahlentherapie der supraclaviculären/infraclaviculären Region erfolgen, bei ein bis drei befallenen sollte dies bei Risikokonstellationen der Fall sein. (Poortmans, Collette et al. 2015, Whelan, Olivotto et al. 2015, Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2019, August; 2021, Juni))

Mammaria interna Lymphabflusswege

Sehr ähnliche Kriterien gelten für den Bereich der Mammaria interna, sodass im Regelfall die supraclaviculären/infraclaviculären und die Mammaria interna Regionen gemeinsam bestrahlt werden. Im Falle von befallenen Lymphknoten der Region der Mammaria interna wird diese Region darüber hinaus grundsätzlich bestrahlt. (Poortmans, Collette et al. 2015, Whelan, Olivotto et al. 2015, Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2019, August; 2021, Juni))

Axilläre Lymphabflusswege

Für die axillären Lymphknoten gelten differenzierte Vorgaben. Zunächst ist eine SLN-Biopsie der Standard bei invasivem Mammakarzinom. Nach dessen Befall richtet sich das weitere Bestrahlungsvorgehen. Ist der SLN nicht befallen, so wird lediglich als weiteres Vorgehen die Brust bestrahlt. Es kommt zu einer akzidentellen Mitbestrahlung mehr oder weniger großer Anteile der ipsilateralen axillären Lymphabflusswege, wenn die Gesamtblust bestrahlt wird. (Lyman, Temin et al. 2014, Giuliano, Ballman et al. 2017, Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2019, August; 2021, Juni))

Ob nach positivem SLN eine axilläre Bestrahlung erfolgt, richtet sich nach den Kriterien der ACOSOG Z0011 Studie. Diese fordern einen T1-T2 invasiven Brustkrebs ohne tastbaren Lymphknoten. Zudem dürfen nur ein bis zwei SLN befallen sein und davor keine neoadjuvante Chemotherapie oder Hormontherapie durchgeführt worden sein. Es muss nach brusterhaltender Therapie ein R0 Status erreicht werden und es darf keine extranodale Beteiligung vorliegen. Ist dies erfüllt, so ist keine weitere gezielte Behandlung der Axilla von Nöten und es wird adjuvant die Ganzbrust bestrahlt mit akzidentieller Mitbestrahlung der Axilla. (Giuliano, McCall et al. 2010, Giuliano, Hunt et al. 2011, Jagsi, Chadha et al. 2014, Lyman, Temin et al. 2014, Giuliano, Ballman et al. 2017, Lyman, Somerfield et al. 2017, Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2019, August; 2021, Juni)

Treffen die Kriterien der ACOSOG Z0011 Studie nicht zu oder hat man Patienten, deren Brust im Rahmen der Therapie abgenommen wurde, so erfolgt entweder die Bestrahlung der Axilla oder die ALND als weitere Therapie. Dabei orientiert man sich an der AMAROS Studie. Eine adjuvante Strahlentherapie bei Patienten mit klinisch negativem Nodalstatus und positiver SLN-Biopsie ist laut aktuellen Studien einer ALND in Bezug auf das Gesamtüberleben gleichwertig und mit weniger Lymphödemen assoziiert. Bestrahlt werden laut AMAROS Studie neben den axillären Level I bis III auch der mediale Anteil des supraclaviculären Levels. (Straver, Meijnen et al. 2010, Donker, van Tienhoven et al. 2014, Lyman, Temin et al. 2014, Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2019, August; 2021, Juni)

Die Bestrahlung der Lymphknoten wird gewöhnlich in konventioneller Fraktionierung durchgeführt (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2019, August; 2021, Juni).

Die Strahlentherapie nimmt, wie man an dem Beispiel Lymphödem (Donker, van Tienhoven et al. 2014) sieht, immer mehr eine tragende Rolle in der Behandlung ein. Hierfür wird es zunehmend wichtiger das Lymphabflusssystem der weiblichen Brust zu verstehen und nachvollziehen zu können. Ferner müssen zudem die unerwünschten Nebeneffekte bedingt durch die Strahlentherapie, wie beispielsweise das Lymphödem, genauer verstanden und minimiert werden.

Ablauf der Strahlentherapie

Ist im Rahmen der Therapieentscheidung der Beschluss und die Indikation zu einer Strahlentherapie gefallen, erfolgt zunächst ein Aufklärungsgespräch. Anschließend wird

ein Planungs-CT erstellt. Im Rahmen des Planungs-CT wird zudem genauestens die Lagerung und Position festgehalten, damit diese genauso zu späteren Zeitpunkten bei der Bestrahlung umgesetzt werden kann. Das CT ist notwendig, um hierauf Zielvolumina, die Bereiche, die später bestrahlt werden sollen wie beispielsweise das Level I des axillären Lymphabflusssystem, genauestens zu bestimmen (vgl. I. 4.1 S.18). Zudem wird auf diesem CT die Dosis, die verabreicht werden soll, sowie die zeitlichen Intervalle der Bestrahlung bestimmt. Möglich sind Einzeit-, fraktionierte oder protahierte Bestrahlungsformen. Ärzte und Medizinphysiker erstellen somit gemeinsam einen maßgeschneiderten Strahlenplan, in dem die Dosis mit jeweiligen Einzeldosen sowie die Fraktionsweise, Technik und Strahlenart festgehalten sind. Die letztendliche Bestrahlung erfolgt nach dem erstellten Plan. Vor Durchführung wird nochmals die Übereinstimmung der initial bestimmten Lagerung und Position überprüft, in der das Planungs-CT durchgeführt wurde sowie die Zielvolumina. Anschließend beginnt die Strahlentherapie. (Schulz-Ertner and Sterzing 2017)

3.3.3 Bedeutsamkeit der Strahlentherapie

Die Bedeutsamkeit der Bestrahlung der Lymphabflusswege konnten unter anderem die MA.20 und EORTC 22922/10925 Studie zeigen, in denen eine zusätzliche Bestrahlung der Mammaria interna Region und der medialen supraclaviculären Lymphknoten eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens, des fernmetastasenfreies Überlebens (Poortmans, Collette et al. 2015, Whelan, Olivotto et al. 2015) und des Gesamtüberlebens (Budach, Bolke et al. 2015) bei Patienten mit Brustkrebs erzielte. Da sowohl die MA.20 als auch die EORTC Studie schon vor über 15 bis 20 Jahren gestartet wurden, war es nicht möglich die technischen Fortschritte der jetzigen Strahlentherapie zu nutzen. Die Bestrahlung wird heutzutage auf CT-Bildern geplant und das bestrahlte Volumen dadurch genau erreicht. Die Bestrahlung der Lymphknotenregionen ist ein anspruchsvolles Anliegen an die Strahlentherapie (Whelan, Olivotto et al. 2015). Dies impliziert die Notwendigkeit von einheitlichen Richtlinien für die Konturierung von klinischen Zielvolumina (CTV) der Lymphknotenareale – die der ESTRO und der Radiation Therapy and Oncology Group (RTOG).

In der Behandlung des Mammakarzinoms ist die Z0011 Studie ein Meilenstein, da deutlich wird, dass das minimalinvasivere Verfahren der SLN-Dissektion oft der ALND vorgezogen werden soll, andererseits, da nun definitive Kriterien (vgl. I. 3.3 S. 14 ff.) die

Behandlung der Lymphabflusswege definieren (Giuliano, Ballman et al. 2017). Als kritischer Punkt in dieser Studie ist jedoch die Planung der Bestrahlungsfelder zu werten. Diese ist sehr vielfältig, auch, wenn viele Patienten eine Bestrahlung mit hohen Tangenten erhalten haben (Jagsi, Chadha et al. 2014).

4. Zielvolumendefinition und Konturierung

4.1 Zielvolumina

Zunächst werden durch die bildgebenden Verfahren die Zielvolumina im Rahmen der Bestrahlungsplanung auf diesen definiert und konturiert. Das Planungs-CT ist die Basis dafür. In der Strahlentherapie sind drei wichtige Zielvolumina relevant: das gross tumor volume (GTV), das clinical target volume (CTV) und das planning target volume (PTV). Diese gehen auf den Report 50 der International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) von 1993 und den ICRU Report 62 von 1999 zurück. Das GTV setzt sich zusammen aus dem Tumorgewebe und den Metastasen, die mit diagnostischen Mitteln gesichert wurden. Dies ist alles was palpiert werden kann, sichtbar ist oder mit Hilfe der Bildgebung dargestellt werden kann. Das GTV wird vom CTV erfasst. Das CTV erfasst zudem die Bereiche der subklinischen Ausbreitung des Tumors und auch Tumorzellen, die in der Bildgebung nicht ersichtlich sind. Dem CTV kommt eine bedeutende Rolle zu, da dieses, um eine Heilung zu erzielen, optimal behandelt werden muss. Um Ungenauigkeiten sowohl in der Bestrahlungsplanung als auch in der Behandlung zuvorzukommen, beinhaltet das PTV zusätzlich zum CTV einen Sicherheitsrand. Dies stellt sicher, dass die geplante Dosis auch wirklich im CTV ankommt. (Chavaudra and Bridier 2001, Burnet, Thomas et al. 2004, Schulz-Ertner and Sterzing 2017)

4.2 Richtlinien für die Konturierung der Zielvolumina

Für das Konturieren der Zielvolumina existieren Empfehlungen, welche eine einheitlichere Definition ermöglichen und die interpersonelle Variabilität reduzieren (Kirova, Castro Pena et al. 2010).

Dijkema et al. postuliert die Notwendigkeit einer einheitlichen Einzeichnung der CTV von Lymphknotenregionen der Mamma für die Einzeichnung auf CTs zur Bestrahlungsplanung bei abduziertem Arm in Behandlungsposition. Um die

anatomischen Grenzen dieser Regionen zu definieren, wurden chirurgische und anatomische Informationen gesammelt und zudem die Veränderung der Lymphknotenregionen bei abduzierten und adduzierten Arm inklusive der Relation zu den Gefäßen an menschlichen Kadavern untersucht. Dijkema et al. definiert dadurch bei abduziertem Arm in Behandlungsposition anatomische Begrenzungen der axillären Lymphknoten, der interpectoralen, der supra- und infraclaviculären und der Mammaria interna Lymphknoten. Diese sind Voraussetzung für die Einzeichnung der CTV der Lymphknotenregionen im CT. (Dijkema, Hofman et al. 2004)

Die heutzutage geltenden Richtlinien der RTOG und der ESTRO orientieren sich nach der Anatomie in der CT-Bildgebung und definieren die Grenzen der einzelnen Lymphknotenlevel anhand umgebender Strukturen wie Muskeln, Pleura oder auch Knochen (Dijkema, Hofman et al. 2004, RTOG 2009, Offersen, Boersma et al. 2015). Während sich die RTOG bei den Begrenzungen überwiegend an knöchernen Strukturen orientiert, spielen in der ESTRO Empfehlung Gefäßstrukturen eine größere Rolle (RTOG 2009, Offersen, Boersma et al. 2015).

4.2.1 RTOG Konturierungsrichtlinien

(RTOG 2009)

2009 veröffentlichte die RTOG den „Breast Cancer Atlas for Radiation Therapy Planning“ als Richtlinie für die Konturierung von CTV. Für die axillären Level I-III und das supraclaviculäre Level sind in laterale, mediale, kraniale, kaudale, anteriore und posteriore Richtung anatomische Grenzen vorgegeben. Für die Mammaria interna Region liegen diese lediglich in kraniale und kaudale Richtung vor.

Da in dieser Arbeit vor allem die axillären Level I-III und die Region der Mammaria interna von Bedeutung sind, werden diese im Folgenden näher erläutert.

Das Level I liegt zwischen der Lateralseite des M.pectoralis minor und der Medialseite des M.latissimus dorsi. Nach kaudal wird es durch den Ursprung an den Rippen des M.pectoralis major und nach kranial durch Überkreuzung der axillären Gefäße mit dem lateralen Rand des M.pectoralis minor begrenzt. Hinter dem Level I liegt der M.subscapularis und davor die Vorderfläche des M.latissimus dorsi und des M.pectoralis major.

Die kaudale Grenze des Level II entspricht der kranialen Grenze des Level I. Es ist zwischen dem lateralen und medialen Rand des M.pectoralis minor lokalisiert und mit

einer kranialen Begrenzung durch Überkreuzung der axillären Gefäße mit dem medialem Rand des M.pectoralis minor definiert. Die Vorderfläche des Muskels limitiert Level II nach vorne wohingegen in posteriore Richtung Interkostalmuskeln und Rippen zu finden sind.

Die kraniale Limitation des Level II stellt wiederum die kaudale Limitation des Level III dar und in kraniale Richtung findet sich der Ansatz des M.pectoralis minor am Cricoid. Lateral befindet sich die Mediaalseite des M.pectoralis minor und medial der Thoraxeingang. Die Grenze in posteriore Richtung entspricht der in Level II und in anteriore Richtung ist es die Vorderseite des M.pectoralis major.

Für die Region der Mammaria interna gibt es nur eine Begrenzung nach kaudal, der kraniale Anteil der 4. Rippe, und nach kranial, der kraniale Anteil der 1. Rippe medial.

4.2.2 ESTRO Konturierungsrichtlinien

(Offersen, Boersma et al. 2015)

Oft jedoch waren die CTV, unter anderem aufgrund von erweiterten Grenzen wie zum Beispiel im Rahmen eines PTV oder weil die von früher geltenden knöchernen Begrenzungen unverändert blieben, nach den bis dato veröffentlichten Richtlinien ausgedehnter als die, die mit der üblichen simulatorgestützten Strahlentherapie arbeiteten. Dies trifft auch auf die RTOG Richtlinien zu. Mit dem Hintergrund kleinere und dennoch ausreichende CTV zu erzielen, brachte die ESTRO 2015 ebenfalls Konturierungsrichtlinien für die CTV heraus. Analog zu den RTOG Richtlinien sind die einzelnen Lymphknotenareale bestehend aus Level I-IV (ESTRO: supraclaviculär = Level IV), der Mammaria interna Region und interpectoralen Lymphknoten, auch in sechs Richtungen begrenzt. Die ESTRO liefert keine Vorgaben für die Begrenzung von PTV.

Das Level I wird medial durch Level II und die Thoraxwand begrenzt und nach lateral durch eine gedachte Linie zwischen M.pectoralis major zu M.deltoideus und zu M.latissimus dorsi. Die 4.-5. Rippe limitieren nach kaudal. Kranial wird die V.axillaris noch eingeschlossen und der Humeruskopf ausgeschlossen. Posterior erstreckt sich das Level I von den thoracodorsalen Gefäßen bis zu einer gedachten Linie zwischen den Interkostalmuskeln und dem Vorderrand des M.latissimus dorsi. Nach vorne finden sich der M.pectoralis minor und major.

Der Lateralrand, der Medialrand und der Kaudalrand des M.pectoralis minor definieren das Level II von lateral, medial und kaudal. Die Arteria (A.) axillaris ist kranial noch eingeschlossen. Die Grenze nach ventral ist der M.pectoralis minor selbst und nach hinten erstreckt sich Level II zu den Rippen und Interkostalmuskeln bzw. bis 5 mm dorsal der V.axillaris.

Lateral von Level III ist die Medialseite des M.pectoralis minor. Der Zusammenfluss von V.jugularis interna und V.subclavia symbolisiert die mediale Grenze. Die Abgrenzung nach kranial erfolgt durch den Einschluss der A.subclavia und nach kaudal bis zu 5 mm kaudal der V.subclavia. Durch den M.pectoralis major wird das Level III nach vorne eingegrenzt und nach posterior durch Rippen und Interkostalmuskeln bzw. bis zu 5 mm hinter der V.subclavia.

Die Region der Mammaria interna erstreckt sich nach medial und lateral jeweils 5 mm von der V.mammaria interna in die dementsprechende Richtung. In kaudale Richtung ist die kraniale Seite der 4. Rippe die Begrenzung und nach kranial die V.subclavia. Die Pleura limitiert nach dorsal und das Ende des Gefäßareals nach ventral.

2016 gab es Neuerungen der CTV Grenzen der ESTRO für die kaudale Richtung von Level IV, in dem die V.subclavia nun komplett eingeschlossen wird, und für die Mammaria interna Region, die sich in laterale Richtung 5 mm ausgehend von der A.mammaria interna erstreckt (Offersen, Boersma et al. 2016).

4.2.3 Konturierungsrichtlinien nach der Danish Breast Cancer Cooperative Group (Nielsen, Berg et al. 2013)

Neben den in 4.2.1 und 4.2.2 aufgeführten Richtlinien auf Seite 19 f. und 20 f., die am häufigsten Anwendung finden, gibt es den von der Danish Breast Cancer Cooperative Group 2013 veröffentlichten „National guidelines and contouring atlas“ zur Einzeichnung von CTV. Es werden in jeweils sechs Richtungen CTV für Level I-III, die Mammaria interna Region, die Interpectoralen und die Periclaviculären vorgegeben.

Level I erstreckt sich lateral und ventral bis maximal 5 mm unter die Haut und medial bis zum lateralen Rand des M.pectoralis minor und dem M.biceps brachii. Der freie Rand des M.pectoralis major definiert nach kaudal die Grenze wohingegen 1 cm unterhalb des Humeruskopfes das kraniale Limit ist. Die Rückseite des Level I zieht sich bis zum M.latissimus dorsi und bis zu 5 mm hinter die axillären Gefäße.

Level II ist zwischen dem lateralen und medialen Rand des M.pectoralis minor lokalisiert. Dessen kaudaler Bereich und dessen Rückseite definieren das Level nach kaudal und anterior. Nach kranial erstreckt sich der Bereich bis 5 mm kranial der axillären Gefäße. Die Rückseite bildet die Brustwand.

Medial an der Clavicula startend geht Level III lateral bis zum medialen Anteil des M.pectoralis minor. Kranial beginnend wie Level II umfasst Level III nach kaudal den Bereich bis 1 cm unterhalb der axillären Gefäße. Die Rückseite ist ebenfalls die Brustwand. Nach vorne schließt die Rückseite des M.pectoralis major das Level ab.

Die Mammaria interna Region ist kranial durch den Oberrand der 1.Rippe definiert, kaudal vom Oberrand der 5. Rippe, nach hinten von der Pleura und nach vorne von der Rückseite des Sternums und des M.pectoralis major. Nach medial ist der Bereich vom Sternum limitiert und lateral 5 mm von der V. und A.mammaria interna entfernt.

Diese Richtlinie hat, verglichen zu der der RTOG, große Unterschiede. Vor allem in Level I-III meist in kraniale Direktion. Zudem ist durch die RTOG die Begrenzung der Mammaria interna Region nur in kraniale und kaudale Richtung vorgegeben. Bei der RTOG und auch bei der ESTRO werden nur Grenzen für supraclaviculäre CTV definiert und nicht für periclaviculäre CTV. Ferner postuliert die ESTRO im Gegensatz zur RTOG wie die Danish Breast Cancer Cooperative Group CTV für die interpectorale Region, die sich in der kranialen Definition der Grenzen unterscheiden. Die größten Unterschiede zwischen den CTV im Vergleich zur ESTRO sind in Level I in laterale und kaudale Richtung und in dem Bereich der Mammaria interna in alle Richtungen bis auf lateral und dorsal. (RTOG 2009, Nielsen, Berg et al. 2013, Offersen, Boersma et al. 2015)

Deutliche Unterschiede zwischen den herkömmlichen CTV Konturierungsrichtlinien der ESTRO und RTOG sind vorwiegend in kraniale und kaudale Direktion zu verzeichnen mit Augenmerk auf die axillären Leveln und supraclaviculär, was für eine Bestrahlungsplanung analog dieser Vorgaben von Bedeutung ist. Die CTV der ESTRO sind tendenziell kleiner als die der RTOG und mehr an Gefäßen orientiert. (RTOG 2009, Offersen, Boersma et al. 2015)

4.3 Anforderungen an die Strahlentherapie generell und Probleme der Konturierung

Der Strahlentherapie folgen auch unerwünschte Langzeitwirkungen. Dazu gehört ein erhöhtes kardiales Mortalitätsrisiko (Darby, Ewertz et al. 2013). Die Entwicklung eines Lymphödems ist, wie bereits erwähnt, ebenfalls eine unerwünschte Folge (Gross, Whelan et al. 2019). Eben diese Nebeneffekte gilt es zu minimieren. Die Strahlentherapie hat in den letzten Jahren, auch in diese Richtung, viele Fortschritte gemacht. Die technische Basis der Untersuchungs- und Behandlungsmethode ist ausgereifter und genauer geworden, aber auch komplexer. Im Rahmen einer Bestrahlungsplanung werden CTV definiert (vgl. I. 4. S. 18 ff.). Die Herausforderung besteht darin diese so groß wie nötig und so klein wie möglich zu gestalten. Für eine Standardisierung gibt es die zwei Richtlinien für die Konturierung der CTV – die der ESTRO und die der RTOG – zwischen denen jedoch Unterschiede bestehen, was wiederum die Strahlentherapie komplizierter macht und dadurch zeigt, dass eine einheitliche Vorgabe zu fordern wäre (RTOG 2009, Offersen, Boersma et al. 2015). Die Strahlentherapie hat als Basis die Bildgebung. Um unerwünschte Nebeneffekte dieser zu reduzieren, ist es gerade hierfür wichtig die genaue Lokalisation gesunder Lymphknoten zu kennen, um eben diese Gebiete im Rahmen der Therapie zu schonen. Zudem ist diese Kenntnis durchaus hilfreich, um die Differenzen zwischen den einzelnen Konturierungsrichtlinien zu minimieren und die Vorgaben noch mehr zu vereinheitlichen und dadurch zu vereinfachen.

5. Lymphabflusswege: Bestrahlungsplanung und angewandte Techniken

Die unter 4.2.1 und 4.2.2 angeführten Richtlinien auf Seite 19 f. und 20 f. definieren die Einzeichnung der CTV der Mamma und der Lymphabflusswege im Rahmen der Bestrahlungsplanung. Zu den Lymphabfluss-CTV gehören die axillären Regionen, supraclaviculär und die Region der Mammaria interna. Die Planung der Bestrahlung erfolgt heutzutage dreidimensional auf einem CT-Bild (Offersen, Boersma et al. 2015). Dabei finden Linearbeschleuniger mit Photonen zur Bestrahlung Verwendung (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2019, August; 2021, Juni). Die Indikationen der Bestrahlung wurden bereits unter I. 3.3 Seite 14 ff. näher erläutert. Die Behandlungstechnik der Bestrahlung kann dann entweder mittels einer dreidimensionalen konformalen Strahlentherapie erfolgen oder mit der

intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) (Offersen, Boersma et al. 2015, Hennequin, Barillot et al. 2016). Die IMRT erbringt den Vorteil, dass Risikoorgane besser geschont werden (Selvaraj, Beriwal et al. 2007). Die Konformität der Zielvolumina steigt durch eine Bestrahlung mittels IMRT, wenn Lymphabfluss-CTV zusätzlich zur Brust bestrahlt werden (Beckham, Popescu et al. 2007). Die weiterentwickelte volumetrisch modulierte Rotationstherapie (VMAT) ist im Vergleich zu der IMRT noch schonender gegenüber den Risikoorganen bei vergleichbarer Dosis in den CTV (Pasler, Georg et al. 2013). Eine weitere Feinheit der Bestrahlung bei Brustkrebs, vor allem bei linksseitigem Brustkrebs, ist die deep-inspiration breath-hold (DIBH) Technik, da sie Risikoorgane wie beispielweise das Herz besser schont (Chen, Cash et al. 2002). Hierbei sei aber in Bezug auf die Lymphknotenregionen nicht zu vernachlässigen, dass im Vergleich zu freier Atmung bei der DIBH weniger Dosis in Level I ankommt, wenn mit tangentialen Gegenfeldern bestrahlt wird (Borm, Oechsner et al. 2018). Der Brustbereich an sich wird meist über tangentiale Gegenfelder bestrahlt, bei der die Lymphabflusswege akzidentiell zum Teil mitbestrahlt werden (Lyman, Temin et al. 2014, Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2019, August; 2021, Juni). Die Auswahl der zu verwendenden Technik wird patientenorientiert getroffen.

Insgesamt wird bei der konventionellen Bestrahlung der Lymphabflusswege eine Dosis von 50 Gray, aufgeteilt in Einzeldosen von 1,8-2 Gray, erreicht (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2019, August; 2021, Juni).

6. Die Lokalisation kranker und gesunder Lymphknoten: Implikationen für die Strahlentherapiebehandlung

Der Befall von Lymphknoten lässt Aussagen über die Prognose der Patienten zu und beeinflusst die Wahl der Therapie (Fisher, Bauer et al. 1983, Bundred 2001). Wie bereits unter I. 3.1. Seite 12 f. angesprochen, könnte eine präzisere Kenntnis der Verteilung gesunder und kranker Lymphknoten die Variation der chirurgischen Verfahren verringern. Auch der Strahlentherapie kann dieses Wissen in der Behandlung des Karzinoms der Mamma von Vorteil sein, da bekanntermaßen eine zusätzliche Bestrahlung der regionalen Lymphabflusswege in einem besseren Outcome resultiert (Poortmans, Collette et al. 2015, Whelan, Olivotto et al. 2015). Ferner zeigt sich jedoch, dass nicht alle kranken Lymphknoten durch die CTV der geltenden Richtlinien (ESTRO und RTOG) erfasst werden (Borm, Voppichler et al. 2019).

In Studien konnte belegt werden, dass nicht alle Rezidive von der ESTRO und der RTOG erfasst werden (Chang, Byun et al. 2017, Borm, Voppichler et al. 2019). Die Erkenntnis, dass nicht alle durch die CTV erfasst werden, wird weiterhin untermauert durch die Studie von Gentile et al.. Man müsste die Grenzen der RTOG erweitern, um mehr der kranken Lymphknoten erfassen zu können (Gentile, Usman et al. 2015).

Um Grenzen der bestehenden Richtlinien möglichst adäquat anzupassen, ist es neben der Kenntnis der Verteilung kranker Lymphknoten ebenso wichtig die Kenntnis der Verteilung gesunder Lymphknoten zu haben.

Bisher gibt es wenige Studien zu gesunden Lymphknoten. So wurde in einer Studie bei 12 Frauen mit dem Ziel, durch dieses Wissen kleinere Felder mit damit einhergehendem kleinerem Behandlungsvolumen zu definieren, die Fähigkeit der MRT gesunde Lymphknoten im axillären und supraclaviculären Bereich der gesunden weiblichen Brust zu finden untersucht, da die Annahme besteht, dass im CT nicht alle Lymphknoten erfasst werden (van Heijst, van Asselen et al. 2016).

Weiterführend ist es ersichtlich, dass in der Behandlung von Brustkrebs inklusive der Lymphabflusswege mit Hilfe der Strahlentherapie zwar Vorteile erbracht werden -aber wie bereits vorangehend angemerkt - zugleich auch unerwünschte Effekte wie beispielsweise ein Lymphödem auftreten können (Donker, van Tienhoven et al. 2014). Dennoch konnte demonstriert werden, dass bei Patienten, die eine Strahlentherapie der axillären Regionen erhalten, weniger häufig Lymphödeme auftreten wie bei denjenigen, die eine ALND erfahren (Donker, van Tienhoven et al. 2014). Die Studie von Naoum et al. stellt fest, dass das Lymphödem vorwiegend von der operativen Methode abhängt und lediglich durch die Strahlentherapiebehandlung mitbeeinflusst wird (Naoum, Roberts et al. 2020). Da allerdings die CTV der RTOG und der ESTRO sich, wie bereits in I. 4.2.3 auf Seite 21 f. beschrieben, unterscheiden und primär auf die Behandlung kranker Lymphknoten ausgerichtet sind, ist es von Bedeutung wie viel der gesunden Lymphknoten durch diese miterfasst werden, um eine Aussage bezüglich der unerwünschten Effekte treffen zu können. Als grundlegende Basis dafür ist eine genaue Kenntnis der Verteilung gesunder Lymphknoten essentiell. Es ist der Balanceakt zu schaffen, der auf der einen Seite die Behandlung so vieler kranker Lymphknoten wie möglich erfordert und auf der anderen Seite die Schonung gesunder Lymphknoten und die damit einhergehende Reduktion der Nebenwirkungen.

Nach wie vor verbleibt es somit wichtig Areale zu identifizieren, in denen eine hohe Wahrscheinlichkeit an kranken Lymphknoten ist. Die Identifikation der Lokalisation von

Hochrisikoarealen der Lymphknoten durch die Bildgebung, die ALND und eine zielgerichtete axilläre Dissektion war Gegenstand mehrerer Studien (Henke, Knauer et al. 2018, Borm, Voppichler et al. 2019, Natsiopoulos, Intzes et al. 2019). Um eine noch genauere Vorhersage treffen zu können in welchen Arealen vor allem kranke Lymphknoten liegen, ist es zudem wichtig die genaue Verteilung gesunder und kranker und ihrer Unterschiede zu kennen. Man kann Regionen identifizieren mit kranken Lymphknoten und wenigen bis gar keinen Gesunden und dadurch ein zielgerichteteres Management bei Mammakarzinompatienten sowohl in operativer Hinsicht als auch in Bezug auf die strahlentherapeutische Behandlung erzielen. Regionen mit lediglich gesunden Lymphknoten können somit geschont werden und eine Reduktion in der Lymphödemrate erzielt werden.

Die Komplexität der Anforderungen wie die Bestrahlung der Lymphabflusswege durchgeführt werden soll wächst und beinhaltet die Frage auf welche Art und Weise die Lymphabflusswege am besten mit der modernen Strahlentherapie behandelt werden sollen, um eben diese Ziele zu erreichen. Hierfür sollen die nachfolgenden Erkenntnisse eine Basis sein. Die Lymphknoten sind hierbei stets als **orthograd** für den Lymphabfluss anzusehen.

II. Fragestellung

Die Strahlentherapie hat in der Behandlung des Mammakarzinoms einen hohen Stellenwert. Um eine bestmögliche Bestrahlung gewährleisten zu können, ist eine genaue Kenntnis des Lymphabflusssystems relevant. Bisher existieren wenige Daten zur Verteilung gesunder Lymphknoten und ebenfalls zu deren Vergleich mit kranken Lymphknoten in der Bildgebung von Brustkrebspatienten. Ziel dieser Arbeit war es durch Analyse der Lymphknoten aus CT-Datensätzen von Brustkrebspatienten einen „3D-Atlas der gesunden Lymphknoten“ mit Häufigkeitsverteilungen gesunder Lymphknoten zu erstellen und diesen mit den CTV Konturierungsrichtlinien der ESTRO und der RTOG zu vergleichen. In einem nächsten Schritt wurde die Verteilung gesunder Lymphknoten und kranker verglichen. Diese Informationen können sowohl die Bestrahlung als auch die operative Vorgehensweise positiv beeinflussen und in einer Verbesserung der Diagnostik und Therapie resultieren.

Die Fragestellungen dieser Arbeit waren:

1. Wo liegen am häufigsten (= „hot spots“) gesunde Lymphknoten und wo sind am wenigsten (= „cold spots“) gesunde Lymphknoten zu finden und wie kann der „3D-Atlas der gesunden Lymphknoten“ die diagnostische Vorhersagegenauigkeit von Lymphknotenmetastasen verbessern?
2. Wie groß ist der Anteil der Lymphknoten, welcher nicht durch die CTVs der ESTRO und RTOG abgedeckt wird und inwiefern kann man dadurch das Risiko für die Entstehung eines Lymphödems abschätzen?
3. Wo liegen die Unterschiede in der Verteilung und Lokalisation gesunder und kranker Lymphknoten? Wo liegen Areale mit einem hohen Risiko für kranke Lymphknoten? Was für eine Bedeutung/Gewinn resultiert daraus für die Strahlentherapie, Diagnostik und Therapieentscheidungen?

III. Material und Methoden

1. Patientenkollektiv

Von Januar 2010 bis März 2017 erhielten 1326 Patienten mit Brustkrebs im Rahmen ihrer Behandlung in unserer Abteilung, der Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie, am Klinikum rechts der Isar ein FDG-PET/CT in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin. 235 Patienten konnten in Zusammenarbeit mit erfahrenen Nuklearmedizinern und Radiologen in eine bereits vorangegangene Studie eingeschlossen werden (Borm, Voppichler et al. 2019). In dieser Arbeit wurde das Patientenkollektiv hinsichtlich des Lymphabflussweges bei Brustkrebs untersucht. Aus diesem Ursprungskollektiv wurden für unsere Studie 153 Patienten übernommen. Patienten mit ipsilateraler Mastektomie oder Brustimplantat wurden ausgeschlossen. Ebenfalls nicht Teil der Untersuchung waren Patienten mit kontralateralen oder bilateralen Lymphknotenmetastasen sowie Patienten männlichen Geschlechts. Durch technische Probleme wurde das Kollektiv zudem verringert. Eine ausführliche Charakterisierung des Patientenkollektivs ist in Abbildung 2 (S. 28) dargestellt. In dieser Arbeit bezieht sich die Bezeichnung **Patientenkollektiv** von nun an stets auf das Kollektiv mit den 153 Patienten mit 1939 gesunden Lymphknoten. Dabei handelt es sich ausschließlich um weibliche Patienten.

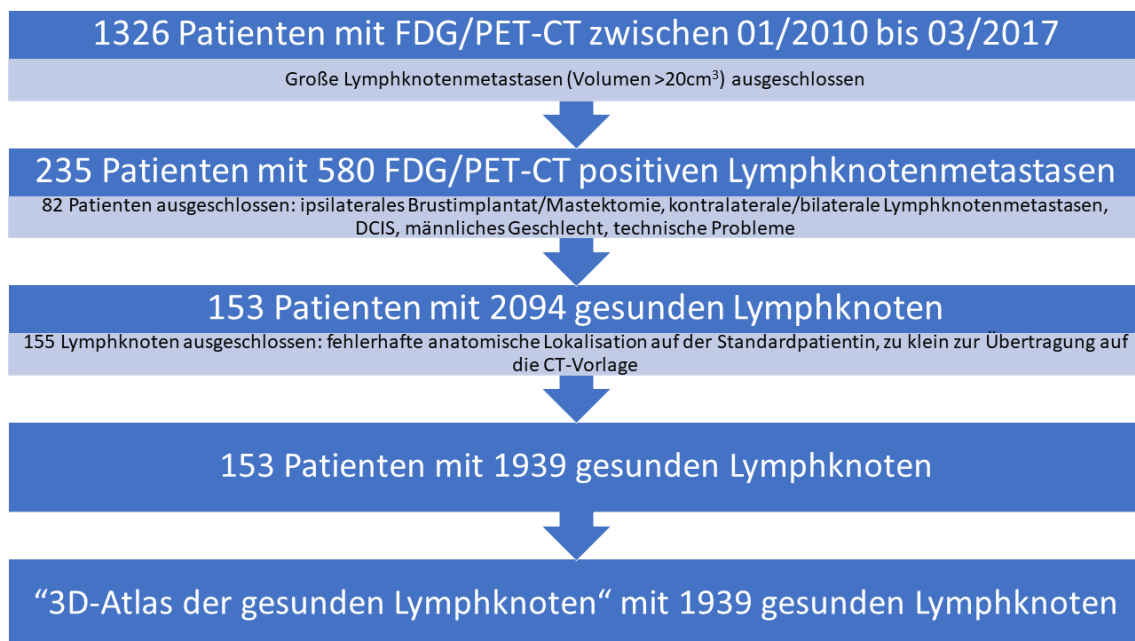


Abbildung 2: Patientenkollektiv

Aus dem Patientenkollektiv leitet sich mit einer Anzahl von 143 Patienten ein zweites Kollektiv ab, das für den Vergleich der Verteilung der gesunden Lymphknoten mit den kranken Lymphknoten herangezogen wurde. Dieses Kollektiv erhält die Bezeichnung **Vergleichskollektiv**. Die geringere Anzahl an Patienten lässt sich erklären, da von dem Patientenkollektiv zehn Patienten ausgeschlossen werden mussten, da der Vergleich mit der Verteilung der kranken Lymphknoten entweder technisch nicht möglich war oder das Ergebnis der deformierbaren Registrierung die Qualitätsmerkmale nicht erfüllte (falsche anatomische Lokalisation auf der Standardpatientin etc.). In das endgültige Vergleichskollektiv wurden nur Patienten eingeschlossen, die ipsilateral kranke Lymphknoten sowie kontralateral (ausschließlich) gesunde Lymphknoten zu verzeichnen hatten.

2. PET/CT-Aufnahmen

Die FDG-PET/CT-Aufnahmen erfolgten in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin am Klinikum rechts der Isar.

Die Untersuchungsposition war bei 92,3% der Patienten mit über den Kopf abduzierten Armen. Weitere 7,7% wurden mit Armen neben dem Patientenkörper untersucht. (Borm, Voppichler et al. 2019)

3. Konturierung und Fensterung

Die entstandenen FDG-PET/CT-Datensätze wurden anschließend in die Planungssoftware des Instituts (Eclipse 13.0, Varian Medical Systems, Palo, Alto, CA) überspielt. Jeder sichtbare Lymphknoten kontralateral der Primärtumorseite wurde auf dem zugehörigen CT der FDG-PET/CTs in allen Schichten in denen er auffindbar war konturiert. In der Planungssoftware wurde manuell der mittlere Durchmesser gemessen und automatisch das Volumen bestimmt. Als Fensterung wurde ein Weichteilfenster verwendet. In den Lymphabflusswegen der Brust konnten in den axillären Leveln I-III, supraclaviculär (ESTRO: Level IV), im Bereich der Mammaria interna Region und intraglandulär insgesamt 2094 gesunde Lymphknoten konturiert und hinsichtlich ihres Volumens, Durchmessers und ihrer anatomischen Lokalisation analysiert werden. Jeder Lymphknoten wurde verschlüsselt benannt. Jede Identifikationsnummer wurde einmalig vergeben und lässt sich eindeutig zuordnen.

4. Bildregistrierung

(Hill and Batchelor 2001, Rueckert 2001, NG and Ibanez 2004)

Um Bilddaten des gleichen zu interessierenden Elements, die bei mehreren Patienten gesammelt wurden, letztendlich zusammen visualisiert in einem Gesamtbild wiedergeben zu können, bedient man sich der sogenannten Bildregistrierung. Ziel ist es, alle Punkte eines Bildes durch eine Transformation auf einem Referenzbild als entsprechende Punkte darzustellen. Mit diesem Ziel operieren unter anderem zwei Registrierungsmechanismen: die rigide Bildregistrierung und die nicht-rigide (deformierbare) Bildregistrierung. In der Ersteren erfolgen eine Rotation und Translation des Bildes unter Erhalt der ursprünglichen Distanzen zwischen den Punkten und Linien. Hierbei gibt es sechs Freiheitsgrade, drei in die Translationsrichtung und drei in Rotationsrichtung. Das Ergebnis einer rigiden Registrierung ist eine Transformationsmatrix, welche die Rotation und Translation zur Abbildung des einen Bildes auf das andere Bild beschreibt. Die Gewebeveränderungen (intrasubjekt Registrierung) oder auch die patientenspezifischen Unterschiede (intersubjekt Registrierung) lassen sich nur ungenügend mit einer einzigen Abbildungsvorschrift ausdrücken. Dies ermöglicht die nicht-rigide Registrierung, die eine Abbildungsvorschrift für jeden einzelnen Pixel/Voxel eines Bildes errechnet. Das Ergebnis einer nicht-rigiden Registrierung ist ein Vektorfeld, welches einen Verschiebevektor für jeden einzelnen Bildpunkt beinhaltet. Die Berechnung der Vektorfelder erfolgt durch Optimierung der Ähnlichkeit zwischen den zu registrierenden Bilddaten. Diese Technik ermöglicht es somit auch Verformungen und Bewegungen darzustellen und zu quantifizieren.

4.1 Registrierung auf die Dummy-Patientin und Erstellung der Atlanten des Patientenkollektivs

1939 gesunde Lymphknoten des Patientenkollektivs konnten erfolgreich auf den CT-Datensatz der Dummy-Patientin registriert werden (Ausschlusskriterien der Lymphknoten: siehe Abb.2, S. 28). Als Dummy-CT fungierte das CT einer Patientin mit abduzierten Armen mit folgenden Merkmalen: Body Mass Index (BMI): 26,6; Alter: 50 Jahre; Brustumfang 85cm; Körbchengröße B.

Zur Übertragung der konturierten Lymphknotenlokalisationen auf das Dummy-CT wurde ein mehrstufiger Algorithmus in MATLAB 2018b (The MathWorks, Inc., Natick,

Massachusetts, United States) entwickelt, welcher sowohl rigide als auch nicht-rigide Bildregistrierung ausführt. Die Technik wurde bereits in einer vorangegangenen Studie verwendet (Borm, Voppichler et al. 2019) und für diese Arbeit weiterentwickelt.

Der implementierte Algorithmus arbeitet die folgenden Schritte ab:

Zunächst erfolgt eine globale – über das komplette CT – rigide Registrierung des jeweiligen Patienten-CTs auf das CT der Dummy-Patientin, worauf eine erste deformierbare Registrierung erfolgt. Das Ergebnis ist ein Deformationsvektorfeld (DVF), das grob die jeweilige Patientenanatomie auf den Dummy projiziert.

Aus dem DVF lassen sich die mittleren Verschiebevektoren einer jeden Lymphknotenlokalisierung errechnen, um welche sie anschließend auf das Dummy-CT transformiert wird.

Nach der Transformation wird durch Dilatation der Lymphknotenstruktur um 5 cm eine „region of interest“ (ROI) um die Lymphknotenlokalisierung auf dem Dummy-CT errechnet. Mit dieser ROI wird sowohl das Patienten- als auch das Dummy-CT beschnitten.

Innerhalb der ROI erfolgt nun eine weitere rigide und nicht-rigide Registrierung mit erhöhter Genauigkeit.

Das Ergebnis, eine Kombination der errechneten Registrierungen, wird letztlich benutzt, um die Lymphknotenlokalisationen auf das Dummy-CT zu transformieren.

Sowohl für die rigide als auch die nicht-rigide Registrierung kommen die Algorithmen des Image Processing Frameworks *plastimatch* (Sharp 2010) zum Einsatz. Die nicht-rigide Registrierung wird dabei über einen B-Spline basierten Algorithmus realisiert, bei welchem die Regularisierung der errechneten DVFs individuell angepasst wird, um das bestmögliche Ergebnis hinsichtlich Form, Lage und Größe der Lymphknotenlokalisierung zu erhalten.

Wenn die nicht-rigide Registrierung des *plastimatch* B-Spline Algorithmus kein zufriedenstellendes Ergebnis liefert, wird als Alternative der BRAINSDemon Warp Diffeomorphic Demons Algorithmus verwendet (Johnson and Zhao 2009).

Jeder auf das Referenz-CT übertragene Lymphknoten wird anschließend hinsichtlich anatomischer Lokalisation und Größe in dem Programm 3D Slicer 4.10. (Kitware, Inc., Clifton Park, New York, United States) unter Einsatz des SlicerRT Toolkits (Pinter, Lasso et al. 2012) mit dem Ursprünglichen des jeweiligen Patienten-CTs verglichen. Aus den Datensätzen der gesamten transformierten Lymphknoten des Patientenkollektivs konnte ein „3D-Atlas der gesunden Lymphknoten“ erstellt werden, indem die binären Masken

aller Lymphknoten aufsummiert wurden. Farbkodiert kann dieser Atlas Areale visualisieren, in denen besonders viele Lymphknoten („hot spots“ = rot) oder besonders wenige („cold spots“ = blau) lokalisiert wurden.

Um den „3D-Atlas der gesunden Lymphknoten“ mit den bestehenden Richtlinien der Konturierung für die CTV der ESTRO und der RTOG zu vergleichen, wurden die Vorgaben der Richtlinien bereits in der vorangegangenen Studie auf das CT der Dummy-Patientin konturiert (Borm, Voppichler et al. 2019). Es wurde die Überschneidung der binären Masken der Lymphknoten mit den vorgegebenen Grenzen der Lymphknotenlevel der zwei Leitlinien unter Anwendung selbstgeschriebener MATLAB Skripte bestimmt (Level I-III, supraclaviculär (ESTRO: Level IV), die Region der Mammaria interna, für die Leitlinien der ESTRO die interpectorale Region). Dies wird im nachfolgenden Text als Overlapping (OL) bezeichnet. Ein $OL > 95\%$ bedeutet, dass die Lymphknoten gänzlich innerhalb der vorgegebenen Grenzen der RTOG/ESTRO lokalisiert sind. Für das OL von 5-95% greift die Definition, dass sie sich zum Teil darin befinden und für ein $OL < 5\%$, dass sie vollends außerhalb der Grenzen der Richtlinien sind. Für jegliche Überlegungen wird angenommen, dass die Lymphknoten als **orthograd** für das Lymphabflusssystem der Mamma stehen. Der Begriff Lymphabflusssystem ist fortan im weiterführenden Text als Gesamtheit der Lymphknoten anzusehen.

4.2 Erstellung der Atlanten des Vergleichskollektivs

Das Vergleichskollektiv mit 143 Patienten beinhaltet 1827 erfolgreich auf die Dummy-Patientin übertragene gesunde Lymphknoten und 326 kranke Lymphknoten. Diese Anzahlen sind die Basis für den Vergleich des Verteilungsmusters der gesunden und kranken Lymphknoten. Zunächst wurde analog zu Kapitel 4.1 von III. Seite 30 ff. durch Aufsummierung der binären Masken der Lymphknoten ein Atlas mit sowohl allen kranken als auch allen gesunden Lymphknoten erstellt. Zudem wurde ein Atlas nur mit allen 1827 gesunden Lymphknoten und ein weiterer nur mit 326 Kranken erstellt.

In einem weiteren Schritt wurde das OL der Gesunden mit den Kranken analysiert. Der Atlas der 326 kranken Lymphknoten ergibt die Richtlinie der Verteilung der Lymphknoten. Darauf aufbauend erfolgte die Zusammenführung mit dem 1827 gesunden Lymphknotenatlas.

Umgesetzt wird dies durch eine Verarbeitung der binären Masken in MATLAB. Eine Maskierung/Verblindung (schwarz) der kranken Lymphknoten mit der Schnittmenge mit

den gesunden Lymphknoten ergibt ein Lymphknotenkollektiv, welches die Analyse und die Visualisierung von Vergleichsmengen erlaubt. Dies wird zusätzlich mit der Schnittmenge mit gesunden „hot spots“ durchgeführt. Folgende Abbildung 3 (S. 33) visualisiert dieses Vorgehen.

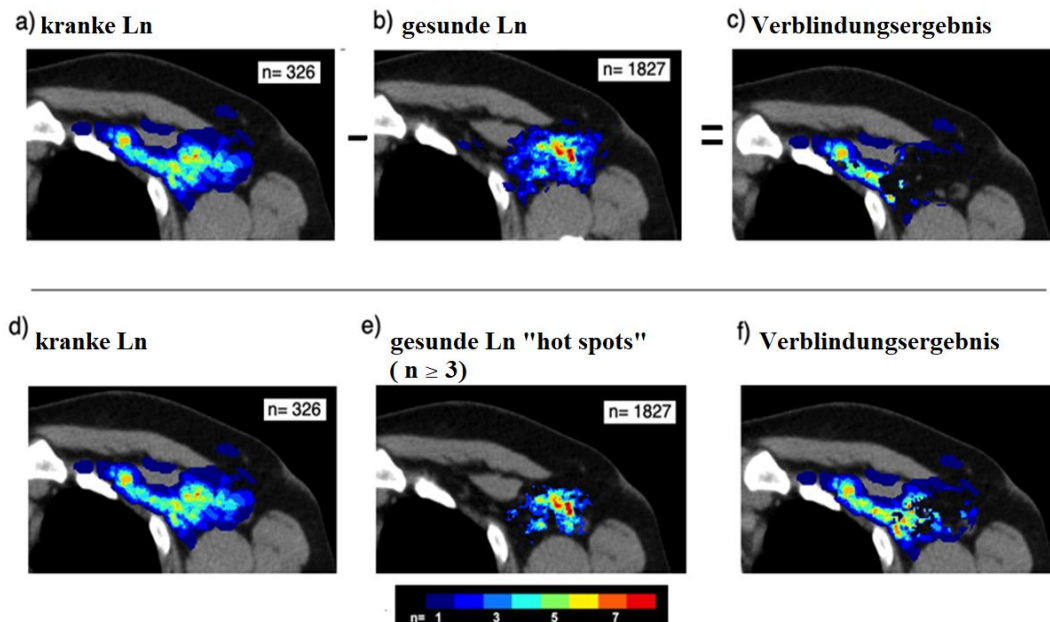


Abbildung 3: a) Atlas stellt die Verteilung kranker Ln dar und b) die Verteilung gesunder, c) ist das Ergebnis nach der Verblindung: nur doch die kranken Ln, die nicht deckungsgleich mit den gesunden Ln sind, sind zu sehen. d) – f) zeigt den gleichen Arbeitsschritt nochmal allerdings sind nur die kranken Ln dargestellt, die nicht mit den gesunden „hot spots“ ($n \geq 3$) deckungsgleich sind

Bei diesen Schritten wurde das OL (Technik des OL: vgl. III. Kapitel 4.1 S. 30 ff.) der kranken Lymphknoten mit den Gesunden berechnet (OL > 95% komplett innerhalb, 5-95% zum Teil, < 5% außerhalb). Die Areale, an denen ein OL von < 5% oder 5-95% zutrifft, sind Areale in denen vorwiegend die kranken Lymphknoten lokalisiert sind und keine oder kaum gesunde Lymphknoten.

Letztendlich wurde dadurch ein Atlas erstellt, der lediglich den Teil der kranken Lymphknoten an Lokalisationen zeigt an denen nicht zugleich auch Voxel sind, die auch von gesunden Lymphknoten abgedeckt werden (vgl. Abb. 3 S. 33). Die Grundlage ist der Atlas der kranken Lymphknoten.

Die gleichen Arbeitsschritte wurden nochmals wiederholt aus Sicht der Verteilung der 1827 gesunden Lymphknoten. Als Richtlinie der Verteilung gilt die der gesunden Lymphknoten. Wiederum wurde das OL gesunder mit kranken Lymphknoten berechnet. Es wurde ebenfalls ein weiterer Atlas erstellt, der ausschließlich die Regionen/Voxel mit gesunden Lymphknoten abbildet.

5. Auswertung

Für jeden Lymphknoten wurde der Durchmesser in cm, das Volumen in cm^3 , die anatomische Lokalisation nach Leveln und die Brustseite (rechts, links) bestimmt. Aus den vorhandenen Daten der gesamten Lymphknoten wurde das mittlere Volumen mit Standardabweichung und die mittlere Größe mit Standardabweichung errechnet. Die Verteilung in den einzelnen Lymphknotenleveln wurde absolut (abs.) und relativ (rel.; =%) angegeben. Dies wurde für jedes Kollektiv bestimmt: das Patientenkollektiv und das Vergleichskollektiv. Der Median wurde zusätzlich bei den 1939 gesunden Lymphknoten errechnet. Die Ergebnisse der Overlappinganalysen und des Vergleichs mit den Richtlinien der ESTRO/RTOG des Patientenkollektivs und die Analysen des OL im Vergleichskollektiv, wurden jeweils in drei Gruppen unterteilt (OL > 95%, OL 5-95%, OL < 5%) und für jede dieser drei Gruppen die Verteilung der Lymphknoten absolut und relativ bestimmt.

IV. Ergebnisse und Analysen

1. „3D-Atlas der gesunden Lymphknoten“ : Verteilung der Lymphknoten

Insgesamt konnten 1939 der 2094 gesunden Lymphknoten von 153 Patienten in dieser Arbeit untersucht werden. Das mittlere Volumen der Lymphknoten beträgt $0,17 \text{ cm}^3 \pm 0,28 \text{ cm}^3$ und der mittlere Durchmesser $0,77 \text{ cm} \pm 0,36 \text{ cm}$ bei einem Median von zwölf Lymphknoten pro Patienten (Minimum 1 – Maximum 37). Die absolute und relative Verteilung der gesunden Lymphknoten in den einzelnen Lymphknotenregionen ist in Tabelle 1 (S. 35) zusammengefasst.

Tabelle 1: Verteilung der gesunden Ln absolut und relativ (= %)

Ln-Region	Verteilung gesunder Ln	
	abs.	%
Level I	1342	69,2
Level II	204	10,5
Level III	20	1,0
Level IV/supraclaviculär	287	14,8
Mammaria interna	52	2,7
Intraglandulär	34	1,8
gesamt	1939	100

Mit 69,2% sind die meisten Lymphknoten in Level I zu finden. Ferner ist ein großer Anteil in Level IV/supraclaviculär (14,8%) und in Level II (10,5%). Die wenigsten Lymphknoten sind in Level III (1,0%) lokalisiert. Dementsprechend nimmt die Anzahl der Lymphknoten nicht linear von Level IV/supraclaviculär zu Level I zu.

Abbildung 5 auf Seite 36 illustriert im „3D-Atlas der gesunden Lymphknoten“, der aus allen gesunden Lymphknoten erstellt wurde, mit einer cold to hot Skala (n = 1-16) die Verteilung der gesunden Lymphknoten in mehreren axialen CT-Schichten des Dummy-CTs. Aus Abbildung 5 auf Seite 36 ergeben sich „hot spots“ (rot) – Areale in denen gesunde Lymphknoten innerhalb des Lymphabflusssystemes akkumulieren und „cold spots“ (blau) – Areale mit wenigen gesunden Lymphknoten. „hot spots“ erscheinen vorwiegend in Level I. In Abbildung 4 auf Seite 36 sind die „hot spots“ und „cold spots“ exemplarisch bildlich dargestellt.

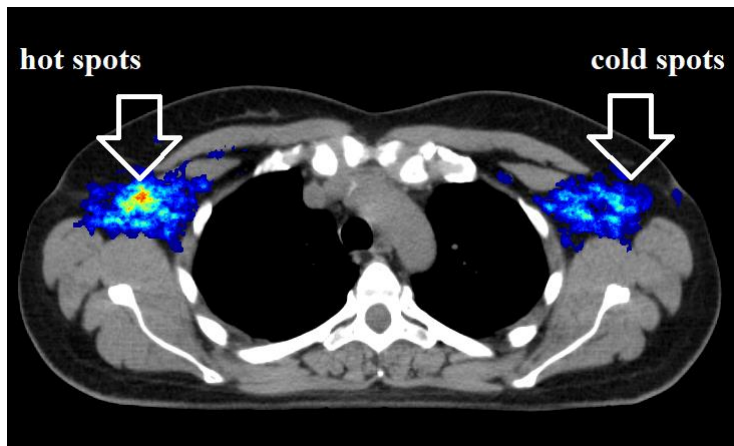


Abbildung 4: „hot spots“ (rot) und „cold spots“ (blau) in einem axialen CT-Bild

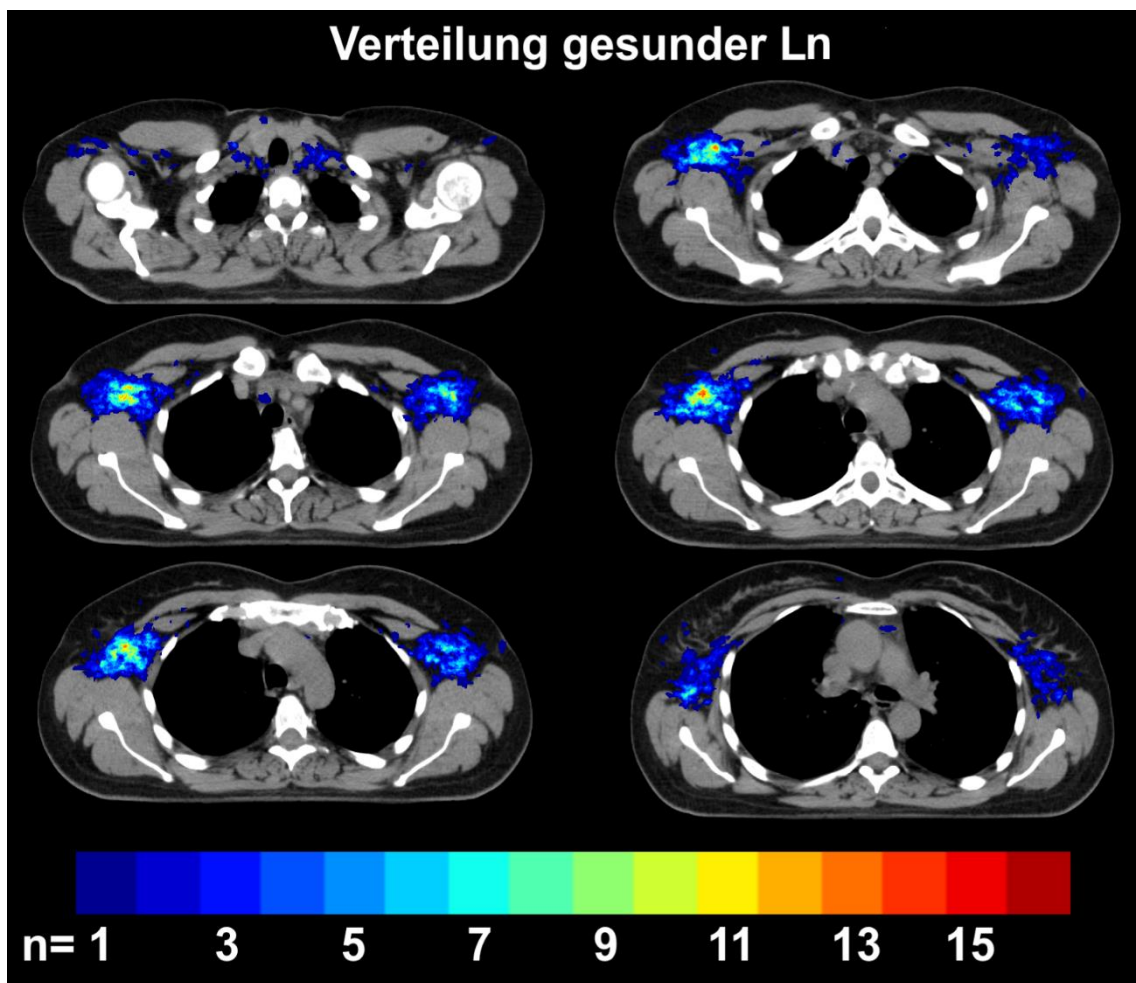


Abbildung 5: farbkodierte Darstellung der gesunden Ln (n=1-16) Cold to hot Skala: die Farbe rot kennzeichnet Areale mit einer hohen Dichte gesunder Ln („hot spots“), blau Areale mit einer geringen Dichte von Ln („cold spots“)

2. Vergleich der Verteilung der Lymphknoten mit den Vorgaben der ESTRO und der RTOG

Die existierenden Richtlinien zur Konturierung der CTV sowohl der ESTRO als auch der RTOG wurden mit der Verteilung der gesunden Lymphknoten verglichen. Der detaillierte Vergleich der gesunden Lymphknoten und der Richtlinien ist in Tabelle 2 auf Seite 38 aufgeführt und setzt die Verteilung gesunder Lymphknoten, die in Tabelle 1 (vgl. S. 35) beschrieben worden ist, voraus.

Die CTV der ESTRO umfassen mit 35,0% einen beachtlich geringen Anteil gesunder Lymphknoten, vor allem in Level I-III. Überdies liegen 33,9% der gesunden Lymphknoten gänzlich außerhalb der CTV der ESTRO, besonders in der Region der Mammaria interna (73,1%) und in Level IV (73,2%). Aus Tabelle 2 auf Seite 38 geht hervor, dass die Regionen, die zu einem großen Prozentsatz komplett innerhalb der CTV der ESTRO lokalisiert sind, gleichzeitig auch diejenigen mit dem geringsten Prozentsatz der Areale gänzlich außerhalb der CTV sind. Des Weiteren gibt es große Unterschiede hinsichtlich der Erfassung durch die CTV zwischen den einzelnen Lymphknotenleveln. Auffallend ist, dass 65,0% des gesamten gesunden Lymphabflussweges von den CTV der ESTRO nicht komplett erfasst werden. Bezogen nur auf das Level I sind es bereits 61,2%. Dies ist für die Bestrahlung der Lymphabflusswege beim Mammakarzinom von Bedeutung, denn dies impliziert, dass bei der Bestrahlung laut der hier vorliegenden Ergebnisse bis zu 65,0% (bei Level I bis zu 61,2%) des gesunden Lymphabflusssystemes komplett oder zum Teil nicht bestrahlt werden. Die CTV der RTOG umfassen einen weit größeren Teil der Lymphabflusswege komplett (48,0%). Davon sind auch hier viele Lymphknoten von Level I-III gänzlich erfasst wohingegen in der Region um die Mammaria interna (13,5%) und in Level III (15,0%) wenige Lymphknoten von den CTV umfasst werden. Weiterführend stellt sich ein wichtiger Unterschied heraus: bei der RTOG Richtlinie werden mit 42,9% gegenüber den 9,4% der ESTRO in Level IV deutlich weniger Lymphknoten von den CTV freigelassen. In Level II befinden sich mit 35,8% Lymphknoten der RTOG zu 8,3% der ESTRO ebenfalls auffällig mehr Lymphknoten außerhalb der CTV. Letztendlich wird durch die CTV der RTOG ein geringerer Teil des gesamten Lymphabflusssystemes zum Teil oder komplett in das Behandlungsvolumen nicht eingeschlossen (52,0%; für Level I 45,0%) und dadurch ein größerer Anteil der Lymphabflusswege bestrahlt als bei den CTV der ESTRO.

IV. Ergebnisse und Analysen

Tabelle 2: absolute und relative (= %) Erfassung gesunder Ln durch die CTV der ESTRO und der RTOG (OL > 95% komplett innerhalb, OL 5-95% zum Teil innerhalb, < 5% komplett außerhalb)

Ln-Region	ESTRO Richtlinie						RTOG Richtlinie					
	OL > 95%		OL 5-95%		OL < 5%		OL > 95%		OL 5-95%		OL < 5%	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Level I	521	38,8	463	34,5	358	26,7	737	54,9	383	28,5	222	16,5
Level II	115	56,4	72	35,3	17	8,3	60	29,4	71	34,8	73	35,8
Level III	8	40,0	10	50,0	2	10,0	3	15,0	8	40,0	9	45,0
Level IV/supra-claviculär	27	9,4	50	17,4	210	73,2	123	42,9	86	30,0	78	27,2
Mammaria interna	6	11,5	8	15,4	38	73,1	7	13,5	10	19,2	35	67,3
Intraglandulär	1	2,9	0	0,0	33	97,1	1	2,9	0	0,0	33	97,1
gesamt	678	35,0	603	31,1	658	33,9	931	48,0	558	28,8	450	23,2

Abbildung 6 auf Seite 39 bildet die Verteilung gesunder Lymphknoten bezüglich ESTRO und RTOG Richtlinien (=Guideline) auf der Standardpatientin ab. Hierzu sind die CTV der Richtlinien gemeinsam mit dem „3D-Atlas der gesunden Lymphknoten“ abgebildet. Lymphknoten sind vor allem lateral der Grenzen der ESTRO und der RTOG in Level I zu finden und sind kranial der Grenze von Level IV der ESTRO sichtbar.

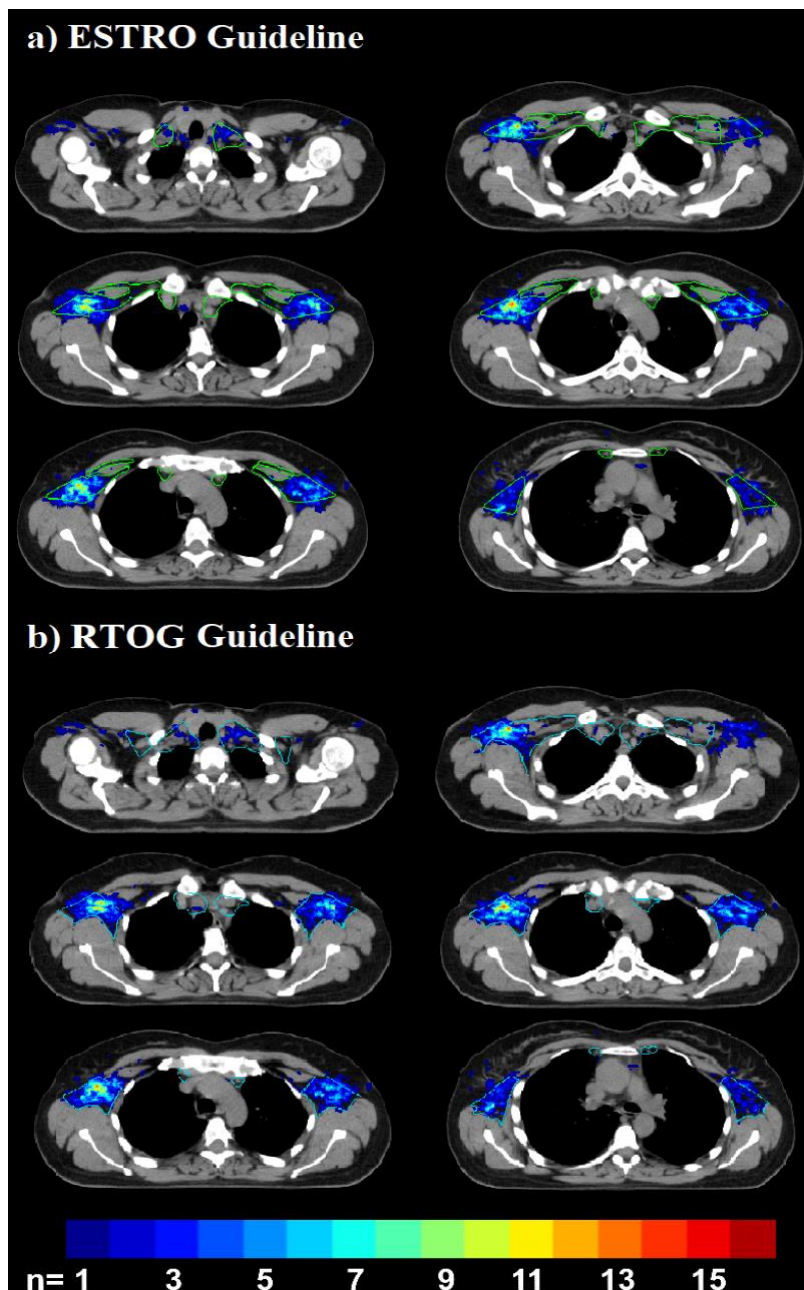


Abbildung 6: Verteilung gesunder Ln (n=1-16) bezüglich a) ESTRO (grüne Umrandung) b) RTOG (blaue Umrandung)

3. „3D-Lymphknotenatlanten“ des Vergleichskollektivs

3.1 Verteilung der Lymphknoten des Vergleichskollektivs

Insgesamt konnten in dem Vergleichskollektiv von 143 Patienten 1827 gesunde Lymphknoten kontralateral der Primärtumorseite und 326 kranke Lymphknoten ipsilateral für die Auswertung evaluiert werden. Das mittlere Volumen der gesunden Lymphknoten beträgt $0,17 \text{ cm}^3 \pm 0,28 \text{ cm}^3$ bei einem mittleren Durchmesser von $0,77 \text{ cm} \pm 0,36 \text{ cm}$. Die kranken Lymphknoten haben ein mittleres Volumen von $1,94 \text{ cm}^3 \pm 2,9$

cm³ und einen mittleren Durchmesser von 1,38 cm ± 0,72 cm. Die kranken Lymphknoten sind sowohl im Volumen als auch im mittleren Durchmesser deutlich größer wie die gesunden Lymphknoten. Die gesunden Lymphknoten sind in der Analyse mehr auf der rechten Körperhälfte der Patienten lokalisiert (58,0%, 83 Patienten), da der Primärtumor eher linksseitig lokalisiert war. Die Tabelle 3 (S. 40) gibt einen Überblick der Verteilung gesunder Lymphknoten und kranker Lymphknoten im Vergleichskollektiv. Sowohl der Hauptteil gesunder als auch kranker Lymphknoten ist vorwiegend in Level I (69,3%, 57,1%). Level III unterscheidet sich deutlich in der Häufigkeitsverteilung der Lymphknoten. Gesunde Lymphknoten sind dort sehr wenig auffindbar (1,1%), wohingegen kranke Lymphknoten häufig auftreten (11,0%). Dies trifft auch für die Region der Mammaria interna zu (8,3% kranke Lymphknoten vs. 2,8% gesunde Lymphknoten). Zudem ist Level IV etwas stärker frequentiert durch gesunde Lymphknoten (14,6%) als durch kranke Lymphknoten (9,5%). Der Hauptteil gesunder Lymphknoten akkumuliert in Level I und resultiert in sogenannten „hot spots“ gefolgt von Level II und IV. Dies entspricht nicht ganz dem anatomischen Verständnis der Lymphabflusswege, da Level III somit sehr wenige gesunde Lymphknoten beinhaltet. Der Großteil kranker Lymphknoten bildet „hot spots“ in Level I-III. Abbildung 7 auf Seite 41 stellt die Verteilung und die oben beschriebenen Unterschiede gesunder (a) und kranker Lymphknoten (b) auf dem Standard-CT mit einer cold to hot Skala (n = 1-10) in mehreren axialen CT-Schichten dar.

Tabelle 3: Vergleichskollektiv: Verteilung der gesunden und kranken Ln absolut und relativ (= %)

Ln-Region	Verteilung gesunder Ln		Verteilung kranker Ln	
	abs.	%	abs.	%
Level I	1266	69,3	186	57,1
Level II	191	10,5	35	10,7
Level III	20	1,1	36	11,0
Level IV/supraclaviculär	266	14,6	31	9,5
Mammaria interna	51	2,8	27	8,3
Intraglandulär	33	1,8	11	3,4
gesamt	1827	100,1	326	100

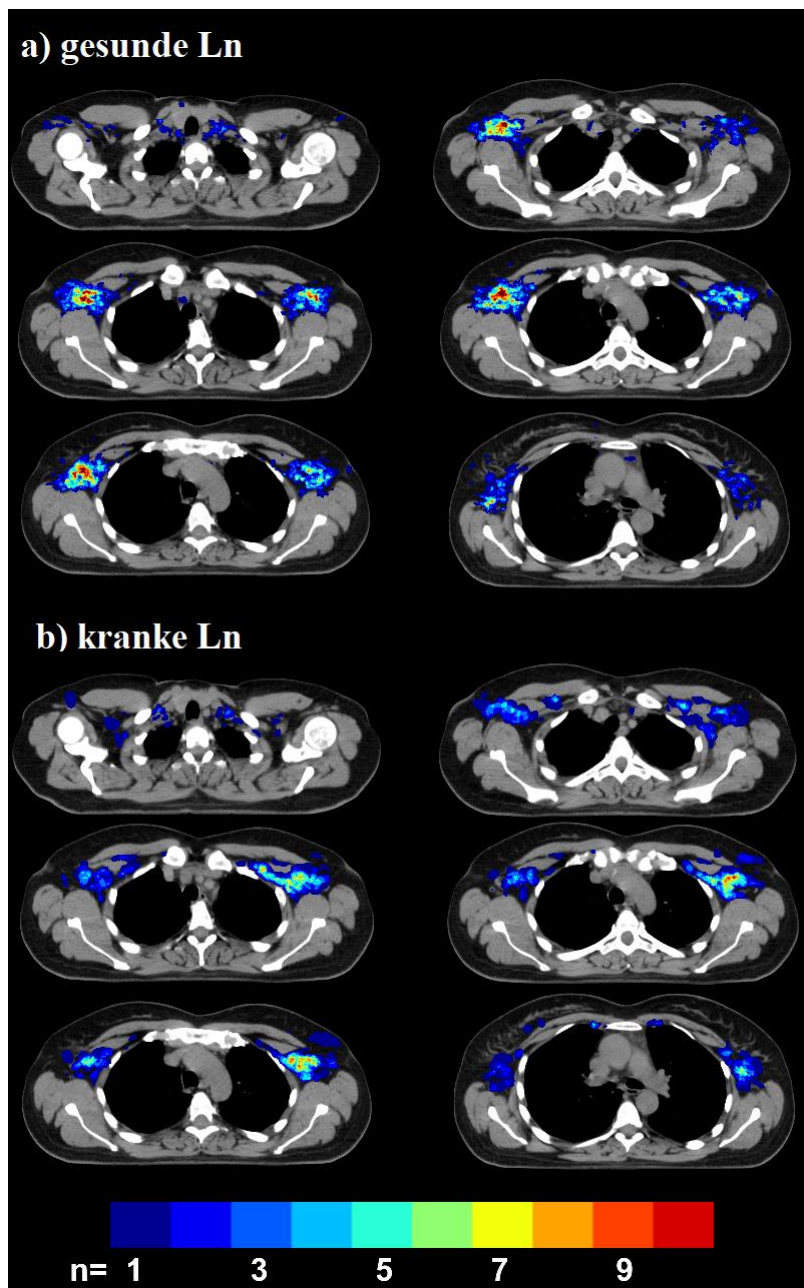


Abbildung 7: farbkodierte Darstellung gesunder (a) und kranker (b) Ln (n=1-10)

Aus Abbildung 7 (S. 41) geht deutlich hervor, dass mehr gesunde Lymphknoten auf der rechten Seite lokalisiert sind und signifikante Unterschiede in der Verteilung gesunder und kranker Lymphknoten vor allem in Level II und III bestehen, da dort kaum gesunde Lymphknoten zu finden sind. Gesunde Lymphknoten ergeben in Level I „hot spots“ und sind verstärkt in lateraler und dorsaler Richtung auszumachen als die kranken Lymphknoten in Level I, die eher zentral liegen. Die kranken Lymphknoten folgen dem Verlauf der V.subclavia. Zudem erscheinen kranke Lymphknoten größer als gesunde Lymphknoten.

Die Gesamtheit der Verteilung kranker und gesunder Lymphknoten wurde auf die Standardpatientin transferiert und wird in Abbildung 8 (n=1-20) dargestellt (siehe S. 42).

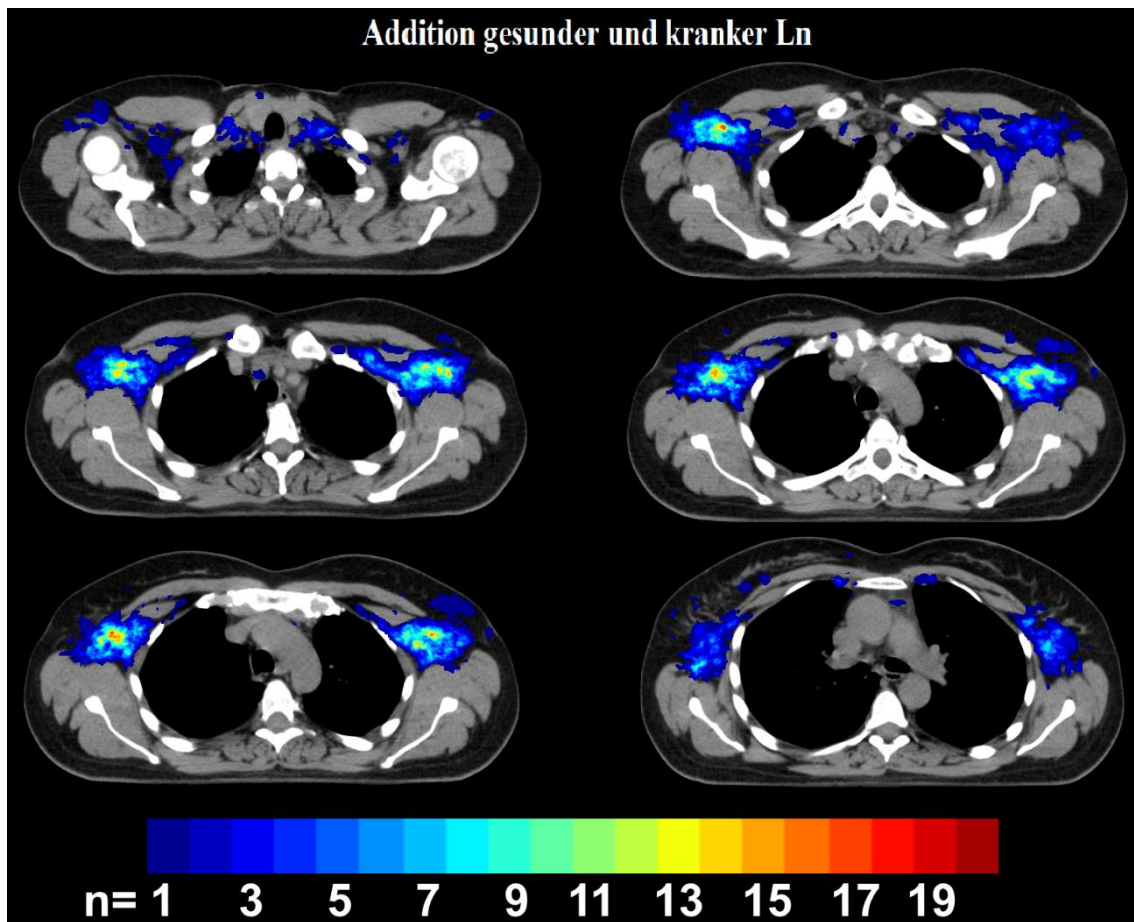


Abbildung 8: farb-kodierte Darstellung gesunder und kranker Ln zusammen (n=1-20)

3.2 Vergleich gesunder und kranker Lymphknoten

3.2.1 Overlapping: Analyse der kranken Lymphknoten

Um darzustellen in welchen Arealen vorwiegend kranke Lymphknoten liegen und keine bzw. kaum gesunde Lymphknoten, wurde auf Basis des kranken 3D-Lymphknotenatlas (n=326) analysiert wie viele gesunde Lymphknoten die kranken Lymphknoten komplett, zum Teil oder überhaupt nicht umfassen (kranke Lymphknoten minus gesunde Lymphknoten). Als Voraussetzung gilt die Verteilung kranker Lymphknoten von Tabelle 3 (vgl. S. 40). Die kranken Lymphknoten haben nur in 12,6% eine komplette Überlappung mit den gesunden Lymphknoten. Insgesamt sind 87,4% der kranken Lymphknoten zum Teil oder komplett außerhalb der Lokalisationen, in denen gesunde Lymphknoten auftreten, lokalisiert. Dies unterstreicht den großen Unterschied im Verteilungsmuster

gesunder und kranker Lymphknoten. Vor allem in Level III zeigen 100% der kranken Lymphknoten keinerlei oder nur eine kleine Überlappung mit gesunden Lymphknoten. Dies liegt zudem daran, dass sich in dieser Region kaum gesunde Lymphknoten finden (vgl. Tabelle 3, S. 40). Der Eindruck der ungleichen Verteilung verstärkt sich, wenn man die Verblindung ab drei gesunden Lymphknoten durchführt („hot spots“). Es werden 98,5% der kranken Lymphknoten nicht durch gesunde Lymphknoten abgedeckt. Eine genaue Darstellung der Überlappung gesunder und kranker Lymphknoten auf Basis des 3D-Atlas der kranken Lymphknoten ist in Tabelle 4 verzeichnet (S. 43).

Tabelle 4: OL kranker Ln mit gesunden Ln absolut und relativ (= %): a) Ln-Voxel, die eine Überlappung mit ab einem gesunden Ln aufweisen b) ab drei übereinanderliegenden gesunden Ln („hot spots“) (OL > 95% komplett, OL 5-95% zum Teil, < 5% gar nicht)

Ln-Region	a) Abdeckung kranker Ln durch gesunde Ln						b) Abdeckung kranker Ln durch gesunde Ln ab 3					
	OL > 95%		OL 5-95%		OL < 5%		OL > 95%		OL 5-95%		OL < 5%	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Level I	39	21,0	133	71,5	14	7,5	5	2,7	126	67,7	55	29,6
Level II	1	2,9	30	85,7	4	11,4	0	0,0	16	45,7	19	54,3
Level III	0	0,0	21	58,3	15	41,7	0	0,0	2	5,6	34	94,4
Level IV/supra-claviculär	1	3,2	19	61,3	11	35,5	0	0,0	5	16,1	26	83,9
Mammaria interna	0	0,0	6	22,2	21	77,8	0	0,0	0	0,0	27	100,0
Intraglandulär	0	0,0	3	27,3	8	72,7	0	0,0	0	0,0	11	100,0
gesamt	41	12,6	212	65,0	73	22,4	5	1,5	149	45,7	172	52,8

Dies wird nochmals in Abbildung 9 auf Seite 44 deutlich – Areale in denen die Lymphknoten deckungsgleich sind, sind in der Darstellung verblindet bzw. maskiert und damit schwarz dargestellt. Die Lymphknoten, die noch sichtbar sind, sind kranke Lymphknoten ohne Überlappung mit gesunden Lymphknoten. Viele kranke Lymphknoten sind in Level III zu sehen und vermehrt linksseitig des CTs.

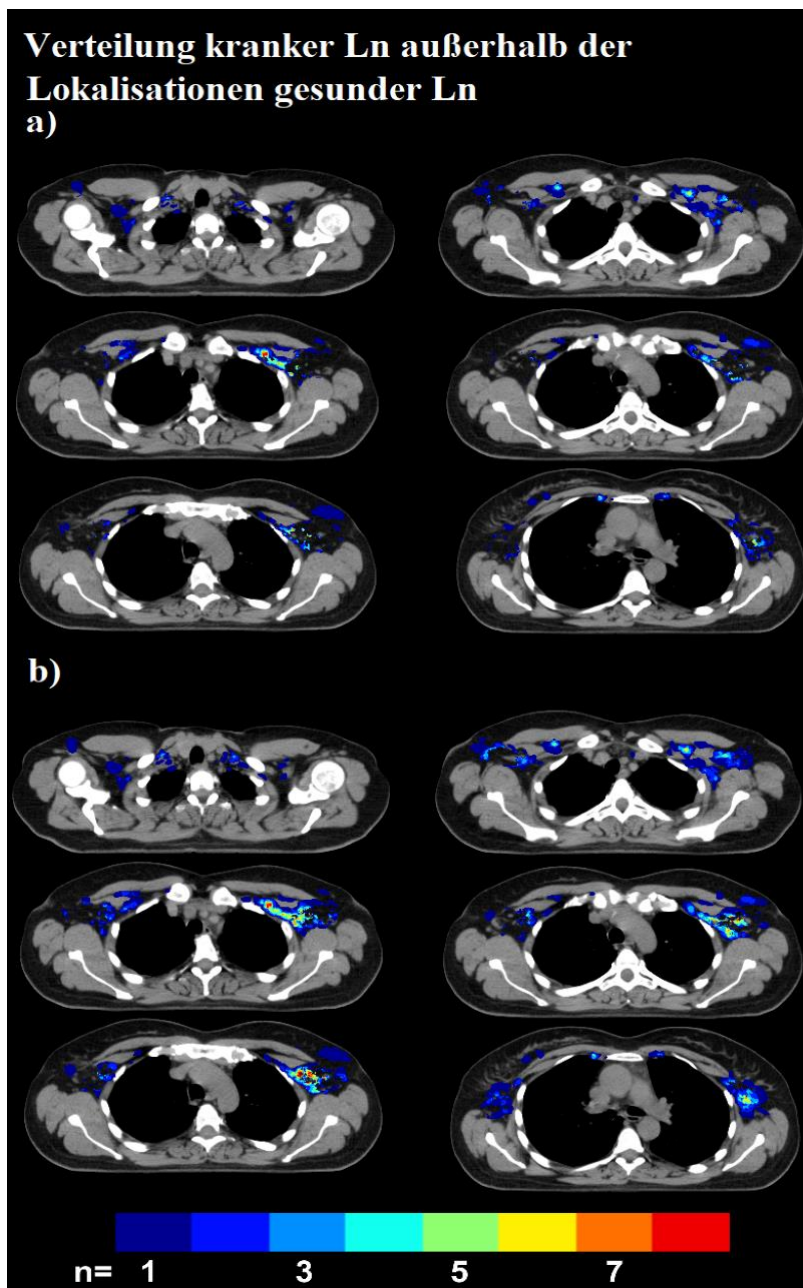


Abbildung 9: farbkodierte Darstellung kranker Ln außerhalb der Lokalisationen gesunder Ln (n=1-8) a) ab einem gesunden Ln b) ab drei gesunden Ln ("hot spots")

3.2.2 Overlapping: Analyse der gesunden Lymphknoten

Um im Gegenzug auch die Regionen aufzuzeigen in denen vorwiegend gesunde Lymphknoten liegen und keine oder kaum kranke Lymphknoten, wurde ebenfalls das OL kranker Lymphknoten mit gesunden Lymphknoten auf Basis des gesunden 3D-Lymphknotenatlas (n=1827) untersucht. In 72,6% gibt es keine oder nur eine partielle Überlappung gesunder Lymphknoten mit kranken Lymphknoten. Vorwiegend Level IV verzeichnet mit 96,2% eine geringe Ähnlichkeit im Verteilungsmuster wohingegen Level

II mit einer kompletten Überlappung von 48,7% eine große Übereinstimmung aufweist. Führt man die Analyse nochmals mit ab drei kranken Lymphknoten durch – den „hot spots“ der kranken Lymphknoten – verdeutlicht sich der gewonnene Eindruck: 96,2% der gesunden Lymphknoten haben kein komplettes OL mit den kranken Lymphknoten – Level IV sogar zu 100%. Das OL gesunder Lymphknoten mit kranken Lymphknoten ist in Tabelle 5 (S. 45) unter der Verteilungsannahme gesunder Lymphknoten aus Tabelle 3 (vgl. S. 40) aufgeführt und in Abbildung 10 (vgl. S. 46) als farbkodierter 3D-Atlas in mehreren CT-Schichten dargestellt. Die deckungsgleichen Areale sind erneut verblindet (schwarz) dargestellt.

Tabelle 5: OL gesunder Ln mit kranken Ln absolut und relativ (= %): a) Ln-Voxel, die eine Überlappung mit ab einem kranken Ln aufweisen b) ab drei übereinanderliegenden kranken Ln („hot spots“) (OL > 95% komplett, OL 5-95% zum Teil, < 5% gar nicht)

Ln-Region	a) Abdeckung gesunder Ln durch kranke Ln						b) Abdeckung gesunder Ln durch kranke Ln ab 3					
	OL > 95%		OL 5-95%		OL < 5%		OL > 95%		OL 5-95%		OL < 5%	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Level I	387	30,6	678	53,6	201	15,9	54	4,3	505	39,9	707	55,8
Level II	93	48,7	89	46,6	9	4,7	15	7,9	104	54,5	72	37,7
Level III	6	30,0	9	45,0	5	25,0	0	0,0	3	15,0	17	85,0
Level IV/supra-claviculär	10	3,8	82	30,8	174	65,4	0	0,0	10	3,8	256	96,2
Mammaria interna	4	7,8	11	21,6	36	70,6	0	0,0	1	2,0	50	98,0
Intraglandulär	1	3,0	2	6,1	30	90,9	0	0,0	0	0,0	33	100,0
gesamt	501	27,4	871	47,7	455	24,9	69	3,8	623	34,1	1135	62,1

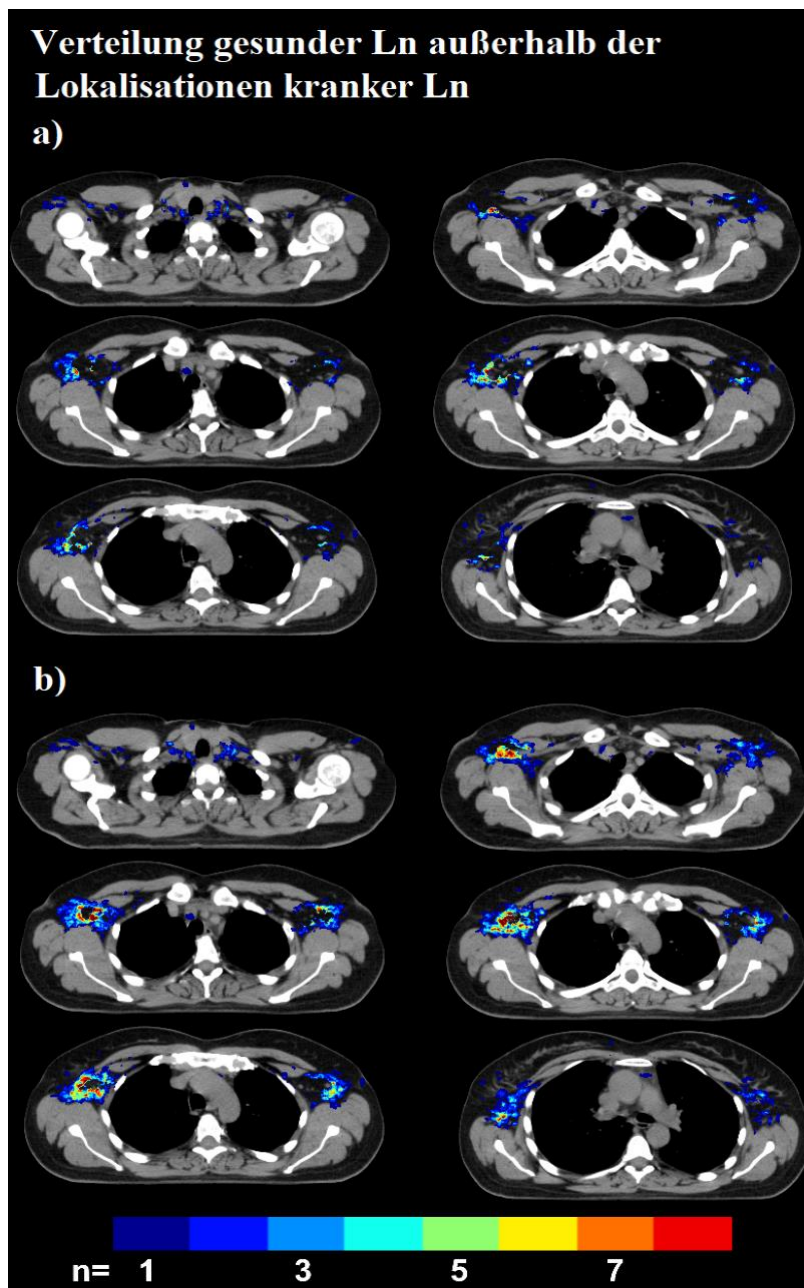


Abbildung 10: farbkodierte Darstellung gesunder Ln außerhalb der Lokalisationen kranker Ln (n=1-8) a) ab einem kranken Ln b) ab drei kranken Ln ("hot spots")

Die gesunden Lymphknoten sind in Level I peripher und nicht zentral lokalisiert bei der Verblindung. In Level II zeigen sich kaum gesunde Lymphknoten.

3.2.3 Vergleich der Overlappinganalysen der kranken und gesunden Lymphknoten

Unter Kenntnisnahme der Tabelle 4 und 5 (vgl. S. 43 und 45) lässt sich erkennen, dass auf Basis des kranken 3D Lymphknotenatlanten eine größere Differenz mit gesunden Lymphknoten existiert (87,4% bzw. „hot spots“ 98,5%) wie auf der Basis des gesunden

3D Lymphknotenatlanten mit kranken Lymphknoten (72,6% bzw. „hot spots“ 96,2%). Dies lässt sich einerseits durch die geringere Größe und das geringere Volumen der gesunden Lymphknoten erklären. Andererseits sind für beide Fälle die großen Unterschiede im Verteilungsmuster der Lymphknoten wesentlich. Die Abbildung 11 auf Seite 48 stellt den Unterschied gegenüber: unter a) sind die gesunden Lymphknoten abgebildet, die nicht deckungsgleich mit den kranken Lymphknoten sind und die Überlappung mit kranken Lymphknoten ist maskiert (schwarz), unter b) sind nur die kranken Lymphknoten bei maskierten deckungsgleichen Lymphknoten demonstriert. Aufgrund der Primärtumorlokalisation sind gesunde Lymphknoten rechts und kranke Lymphknoten links häufiger aufzufinden. Aus a) lässt sich erschließen, dass kaum Maskierungen (schwarz) innerhalb der farbkodierten Darstellung in Level IV zu finden sind, wohingegen in Level II aufgrund der Maskierung keine Lymphknoten mehr zu sehen sind. In Level IV sind somit vorwiegend gesunde Lymphknoten und keine kranken Lymphknoten auffindbar (das Gegenteil gilt für Level II). Bei der Betrachtung von b) sieht man in Level III eine große Dichte an kranken Lymphknoten. Kranke Lymphknoten sind vor allem in Level II und III weitläufiger als gesunde Lymphknoten zu finden. Insgesamt ordnen sich kranke Lymphknoten vermehrt um die V.subclavia an. Aus den Abbildungen erkennt man, dass kranke Lymphknoten meist zentraler liegen wohingegen gesunde Lymphknoten oft auch kranialer, kaudaler und auch lateraler von diesen auffindbar sind.

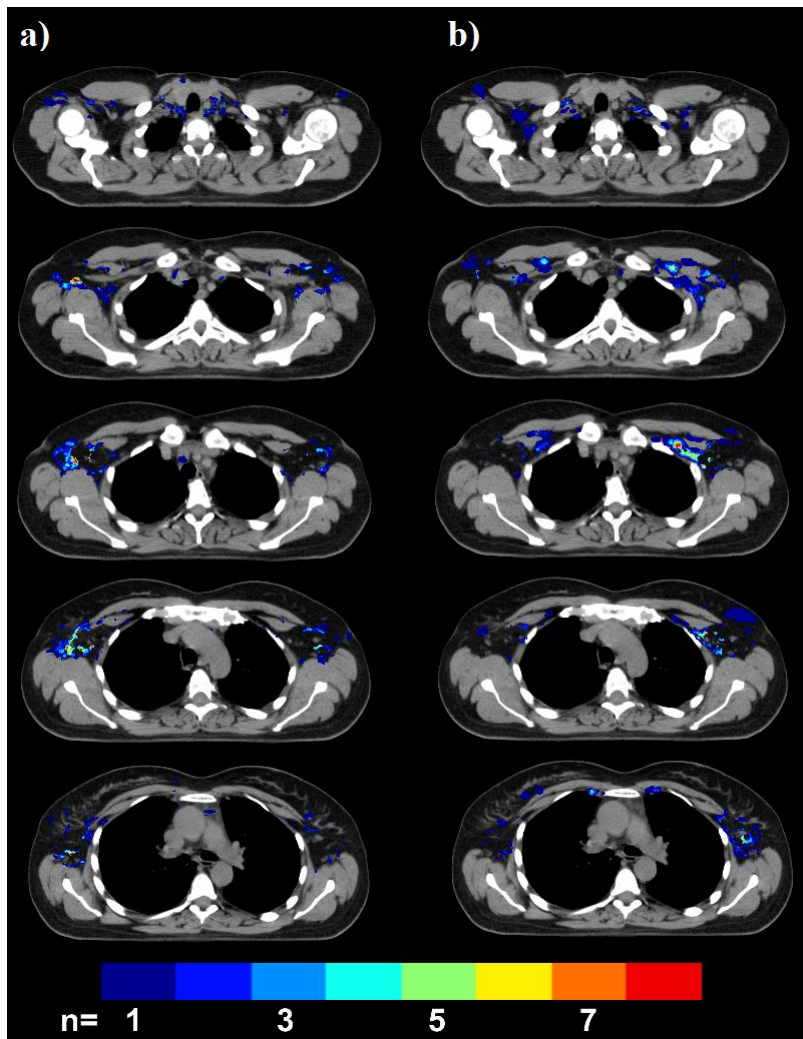


Abbildung 11: farbkodierte Darstellung (n=1-8) a) gesunder Ln außerhalb kranker Ln b) kranker Ln außerhalb gesunder Ln

V. Diskussion

Diese Arbeit präsentiert anhand von CT-Bildern von Brustkrebspatientinnen – nach jetzigem Kenntnisstand – die bisher größte Anzahl gesunder Lymphknoten im Lymphabflusssystem inklusive Bezug zu den Konturierungsrichtlinien der RTOG und ESTRO sowie einem anschließenden Vergleich des Verteilungsmusters der gesunden Lymphknoten zu kranken Lymphknoten.

1. Die Lokalisation gesunder Lymphknoten: Anatomie und Pathologie, Implikation für die Strahlentherapiebehandlung

Die Ergebnisse zeigen, dass gesunde Lymphknoten vorwiegend in Level I (69,2%), Level IV/supraclaviculär (14,8%) und Level II (10,5%) auffindbar sind, die wenigsten in Level III (1,0%). Somit kann Level III in der Bildgebung hinsichtlich der Vortestwahrscheinlichkeit kranker Lymphknoten eine wertvolle Rolle spielen, sodass sich, um dies besser bewerten zu können, die Notwendigkeit eines Vergleichs zu kranken Lymphknoten ergibt (siehe V. 3. S. 57 ff.).

Es ist wichtig die Begrenzungen der einzelnen Level genauer zu konkretisieren (Borm, Kessel et al. 2020, Kustić, Klarica Gembic et al. 2020), um die interdisziplinäre Therapie in der Behandlung von Brustkrebs, an der sowohl die Strahlentherapie als auch die Chirurgie beteiligt sind, zu verbessern und das Zusammenführen der Begrenzungen der Level von chirurgischer Seite mit denen in der Bildgebung zu erleichtern.

Bisher haben sich einige chirurgische Studien, wenn auch mit verschiedenen Ergebnissen, mit der Verteilung von Lymphknoten befasst. Die Verteilung der SLN ist ein erster Ansatz, um das Lymphabflusssystem zu verstehen und zu erfassen. Bei genauerer Betrachtung der Verteilung der SLN wird deutlich, dass es anspruchsvoll ist eine genaue Kenntnis über das Lymphabflusssystem zu erlangen. Die meisten SLN sind in Level I und II lokalisiert (Giuliano, Kirgan et al. 1994), können aber durchaus auch außerhalb dieser Areale aufgefunden werden (Jansen, Doting et al. 2000).

Berg et al. untersuchte, ob die Metastasierung einem Muster folgt. Von 324 Patienten mit radikalen Mastektomien untersuchte er das Level welches durch Metastasen befallen war und die Größe des Primärtumors. Die Level wurden anhand des M.pectoralis minor in ein Level I, unterhalb und lateral des Muskels, ein Level II, dahinter, und ein Level III,

darüber und medial, kategorisiert. Berg et al. schlussfolgerte, dass sich die Metastasierung von Level zu Level ausbreitet und, dass zusammen mit der Primärtumorgröße sich daraus eine Aussage über die Ausbreitung des Karzinoms ableiten lässt. Kranke und gesunde Lymphknoten zusammen sind mit 45% am häufigsten in Berg's Level I vertreten. 35% liegen in Level II und die wenigsten in Level III (20%). (Berg 1955)

Obwohl die aufgeführten anatomischen bzw. pathologischen Informationen ebenfalls Level definieren, sind diese nicht eins zu eins in die Bildgebungstechniken umsetzbar.

Ein Vergleich von Berg's Level I und II mit den Begrenzungen der drei Richtlinien (ESTRO, RTOG, Nielsen et al.) für Level I und II zeigt, dass diese Vorgaben in groben Zügen ähnlich sind. Da Berg et al. keine kraniale Begrenzung von Level III eindeutig definiert, kann es eher als eine Fusion von Level III und des supraclaviculären (periclaviculär bei Nielsen et al.) Levels der ESTRO, RTOG und der Empfehlungen von Nielsen et al. angesehen werden. (Berg 1955, RTOG 2009, Nielsen, Berg et al. 2013, Offersen, Boersma et al. 2015)

Zudem wird eine dreidimensionale Begrenzung der Level wie bei der ESTRO etc. durch Berg et al. nicht definiert und unterschiedliche Armpositionen spielen in der Bildgebung eine Rolle, da es dadurch zu Veränderungen in den einzelnen Erfassungen der Level kommt (Berg 1955, Saito, Vargas et al. 2007).

Setzt man die Studie von Berg et al. in Bezug zu unseren Ergebnissen, finden sich ebenfalls der größte Anteil der gesunden Lymphknoten in Level I (69,2%). Level II (10,5%) ist allerdings die am Dritthäufigsten frequentierte Lokalisation. Auffällig ist der Unterschied in der Häufigkeitsverteilung in Level III: 20% bei Berg et al. vs. 1,0% bei uns (Berg 1955). Eine mögliche Erklärung für diese Abweichung ist, dass nicht alle Lymphknoten im Level III im CT erkannt wurden, da das CT nach Heusner et al. eine Sensitivität von 46% und eine Spezifität von 89% besitzt (vgl. I. 2.2 S. 10 f.) (Heusner, Kuemmel et al. 2009). Zudem wurden in unserer Arbeit mehr Lymphknotenareale untersucht als bei Berg et al..

Anhand der Levelvorgaben von Berg et al. untersuchte Clough et al. bei 227 Patienten die Position der axillären SLN mit dem Ergebnis von 94,2% (214) in Level I und 5,8% (13) in Level II (Clough, Nasr et al. 2010). Die Mehrheit der SLN befindet sich ebenfalls in Level I, unterscheidet sich prozentual allerdings von Berg et al..

Eine weitere Studie ist die von Smith et al.. Smith et al. wollte die Lokalisation und Frequenz von axillären Lymphknotenmetastasen mit dem Überleben, lokalen Rezidiven

und Größe des Primärtumors anhand 390 radikaler Mastektomien mit insgesamt 7370 Lymphknoten evaluieren, was einen Median von 18 Lymphknoten pro Probe ergab. Bei 309 Proben wurden die 7009 Lymphknoten, davon 1698 positiv und 5311 negativ, einem Level zugeordnet. Diese Level sind nach den Empfehlungen der Breast Cancer Task Force von 1973 in ein proximales (unterhalb des unteren Randes des M.pectoralis minor), distales (über dem oberen Rand) und mittleres (zwischen oberen und unterem Rand) unterteilt. Die gesunden und kranken Lymphknoten zusammen sind vorrangig im mittleren Level (2968 Lymphknoten bzw. 42,3%). Betrachtet man die negativen Lymphknoten alleine, so sind ebenfalls die meisten im mittleren Level (2477 Ln), gefolgt vom distalen (1657) und dem proximalen Level (1177). Aus seiner Studie kann Smith et al. ableiten, dass die axilläre Metastasierung einer bestimmten Methode folgt und das Level, in dem Lymphknotenmetastasen sind, als indirekter Prognosefaktor fungieren. (Smith, Gamez-Araujo et al. 1977)

Ferner beschreibt Smith et al. in seiner Studie ausschließlich kraniale und kaudale Limits, keine dreidimensionale Begrenzung (Smith, Gamez-Araujo et al. 1977). Diese stimmen nicht mit denen der Konturierungsrichtlinien überein (RTOG 2009, Nielsen, Berg et al. 2013, Offersen, Boersma et al. 2015).

Im Vergleich mit unseren Ergebnissen lassen sich Unterschiede zu Smith et al. aufweisen: der Median ist mit zwölf Lymphknoten geringer als bei Smith et al., außerdem sind die meisten Lymphknoten in Level I (69,2%) auffindbar (am ehesten Smith‘ proximales Level) und nicht im mittleren Level wie bei Smith (Smith, Gamez-Araujo et al. 1977). In unserer Studie ist ferner das Patientenkollektiv kleiner und es werden noch weitere Level analysiert.

Um eine Möglichkeit zu finden Lymphknoten der Mammaria interna Region bei Brustkrebs zu entfernen und ihre Anzahl und Position zu bestimmen, untersuchte Stibbe et al. 60 Fälle. Entlang der Mammaria interna Gefäße wurde vom oberen Rand der 1. Rippe bis zu deren Trennung im Bereich des 6. Rippenknorpels die Lymphdrüsen untersucht. Nach dorsal sind die Lymphknoten von der Pleura unter anderem durch Fett separiert. Auf jeder Seite sind durchschnittlich 4-5 Lymphdrüsen lokalisiert. (Stibbe 1918)

Die anatomische Begrenzung der Region der Mammaria interna wird von der RTOG nur in kraniale und kaudale Richtung definiert und ist ein kürzerer Bereich als bei Stibbe et al. (Stibbe 1918, RTOG 2009). Die ESTRO und Nielsen et al. stattdessen definieren sechs Richtungen für dieses Gebiet wodurch ein direkter Vergleich wiederum erschwert wird

und nur eine Annäherung möglich ist (Nielsen, Berg et al. 2013, Offersen, Boersma et al. 2015).

Insgesamt lässt sich anhand dieser analysierten Studien feststellen, dass es kein einheitliches Ergebnis gibt. Da in den Konturierungsrichtlinien die Begrenzungen der Level anders definiert sind als in den chirurgischen Studien, ist die Übertragung von chirurgischen anatomischen und pathologischen Informationen auf die Bildgebung eine Herausforderung.

In unseren Untersuchungen ist das Ergebnis der Verteilung der Lymphknoten durchaus nicht immer deckungsgleich zu den chirurgischen Studien. Die Ursache könnte unter Umständen die Untersuchung weiterer Lymphknotenlevel bei uns sein. Daher ist bislang lediglich eine Annäherung unserer Ergebnisse an die chirurgischen Studien möglich.

Aus diesen Gründen lässt sich auf die Studie von Lengelé et al. verweisen. Lengelé et al. definiert in einem didaktischen Review anatomische Vorgaben für die radiologische Einzeichnung von Lymphknotenrealen und ermöglicht somit den Sprung zur Bildgebung. Der Bereich der Axilla ist lateral durch die Armmuskeln limitiert, medial und nach kranial durch die 1.Rippe, die Clavicula und den M.serratus anterior, kaudal liegt das Gewebe zwischen M.pectoralis major und M.latissimus dorsi, nach vorne der M.pectoralis major und minor und nach hinten Muskeln wie der M.latissimus dorsi. Innerhalb dieses Bereichs liegen drei Level (I-III), die durch den Unterrand des M.pectoralis major und den medialen oberen und lateralen unteren Rand des Minors untergliedert werden können. (Lengelé 2004, Lengele, Nyssen-Behets et al. 2007)

Sowohl die vorgegebenen Definitionen von Berg et al. als auch von Smith et al. sind innerhalb der Grenzen der Axilla von Lengelé et al. (Berg 1955, Smith, Gamez-Araujo et al. 1977, Lengelé 2004, Lengele, Nyssen-Behets et al. 2007). Dennoch gibt Berg et al. und Smith et al. nur klare Vorgaben zweier Richtungen (Berg 1955, Smith, Gamez-Araujo et al. 1977), wodurch die Umsetzung in radiologische Vorgaben komplex ist und eigene Vorgaben für die radiologische Einzeichnung von Nöten sind.

Das Level I der ESTRO und von Nielsen et al. ist ähnlich Lengelé's Level I, was allerdings nicht für Level II und III zutrifft (Lengelé 2004, Lengele, Nyssen-Behets et al. 2007, Nielsen, Berg et al. 2013, Offersen, Boersma et al. 2015).

Die RTOG Level, hauptsächlich I und III, differieren von Lengelé's Empfehlungen vorrangig in kaudale, kraniale und posteriore Richtung und es verbleibt problematisch, dass in Lengelé's Arbeit nur Level I-III dargestellt wurden und nicht andere Areale wie z.B. Level IV/supraclaviculär (Lengelé 2004, Lengele, Nyssen-Behets et al. 2007, RTOG

2009). Da Lengelé et al. kein Patientenkollektiv untersucht hat (Lengele, Nyssen-Behets et al. 2007), ist es schwierig es in Bezug mit einem Kollektiv von nur Brustkrebspatienten zu setzen.

Mit unserem „3D-Atlas der gesunden Lymphknoten“ lassen sich die Begrenzungen der einzelnen Lymphknotenareale noch genauer beschreiben, was die Übertragung von chirurgischen Studien auf die Bildgebung erleichtern kann. Nach Heusner et al. bestehen noch die bereits erwähnten Defizite in der Erhebung der Lymphknoten durch das CT (Heusner, Kuemmel et al. 2009). Auch hier können unsere Ergebnisse zu einer Verbesserung führen.

Weiterhin konnten wir bei gesunden Lymphknoten ebenfalls „hot spots“ und „cold spots“ zeigen wie in der Studie von Borm et al. (Borm, Voppichler et al. 2019). Die Kenntnis über die gesunden Lymphknoten ergibt eine gewisse Vortestwahrscheinlichkeit kranker Lymphknoten. Die Lokalisationen gesunder Lymphknoten des Vergleichskollektivs sollen im Kapitel V. 3. Seite 57 ff. mit der Verteilung kranker Lymphknoten des Vergleichskollektivs verglichen werden. Dadurch lässt sich das Risiko für das Auftreten kranker Lymphknoten (z.B. für Level III) besser bewerten.

2. Die Lokalisation gesunder Lymphknoten: Implikation für die Strahlentherapiebehandlung im Hinblick auf das Lymphödem

Eine weitere Fragestellung unserer Studie war, wie viel des gesunden Lymphabflusssystem durch die CTV der ESTRO und der RTOG erfasst werden. Bisher wurde dies für gesunde Lymphknoten nach derzeitigem Kenntnisstand nicht untersucht, wohingegen die Erfassung kranker Lymphknoten durch die CTV bereits analysiert wurde (Borm, Voppichler et al. 2019).

Tabelle 2 auf Seite 38 lässt weiterführend erkennen, dass die gesunden Lymphknoten von der ESTRO und der RTOG unterschiedlich erfasst werden, da in der Definition der Level bedeutende Unterschiede zwischen den Empfehlungen der ESTRO und der RTOG bestehen. So sind zwischen ESTRO und RTOG in Level I diese Diskrepanzen hauptsächlich in laterale, posteriore und kraniale Richtung ausgeprägt (RTOG 2009, Offersen, Boersma et al. 2015). Die Richtlinie von Nielsen et al. differiert in laterale Richtung bei Level I von diesen beiden (Nielsen, Berg et al. 2013). Die Ergebnisse von Tabelle 2 auf Seite 38 sind ein wichtiger Aspekt zur Strategieentwicklung, wenn

zukünftig unerwünschte Effekte der Strahlentherapie, wie die des Lymphödems, reduziert werden sollen.

Mit unseren Ergebnissen (vgl. Tabelle 2 auf S. 38) ergibt die Planung einer Bestrahlung entsprechend der CTV der ESTRO, dass 65,0% des gesunden Lymphabflusssystemes nur zum Teil oder gar nicht bestrahlt werden. Eine Bestrahlung im Sinne der CTV der RTOG bezieht einen größeren Teil ein und lässt nur 52,0% des Lymphabflusssystemes unberührt. Anhand unserer Ergebnisse zeigt sich, dass 33,9% der Lymphknoten laut der ESTRO komplett außerhalb sind, 31,1% der Lymphknoten zum Teil und 35,0% innerhalb der Richtlinien. Dem gegenüber steht der Vergleich mit der RTOG mit lediglich 23,2% komplett außerhalb, 28,8% zum Teil und 48,0% komplett innerhalb. Sowohl die RTOG als auch die ESTRO haben genaue Vorgaben zur Konturierung der CTV in den axillären, supraclaviculären Regionen und dem Bereich der Mammaria interna. Die interpectoralen Lymphknoten der ESTRO wurden bei uns als Lymphknoten des Levels II definiert. Wie bereits erwähnt gibt es signifikante Unterschiede zwischen den Leitlinien insbesondere in kraniale, kaudale und etwas in posteriore und laterale Richtung. In Level I ist der Unterschied nach lateral und nach hinten am größten. Die RTOG richtet sich mit ihren Begrenzungen nach knöchernen Strukturen aus während die ESTRO die Venen bevorzugt (RTOG 2009, Offersen, Boersma et al. 2015). Insgesamt resultieren die CTV der zwei Konturierungsrichtlinien in deutlich unterschiedlichen Erfassungen der einzelnen Level der gesunden Lymphknoten.

Dass ein Benefit bei der Bestrahlung von regionalen Lymphknoten entsteht, wurde in mehreren Studien nachgewiesen (Poortmans, Collette et al. 2015, Whelan, Olivotto et al. 2015). Dies macht darauf aufmerksam, dass die Unterschiede der zwei Richtlinien einen starken Einfluss auf das Outcome sowie unerwünschte Effekte haben können. Interessant ist unter anderem der Einfluss auf das Lymphödem.

So war der Vergleich der Effektivität zur regionalen Kontrolle der Strahlentherapie auf die axilläre Region versus ALND Gegenstand der AMAROS Studie. 4806 Patienten mit klinisch negativem Nodalstatus wurden vor der SLN-Biopsie entweder der Strahlentherapie Gruppe oder der ALND Gruppe zugeordnet. Davon hatten 1425 einen positiven SLN-Status – 744 in der ALND Gruppe und 681 in der Strahlentherapie Gruppe. Beide Verfahren erwiesen sich als gleichwertig. Ein bedeutender Unterschied besteht in der Rate an Lymphödemem, die öfter in der ALND Gruppe auftauchen. Bei der ALND werden mindestens Level I und II (mit mindestens 10 Lymphknoten) laut der AMAROS Studie entfernt, während bei der Bestrahlung, die meist zweidimensional ist,

Level I-III und der mediale Anteil der supraclaviculären Grube das Ziel sind. (Donker, van Tienhoven et al. 2014)

Naoum et al. zeigte ebenfalls, dass für das Lymphödem die kumulative fünf Jahres Inzidenzrate bei ALND höher ist als bei der SLN-Biopsie. Untersucht wurden hierfür 1815 Patienten in vier verschiedenen Gruppen. In der SLN-Biopsie Gruppe ergab sich eine Inzidenzrate des Lymphödems von 8,0%. Die Gruppe der SLN-Biopsie inklusive Bestrahlung regionaler Lymphknoten ergab einer Rate von 10,7%. Hierbei wurden die Level I-III und die supraclaviculären Lymphknoten bestrahlt. Die ALND Gruppe wies eine Rate von 24,9% auf. In der Gruppe der ALND inklusive Bestrahlung der regionalen Lymphknoten des Levels III und der supraclaviculären Lymphknoten zeigte sich eine Inzidenzrate von 30,1%. (Naoum, Roberts et al. 2020)

Da allerdings nach wie vor die Level der Lymphknoten uneinheitlich, da personenabhängig, konturiert werden (Ling, Moppins et al. 2021) und die Strahlentherapie dreidimensional geplant wird (Offersen, Boersma et al. 2015), ergibt sich der Anspruch das Lymphabflusssystem als Grundlage noch intensiver zu kennen. Für die folgende Überlegung müssten die gesunden Lymphknoten als Äquivalent zum Lymphabflusssystem angesehen werden. Weiterhin ist die Erfassung des Lymphabflusssystem durch die Konturierungsrichtlinien der ESTRO und der RTOG relevant. Die laut unseren Ergebnissen dargelegte unterschiedliche Erfassung durch die CTV der ESTRO und der RTOG, kann durchaus einen anderen Einfluss auf die Entstehung eines Lymphödems bei einer Bestrahlung der Level nach einer dieser zwei Richtlinien bewirken.

Vorausgesetzt, dass unser „3D-Atlas der gesunden Lymphknoten“ der Goldstandard des Abbildes des gesunden Lymphabflusssystem ist und es damit durch das CT in seiner Gesamtheit abgebildet wurde, kann man mit diesem Hintergrundwissen Folgendes feststellen:

Würde man wie in der AMAROS Studie eine ALND mit mindestens Level I und II vornehmen, so wären laut unseren Ergebnissen 79,7% des gesamten Lymphabflusssystem betroffen. Für eine Bestrahlung nach den geltenden Konturierungsrichtlinien dieser zwei Level ergeben sich geringere Werte und damit gegebenenfalls ein positiver Einfluss auf das Lymphödem. So würden die CTV des Level I und II der ESTRO 58,9% und die der RTOG 48,4% des gesunden Lymphabflusssystem dieser Lokalisationen gänzlich oder zum Teil schonen.

Weiterführend wurde ebenfalls die Erfassung durch die ESTRO und RTOG CTV von Level III, Level IV/supraclaviculär, der Mammaria interna Region und intraglandulär untersucht. Die Bestrahlung der Mammaria interna Region und der medialen supraclaviculären Region zusätzlich zu Bestrahlung der ganzen Brust oder Bestrahlung der Thoraxwand war Teil der Bestrahlungsplanung in der EORTC Studie (Poortmans, Collette et al. 2015). Die anterior-posterior Bestrahlungsfelder dieser Lymphknotenareale wurden hierfür mit den tangentialen Feldern der Brust kombiniert (Matzinger, Heimsoth et al. 2010, Poortmans, Collette et al. 2015, Borm, Oechsner et al. 2019). 90,3% laut ESTRO bzw. 61,7% laut RTOG würden bei einer Bestrahlung der supraclaviculären CTV und der Mammaria interna CTV nach unseren Ergebnissen komplett und zum Teil nicht behandelt werden. In der MA.20 Studie wurde die Brust, Level I-III, die supraclaviculäre Region und die Mammaria interna Region mit einer Vierfeld-Technik und einer modifizierten breiteren Tangentialbestrahlung behandelt (Whelan, Olivotto et al. 2015, Borm, Oechsner et al. 2019). Dies würde bei den in dieser Doktorarbeit dargestellten Ergebnissen in einer kompletten und anteiligen Aussparung von 64,5% dieser Regionen bei den CTV der ESTRO und von 51,2% bei den CTV der RTOG resultieren. Werden nach Vorschlag der EORTC Studie und der MA.20 Studie Level II-IV/supraclaviculär und die Mammaria interna Region behandelt (Poortmans, Collette et al. 2015, Whelan, Olivotto et al. 2015), zeigt sich ebenfalls, dass bei der ESTRO 61,2% dieser Lymphknoten komplett bzw. anteilig außerhalb dieser CTV liegen würden und damit wiederum ein größerer Anteil als nach den CTV der RTOG (45%). Wären das Level III und das Level IV Ziel der Behandlung, wären nach den CTV der ESTRO 88,7% der gesunden Lymphknoten in diesen zwei Leveln außerhalb bzw. zum Teil außerhalb wohingegen es bei den CTV der RTOG 59% wären. Der Unterschied von 29,7% in Level III-IV zwischen den zwei Konturierungsrichtlinien könnte relevant sein, da nach Boyages et al. mehr subklinische Lymphödeme nach Operation mit nachfolgender Bestrahlung des Level III-IV mittels der CTV der RTOG entstehen (Boyages, Vicini et al. 2021).

Insgesamt ist deutlich erkennbar, dass die CTV auf Basis der ESTRO größere gesunde Anteile des Lymphabflusssystems schonen als die CTV, die sich an den Richtlinien der RTOG orientieren. Dies ist von Bedeutung, da das Ausmaß der Lymphabflusswegbestrahlung mit dem Risiko ein Lymphödem zu entwickeln korreliert (Gross, Whelan et al. 2019).

Es ist daher anzunehmen, dass die CTV der ESTRO besser geeignet sind, unerwünschte Nebeneffekte der Bestrahlung wie das Lymphödem zu vermeiden. Hierfür sind weitere

Studien notwendig. Mit dem aus meinen Ergebnissen gewonnenen Erkenntnissen der unterschiedlichen CTV Erfassung gesunder Lymphknoten durch die der ESTRO und der RTOG ist der Grundstein für weitere Studien gelegt, eine Vorgehensweise zu finden, um die Rate an Lymphödemen zu reduzieren.

Die Ergebnisse zeigen, dass die gesunden Lymphknoten nicht zu 100% von den CTV der ESTRO bzw. RTOG erfasst werden.

Dies trifft auch auf kranke Lymphknoten zu. Eine Vorarbeit nutzte die gleiche Mappingmethode, um unter anderem die Erfassung kranker Lymphknoten durch diese zwei Konturierungsrichtlinien festzustellen. Borm et al. konnte zeigen, dass bei 235 Patienten mit 580 FDG/PET-CT positiven lokoregionalen Lymphknotenmetastasen 75% dieser durch die CTV der ESTRO gar nicht oder zum Teil erfasst wurden und durch die RTOG 67,6%. Zudem zeigen sich „hot spots“ kranker Lymphknoten. (Borm, Voppichler et al. 2019)

3. Die Lokalisation kranker und gesunder Lymphknoten: Implikation für die Strahlentherapiebehandlung

Die Verteilung gesunder und kranker Lymphknoten unseres Vergleichskollektiv unterscheidet sich stark. Herausstechend ist Level III, indem lediglich 1,1% gesunde Lymphknoten vs. 11,0 % kranke Lymphknoten lokalisiert sind. Eine Gemeinsamkeit stellt das Level I dar, sowohl bei gesunden Lymphknoten (69,3%) als auch bei kranken Lymphknoten (57,1%) mit der Mehrheit der Lymphknoten.

Um eine Vortestwahrscheinlichkeit kranker Lymphknoten zu entwickeln wurde in der vorliegenden Arbeit neben der prozentualen Verteilung auch das OL kranker Lymphknoten mit gesunden Lymphknoten untersucht. Tabelle 4 auf Seite 43 zeigt, dass 22,4% (bei „hot spots“: 52,8%) der kranken Lymphknoten kein OL mit gesunden Lymphknoten haben. 65,0% (bei „hot spots“: 45,7%) der kranken Lymphknoten haben nur zum Teil ein OL mit gesunden Lymphknoten. Ein Vergleich des OL von gesunden Lymphknoten mit kranken Lymphknoten (siehe Tabelle 5 S. 45) ergibt Ähnliches: 24,9% (bei „hot spots“ 62,1%) der gesunden Lymphknoten werden gar nicht und 47,7% (bei „hot spots“ 34,1%) nur zum Teil durch kranke Lymphknoten erfasst. Die dargestellten Ergebnisse des OL sind durchaus relevant, da etwa fünfeinhalb Mal so viele gesunde

Lymphknoten wie kranke Lymphknoten analysiert wurden und es dennoch große Verteilungsunterschiede gibt.

Von Bedeutung ist vor allem inwieweit gesunde Lymphknoten mit den Lokalisationen kranker Lymphknoten deckungsgleich sind, um Hochrisikoareale besser definieren zu können. Große Unterschiede der Verteilung (siehe Tabelle 4, S. 43) sind vorrangig, wie bereits eingangs erwähnt, in Level III. Ferner breiten sich in Level II kranke Lymphknoten weitläufiger aus als gesunde Lymphknoten.

Nach bisherigem Kenntnisstand gibt es wenige Vergleiche über die Verteilung gesunder Lymphknoten in Bezug zu kranken Lymphknoten in der Literatur, wohingegen die Lokalisation kranker Lymphknoten und deren Vergleich mit den existierenden Richtlinien zur Konturierung der CTV Gegenstand einiger Studien war (Gentile, Usman et al. 2015, Chang, Byun et al. 2017, Chang, Lee et al. 2018, Borm, Voppichler et al. 2019).

So untersuchte Veronesi et al. anhand von 539 Patienten mit totaler ALND und positiver Axilla die Verteilung von axillären Lymphknotenmetastasen, um unter anderem eine Grundlage für das Ausmaß einer ALND und die Operationstechnik darstellen zu können. Insgesamt wurden 11082 Lymphknoten untersucht und nach Level I-III nach den Empfehlungen der Breast Cancer Task Force von 1973 dargestellt. Die meisten Lymphknoten – ungeachtet gesund oder krank – fanden sich in Level I (67,3%) gefolgt von Level II (22,1%) und III (10,6%). 29,4% der Lymphknoten waren befallen. (Veronesi, Rilke et al. 1987)

Bei einem Vergleich mit unseren Ergebnissen für die Level I-III, sind die meisten Lymphknoten, kranke und gesunde Lymphknoten zusammen, ebenfalls in Level I (83,7%) gefolgt von Level II (13,0%) und III (3,2%). Im Verhältnis zu gesunden Lymphknoten ist der Anteil kranker Lymphknoten ebenfalls kleiner (14,8%). Dennoch ist noch keine klare Aussage über die Unterschiede in der Verteilung und Lokalisation gesunder und kranker Lymphknoten möglich.

Aus Sicht der Bildgebung ist die Studie von MacDonald et al. aufzuführen. In einem Kollektiv von 23 Patienten wurden kranke und gesunde Lymphknoten mittels eines durch Nanopartikel verstärkten MRTs definiert. Die MRTs wurden anschließend auf ein CT registriert, die Lymphknoten konturiert und mit den CTV der RTOG in Bezug gesetzt. Es ergibt sich dadurch ein Überblick über das Lymphsystem und gesunde und kranke Lymphknoten werden dargestellt. Weiterhin wird allerdings noch kein Vergleich

zwischen den beiden Lymphknotengruppen aufgeführt. (MacDonald, Harisinghani et al. 2010)

Eben dieser Vergleich war Gegenstand unserer Studie und ermöglicht das Lymphabflusssystem der Brust besser zu verstehen. Dadurch, dass die gesunden Lymphknoten jeweils kontralateral der kranken Lymphknoten konturiert und analysiert wurden, konnte eine direkte Beeinflussung des gesunden Lymphabflusssystems durch das Mammakarzinom an sich oder Untersuchungen wie eine SLN-Biopsie oder Behandlungen minimiert werden und somit ein unbeeinflusstes Lymphabflusssystem für den anschließenden Vergleich herangezogen werden. Durch die OL-Analysen ist es möglich Regionen zu zeigen, in denen ein höheres Risiko kranker Lymphknoten bei gleichzeitig geringerer Auftretswahrscheinlichkeit gesunder Lymphknoten vorliegt und umgekehrt, was impliziert, dass Positionen gesunder Lymphknoten nicht automatisch auch die kranker Lymphknoten sind (z.B. Level III).

Dieses Wissen kann hilfreich sein sowohl die Diagnostik als auch die Therapie zielgenauer stattfinden zu lassen.

Für das Auftreten von kranken Lymphknoten ergibt sich durch unsere Ergebnisse für gewisse Lokalisationen eine gewisse Vortestwahrscheinlichkeit. So ist in Level I (siehe Tabelle 4 S. 43) mit einer höheren Wahrscheinlichkeit zu rechnen, dass die Lokalisation der gesunden Lymphknoten mit der möglicherweise später kranken Lymphknoten übereinstimmen wird. Wohingegen dies für Level III laut unserer Ergebnisse nicht zutrifft. In diesem Level ist die Vortestwahrscheinlichkeit für einen kranken Lymphknoten verhältnismäßig hoch, da gesunde Lymphknoten dort kaum lokalisiert sind. Dies ist gut zu wissen, wenn man ein CT Bild beurteilt. Wie bereits in V. 1. Seite 49 ff. dargelegt, könnten im Hinblick auf die Sensitivität aber auch die Spezifität des CTs zur Erfassung von Lymphknotenmetastasen (Heusner, Kuemmel et al. 2009) unsere Ergebnisse und die daraus resultierenden Informationen über die Verteilungswahrscheinlichkeit kranker und gesunder Lymphknoten zu einer Erhöhung dieser Parameter beitragen.

Für die chirurgischen Behandlungsmöglichkeiten können unsere Erkenntnisse hilfreich sein, da Hochrisikoareale für kranke Lymphknoten besser ausgemacht werden können. Dies könnte ebenfalls der Strahlentherapie helfen so viel wie nötig aber so wenig wie möglich zu bestrahlen, um auch unerwünschte Therapieeffekte zu minimieren. Bezogen auf das Lymphödem könnte man Tabelle 5 auf Seite 45 als Basis nehmen, um anhand des OL < 5% innerhalb einzelner Level (z.B. Level I) Regionen zu definieren, in dem die

Wahrscheinlichkeit für gesunde Lymphknoten höher ist und die dann zugunsten der Minimierung der Nebenwirkungen ausgeschlossen werden könnten.

4. Limitationen

Dass lediglich eine einzelne Institution an der Erhebung und Analyse der Daten beteiligt war, ist als Limitation unserer Studie zu werten. Zudem ist das CT in seiner Sensitivität (46%) und Spezifität (89%) dem FDG-PET/CT (58%, 92%) unterlegen und damit nicht die bestmögliche Methode (Heusner, Kuemmel et al. 2009). Da es allerdings routinemäßig in der Klinik eingesetzt wird, ist das CT mit diesen Werten zweckmäßig. Des Weiteren kann das CT trotz der gewonnenen Informationen eine Re-Operation nicht verhindern (Cox, Hancock et al. 2017). Die durch unsere Arbeit gewonnenen Ergebnisse können helfen die Sensitivität und Spezifität des CTs zu verbessern.

Ein weiterer Aspekt ist, dass stets kontralateral der befallenen Seite die gesunden Lymphknoten konturiert wurden. Durch den anschließenden Vergleich mit kranken Lymphknoten lässt sich dieses Defizit reduzieren.

Ferner ist der Effekt von ALND oder SLN-Biopsien auf die Verteilung gesunder Lymphknoten unklar, da beide Verfahren auf der Seite gesunder Lymphknoten in unserer Studie nicht durchgeführt wurden. Wohingegen auf Seite der kranken Lymphknoten durchaus Behandlungen lokoregional stattgefunden haben könnten, was in unserer Arbeit jedoch nicht analysiert wurde. Auf die dadurch fehlenden Effekte bei den gesunden Lymphknoten bzw. die stattgefunden Effekte auf die kranken Lymphknoten könnten ein Teil der Unterschiede in der Verteilung gesunder und kranker Lymphknoten der axillären Lymphknoten rückführbar sein. Gegen dieses Argument spricht allerdings, dass der größte Unterschied zwischen gesunden und kranken Lymphknoten in Level III und II (medial) zu verzeichnen ist und nicht in der hauptsächlichlichen Region (Level I und II (lateral)) dieser Behandlungen liegt.

5. Weiterführende Forschungsfragen

Xu et al. entwickelte die Software „MIRADA“ zur automatischen Einzeichnung von Lymphknotenregionen und Risikoorganen anhand von 40 CT-Datensätzen unter Berücksichtigung der CTV Vorgaben der ESTRO. Die Software wurde bei 30 Patienten getestet und ermöglicht ein schnelleres Erfassen mit guten Ergebnissen insbesondere für die Risikoorgane. Jedoch ist dies für die Lymphknotenregionen noch nicht der Fall. (Xu, Arsene Henry et al. 2018)

Die Verwendung dieser Software könnte in der Medizin im Bereich der Strahlentherapie zukünftig richtungsweisend sein. Mit einer höheren Effizienz durch die Zeitersparnis können Lymphknotenregionen und Risikoorgane schneller eingezeichnet werden und kontrolliert werden. Mit Hilfe unserer aufgeführten Ergebnisse zur Verteilung gesunder und auch kranker Lymphknoten lassen sich sehr gut die Lymphknotenregionen definieren. Durch Zuführung dieser Daten in die Software wäre zu erhoffen, dass die Präzision von „MIRADA“ für die Einzeichnung der Lymphknotenareale steigt und damit die Validität und Reliabilität.

Mit Hilfe unserer Ergebnisse hinsichtlich der Verteilung gesunder Lymphknoten in Bezug zu den CTV der ESTRO und der RTOG kann eine Vorgehensweise gefunden werden, unerwünschte Nebenwirkungen wie das Lymphödem zu reduzieren.

Weiterhin zeigen unsere entwickelten Ergebnisse deutlich, dass die Lokalisationen gesunder Lymphknoten verschieden zu den Lokalisationen kranker Lymphknoten sind. Weitere Mechanismen, die die Tumorausbreitung begünstigen können (Nathanson 2003, Jones, Pereira et al. 2018), gilt es zu berücksichtigen und intensiviert zu betrachten.

Hinsichtlich der kranken Lymphknoten kann auf Basis unserer Ergebnisse eine Strategie entwickelt werden die einzelnen Level so viel wie nötig und so wenig wie möglich zu behandeln.

Noch weitere Studien über das Lymphsystem sowohl in dem Bereich der Bildgebung als auch mit Hilfe invasiver Methoden und auf molekularer Ebene bei Mammakarzinompatientinnen sind nötig, um die in unserer Arbeit dargelegten Ergebnisse zu bestärken.

VI. Schlussfolgerungen

1. Wo liegen am häufigsten (= „hot spots“) gesunde Lymphknoten und wo sind am wenigsten (= „cold spots“) gesunde Lymphknoten zu finden und wie kann der „3D-Atlas der gesunden Lymphknoten“ die diagnostische Vorhersagegenauigkeit von Lymphknotenmetastasen verbessern?

2. Wie groß ist der Anteil der Lymphknoten, welcher nicht durch die CTVs der ESTRO und RTOG abgedeckt wird und inwiefern kann man dadurch das Risiko für die Entstehung eines Lymphödems abschätzen?

Mit dieser Arbeit entsteht der bisher größte „3D-Atlas der gesunden Lymphknoten“. Sie zeigt den physiologischen Lymphabfluss der weiblichen Brust und ist die Erste, die gesunde Lymphknoten aus CT-Datensätzen durch rigide und nicht-rigide Bildregistrierungstechniken auf einem Standard-CT abbildet. Der Atlas visualisiert die Lokalisationen gesunder Lymphknoten, die vorwiegend in Level I, II und IV auftreten. „hot spots“ sind Areale, in denen viele gesunde Lymphknoten innerhalb des Lymphabflusssystemes akkumulieren. Diese sind in Level I am häufigsten anzutreffen. „cold spots“ sind Regionen, in denen wenige gesunde Lymphknoten akkumulieren. Die dargestellten Daten ergänzen die Kenntnisse über den physiologischen Lymphabfluss und führen dadurch zu einer genaueren Vorhersagewahrscheinlichkeit für Areale mit Lymphknotenmetastasen.

Unsere Arbeit weist darauf hin, dass eine Umsetzung anatomischer und pathologischer Informationen in die Bildgebung schwierig aber nötig ist.

Bisher gibt es wenige Studien zu gesunden Lymphknoten bei Brustkrebspatienten. Eine Bestrahlungsbehandlung nach ESTRO würde laut vorliegenden Daten 33,9% des gesamten Lymphsystems komplett aussparen. Bei der Behandlung nach RTOG 23,2%. Dieser Unterschied kann für eine Einschätzung des Risikos zur Entwicklung eines Lymphödems von Bedeutung sein.

3. Wo liegen die Unterschiede in der Verteilung und Lokalisation gesunder und kranker Lymphknoten? Wo liegen Areale mit einem hohen Risiko für kranke Lymphknoten? Was für eine Bedeutung/Gewinn resultiert daraus für die Strahlentherapie, Diagnostik und Therapieentscheidungen?

Durch den Vergleich des Auftretismusters gesunder und kranker Lymphknoten in den „3D-Lymphknotenatlanten“ kann man eine Aussage über Areale treffen in denen vorwiegend gesunde bzw. kranke Lymphknoten lokalisiert sind und wo eine Bestrahlung sinnvoll einzusetzen ist. Nach bisherigem Kenntnisstand ist diese Arbeit die Erste, die sich damit beschäftigt. Es gelingt eine genauere Kenntnis über das Lymphabflusssystem zu gewinnen. Areale mit einem hohen Risiko für das Auftreten von kranken Lymphknoten alleine sind vor allem Level III und II. Es stellt sich dar, dass die Verteilung gesunder Lymphknoten und kranker Lymphknoten nicht identisch ist und es durchaus Areale gibt in denen lediglich eine der beiden Gruppen auftritt. So sind kranke Lymphknoten oft außerhalb gesunder Lymphknoten lokalisiert. Da kranke Lymphknoten allerdings auch außerhalb der CTV Grenzen lokalisiert sind (Borm, Voppichler et al. 2019), kann man versuchen alle sichtbaren Lymphknoten, wie bereits bei inguinalen Lymphknoten versucht (Rao, Rajmanickam et al. 2015), in die Behandlungsplanung mit einfließen zu lassen. Unter Beachtung all dieser Informationen, lässt sich die Aussage für eine Behandlungsplanung im Rahmen der Strahlentherapie treffen: es ist nach wie vor wichtig, dass die Richtlinien zur Konturierung der CTV eingehalten werden und sie die Hochrisikobereiche der kranken Lymphknoten („hot spots“) erfassen. Allerdings können mit unseren Ergebnissen durchaus sichtbare Lymphknoten ausgeschlossen werden. Dadurch wird so viel wie nötig und so wenig wie möglich des Lymphabflusssystems bestrahlt.

Das durch die neuen Ergebnisse unserer Arbeit gewonnene Wissen führt zu einem genaueren Ansatz bei Mammakarzinompatientinnen sowohl in Diagnostik als auch in der Therapie sowohl für den Bereich der Strahlentherapie als auch für chirurgische Verfahren.

VII. Zusammenfassung

Hintergrund

In der Strahlentherapie sind die Lymphabflussgebiete neben der Bestrahlung der Brust Teil der Behandlung. Da dieses Fachgebiet eine immer größere Rolle in der Behandlung des Mammakarzinoms spielt, sowohl in Diagnostik als auch in Therapie, ist ein umfangreiches Wissen über die Lymphabflussgebiete essenziell. Bisher sind in der Literatur kaum Studien über die Verteilung gesunder Lymphknoten bei Brustkrebspatientinnen veröffentlicht. Zudem besteht ein lückenhaftes Wissen über die Verteilungsunterschiede von gesunden und kranken Lymphknoten. Ziel dieser Arbeit war es zum Einem die Verteilung gesunder Lymphknoten in den einzelnen Regionen mit einem „3D-Atlas der gesunden Lymphknoten“ darzustellen und deren Lokalisationen mit den CTV Konturierungsrichtlinien der ESTRO und RTOG zu vergleichen. Zum Anderem sollte ein Vergleich in der Verteilung gesunder und kranker Lymphknoten repräsentiert werden, indem ebenfalls Atlanten erstellt wurden, die das Lymphabflusssystem darstellen.

Material und Methoden

Aus dem 235 starken Patientenkollektiv einer vorangegangenen Studie, das für Stagingzwecke ein FDG-PET/CT erhielt (Borm, Voppichler et al. 2019), konnten für die Erstellung des „3D-Atlas der gesunden Lymphknoten“ 153 Patientinnen eingeschlossen werden. Kontralaterale oder bilaterale Lymphknotenmetastasen, ipsilaterales Brustimplantat oder Mastektomie und auch technische Probleme und Patienten männlichen Geschlechts waren die Gründe zur Verkleinerung des Patientenkollektivs. Auf den in die Planungssoftware importierten zugehörigen CT-Datensätzen der FDG-PET/CT-Datensätze der Patienten wurden kontralateral der Primärtumorseite 2094 sichtbare Lymphknoten in den Lymphknotenregionen konturiert. Hierzu wurde die Weichteilfensterung genutzt. 1939 Lymphknoten konnten in einem weiteren Schritt mittels rigider und nicht-rigider Bildregistrierungstechniken auf das CT der Standardpatientin übertragen werden. Die Lokalisation und Größe der Lymphknoten wurde analysiert. Der „3D-Atlas der gesunden Lymphknoten“ wurde aus den 1939 Lymphknoten erstellt und mit den CTV der ESTRO und RTOG in Vergleich gesetzt.

Für den Vergleich der Lokalisationsunterschiede kranker und gesunder Lymphknoten wurden 143 Patienten analysiert (=Vergleichskollektiv). Insgesamt waren im Vergleichskollektiv 1827 gesunde Lymphknoten auf CT-Datensätzen kontralateral der Primärtumorseite und 326 kranke Lymphknoten auf der Primärtumorseite lokalisiert. Mittels rigider und nicht-rigider Bildregistrierungstechniken wurden diese Lymphknoten ebenfalls auf das CT der Standardpatientin übertragen und daraus „3D-Lymphknotenatlanten“ zum Vergleich erstellt. Die Größe und Lokalisation der Lymphknoten wurde evaluiert sowie die Schnittmenge gesunder und kranker Lymphknoten evaluiert.

Ergebnis

Die 1939 gesunden Lymphknoten haben einen mittleren Durchmesser von $0,77 \text{ cm} \pm 0,36 \text{ cm}$ bei einem mittleren Volumen von $0,17 \text{ cm}^3 \pm 0,28 \text{ cm}^3$. Die meisten Lymphknoten sind in Level I (69,2%), Level IV (14,8%) und Level II (10,5%); die wenigsten in Level III (1,0%). Die ESTRO CTV lassen 33,9% des gesunden Lymphabflussgebietes komplett frei, wohingegen die RTOG CTV nur 23,2% komplett frei lassen. 31,1% des Lymphabflussgebietes liegt zum Teil innerhalb der CTV der ESTRO (RTOG 28,8%) und 35,0% komplett (RTOG 48,0%). Insgesamt schon eine Bestrahlung nach den CTV der ESTRO einen größeren Anteil des gesunden Lymphabflusses als nach den CTV der RTOG.

Bei dem Vergleich der 1827 gesunden Lymphknoten und 326 kranken Lymphknoten des Vergleichskollektivs sind die gesunden Lymphknoten stets in mittlerem Volumen und mittlerem Durchmesser kleiner: mittleres Volumen der gesunden Lymphknoten $0,17 \text{ cm}^3 \pm 0,28 \text{ cm}^3$ vs. $1,94 \text{ cm}^3 \pm 2,9 \text{ cm}^3$ der kranken Lymphknoten und mittlerer Durchmesser der gesunden Lymphknoten $0,77 \text{ cm} \pm 0,36 \text{ cm}$ vs. $1,38 \text{ cm} \pm 0,72 \text{ cm}$ der kranken Lymphknoten. Die meisten gesunden Lymphknoten (69,3%) und die meisten kranken Lymphknoten (57,1%) sind in Level I zu finden. Einen großen Unterschied verzeichnet Level III mit 1,1% gesunden Lymphknoten zu 11,0% kranken Lymphknoten, die Region der Mammaria interna (2,8% gesunde Lymphknoten vs. 8,3% kranke Lymphknoten) und Level IV (14,6% gesunde Lymphknoten vs. 9,5% kranke Lymphknoten). Sowohl gesunde als auch kranke Lymphknoten ergeben „hot spots“ innerhalb des lymphatischen Systems. Gesunde Lymphknoten akkumulieren vorwiegend in Level I, II und IV, kranke Lymphknoten vorwiegend in Level I-III. Daraus erkennbar ist, dass es relevante

Unterschiede in der Verteilung gesunder und kranker Lymphknoten gibt. Areale in denen gesunde Lymphknoten auftreten sind nicht im Gegenzug auch Areale in denen kranke Lymphknoten zu finden sind. Die kranken Lymphknoten überschreiten zudem oft die Lokalisationen der gesunden Lymphknoten. Dies ist besonders auffällig in Level III und II.

Schlussfolgerung

Nach bisherigem Kenntnisstand ist der „3D-Atlas der gesunden Lymphknoten“ bisher die größte Arbeit zur Darstellung gesunder Lymphknoten bei Brustkrebs. Es werden „hot spots“ (vor allem in Level I) und „cold spots“ illustriert, die Regionen zeigen, in denen viele bzw. wenige gesunde Lymphknoten innerhalb der Lymphabflusssysteme akkumulieren. Die CTV der ESTRO und der RTOG unterscheiden sich in der Definition ihrer Grenzen (RTOG 2009, Offersen, Boersma et al. 2015). Dies hat einen Einfluss auf die Bestrahlung, denn die CTV der ESTRO schonen einen weit größeren Teil des gesunden Lymphabflussgebietes als die der RTOG. Dies erlaubt eine Risikoeinschätzung hinsichtlich des Lymphödems, einem relevanten, unerwünschten Effekt der Strahlentherapie.

Die „3D-Lymphknotenatlanten“ des Vergleichs der gesunden und kranker Lymphknoten illustrieren den großen Unterschied in der Verteilung gesunder und kranker Lymphknoten. Die Areale gesunder Lymphknoten sind nicht immer die Areale kranker Lymphknoten. Mit Hilfe dieser Ergebnisse gewinnt man ein breiteres Wissen über das Lymphabflusssystem bei Mammakarzinom und kann Areale mit einem hohen Risiko für kranke Lymphknoten abgrenzen (beispielsweise Level III und II). Dies führt sowohl in der operativen Behandlung als auch in der Strahlentherapie zu einer genaueren Herangehensweise. Diese Erkenntnisse können somit zu einer Verbesserung in der Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms führen einschließlich einer Verbesserung in der Reduktion des Lymphödems als unerwünschte Nebenwirkung der Strahlentherapie.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-2 und 4-11 erstellt von Lucia Ernst (9/2018 – 9/2021) mittels PowerPoint/Paint.

Abbildung 3 erstellt von PD Dr.med. Kai J. Borm und mit Einverständnis genutzt und angepasst von Lucia Ernst 1/2021.

Abbildung 1: Ln-Level I-III bezüglich Konturierungsrichtlinien der ESTRO (grün umrandet) exemplarisch markiert.....	7
Abbildung 2: Patientenkollektiv	28
Abbildung 3: a) Atlas stellt die Verteilung kranker Ln dar und b) die Verteilung gesunder, c) ist das Ergebnis nach der Verblindung: nur doch die kranken Ln, die nicht deckungsgleich mit den gesunden Ln sind, sind zu sehen. d) – f) zeigt den gleichen Arbeitsschritt nochmal allerdings sind nur die kranken Ln dargestellt, die nicht mit den gesunden „hot spots“ ($n \geq 3$) deckungsgleich sind	33
Abbildung 4: „hot spots“ (rot) und „cold spots“ (blau) in einem axialen CT-Bild	36
Abbildung 5: farbkodierte Darstellung der gesunden Ln (n=1-16) Cold to hot Skala: die Farbe rot kennzeichnet Areale mit einer hohen Dichte gesunder Ln („hot spots“), blau Areale mit einer geringen Dichte von Ln („cold spots“).....	36
Abbildung 6: Verteilung gesunder Ln (n=1-16) bezüglich a) ESTRO (grüne Umrandung) b) RTOG (blaue Umrandung).....	39
Abbildung 7: farbkodierte Darstellung gesunder (a) und kranker (b) Ln (n=1-10)	41
Abbildung 8: farbkodierte Darstellung gesunder und kranker Ln zusammen (n=1-20).....	42
Abbildung 9: farbkodierte Darstellung kranker Ln außerhalb der Lokalisationen gesunder Ln (n=1-8) a) ab einem gesunden Ln b) ab drei gesunden Ln ("hot spots")	44
Abbildung 10: farbkodierte Darstellung gesunder Ln außerhalb der Lokalisationen kranker Ln (n=1-8) a) ab einem kranken Ln b) ab drei kranken Ln ("hot spots")	46
Abbildung 11: farbkodierte Darstellung (n=1-8) a) gesunder Ln außerhalb kranker Ln b) kranker Ln außerhalb gesunder Ln.....	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verteilung der gesunden Ln absolut und relativ (= %)	35
Tabelle 2: absolute und relative (= %) Erfassung gesunder Ln durch die CTV der ESTRO und der RTOG (OL > 95% komplett innerhalb, OL 5-95% zum Teil innerhalb, < 5% komplett außerhalb)	38
Tabelle 3: Vergleichskollektiv: Verteilung der gesunden und kranken Ln absolut und relativ (= %)	40
Tabelle 4: OL kranker Ln mit gesunden Ln absolut und relativ (= %): a) Ln-Voxel, die eine Überlappung mit ab einem gesunden Ln aufweisen b) ab drei übereinanderliegenden gesunden Ln („hot spots“) (OL > 95% komplett, OL 5-95% zum Teil, < 5% gar nicht).....	43
Tabelle 5: OL gesunder Ln mit kranken Ln absolut und relativ (= %): a) Ln-Voxel, die eine Überlappung mit ab einem kranken Ln aufweisen b) ab drei übereinanderliegenden kranken Ln („hot spots“) (OL > 95% komplett, OL 5-95% zum Teil, < 5% gar nicht).....	45

Literaturverzeichnis

- Antoch, G., N. Saoudi, H. Kuehl, G. Dahmen, S. P. Mueller, T. Beyer, A. Bockisch, J. F. Debatin and L. S. Freudenberg (2004). "Accuracy of whole-body dual-modality fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) for tumor staging in solid tumors: comparison with CT and PET." *J Clin Oncol* **22**(21): 4357-4368.
- Beckham, W. A., C. C. Popescu, V. V. Patenaude, E. S. Wai and I. A. Olivotto (2007). "Is multibeam IMRT better than standard treatment for patients with left-sided breast cancer?" *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **69**(3): 918-924.
- Berg, J. W. (1955). "The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma." *Cancer* **8**(4): 776-778.
- Born, K. J., K. Kessel, M. Devecka, S. Muench, C. Straube, K. Schiller, L. Schüttrumpf, H. Dapper, B. Wöller, S. Pigorsch and S. E. Combs (2020). "Variability in lymph node irradiation in patients with breast cancer-results from a multi-center survey in German-speaking countries." *Strahlenther Onkol* **196**(1): 15-22.
- Born, K. J., M. Oechsner, S. E. Combs and M. N. Duma (2018). "Deep-Inspiration Breath-Hold Radiation Therapy in Breast Cancer: A Word of Caution on the Dose to the Axillary Lymph Node Levels." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **100**(1): 263-269.
- Born, K. J., M. Oechsner, M. Dusberg, G. Buschner, W. Weber, S. E. Combs and M. N. Duma (2019). "Irradiation of regional lymph node areas in breast cancer - Dose evaluation according to the Z0011, AMAROS, EORTC 10981-22023 and MA-20 field design." *Radiother Oncol*.
- Born, K. J., J. Voppichler, M. Dusberg, M. Oechsner, T. Vag, W. Weber, S. E. Combs and M. N. Duma (2019). "FDG/PET-CT-Based Lymph Node Atlas in Breast Cancer Patients." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **103**(3): 574-582.
- Boughey, J. C., V. J. Suman, E. A. Mittendorf, G. M. Ahrendt, L. G. Wilke, B. Taback, A. M. Leitch, H. M. Kuerer, M. Bowling, T. S. Flippo-Morton, D. R. Byrd, D. W. Ollila, T. B. Julian, S. A. McLaughlin, L. McCall, W. F. Symmans, H. T. Le-Petross, B. G. Haffty, T. A. Buchholz, H. Nelson, K. K. Hunt and O. Alliance for Clinical Trials in (2013). "Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial." *JAMA* **310**(14): 1455-1461.
- Boyages, J., F. A. Vicini, C. Shah, L. A. Koelmeyer, J. A. Nelms and S. H. Ridner (2021). "The Risk of Subclinical Breast Cancer-Related Lymphedema by the Extent of Axillary Surgery and Regional Node Irradiation: A Randomized Controlled Trial." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **109**(4): 987-997.
- Budach, W., E. Bolke, K. Kammers, P. A. Gerber, C. Nestle-Kramling and C. Matuschek (2015). "Adjuvant radiation therapy of regional lymph nodes in breast cancer - a meta-analysis of randomized trials- an update." *Radiat Oncol* **10**: 258.
- Bundred, N. J. (2001). "Prognostic and predictive factors in breast cancer." *Cancer Treat Rev* **27**(3): 137-142.
- Burnet, N. G., S. J. Thomas, K. E. Burton and S. J. Jefferies (2004). "Defining the tumour and target volumes for radiotherapy." *Cancer Imaging* **4**(2): 153-161.
- Caresia Aroztegui, A. P., A. M. Garcia Vicente, S. Alvarez Ruiz, R. C. Delgado Bolton, J. Orcajo Rincon, J. R. Garcia Garzon, M. de Arcocha Torres, M. J. Garcia-Velloso, M. Oncology Task Force of the Spanish Society of Nuclear and I. Molecular (2017). "18F-

- FDG PET/CT in breast cancer: Evidence-based recommendations in initial staging." Tumour Biol **39**(10): 1010428317728285.
- Chang, J. S., H. K. Byun, J. W. Kim, K. H. Kim, J. Lee, Y. Cho, I. J. Lee, K. C. Keum, C. O. Suh and Y. B. Kim (2017). "Three-dimensional analysis of patterns of locoregional recurrence after treatment in breast cancer patients: Validation of the ESTRO consensus guideline on target volume." Radiother Oncol **122**(1): 24-29.
- Chang, J. S., J. Lee, M. Chun, K. H. Shin, W. Park, J. H. Lee, J. H. Kim, W. S. Yoon, I. J. Lee, J. Kim, H. L. Park and Y. B. Kim (2018). "Mapping patterns of locoregional recurrence following contemporary treatment with radiation therapy for breast cancer: A multi-institutional validation study of the ESTRO consensus guideline on clinical target volume." Radiother Oncol **126**(1): 139-147.
- Chavaudra, J. and A. Bridier (2001). "[Definition of volumes in external radiotherapy: ICRU reports 50 and 62]." Cancer Radiother **5**(5): 472-478.
- Chen, M. H., E. P. Cash, P. G. Danias, K. V. Kissinger, B. A. Bornstein, L. M. Rhodes, R. Gelman, J. R. Harris and W. J. Manning (2002). "Respiratory maneuvers decrease irradiated cardiac volume in patients with left-sided breast cancer." J Cardiovasc Magn Reson **4**(2): 265-271.
- Classe, J. M., V. Bordes, L. Champion, H. Mignotte, F. Dravet, J. Leveque, C. Sagan, P. F. Dupre, G. Body and S. Giard (2009). "Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinelle et Chimiotherapie Neoadjuvante, a French prospective multicentric study." J Clin Oncol **27**(5): 726-732.
- Clough, K. B., R. Nasr, C. Nos, M. Vieira, C. Inguenault and B. Poulet (2010). "New anatomical classification of the axilla with implications for sentinel node biopsy." Br J Surg **97**(11): 1659-1665.
- Cox, J., H. Hancock, R. Maier, J. Spratt, C. M. Lee, A. Bhatti and J. Mason (2017). "Multidetector CT improving surgical outcomes in breast cancer (MISO-BC): A randomised controlled trial." Breast **32**: 217-224.
- Darby, S. C., M. Ewertz, P. McGale, A. M. Bennet, U. Blom-Goldman, D. Bronnum, C. Correa, D. Cutter, G. Gagliardi, B. Gigante, M. B. Jensen, A. Nisbet, R. Peto, K. Rahimi, C. Taylor and P. Hall (2013). "Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer." N Engl J Med **368**(11): 987-998.
- Dijkema, I. M., P. Hofman, C. P. Raaijmakers, J. J. Lagendijk, J. J. Battermann and B. Hillen (2004). "Loco-regional conformal radiotherapy of the breast: delineation of the regional lymph node clinical target volumes in treatment position." Radiother Oncol **71**(3): 287-295.
- Donker, M., G. van Tienhoven, M. E. Straver, P. Meijnen, C. J. van de Velde, R. E. Mansel, L. Cataliotti, A. H. Westenberg, J. H. Klinkenbijn, L. Orzalesi, W. H. Bouma, H. C. van der Mijle, G. A. Nieuwenhuijzen, S. C. Veltkamp, L. Slaets, N. J. Duez, P. W. de Graaf, T. van Dalen, A. Marinelli, H. Rijna, M. Snoj, N. J. Bundred, J. W. Merkus, Y. Belkacemi, P. Petignat, D. A. Schinagl, C. Coens, C. G. Messina, J. Bogaerts and E. J. Rutgers (2014). "Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial." Lancet Oncol **15**(12): 1303-1310.
- Drenckhahn, D. and J. Waschke (2014). 3.6.7 Brust, Mamma. Taschenbuch Anatomie. D. Drenckhahn, J. Waschke (Eds.). München, Elsevier, Urban & Fischer: pp. 150-151.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, G., S. Darby, P. McGale, C. Correa, C. Taylor, R. Arriagada, M. Clarke, D. Cutter, C. Davies, M. Ewertz, J. Godwin, R. Gray, L. Pierce, T. Whelan, Y. Wang and R. Peto (2011). "Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis

- of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials." *Lancet* **378**(9804): 1707-1716.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, G., R. Peto, C. Davies, J. Godwin, R. Gray, H. C. Pan, M. Clarke, D. Cutter, S. Darby, P. McGale, C. Taylor, Y. C. Wang, J. Bergh, A. Di Leo, K. Albain, S. Swain, M. Piccart and K. Pritchard (2012). "Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials." *Lancet* **379**(9814): 432-444.
- Ebctcg, P. McGale, C. Taylor, C. Correa, D. Cutter, F. Duane, M. Ewertz, R. Gray, G. Mannu, R. Peto, T. Whelan, Y. Wang, Z. Wang and S. Darby (2014). "Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials." *Lancet* **383**(9935): 2127-2135.
- Ergul, N., H. Kadioglu, S. Yildiz, S. B. Yucel, Z. Gucin, E. B. Erdogan, M. Aydin and M. Muslumanoglu (2015). "Assessment of multifocality and axillary nodal involvement in early-stage breast cancer patients using 18F-FDG PET/CT compared to contrast-enhanced and diffusion-weighted magnetic resonance imaging and sentinel node biopsy." *Acta Radiol* **56**(8): 917-923.
- Estourgie, S. H., O. E. Nieweg, R. A. Olmos, E. J. Rutgers and B. B. Kroon (2004). "Lymphatic drainage patterns from the breast." *Ann Surg* **239**(2): 232-237.
- Fisher, B., M. Bauer, D. L. Wickerham, C. K. Redmond, E. R. Fisher, A. B. Cruz, R. Foster, B. Gardner, H. Lerner, R. Margolese and et al. (1983). "Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update." *Cancer* **52**(9): 1551-1557.
- Gentile, M. S., A. A. Usman, E. I. Neuschler, V. Sathiseelan, J. P. Hayes and W. Small, Jr. (2015). "Contouring Guidelines for the Axillary Lymph Nodes for the Delivery of Radiation Therapy in Breast Cancer: Evaluation of the RTOG Breast Cancer Atlas." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **93**(2): 257-265.
- Giuliano, A. E., K. V. Ballman, L. McCall, P. D. Beitsch, M. B. Brennan, P. R. Kelemen, D. W. Ollila, N. M. Hansen, P. W. Whitworth, P. W. Blumencranz, A. M. Leitch, S. Saha, K. K. Hunt and M. Morrow (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." *JAMA* **318**(10): 918-926.
- Giuliano, A. E., K. K. Hunt, K. V. Ballman, P. D. Beitsch, P. W. Whitworth, P. W. Blumencranz, A. M. Leitch, S. Saha, L. M. McCall and M. Morrow (2011). "Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial." *JAMA* **305**(6): 569-575.
- Giuliano, A. E., D. M. Kirgan, J. M. Guenther and D. L. Morton (1994). "Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer." *Ann Surg* **220**(3): 391-398; discussion 398-401.
- Giuliano, A. E., L. McCall, P. Beitsch, P. W. Whitworth, P. Blumencranz, A. M. Leitch, S. Saha, K. K. Hunt, M. Morrow and K. Ballman (2010). "Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial." *Ann Surg* **252**(3): 426-432; discussion 432-423.
- Gross, J. P., T. J. Whelan, W. R. Parulekar, B. E. Chen, A. W. Rademaker, I. B. Helenowski, E. D. Donnelly and J. B. Strauss (2019). "Development and Validation of a Nomogram to Predict Lymphedema After Axillary Surgery and Radiation Therapy in Women With Breast Cancer From the NCIC CTG MA.20 Randomized Trial." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **105**(1): 165-173.

- Groves, A. M., M. Shastry, S. Ben-Haim, I. Kayani, A. Malhotra, T. Davidson, T. Kelleher, D. Whittaker, M. Meagher, B. Holloway, R. M. Warren, P. J. Ell and M. R. Keshtgar (2012). "Defining the role of PET-CT in staging early breast cancer." Oncologist **17**(5): 613-619.
- Haug, A., P. Bartenstein and R. Hünerbein (2017). Nuklearmedizinische Diagnostik. Duale Reihe Radiologie. M. Reiser, F.-P. Kuhn, J. Debus (Eds.). Stuttgart, Georg Thieme Verlag: pp.152-158.
- Henke, G., M. Knauer, K. Ribi, S. Hayoz, M. A. Gerard, T. Ruhstaller, D. R. Zwahlen, S. Muenst, M. Ackerknecht, H. Hawle, F. Fitzal, M. Gnant, Z. Matrai, B. Ballardini, A. Gyr, C. Kurzeder and W. P. Weber (2018). "Tailored axillary surgery with or without axillary lymph node dissection followed by radiotherapy in patients with clinically node-positive breast cancer (TAXIS): study protocol for a multicenter, randomized phase-III trial." Trials **19**(1): 667.
- Hennequin, C., I. Barillot, D. Azria, Y. Belkacemi, M. Bollet, B. Chauvet, D. Cowen, B. Cutuli, A. Fourquet, J. M. Hannoun-Levi, M. Leblanc and M. A. Mahe (2016). "[Radiotherapy of breast cancer]." Cancer Radiother **20 Suppl**: S139-146.
- Heusner, T. A., S. Kuemmel, S. Hahn, A. Koeninger, F. Otterbach, M. E. Hamami, K. R. Kimmig, M. Forsting, A. Bockisch, G. Antoch and A. Stahl (2009). "Diagnostic value of full-dose FDG PET/CT for axillary lymph node staging in breast cancer patients." Eur J Nucl Med Mol Imaging **36**(10): 1543-1550.
- Hill, D. L. G. and P. Batchelor (2001). Section I Methodology 3. Registration Methodology: Concepts and Algorithms. Medical Image Registration. M. R. Neuman, J.V. Hajnal, D.L.G. Hill, D.J. Hawkes (Eds.). Boca Raton, London, New York, Washington, D.C., CRC Press: pp. 39 -70.
- Hünerbein, R. (2017). Computertomografie (CT). Duale Reihe Radiologie. M. Reiser, F.-P. Kuhn, J. Debus (Eds.). Stuttgart, Georg Thieme Verlag: pp. 85-92.
- Jagsi, R., M. Chadha, J. Moni, K. Ballman, F. Laurie, T. A. Buchholz, A. Giuliano and B. G. Haffty (2014). "Radiation field design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) Trial." J Clin Oncol **32**(32): 3600-3606.
- Jansen, L., M. H. Doting, E. J. Rutgers, J. de Vries, R. A. Olmos and O. E. Nieweg (2000). "Clinical relevance of sentinel lymph nodes outside the axilla in patients with breast cancer." Br J Surg **87**(7): 920-925.
- Jemal, A., F. Bray, M. M. Center, J. Ferlay, E. Ward and D. Forman (2011). "Global cancer statistics." CA Cancer J Clin **61**(2): 69-90.
- Jesinger, R. A. (2014). "Breast anatomy for the interventionalist." Tech Vasc Interv Radiol **17**(1): 3-9.
- Johnson, H. and Y. Zhao (2009). "BRAINSDemonWarp: An Application to Perform Demons Registration." The Insight Journal - 2009 January - June.
- Jones, D., E. R. Pereira and T. P. Padera (2018). "Growth and Immune Evasion of Lymph Node Metastasis." Front Oncol **8**: 36.
- Kirova, Y. M., P. Castro Pena, R. Dendale, V. Servois, M. A. Bollet, N. Fournier-Bidoz, F. Campana and A. Fourquet (2010). "Simplified rules for everyday delineation of lymph node areas for breast cancer radiotherapy." Br J Radiol **83**(992): 683-686.
- Kustić, D., T. Klarica Gembić, D. Grebić, S. Petretić Majnarić and J. Nekić (2020). "The role of different lymph node staging systems in predicting prognosis and determining indications for postmastectomy radiotherapy in patients with T1-T2pN1 breast carcinoma." Strahlenther Onkol **196**(11): 1044-1054.
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D. K., AWMF). (2019, August; 2021, Juni). "S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms.

- Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms." Retrieved 08.11.19 25.07.22, from https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.2/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.2.pdf
https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf.
- Lengelé, B. (2004). The Lymphatic System. Clinical Target Volumes in Conformal and Intensity Modulated Radiation Therapy A Clinical Guide to Cancer Treatment. V. Grégoire, P. Scalliet, K.K. Ang (Eds.). Berlin Heidelberg New York, Springer-Verlag: pp.1-36.
- Lengele, B., C. Nyssen-Behets and P. Scalliet (2007). "Anatomical bases for the radiological delineation of lymph node areas. Upper limbs, chest and abdomen." Radiother Oncol **84**(3): 335-347.
- Ling, D. C., B. L. Moppins, C. E. Champ, V. C. Gorantla and S. Beriwal (2021). "Quality of Regional Nodal Irradiation Plans in Breast Cancer Patients Across a Large Network-Can We Translate Results From Randomized Trials Into the Clinic?" Pract Radiat Oncol **11**(1): e30-e35.
- Lyman, G. H., M. R. Somerfield and A. E. Giuliano (2017). "Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: 2016 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update Summary." J Oncol Pract **13**(3): 196-198.
- Lyman, G. H., S. Temin, S. B. Edge, L. A. Newman, R. R. Turner, D. L. Weaver, A. B. Benson, 3rd, L. D. Bosserman, H. J. Burstein, H. Cody, 3rd, J. Hayman, C. L. Perkins, D. A. Podoloff, A. E. Giuliano and P. American Society of Clinical Oncology Clinical (2014). "Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update." J Clin Oncol **32**(13): 1365-1383.
- MacDonald, S. M., M. G. Harisinghani, A. Katkar, B. Napolitano, J. Wolfgang and A. G. Taghian (2010). "Nanoparticle-enhanced MRI to evaluate radiation delivery to the regional lymphatics for patients with breast cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys **77**(4): 1098-1104.
- Matzinger, O., I. Heimsoth, P. Poortmans, L. Collette, H. Struikmans, W. Van Den Bogaert, A. Fourquet, H. Bartelink, F. Ataman, A. Gulyban, M. Pierart, G. Van Tienhoven, E. R. Oncology and G. Breast Cancer (2010). "Toxicity at three years with and without irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain in stage I to III breast cancer (EORTC trial 22922/10925)." Acta Oncol **49**(1): 24-34.
- Naoum, G. E., S. Roberts, C. L. Brunelle, A. M. Shui, L. Salama, K. Daniell, T. Gillespie, L. Bucci, B. L. Smith, A. Y. Ho and A. G. Taghian (2020). "Quantifying the Impact of Axillary Surgery and Nodal Irradiation on Breast Cancer-Related Lymphedema and Local Tumor Control: Long-Term Results From a Prospective Screening Trial." J Clin Oncol **38**(29): 3430-3438.
- Nathanson, S. D. (2003). "Insights into the mechanisms of lymph node metastasis." Cancer **98**(2): 413-423.
- Natsiopoulos, I., S. Intzes, T. Liappis, K. Zarampoukas, T. Zarampoukas, V. Zacharopoulou and K. Papazisis (2019). "Axillary Lymph Node Tattooing and Targeted Axillary Dissection in Breast Cancer Patients Who Presented as cN+ Before Neoadjuvant Chemotherapy and Became cN0 After Treatment." Clin Breast Cancer **19**(3): 208-215.
- NG, L. and L. Ibanez (2004). III Registration 10 Medical Image Registration: Concepts and Implementation. Insight into Images Principles and Practice for Segmentation,

- Registration, and Image Analysis. T. S. Yoo. Wellesley, Massachusetts, A K Peters: pp. 237-306.
- Nielsen, M. H., M. Berg, A. N. Pedersen, K. Andersen, V. Glavicic, E. H. Jakobsen, I. Jensen, M. Josipovic, E. L. Lorenzen, H. M. Nielsen, L. Stenbygaard, M. S. Thomsen, S. Vallentin, S. Zimmermann, B. V. Offersen and C. Danish Breast Cancer Cooperative Group Radiotherapy (2013). "Delineation of target volumes and organs at risk in adjuvant radiotherapy of early breast cancer: national guidelines and contouring atlas by the Danish Breast Cancer Cooperative Group." Acta Oncol **52**(4): 703-710.
- Offersen, B. V., L. J. Boersma, C. Kirkove, S. Hol, M. C. Aznar, A. Biete Sola, Y. M. Kirova, J. P. Pignol, V. Remouchamps, K. Verhoeven, C. Weltens, M. Arenas, D. Gabrys, N. Kopek, M. Krause, D. Lundstedt, T. Marinko, A. Montero, J. Yarnold and P. Poortmans (2015). "ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer." Radiother Oncol **114**(1): 3-10.
- Offersen, B. V., L. J. Boersma, C. Kirkove, S. Hol, M. C. Aznar, A. B. Sola, Y. M. Kirova, J. P. Pignol, V. Remouchamps, K. Verhoeven, C. Weltens, M. Arenas, D. Gabrys, N. Kopek, M. Krause, D. Lundstedt, T. Marinko, A. Montero, J. Yarnold and P. Poortmans (2016). "ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer, version 1.1." Radiother Oncol **118**(1): 205-208.
- Pasler, M., D. Georg, S. Bartelt and J. Lutterbach (2013). "Node-positive left-sided breast cancer: does VMAT improve treatment plan quality with respect to IMRT?" Strahlenther Onkol **189**(5): 380-386.
- Pinter, C., A. Lasso, A. Wang, D. Jaffray and G. Fichtinger (2012). "SlicerRT: radiation therapy research toolkit for 3D Slicer." Med Phys **39**(10): 6332-6338.
- Poortmans, P. M., S. Collette, C. Kirkove, E. Van Limbergen, V. Budach, H. Struikmans, L. Collette, A. Fourquet, P. Maingon, M. Valli, K. De Winter, S. Marnitz, I. Barillot, L. Scandolaro, E. Vonk, C. Rodenhuis, H. Marsiglia, N. Weidner, G. van Tienhoven, C. Glanzmann, A. Kuten, R. Arriagada, H. Bartelink, W. Van den Bogaert, E. R. Oncology and G. Breast Cancer (2015). "Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer." N Engl J Med **373**(4): 317-327.
- Rahman, M. and S. Mohammed (2015). "Breast cancer metastasis and the lymphatic system." Oncol Lett **10**(3): 1233-1239.
- Rao, A. S., K. Rajmanickam and G. S. Narayanan (2015). "Study of distribution of inguinal nodes around the femoral vessels and contouring of inguinal nodes." J Cancer Res Ther **11**(3): 575-579.
- RTOG. (2009). "Breast Cancer Atlas for Radiation Therapy Planning." Retrieved 07.03.21, from https://www.nrgoncology.org/Portals/0/Scientific%20Program/CIRO/Atlases/BreastCancerAtlas_corr.pdf?ver=2018-04-18-144201-270.
- Rueckert, D. (2001). Section III Techniques and Applications of Nonrigid Registration 13. Nonrigid Registration: Concepts, Algorithms, and Applications. Medical Image Registration. M. R. Neuman, J.V. Hajnal, D.L.G. Hill, D.J. Hawkes (Eds.). Boca Raton, London, New York, Washington, D.C., CRC Press: pp. 281-302.
- Saito, A. I., C. Vargas, R. Benda, C. G. Morris and N. P. Mendenhall (2007). "Is the Berg axillary lymph node categorization useful in the 3D environment?" Am J Clin Oncol **30**(1): 69-77.
- Schaapveld, M., R. Otter, E. G. de Vries, V. Fidler, J. A. Grond, W. T. van der Graaf, P. L. de Vogel and P. H. Willems (2004). "Variability in axillary lymph node dissection for breast cancer." J Surg Oncol **87**(1): 4-12.
- Schulz-Ertner, D. and F. Sterzing (2017). Durchführung der Radiotherapie und spezielle Techniken. Duale Reihe Radiologie. M. Reiser, F.-P. Kuhn, J. Debus (Eds.). Stuttgart, Georg Thieme Verlag: pp. 116-150.

- Selvaraj, R. N., S. Beriwal, R. J. Pourarian, R. J. Lalonde, A. Chen, K. Mehta, G. Brunner, K. A. Wagner, N. J. Yue, S. M. Huq and D. E. Heron (2007). "Clinical implementation of tangential field intensity modulated radiation therapy (IMRT) using sliding window technique and dosimetric comparison with 3D conformal therapy (3DCRT) in breast cancer." *Med Dosim* **32**(4): 299-304.
- Sharp, G. C., R. Li, J. Wolfgang, G. TY Chen, M. Peroni, M. F. Spadea, S. Mori, J. Zhang, J. Shackelford, N. Kandasamy (2010). "Plastimatch - An Open Source Software Suite for Radiotherapy Image Processing". *Conference: Proceedings of the XVI'th International Conference on the use of Computers in Radiotherapy (ICCR)*. Amsterdam, Netherlands. **ISBN 978-90-75575-28-6**.
- Smith, J. A., 3rd, J. J. Gamez-Araujo, H. S. Gallager, E. C. White and C. M. McBride (1977). "Carcinoma of the breast: analysis of total lymph node involvement versus level of metastasis." *Cancer* **39**(2): 527-532.
- Stibbe, E. P. (1918). "The Internal Mammary Lymphatic Glands." *J Anat* **52**(Pt 3): 257-264.
- Straver, M. E., P. Meijnen, G. van Tienhoven, C. J. van de Velde, R. E. Mansel, J. Bogaerts, G. Demonty, N. Duez, L. Cataliotti, J. Klinkenbijn, H. A. Westenberg, H. van der Mijle, C. Hurkmans and E. J. Rutgers (2010). "Role of axillary clearance after a tumor-positive sentinel node in the administration of adjuvant therapy in early breast cancer." *J Clin Oncol* **28**(5): 731-737.
- Suami, H., W. R. Pan and G. I. Taylor (2009). "Historical review of breast lymphatic studies." *Clin Anat* **22**(5): 531-536.
- Torabi, M., S. L. Aquino and M. G. Harisinghani (2004). "Current concepts in lymph node imaging." *J Nucl Med* **45**(9): 1509-1518.
- Turner-Warwick, R. T. (1959). "The lymphatics of the breast." *Br J Surg* **46**: 574-582.
- van Heijst, T. C., B. van Asselen, R. M. Pijnappel, M. Cloos-van Balen, J. J. Lagendijk, D. van den Bongard and M. E. Philippens (2016). "MRI sequences for the detection of individual lymph nodes in regional breast radiotherapy planning." *Br J Radiol* **89**(1063): 20160072.
- Veronesi, U., F. Rilke, A. Luini, V. Sacchini, V. Galimberti, T. Campa, E. Dei Bei, M. Greco, A. Magni, M. Merson and et al. (1987). "Distribution of axillary node metastases by level of invasion. An analysis of 539 cases." *Cancer* **59**(4): 682-687.
- Weaver, D. L., D. N. Krag, T. Ashikaga, S. P. Harlow and M. O'Connell (2000). "Pathologic analysis of sentinel and nonsentinel lymph nodes in breast carcinoma: a multicenter study." *Cancer* **88**(5): 1099-1107.
- Whelan, T. J., I. A. Olivotto, W. R. Parulekar, I. Ackerman, B. H. Chua, A. Nabid, K. A. Vallis, J. R. White, P. Rousseau, A. Fortin, L. J. Pierce, L. Manchul, S. Chafe, M. C. Nolan, P. Craighead, J. Bowen, D. R. McCready, K. I. Pritchard, K. Gelmon, Y. Murray, J. A. Chapman, B. E. Chen, M. N. Levine and M. A. S. Investigators (2015). "Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer." *N Engl J Med* **373**(4): 307-316.
- Whelan, T. J., J. P. Pignol, M. N. Levine, J. A. Julian, R. MacKenzie, S. Parpia, W. Shelley, L. Grimard, J. Bowen, H. Lukka, F. Perera, A. Fyles, K. Schneider, S. Gulavita and C. Freeman (2010). "Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer." *N Engl J Med* **362**(6): 513-520.
- Xu, H., A. Arsene Henry, M. Robillard, M. Amessis and Y. M. Kirova (2018). "The use of new delineation tool "MIRADA" at the level of regional lymph nodes, step-by-step development and first results for early-stage breast cancer patients." *Br J Radiol* **91**(1090): 20180095.

Danksagung

Am Ende meiner Dissertation möchte ich mich herzlichst bei PD Dr. med. Marciana-Nona Duma bedanken, die mir die Doktorarbeit an der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie am Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München ermöglicht hat und mir stets mit Engagement und Expertise zur Seite stand.

Ebenfalls möchte ich herzlichst PD Dr. med. Kai J. Borm danken, der mich in meinem Vorankommen der Doktorarbeit immer unterstützt hat und mir mit seiner wissenschaftlichen Expertise und seiner Motivation fortwährend eine große Stütze war.

Ein großes Dankeschön gilt auch M. Sc. Mathias Düsberg, ohne dessen Kenntnisse in der Medizinphysik diese Doktorarbeit nicht möglich gewesen wäre und der mich auf meinem Weg ebenfalls immer mit Motivation und Fachkenntnis unterstützt hat.

Zuletzt möchte ich allen Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie danken. So war es möglich eine interessante und gewinnbringende Doktorarbeit durchzuführen und gleichzeitig wurde eine Atmosphäre geschaffen, in der man sich stets wohlfühlte.