

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
TUM School of Medicine and Health

**Der Einfluss von Deep Inspiration Breath Hold auf die anatomische
Lage thorakaler Strukturen bei Mammakarzinom-Patientinnen:
Eine geometrische Analyse**

Felix Markus Völk

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der
Technischen Universität München zur Erlangung eines

Doktors der Medizin (Dr. med.)
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Stefan Thorban

Prüfer*innen der Dissertation:

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

Die Dissertation wurde am 20.02.2023 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 10.10.2023
angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	2
Abkürzungsverzeichnis.....	3
I. Einleitung.....	5
II. Theoretische Grundlagen	6
1. Konzepte der Strahlentherapie.....	6
1.1 Definition klinischer Volumina	6
1.2 Risikoorgane	8
1.3 Deep Inspiration Breath Hold und Gating.....	9
2. Bildregistrierung	11
3. Mamma-Karzinom	13
3.1 Epidemiologie	13
3.2 Ätiologie	14
3.3 Diagnostik und Früherkennung	15
3.4 Prognostische Faktoren	16
3.5 Stadieneinteilung nach TNM und Union for International Cancer Control....	17
3.6 Therapie des Mamma-Karzinoms	17
3.7 Adjuvante Strahlentherapie des Mamma-Karzinoms nach brusterhaltender Therapie.....	18
3.8 Nebenwirkung der Strahlentherapie am Herzen	20
III. Fragestellung.....	21
IV. Material und Methoden.....	22
1. Patienten und Bilderfassung.....	22
2. Konturierung.....	24
3. Analyse der Daten.....	26
4. Statistik.....	30
V. Ergebnisse	31
1. 3-D-Vektormodell	31
2. Herz- und Lungenvolumina	34
3. Geometrische Beziehung von Herz und Mammaria interna Lymphknoten.....	35
4. Geometrische Beziehung von Herz und axillären Lymphknoten	37
5. Geometrische Beziehung von Left anterior descending artery und Mammaria interna Lymphknoten.....	39
6. Korrelation von Lungenvolumen und MD Herz und IMA	40

7. Korrelation von Lungenvolumen und CCD Herz und IMN	41
8. Weitere Korrelationsberechnungen	41
VI Diskussion	42
1. Diskussion Methoden	42
1.1 Patienten und Bilderfassung	42
1.2 Konturierung	43
1.3 Analyse der Daten.....	44
2. Diskussion Ergebnisse	46
2.1 3-D-Vektormodell	46
2.2 Änderung der geometrischen Beziehung von Herz und Mammaria interna Lymphknoten bei DIBH	47
2.3 Änderung der geometrischen Beziehung von Herz und axillären Lymphknoten bei DIBH	49
2.4 Änderung der geometrischen Beziehung von left anterior descending artery und Mammaria interna Lymphknoten bei DIBH	50
2.5 Einfluss des Lungenvolumens auf die geometrische Beziehung von von Organs at risk und Mammaria interna Lymphknoten	51
VII Schlussfolgerung.....	52
VIII Zusammenfassung.....	53
Literaturverzeichnis	54

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Definition von Zielvolumina nach ICRU 62..	7
Abbildung 2	Lage von Risikoorganen.	9
Abbildung 3	Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht für Mamma Karzinom	13
Abbildung 4	Konturierung der Lymphabflusswege..	25
Abbildung 5	Konturierung Herz , LAD, IMN und Brust.	25
Abbildung 6	Automatische Definition der minimalen Distanz durch den MATLAB-Code	27
Abbildung 7	CCD von CTV der IMN und Herz.	29
Abbildung 8	CCD zwischen Herz und LIV. Darstellung	29
Abbildung 9	Logikfehler im Projektionsvektorfeld	31
Abbildung 10	verifiziertes Deformationsvektorfeld.	32
Abbildung 11	Analyse von Teilbereichen eines verifizierten Projektionsvektorfelds..	33
Abbildung 12	Herzvolumen in FB und in DIBH.	34
Abbildung 13	Gesamtlungenvolumen in FB und DIBH.	35
Abbildung 14	Minimaler Abstand zwischen Herz und IMA in der Transversalebene in FB und DIBH	35
Abbildung 15	CCD von IMN und Herz in FB und DIBH	36
Abbildung 16	CCD zwischen unterem Ende LIII und oberem Ende des Herzens.	37
Abbildung 17	CCD zwischen unterem Ende LIV und oberem Ende des Herzens.	38
Abbildung 18	Prozentualer Anteil des Subsegmentes LAD_in am Gesamtvolumen der LAD in FB und DIBH	39
Abbildung 19	Lineare Regression für ΔLV und ΔMD .	40
Abbildung 20	Lineare Regression für ΔLV und CCD.	41

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 TNM-Stadien / histopatologisches Grading der Studienteilnehmerinnen.. 23

Abkürzungsverzeichnis

aDIBH	abdominals Deep Inspiration Breath Hold	HVIF	Heart Volume in Field
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie	ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
BET	Brusterhaltende Therapie	IM	Internal Margin
CCD	Cranio-Caudal Distance	IMA	Internal Mammary Artery
CT	Computertomographie	IMN	Internal Mammary Nodes
CTV	Clinical Target Volume	IV	Irradiated Volume
DCIS	Duktales Carcinoma in situ	KM	Kontrastmittel
Δ LV	Differenz des Lungenvolumens zwischen DIBH und FB	LAD	Left Anterior Descending
Δ MD	Differenz der MD zwischen DIBH und FB	LAD_ex	Teilsegment der LAD, das einem geringen Strahlenrisiko ausgesetzt ist
Δ CCD	Differenz der CCD zwischen DIBH und FB	LAD_in	Teilsegment der LAD, das einem höheren Strahlenrisiko ausgesetzt ist
DIBH	Deep Inspiration Breath Hold	LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ
DVF	Deformationsvektorfeld	MD	Minimal Distance
ESTRO	European Society for Radiotherapy and Oncology	MK	Mamma-Karzinom
FB	Free Breathing	OAR	Organs at Risk
FV	Felix Völk	PRV	Planning Organs at Risk Volume
FSU	Functional Sub Unit	PTV	Planning Target Volume
GTV	Gross Target Volume	RPM	Real-time Position Management
HU	Hounsfield Unite	SGRT	Surface Guided Radiation Therapy
		SM	Setup Margin
		SW	Spannweite
		TPS	Treatment Planning System

UICC	Union for International Cancer Control
WBI	Whole Breast Irradiation
WL	Fensterlage
WW	Fensterweite (Window Width)

I. Einleitung

Die moderne Strahlentherapie ist heute ein wesentlicher Bestandteil bei der Behandlung von Brustkrebs. Randomisierte Studien haben gezeigt, dass die Bestrahlung des Tumorbettes, der Lymphabflusswege und der verbleibenden Brust nach brusterhaltender Operation die lokale Rezidivrate deutlich senken und das Gesamtüberleben verbessern kann [1-3]. Ein limitierender Faktor für die Anwendung der Strahlentherapie sind die möglichen Nebenwirkungen in den benachbarten Risikoorganen. Hierzu zählen beispielsweise das Herz und die Herzkranzgefäße. So zeigen verschiedene Langzeit-Follow-Up-Studien, dass das Risiko einer ischämischen koronaren Herzerkrankung und der kardialen Mortalität linear mit der durchschnittlichen Herzdosis ansteigt [4-6]. Allerdings ermöglichen moderne strahlentherapeutische Verfahren eine gute Schonung des Herzens [6, 7]. Besonders erwähnenswert ist der kombinierte Einsatz von Gated Bestrahlung und Deep Inspiration Breath Hold.

Mehrere Studien haben bereits gezeigt, dass diese Technik die durchschnittliche Herzdosis bei der Ganzbrustbestrahlung, sowie bei der Ganzbrustbestrahlung in Kombination mit der Bestrahlung der Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna erheblich reduziert [8-12]. Wie diese Verringerung erreicht wird, ist jedoch noch nicht vollständig geklärt. Die Hypothese ist, dass sich die Risikoorgane aufgrund der Lungenexpansion vom Behandlungsfeld entfernen. In der aktuellen Literatur ist die geometrische Beziehung zwischen Risikoorganen und klinischen Zielvolumen allerdings nur unzureichend beschrieben.

Ziel dieser Arbeit ist es den Einfluss von Deep Inspiration Breath Hold auf die anatomischen Lage thorakaler Strukturen zu untersuchen. Hierbei soll speziell die Lagebeziehung von Risikoorganen und klinischen Zielvolumina während Deep Inspiration Breath Hold mit der Lagebeziehung während der freien Atmung verglichen werden.

II. Theoretische Grundlagen

1. Konzepte der Strahlentherapie

1.1 Definition klinischer Volumina

Laut International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) Report 50 definiert sich das Gross Tumor Volume (GTV) als „grobe tast-, sicht- oder nachweisbare Ausdehnung und Lage des bösartigen Tumors“[13]. In der modernen Strahlentherapie wird hierzu zunächst eine CT-Aufnahme erstellt. Mit Hilfe einer Planungssoftware werden die sichtbaren Tumorgrenzen in den einzelnen Schichten konturiert. Durch das Vereinigen aller markierter Bereiche entsteht das dreidimensionale GTV. Abzugrenzen hiervon ist das Clinical Target Volume (CTV), welches ein „Gewebevolumen, das ein GTV und/oder eine subklinische mikroskopische bösartige Erkrankung enthält“[13] beschreibt. In der Praxis wird zur Erstellung des CTV ein Sicherheitsrahmen um das GTV gelegt, der in der Bildgebung nicht sichtbares Tumorgewebe berücksichtigt. Im ICRU Report 62 [14] werden ergänzend zum CTV die Begriffe Internal Margin (IM) und Setup Margin (SM) definiert. Das IM berücksichtigt hierbei Unsicherheiten, die durch physiologische Vorgänge, wie Peristaltik, Atmung, Füllungszustand einzelner Organe oder Herzschlag, zu einer Verschiebung des Tumors führen. Das SM beschreibt Unsicherheiten bezüglich der Lage des Tumors, die durch die Lagerung des Patienten oder mechanische Ungenauigkeiten der Instrumente entstehen. Das Planning Target Volume (PTV) ist als rein geometrisches Konzept zu verstehen, welches gewährleistet, dass trotz aller möglichen geometrischen Abweichungen und Ungenauigkeiten die vorgeschriebene Dosis tatsächlich im CTV absorbiert wird und berücksichtigt dabei sowohl die IM, als auch die SM. Der Bestrahlungsplan wird auf das PTV berechnet. Das Irradiated Volume (IV) beschreibt das Gewebevolumen, welches eine Dosis erhält, die im Vergleich zur normalen Strahlentoleranz des Gewebes als signifikant angesehen wird. Die Größe des IV hängt von der verwendeten Bestrahlungstechnik ab. In Abbildung 1 werden die einzelnen Volumina und deren Lage zueinander dargestellt.

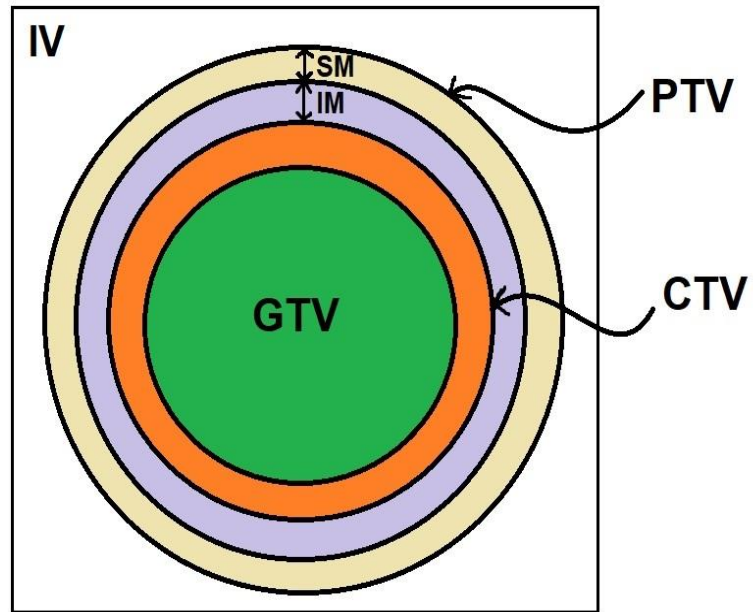


Abbildung 1 Definition von Zielvolumina nach ICRU 62. Das für die Bestrahlung relevante Planning Target Volume (PTV) berücksichtigt sowohl das Setup Margin (SM), als auch das Internal Margin (IM) und stellt sicher, dass die gewünschte Dosis im Clinical Target Volume (CTV) aufgenommen wird. Das CTV beinhaltet das Gross Tumor Volume (GTV) samt Sicherheitssaum. Das Irradiated Volume beschreibt das Volumen, welches eine signifikante Strahlendosis erhält.

1.2 Risikoorgane

Trotz moderner Bestrahlungsplanung und Bestrahlungstechnik sind auch nicht tumoröse Gewebe und Organe durch die Bestrahlung gefährdet. Kritische anatomische Strukturen mit wichtigen funktionellen Eigenschaften werden in diesem Kontext als Organs at Risk (OAR) [13] bezeichnet. Da es durch die Bestrahlung zu pathologischen Veränderungen bis hin zum irreversiblen Funktionsausfall dieser Strukturen kommen kann, ist eine Berücksichtigung bei der Behandlungsplanung obligat. Neben der Konturierung der OAR muss ebenfalls die auf sie einwirkende Dosis quantifiziert und mit der Toleranzdosis abgeglichen werden. Hierbei können die OAR je nach Ausgangssituation innerhalb, nahe am oder mit einem gewissen Abstand zum PTV, sowie in den Ein- und Austrittskanälen der Strahlung liegen. Beispielhaft ist dies in Abbildung 2 dargestellt. Da es sich bei den OAR allerdings häufig um bewegliche Strukturen handelt, kommt es zu gewissen Lageunsicherheiten. Das im ICRU Report 62 erstmals definierte Planning Organs at Risk Volume (PRV) berücksichtigt diese Unsicherheit und umfasst neben dem OAR einen zusätzlichen Sicherheitssaum [14]. Anhaltspunkte zu Toleranzwerten einzelner OAR finden sich bei Grimm et al. [15] und im Tabellenwerk der QUANTEC-Initiative [16].

Zur genaueren Modellierung der Gewebeeigenschaften der OAR etablierte Källmann et al. [17] die Idee der functional sub unit. Das Modell besagt, dass das OAR Gewebe funktionell entweder seriell, parallel oder seriell-parallel aufgebaut ist. Beispiele für serielle OAR sind das Rückenmark oder der Sehnerv. Serielle Organe erleiden einen kompletten Funktionsverlust, sobald nur ein kleines Volumen des Organs eine über der Toleranzgrenze liegende Dosis erfährt. Parallele Organe, wie beispielsweise Lunge oder Niere, werden dahingegen erst dann geschädigt, wenn große Volumen eine über der Toleranzgrenze liegende Dosis erfahren. Weiterhin gibt es auch Organe, die seriell-parallel aufgebaut sind. Ein gutes Beispiel hierfür ist das Herz, wobei das Myokard einem seriellen und die Gesamtheit aller Koronargefäße einem parallelen Aufbau entsprechen [18]. Heute wissen wir, dass die Gesamtdosisantwort sich durch die spezifische, dosisabhängige Reaktion der einzelnen zellulären bzw. geweblichen

Bestandteile definiert und je nach Organ sehr unterschiedlich sein kann [19].

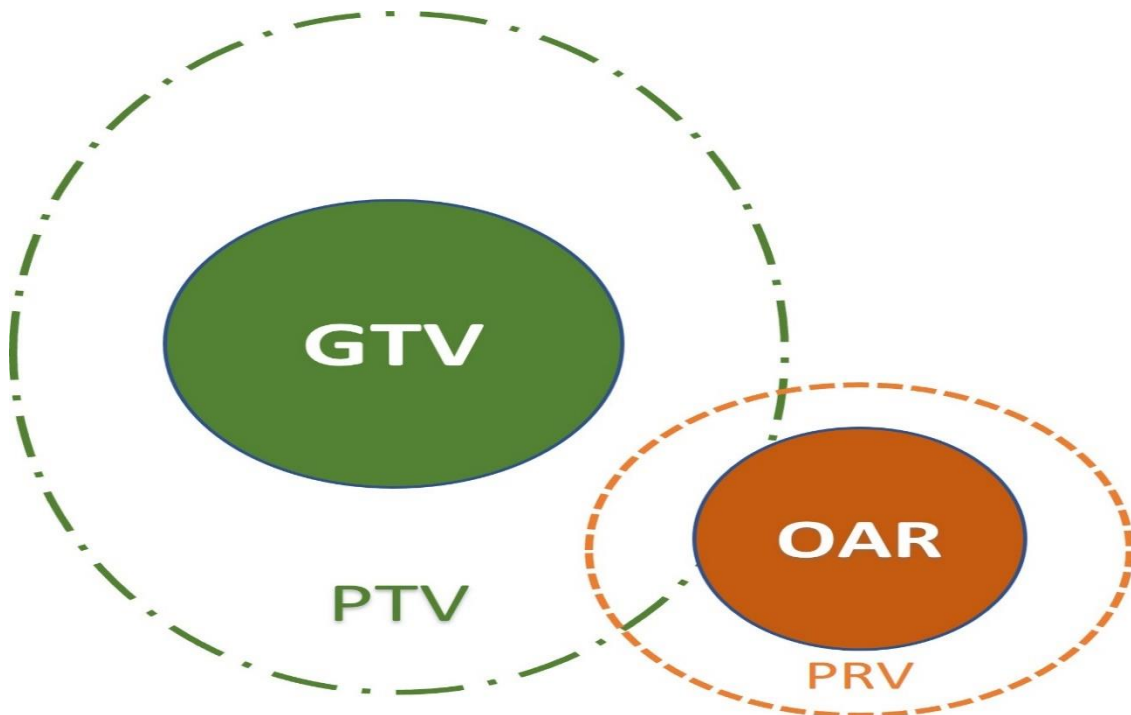


Abbildung 2 Lage von Risikoorganen. Das Zielvolumen des Planning Target Volumes (PTV) überschneidet sich mit dem Planungsvolumen des Risikoorganes (PRV). Auch das Risikoorgan (OAR) selbst liegt innerhalb des PTV

1.3 Deep Inspiration Breath Hold und Gating

Durch Strahlentherapie verursachte Nebenwirkungen in gesundem Gewebe innerhalb des IV haben zur Einführung neuerer Bestrahlungstechniken bei der Behandlung von Brustkrebs geführt, die über die konventionelle tangentielle Strahlentherapie hinausgehen.

Speziell die Sorge um die applizierte Herzdosis und die damit verbundenen Komplikationen (vgl. Kapitel 3.8) hat zur Etablierung der Deep Inspiratory Breath Hold (DIBH) Technik geführt. Bei einem Großteil der Patienten führt diese Methode zu einer Verlagerung des Herzens, weg von der linken Brust und der Thoraxwand, wodurch eine bessere Schonung erzielt wird [20]. Anhand verschiedener Methoden wird hierbei die Atmung des Patienten vom Arzt beaufsichtigt. Der Patient wird aufgefordert tief einzuatmen, und sobald das erforderliche Niveau der Inspiration erreicht wird, den Atem anzuhalten. Dieses

II. Theoretische Grundlagen

Niveau wird zuvor festgelegt. Während der Atem gehalten wird, wird die Strahlendosis appliziert. Da es sich um eine physiologische Atemstellung handelt und die normale Bestrahlungsdauer in der Regel weniger als 30s beträgt, sind viele Patienten in der Lage die Luft für diesen Zeitraum anzuhalten. Um DIBH erfolgreich anzuwenden ist eine exakte und verlässliche Methode zur Überwachung des Atemzyklus und zur Freigabe der Bestrahlung essentiell[21]. Bei der atmungssynchronisierten Gating-Technik wird die Bestrahlung nur in bestimmten Atmungsphasen freigegeben und für den Rest des Atemzyklus unterbunden [22, 23]. Zur Überwachung der Atmung kommen hierbei verschiedene Techniken zum Einsatz.

Ein Ansatz ist die direkte Überwachung des Luftflusses und der Atemvolumina mittels Spirometrie. Eine andere Methode ist die indirekte Überwachung anhand von Signalen, die auf der Körperoberfläche erfasst werden können und Rückschlüsse auf die Atembewegung zulassen [24]. Diese Signale werden auch als Surogate-Signale bezeichnet und umfassen beispielsweise die Bewegung von Brust oder Abdomen. Die Methoden zur Signalerfassung und die genutzten Informationen unterscheiden sich dabei je nach System. So verwendet beispielsweise das Real-Time Position Management (RPM) (Varian Medical Systems, Palo Alto, USA) Daten, die mit Hilfe eines im Behandlungsraum installierten Infrarotkamarasystems und eines auf dem Brustbein des Patienten platzierten Reflektorblocks erfasst werden. Die Bewegung Sternums wird als Surogate-Signal genutzt, um Aussagen über die Atembewegung und Lungenvolumina zu treffen. Problematisch ist hierbei, dass je nach Atmungstyp die Bewegung des Sternums nicht zwangsläufig mit der Bewegung des Diaphragmas korreliert. Moderner Systeme wie Catalyst (C-Rad AB, Uppsala, Sweden) oder AlignRT (Vision RT Ltd, London, UK) überwachen direkt die Bewegung der gesamten Hautoberfläche mit optischen (Laser-)Systemen und dazugehörigen Kameras, die an der Decke des Behandlungsraums installiert werden. Diese auch als Surface Guided Radiation Therapy (SGRT) bekannte Methode gilt als genauer, da sie ohne weitere Sensorgeräte auskommt und mehrere Messpunkte gleichzeitig erfassen kann. Hierdurch können translatorische und rotatorische Signale berücksichtigt werden, was eine genauere Überwachung ermöglicht[21].

2. Bildregistrierung

Unter Registrierung versteht man „die Bestimmung einer Transformation, die die Position von Merkmalen in einem Bild oder Koordinatenraum mit der Position des entsprechenden Merkmals in einem anderen Bild oder Koordinatenraum in Beziehung setzen kann“[25], ergo das Finden einer Abbildung, die zwei Bilder A und B möglichst präzise zur Deckung bringt. Dabei sind die beiden Bilder geometrisch ähnlich, da sie dieselben Objekte zeigen, die jedoch in Größe und Ausrichtung verschieden sein können.

Nach Eingabe von zwei Bildern wird im Weiteren ein Bild als Referenzbild (fixed image) und ein Bild als Bewegtbild (moving image) genutzt. Die eingegebenen Daten werden als zwei- bzw. dreidimensionale Informationen klassifiziert.

Die Basis der intrinsischen Registrierungsmethode sind im Bild enthaltene Informationen. Dies kann beispielsweise die Intensität der einzelnen Pixel/Voxel sein. Hierbei können entweder alle Pixel/Voxel (nicht reduktive Methode) oder nur eine Auswahl an bestimmten Intensitätswerten (reduktive Methode) genutzt werden. Eine andere Methode bedient sich individuell hervorgehobener Bereiche z.B. durch Konturierung.

Als Transformation bezeichnet man die die Bewegung einer Punktmenge (Objekt) im (ruhenden) Raum. Diese kann verschiedene Freiheitsgrade beinhalten. Bei der rigiden Transformation kommt es nur zu Rotations- und Translationsbewegungen, wobei die ursprünglichen Merkmale des Ausgangsbilds unverändert bleiben. Bei einem dreidimensionalen Problem umfasst sie sechs Freiheitsgrade. Die deformierbare Transformation ist dahingegen viel weitreichender. Prinzipiell ist die Anzahl der Freiheitsgrade unbegrenzt und richtet sich nach der Komplexität der Verformung. Die Deformierung ist dabei nicht einheitlich und kann sich von Voxel zu Voxel bzgl. Ausmaß und Richtung unterscheiden. Zur Visualisierung wird meist ein Deformationsvektorfeld (DVF) verwendet. Diejenigen Bereiche des Bildes die durch die Transformation verändert werden, bezeichnet man als Domäne. Wird das gesamte Bild verändert, wird dies als globale Transformation bezeichnet. Werden nur einzelne Bereiche des Bildes verändert, spricht man von lokaler Transformation.

Die Registrierungsfunktion ermöglicht die Abbildung des moving image auf das fixed image. Die hierfür notwendigen Parameter werden durch einen Optimierungsalgorithmus berechnet. Hierbei kann man zwei unterschiedliche Vorgehensweisen unterscheiden. Eine Möglichkeit zur Berechnung ist die Definition eines korrespondierenden Bereiches in beiden Bildern, wodurch die Parameter direkt bestimmt werden können. Die Registrierungsfunktion ist dann aber nur für diesen Bereich gültig. Eine andere Möglichkeit nutzt die Ähnlichkeit der Bilder, um mit einem Suchalgorithmus iterativ die bestmögliche Annäherung der Bildinformationen zu erzielen. Die Bilder werden anhand des Ähnlichkeitsmaßes (Metrik) verglichen, wobei dieses in jedem Iterationsschritt neu bestimmt wird. Schritt für Schritt sollen die Unterschiede zwischen den Bildern verringert werden, bis der Algorithmus sein gewünschtes Ziel oder ein zuvor festgelegtes Abbruchkriterium erreicht. Hierzu wird in jeder Iteration das Bewegtbild deformiert.

Zur mathematischen Annäherung der Deformierung kann ein Gitternetz mit gleichförmigem Knotenpunktabstand verwendet werden. Hierbei gibt es zwischen Bildinformation und Knotenverteilung keine Verbindung. Durch Verschiebung der einzelnen Knotenpunkte wird die Verformung im Bild modelliert. Dies ist auch als Basis-Spline (B-Spline) bekannt und minimiert den Rechenaufwand. Anhand der Verschiebevektoren der Knoten lassen sich die Vektoren für die dazwischenliegenden Pixel/Voxel interpolieren [25, 26].

3. Mamma-Karzinom

3.1 Epidemiologie

Im Jahr 2020 ist das Mamma-Karzinom (MK) mit einer Inzidenz von 24,5% die weltweit häufigste Tumorentität der Frau. Mit einer Mortalität von 15,5% ist es ebenfalls die global führende Krebstodesursache bei Frauen [27]. Laut deutschem Krebsregister sind im Jahr 2016 zuletzt circa 67.300 Menschen an Brustkrebs erkrankt. Die Lebenszeitprävalenz unter allen Frauen in Deutschland beläuft sich auf 12,8%, wobei 7 von 10 Frauen bei der Erstdiagnose älter als 55 Jahre sind. Trotz der auf Grund von neu etablierten Früherkennungsmaßnahmen gestiegenen Inzidenz haben Fortschritte in der Behandlung die Prognose der Patienten deutlich verbessert und zu einem längerem Gesamtüberleben geführt [28].

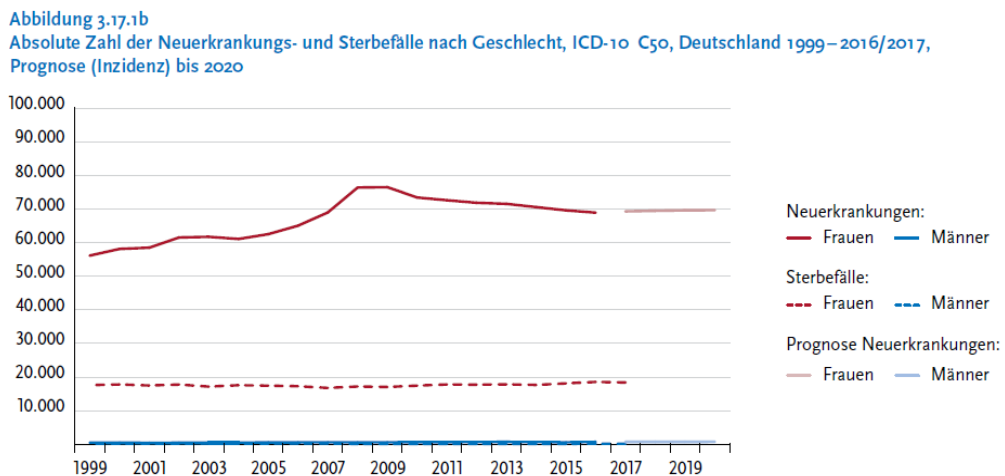


Abbildung 3 Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht für Mamma Karzinom, Deutschland 1999-2016/17, GEKID, RKI Krebs in Deutschland 2016/17

3.2 Ätiologie

Die vollständige Ätiologie des MK ist derzeit noch Gegenstand wissenschaftlicher Forschung. Der aktuelle Erkenntnisstand deutet aber auf ein multifaktorielles Geschehen hin. Höheres Lebensalter und weibliches Geschlecht sind hierbei besonders relevant. Als einer der weiteren Hauptrisikofaktoren wurden hormonelle Einflüsse identifiziert, denen das Brustgewebe unterliegt. So erhöht sich das Erkrankungsrisiko durch einen langen hormonell aktiven Zeitraum, welcher durch eine frühe Menarche und späte Menopause, sowie fehlende/wenige Schwangerschaften und kurze Stillzeiten bedingt sein kann. Weiterhin steigern postmenopausale Hormonersatztherapien und ein durch Adipositas bedingter erhöhter Östrogenspiegel das Risiko. Vorangegangene Brustkrebserkrankungen, bestimmte Vorläuferläsionen, eine hohe Brustdichte und eine stattgefundene Strahlentherapie des Brustkorbs in jungen Jahren gelten ebenfalls als Risikofaktor. Gewisse Lebensstilfaktoren, wie zum Beispiel Alkoholkonsum und geringe körperliche Aktivität, tragen zudem zu einer Risikoerhöhung bei [28]. Auch spielt die Genetik bei einem Teil der Erkrankungen eine Rolle. Speziell Mutationen des BRCA1- und BRCA2-Gens [29] und familiäre Häufung stellen ein hohes Risiko dar.

3.3 Diagnostik und Früherkennung

Häufig ist ein von der Patientin selbst erhobener, auffälliger Tastbefund der Ausgangspunkt für eine Vorstellung beim Arzt und die sich anschließende weiterführende Diagnostik.

Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt zur Abklärung suspekter Befunde eine sogenannte Basisdiagnostik. Diese beinhaltet zunächst eine ausführliche Anamnese, sowie die klinische Untersuchung (Inspektion, Palpation) der Brust und der Lymphabflusswege. Resultiert aus der klinischen Untersuchung ein auffälliger Befund, soll dieser durch ein geeignetes bildgebendes Verfahren weiter abgeklärt werden. Hierbei kommen Mammographie und Sonographie zum Einsatz. Erhärtet sich der Verdacht, soll zur histologischen Diagnosesicherung eine bildgeführte Stanz- oder Vakuumbiopsie entnommen werden. Die Histologie erlaubt die Bestimmung des Tumortyps, sowie dessen Malignitätsgrad (Grading). Weiterhin wird mit Hilfe von immunhistochemischen Verfahren der Her2/neu- und Hormonrezeptorstatus, sowie die Expression des proliferationsassoziierten Antigens Ki-67 und andere biologische Merkmale des Tumorgewebes ermittelt, welche für die weitere Therapieplanung relevant sind.

Vor Therapiebeginn schließt sich je nach Größe des Primarius eine Staging-Untersuchung an. Diese beinhaltet die Anfertigung eines CT-Thorax/Abdomen und einer Skelett-Szintigraphie zum Ausschluss von Fernmetastasen [30].

Neben der normalen Diagnostik spielt die Früherkennung (Sekundärprävention) eine wichtige Rolle bei der Detektion von Brustkrebs. Ziel ist es die Zahl der in fortgeschritteneren Stadien diagnostizierten Karzinome zu verringern und dadurch die Brustkrebssterblichkeit effektiv zu senken [30]. Die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krebserkrankungen sieht hierzu für alle Frauen ab dem 30. Lebensjahr eine jährliche Inspektion und Palpation der Brustdrüse samt Lymphabflusswege durch einen Gynäkologen vor. Zusätzlich erhalten seit dem Jahr 2005 alle Frauen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren alle 2 Jahre eine Einladung zum Mammographie-Screening (Bundesanzeiger AT 27.08.2020 B3.). Die Kosten für diese Untersuchungen werden jeweils von den gesetzlichen Krankenkassen getragen. Die aktuelle S3 Leitlinie hebt jedoch hervor, dass die Mammographie die einzige Technik ist, die mit einer nachgewiesenen Verringerung der

Brustkrebsmortalität einhergeht [30]. Randomisierte Studien konnten eine Mortalitätssenkung von 20 % über alle Altersgruppen hinweg nachweisen[31-33].

3.4 Prognostische Faktoren

Als prognostisch gelten Faktoren, die eine Vorhersage über den wahrscheinlichen Krankheitsverlauf bezüglich krankheitsfreiem oder progressionsfreiem Intervall, sowie des Gesamtüberlebens erlauben [34]. Bei der Primärdiagnose können sie Aufschluss darüber geben, wie wahrscheinlich die Krankheit ohne adjuvante Therapie erneut auftritt (Rezidiv, Metastasierung) oder zum Tode des Patienten führt. Während der Initialbehandlung können Prognosefaktoren die Aggressivität des Tumors und, damit verbunden, Risiken in der Zukunft beschreiben [35].

Die wichtigsten Prognosefaktoren der von der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) erstellten aktuellen Leitlinie [34] lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- TNM Status
- Resektionsstatus
- Histologischer Typ
- Histologisches Grading nach Elston und Ellis
- Alter
- Peritumorale Lymph- und Blutgefäßinvasion

Diese Angaben decken sich mit den Faktoren, die in der S3-Leitlinie beschrieben werden [30]. Im Folgenden wird speziell auf die Bedeutung der Lymphknotenmetastasen eingegangen. So ist der Befall von vier oder mehr axillären Lymphknoten zum Erstdiagnosezeitpunkt mit einer deutlich schlechteren Prognose und einer erhöhten Mortalität assoziiert. Außerdem ist das Zehnjahresrezidivrisiko mit circa 70% fast doppelt so hoch [36]. Auch der Befall der Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna geht mit einer schlechteren Prognose einher und führt nachweislich zu höheren Raten von Fernmetastasen und einem schlechteren Gesamtüberleben [37, 38] .

3.5 Stadieneinteilung nach TNM und Union for International Cancer

Control

Anhand der TNM-Klassifikation werden MK nach Größe des Primärtumors (T), Lymphknotenbefall (N) und Metastasierung (M) eingeteilt. Die Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) berücksichtigt diese Merkmale und teilt das MK in die Stadien 0 bis IV ein. Die Therapieempfehlung richtet sich nach dem UICC Stadium [39].

3.6 Therapie des Mamma-Karzinoms

Abhängig vom Tumorstadium werden bei der Therapie des MK entweder ein primär kurativer oder ein palliativer Therapieansatz gewählt. So werden lokal begrenzte (UICC-Stadium 0 – IIA), sowie lokal fortgeschrittene Karzinome (ab UICC-Stadium IIb aber ohne Fernmetastasen) mit einer kurativen Intention therapiert. Beim Vorliegen von Fernmetastasen (UICC-Stadium IV) wird in der Regel eine palliative Zielsetzung gewählt.

Die Therapie des lokal begrenzten MK umfasst zunächst ein operatives Vorgehen. Ziel ist eine Entfernung des Tumors in toto mit tumorfreien Resektionsrändern (R0). In der Regel wird hierzu eine brusterhaltende Operationsmethode gewählt. Nach vorheriger Markierung mit einem radioaktiven Tracer erfolgt intraoperativ eine Sentinel-Lymphonodektomie und dessen histologische Untersuchung (Schnellschnitt). Bei negativem Ergebnis wird die Operation beendet. Finden sich Tumorabsiedlungen in der Histologie, erfolgt entweder eine Axilladisektion oder eine adjuvante Bestrahlung der Axillarregion. Um das Rezidiv- und Mortalitätsrisiko zu senken, erfolgt im Anschluss stets eine adjuvante Behandlung. Diese beinhaltet immer eine Bestrahlung der verbleibenden Brust, sowie gegebenenfalls der regionalen Lymphabflusswege. Weiterhin erfolgt eine adjuvante medikamentöse und/oder endokrinologische Therapie, die sich nach Hormonrezeptor- und Her2-Status, sowie weiterer Tumorbio­logie richtet [30].

Die Therapie des lokal fortgeschrittenen MK ähnelt der Therapie des lokal begrenzten MK. Um eine bessere Operabilität zu erreichen, erfolgt jedoch häufig eine neoadjuvante systemische Therapie, die zu einer Verkleinerung der Tumormasse führt [30].

Das Therapieziel bei der palliativen Therapie des fernmetastasierten MK ist die

Verlängerung des progressionsfreien Intervalls und des Gesamtüberlebens, sowie die Verbesserung der Lebensqualität durch Symptomkontrolle. Die genaue Form der Therapie sollte stets von einem interdisziplinären Tumorboard festgelegt werden und ist eine Einzelfallentscheidung [30].

3.7 Adjuvante Strahlentherapie des Mamma-Karzinoms nach brusterhaltender Therapie

Nachdem mehrere Studien mit einem Beobachtungszeitraum von 20 Jahren zeigen konnten, dass die brusterhaltende Therapie (BET) mit anschließender Bestrahlung bezüglich des Gesamtüberlebens der radikalen Mastektomie gleichwertig ist, stellt sie heute im Großteil der Fälle die Therapie der Wahl dar [30, 40-42].

Als Standard für die Radiotherapie hat sich die Ganzbrustbestrahlung (WBI) etabliert. Zahlreiche Studien und Metaanalysen belegen, dass die adjuvante Bestrahlung das wichtigste und erfolgreichste Instrument bezüglich der Senkung der lokalen Rezidivrate darstellt. Auch konnte gezeigt werden, dass die Gesamtrückfallrate (lokale und distante Rezidive) reduziert wird [43, 44]. Laut einiger Studien können 8 von 10 möglichen Rezidiven, die ohne Bestrahlung auftreten würden, durch die Radiatio verhindert werden [45, 46]. Es ist hervorzuheben, dass es nach heutigem Kenntnisstand keine Subgruppe gibt, die hinsichtlich lokaler Tumorkontrolle nach BET nicht von einer Bestrahlung profitiert [30].

Im Gegensatz dazu profitieren nur einzelne Untergruppen von Patientinnen von einer Bestrahlung der regionalen Lymphabflusswege im Bezug auf das Krankheitsfreie- und Gesamtüberleben. Der größte Nutzen wurde für Patientinnen mit erhöhtem Fernmetastaserisiko aufgezeigt. Im Kommentar der aktuellen S3 Leitlinie wird darauf verwiesen, dass „aus den derzeit vorliegenden Studienergebnissen nicht gut differenziert werden kann, welcher Nutzen aus der Bestrahlung der supra- und infraklavikulären Lymphknoten und welcher Nutzen aus der Bestrahlung der parasternalen Lymphknoten stammt“ und somit „die Indikation zur Lymphabflussbestrahlung in den Statements der Leitlinie weitgehend als Paket gesehen“ wird [30].

II. Theoretische Grundlagen

Eine Bestrahlung der Arteria mammaria interna Lymphknoten (IMN) soll in folgenden Situationen erfolgen:

- Nachgewiesenem Befall der IMN
 - pN0 und prämenopausal und zentraler oder medialer Sitz und G2-3 und Hormonrezeptor negativ
 - G2-3 oder Hormonrezeptor negativ Tumoren bei
 - ≥ 4 positiven axillären Lymphknoten
 - 1-3 positive Lymphknoten und zentral/medial sitzendem Tumor
 - 1-3 positive Lymphknoten prämenopausal
 - bei kardialem Risiko oder bei Gabe von Trastuzumab
- [34]

Da bei positiven axillären Wächterlymphknoten regelhaft eine axilläre Dissektion durchgeführt wird und es bei der adjuvanten WBI, unabhängig von der Bestrahlungstechnik, auch zu einer Mitbestrahlung der ipsilateralen axillären Lymphknoten kommt, gibt es nur wenige Indikationen für eine axilläre Radiatio. Bei einer Bestrahlung der supra- oder infraklavikulären Lymphknoten empfiehlt die European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) das axilläre Lymphknotenlevel III mit in das CTV einzubeziehen[47]. Eine Bestrahlung aller axillären Level wird in der S3-Leitlinie nur empfohlen, wenn bei starkem Verdacht für einen Befall keine chirurgische Ausräumung erfolgt ist [30].

3.8 Nebenwirkung der Strahlentherapie am Herzen

Durch seine räumliche Nähe zu den CTVs der IMN und Brust gehört das Herz zu den durch Ganzbrust- und Lymphabflusswegbestrahlung gefährdeten Strukturen bei MK-Patientinnen (Siehe 1.2 Durch Bestrahlung gefährdete Strukturen). Je nachdem, welche Strukturen und Gewebe geschädigt werden, kann eine große Bandbreite von strahlenbedingten Herz-Kreislauf-Erkrankungen auftreten.

Die häufigste Komplikation ist die Perikarditis mit verschieden stark ausgeprägtem Myokarderguss. Ein Auftreten wird in der Regel 6-12 Monate nach der Radiatio beobachtet. Auch kann es durch strahlinduzierte diffuse Fibrose und Untergang von Myozyten zu einem verminderten ventrikulären Auswurf, sowie Leitungsblöcken kommen, wodurch sich eine Kardiomyopathie entwickelt. Die Fibrose bildet sich dabei schleichend über einen Zeitraum von 10-20 Jahren aus. Weiterhin werden durch Veränderungen des Endokards Klappenstenosen und Regurgitationen hervorgerufen. Am häufigsten sind hiervon die Mitral- und Aortenklappe betroffen. Durch Schädigung des Endothels der Herzkranzgefäße kommt es zur Arteriitis, welche mit einem erhöhten Risiko für ischämische koronare Herzerkrankungen einhergeht. Diese Komplikation manifestiert sich 10-15 Jahre nach der Radiatio. Hauptsächlich ist hierbei die Arteria interventricularis anterior (LAD) betroffen. [19, 48, 49].

Das Komplikationsrisiko und die kardiale Mortalität steigen linear mit der durchschnittlichen Herzdosis an [4-6]. Gleichzeitig gibt es keinen eindeutigen unteren Dosis-Schwellenwert für das kardiale Risiko. Umso wichtiger ist es, die Herzdosis so niedrig wie möglich zu halten. Dies gilt insbesondere für Patienten mit Bestrahlung der Kette der inneren Brustlymphknoten (IMN) [50-52].

Hier ist darauf hinzuweisen, dass moderne Strahlentherapietechniken eine gute Schonung des Herzens ermöglichen [6, 7]. Besonders hervorzuheben ist der kombinierte Einsatz von Gating und DIBH bei der Bestrahlung von Lymphgefäßen bei Brustkrebspatientinnen. Mehrere Studien haben bereits gezeigt, dass diese Technik die durchschnittliche Herzdosis bei der WBI, sowie bei der WBI in Kombination mit der IMN-Bestrahlung erheblich reduziert [8-12].

III. Fragestellung

In der aktuellen Literatur fehlt eine umfassende Analyse der geometrischen Beziehungen zwischen OAR und CTVs bei Brustkrebspatientinnen während der DIBH. Das Ziel dieser Arbeit ist es, die Veränderung der anatomischen Lage von OAR und CTVs, die durch DIBH hervorgerufen wird, zu beschreiben und diese mit der Lage in FB zu vergleichen. Hierdurch sollen Ansätze für ein besseres Verständnis der durch DIBH erzielten Dosisreduktion am Herzen gefunden werden.

Die Ziele dieser Arbeit sind im Einzelnen:

- 1.) Erstellung eines 3D-Vektormodells, das die durch DIBH bedingte Bewegung der intrathorakalen Strukturen und des Thorax darstellt
- 2.) Analyse der Lageveränderung des Herzens in Relation zu den CTVs von IMN und der axillären Lymphknoten Leveln III und IV
- 3.) Analyse der Lageveränderung der LAD in Relation zum CTV der IMN

IV. Material und Methoden

1. Patienten und Bilderfassung

Insgesamt wurden 32 Patientinnen mit linksseitigem Brustkrebs bei Zustand nach BET, die im Zeitraum von 09.2013 – 07.2014 eine Bestrahlungsplanung für den kombinierten Einsatz von DIBH und Gating in der Klinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie am Klinikum Rechts der Isar erhalten haben, retrospektiv in diese Studie aufgenommen. Die TNM-Stadien der einzelnen Studienteilnehmerinnen können der Tabelle 1 entnommen werden. Bei allen Patientinnen wurde eine 3D-Bestrahlungsplanung mit Hilfe von Computertomographie (CT)-Scans durchgeführt. Die CT-Scans wurden an einem Somatom Emotion 16 Scanner (Siemens medical solutions, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Die Patientinnen befanden sich während der Aufnahmen in Rückenlage und wurden auf einem Wingboard gelagert. Zur richtigen Lagerung befand sich hierbei der Kopf mittig in einer Liegeschale, während die beiden Arme über den Kopf angehoben wurden, bis die dort angebrachten Griffe umfasst werden konnten. Anschließend wurden die Ellenbogen nach lateral auf die „Flügel“ des Boards abgelegt. In dieser Position wurden jeweils zwei native (ohne Kontrastmittel) Aufnahmen des Thorax erstellt, die erste in FB und die zweite während DIBH, jeweils mit einer axialen Schichtdicke von 3 mm. Um eine gute Reproduzierbarkeit des DIBH zu gewährleisten, erhielten die Patientinnen zuvor eine ausführliche Einweisung. Zur Überwachung der Atemkurve wurde das RPM (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) während der Planung und Behandlung eingesetzt. Hierzu wurde der Sensorblock auf dem Sternum platziert. Die CT-Scans wurden an den Bestrahlungsrechner gesendet und mit einer Planungssoftware weiterverarbeitet.

IV. Material und Methoden

Patientin	TNM STADIUM	Grading
1	pT1a,pN0,cM0,R0	G1
2	pT3,pN0,cM0	G1
3	pTis,R0 (DCIS)	-
4	pT1c,pN1a,cM0, L0,V0,R0	G2
5	ypT0, pN1, ypN0,cM0,R0	-
6	pT1c,pN0,M0,L0,V0,R0	G2
7	ypTis, ypN0, cM0,R0	G2
8	pT1a,pN0,cM0,R0 + DCIS + LCIS	G1
9	pT1b,pN0,cM0,L0,V0,R0	G1
10	rpT1b (DCIS),pNX,pMX,L0,V0,R1	G3
11	pT2, pN0,cM0,L0,V0,R0	G3
12	PT1c,pN0,cM0,L0,V0,R0	G1
13	ypT0,ypN0,cM0,L0,V0,R0	Gx
14	pT1b,pN0,cM0,L0,V0,R0	G2
15	pT1b,pN0,cM0,R0	G1
16	pT1b,pN0,cM0,R0	G1
17	pT1c,pN0,cM0,L0,V0,R0	G2
18	pTis,pN0, L0,V0,R0 (DCIS)	G1
19	pT1b,pN1mi,Mx,L0,V0,R0	G2
20	pT1b,pN0,cMx,L0,V0,R0	G2
21	pT1c,pN0,cM0,L0,V0,R0	G2
22	ypT1a(m),cN0,L0,V0,R0	-
23	pTis,cN0,cMx,RO (DCIS)	G2
24	pT1c,pN0,cM0,R0	G3
25	pT2, pN0,cM0,L0,V0,R0, + 2x pTis/DCIS	G2
26	ypT1b,pN0,cM0,R0	G1
27	pT1b,pN0,cMx,R0+ pTis (DCIS)	G2
28	pT1b,pN0,cMx,L0,V0,R0	G1
29	pT1c,pN0,cM0,L0,V0,R0	G2
30	pT1b,pN0,cMx,L0,V0,R0	G1
31	ypTis, ypN0, L0,V0,R1	G3
32	pT1c,pN0,cM0,L0,V0,R0	G2

Tabelle 1 TNM Stadien und histopatologisches Grading. Studienteilnehmerinnen mit linkseitigem Brustkrebs vor Bestrahlung

2. Konturierung

Die Konturierung wurde mit dem Behandlungsplanungssystem (TPS) Eclipse 15.6 (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) durchgeführt. Sowohl das FB-CT, als auch das DIBH-CT wurden von derselben Person (Felix Völk) konturiert.

Die Konturierung der axillären Lymphknotenlevel (LI, LII, LIII und LIV), der interpectoralen Knoten, der IMN, sowie der Arteria mammaria interna (IMA) und des CTV der Brust wurde retrospektiv gemäß den ESTRO-Konturierungsrichtlinien [53] durchgeführt. Die kaudale Grenze der IMN wurde definiert als die kraniale Seite der vierten Rippe. Beispielhaft ist die Konturierung in Abbildung 4 veranschaulicht. Um eine gute Reproduzierbarkeit zu gewährleisten, erfolgte die Konturierung stets von cranial nach kaudal. Für die Bildfensterung wurde eine Fensterlage (WL) von 50 Hounsfield Units (HU) und eine Fensterweite (WW) von 350 HU festgelegt. Die oben genannten Strukturen wurden jeweils händisch in jeder einzelnen Schicht markiert.

Darüber hinaus wurden die benachbarten OAR, einschließlich des Herzens und der LAD, gemäß Feng et al. und Duane et al. konturiert [54, 55]. Auch hierbei erfolgte die Konturierung stets von cranial nach kaudal, um eine gute Reproduzierbarkeit sicher zu stellen. Für die Bildfensterung wurde gemäß Feng et al. eine WL von 50 HU und eine WW von 500 HU gewählt. Sowohl das Herz als auch die LAD wurden händisch in jeder einzelnen Schicht markiert.

Die Konturierung der Lunge erfolgte automatisiert durch das TPS.

IV. Material und Methoden



Abbildung 4 Konturierung der Lymphabflusswege. Grün entspricht LI, rot LII, blau LIII, orange LIV und pink den interpectoralen Lymphknoten.

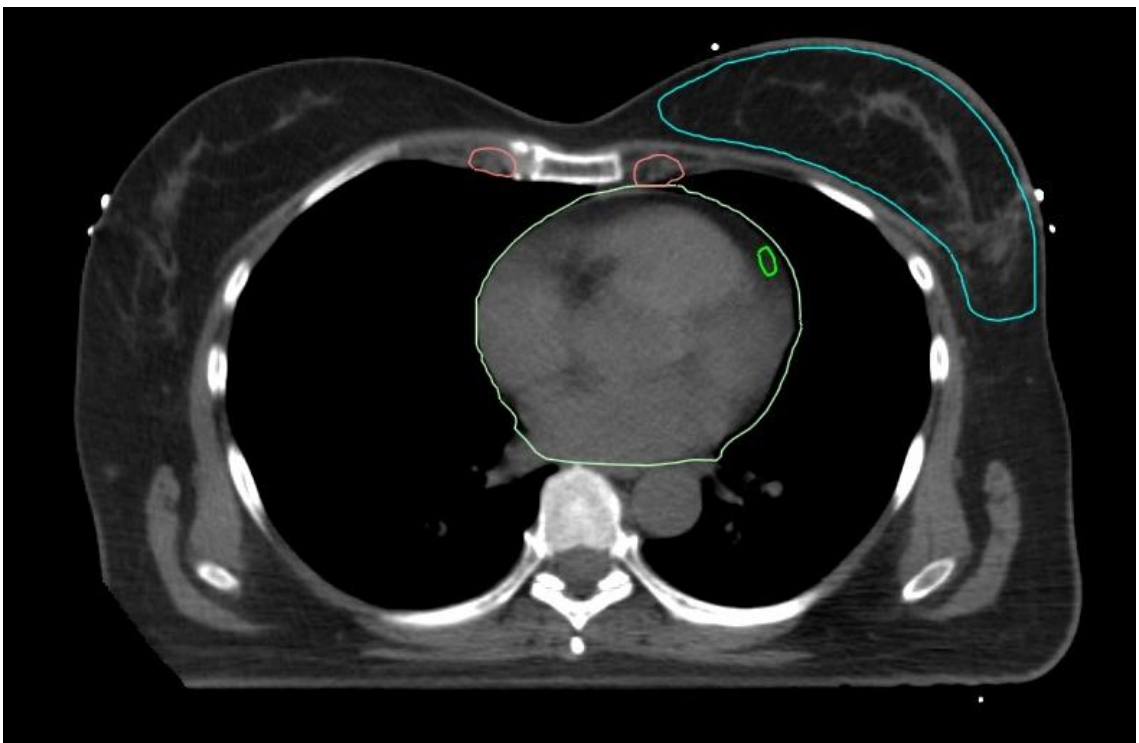


Abbildung 5 Konturierung Herz , LAD, IMN und Brust. Türkis entspricht dem CTV der Brust, rot den IMN, giftgrün der LAD, blassgrün ist das Herz konturiert.

3. Analyse der Daten

Die CT-Daten und die konturierten Strukturen wurden mit der Software MATLAB R2019a (The MathWorks, Natick, MA, USA) im DICOM Format verarbeitet. Der implementierte Algorithmus arbeitet mehrere Schritte ab, um die deformierbare Registrierung zwischen den CTs in freier Atmung (FB-CT) und in tiefer Inspiration (DIBH-CT) zu berechnen:

Zunächst werden die CT-Daten, basierend auf der im Radiotherapie Planungssystem (RTPS) Varian Eclipse 15 (Varian Medical Systems, Palo Alto, USA) erfolgten Konturierung so maskiert, dass für jeden CT-Datensatz jeweils 2 Sub-Volumina entstehen. Das eine Volumen umfasst Herz und Lunge, das andere den Thorax ohne Herz und Lunge.

Im zweiten Schritt erfolgt die Registrierung, wobei jeweils die Subvolumina zwischen den Atemsituationen aufeinander registriert werden. Das Ergebnis jeder Registrierung ist ein DVF, welches die Bewegung eines jeden Voxels beschreibt.

In einem dritten Schritt werden die berechneten DVFs der Subvolumina zu einem DVF kombiniert, um die Bewegung für das komplette CT zwischen den Atemsituationen zu beschreiben.

Die Evaluation der Ergebnisse erfolgte durch visuelle Analyse der DVFs unter Einsatz der Software 3D-Slicer 4.10 (Kitware, Inc., Clifton Park, New York). Hierzu wurden die zuvor im DIBH-CT konturierten CTVs mithilfe der errechneten Transformationsmatrix in die FB-CT Aufnahme projiziert. Im Anschluss wurde überprüft, ob sich die transformierte Struktur mit der im FB-CT konturierten Struktur deckt.

Sowohl die Berechnungen der DVF als auch die Evaluation erfolgten durch mich.

IV. Material und Methoden

Zur automatisierten Bestimmung der minimalen Distanz (MD) zwischen linker IMN und dem Herz in der Transversalebene wurde ein Skript in MATLAB (The MathWorks, Natick, MA, USA) geschrieben. Der Algorithmus arbeitet dabei mit binären Bildern der Herz-, sowie IMN-Struktur im geometrischen Referenzsystems des CTs. Da diese Methode nur bei runden Struktur funktioniert, wurde die Entscheidung getroffen, die rund konturierte IMA anstelle des CTV zu verwenden. Durch die morphologische Operation der Dilatation wird die IMA-Struktur sukzessive um einen Voxel vergrößert, bis Herz und IMA eine Struktur zusammen ergeben. Aus der Anzahl der Iterationen und der zugrunde liegenden Voxelgröße wird anschließend der Abstand in mm berechnet (Abbildung 6).

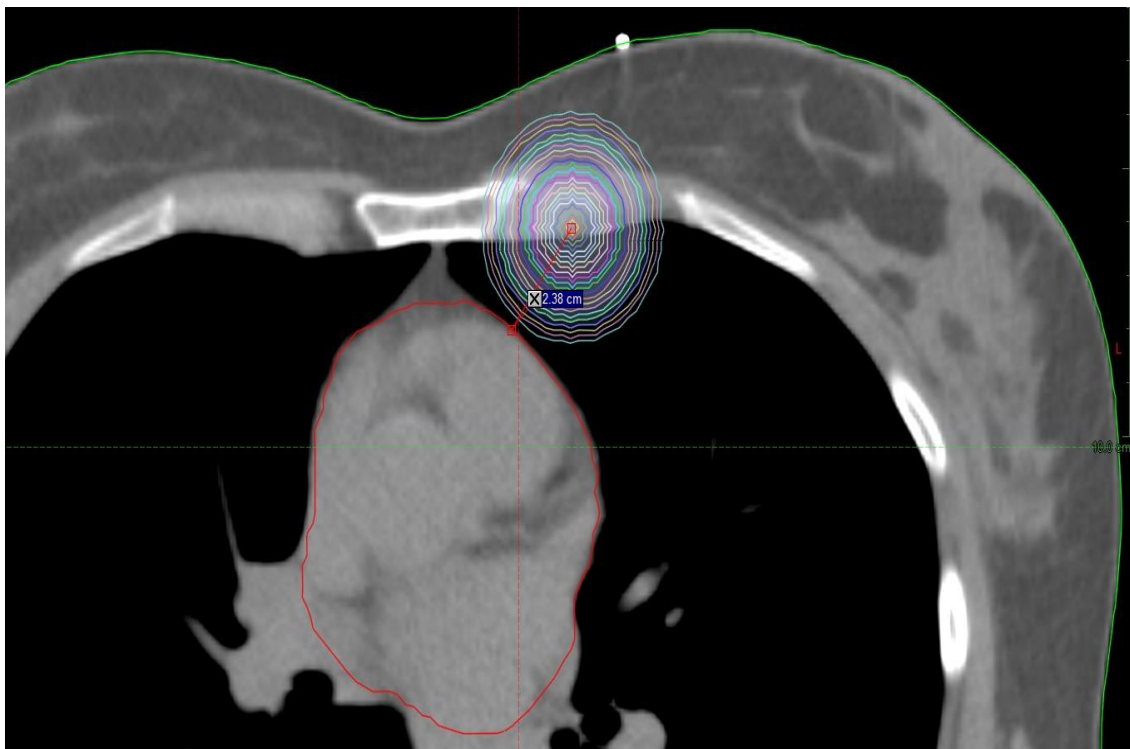


Abbildung 6 Automatische Definition der minimalen Distanz durch den MATLAB-Code. Jeder Kreis entspricht einer Iteration.

IV. Material und Methoden

Um die Regionen mit hohem Risiko innerhalb des Herzens und der LAD zu ermitteln (d. h. die Regionen, in denen eine hohe Strahlendosis zu erwarten ist), wurden die LAD und das Herz subsegmentiert.

Hierzu wurde die LAD in 2 Regionen unterteilt. In den axialen CT-Ebenen, in denen sowohl die LAD als auch das CTV der IMN konturiert wurden, gilt die LAD als hochgradig gefährdet eine signifikante Strahlendosis zu erhalten. Dieser Teil der LAD wurde als LAD_in definiert. Der Teil der LAD, der sich nicht mit der IMN "überschnitt" (z. B. die LAD, die tiefer als der dritte/vierte Interkostalraum lag), wurde als weniger gefährdet eingestuft und als LAD_ex definiert.

Da eine Korrelation zwischen dem Volumen der LAD und späteren Toxizitäten bekannt ist [6], haben ich das absolute Volumen der gesamten LAD, der LAD_in und LAD_ex jeweils im FB-CT und DIBH-CT ermittelt, um eine bessere Aussage über die Gefährdung treffen zu können. Zur Bestimmung der Volumina habe ich auf die Volumenfunktion des TPS zurückgegriffen.

Ähnlich wurde bei der Unterteilung des Herzens vorgegangen. Die Anteile des Herzens, die sich in den axialen CT-Ebenen mit dem CTV der IMN „überschneiden“ (also die Ebenen in denen sowohl Herz, als auch das CTV der IMN konturiert wurden), unterliegen einem höheren Risiko eine signifikante Dosis zu erhalten. Durch Aufsummieren dieser Ebenen habe ich die cranio-caudale Distanz in cm (CCD) bestimmt, in denen das CTV der IMN und das Herz gleichzeitig vorliegen. Die CCD ist hierbei ein Indikator für den gefährdeten Anteil des Herzens. In Abbildung 7 wird die CCD von Herz und IMN veranschaulicht. Das Herz- und Lungenvolumen habe ich mit Hilfe der Volumenfunktion des TPS bestimmt.

IV. Material und Methoden

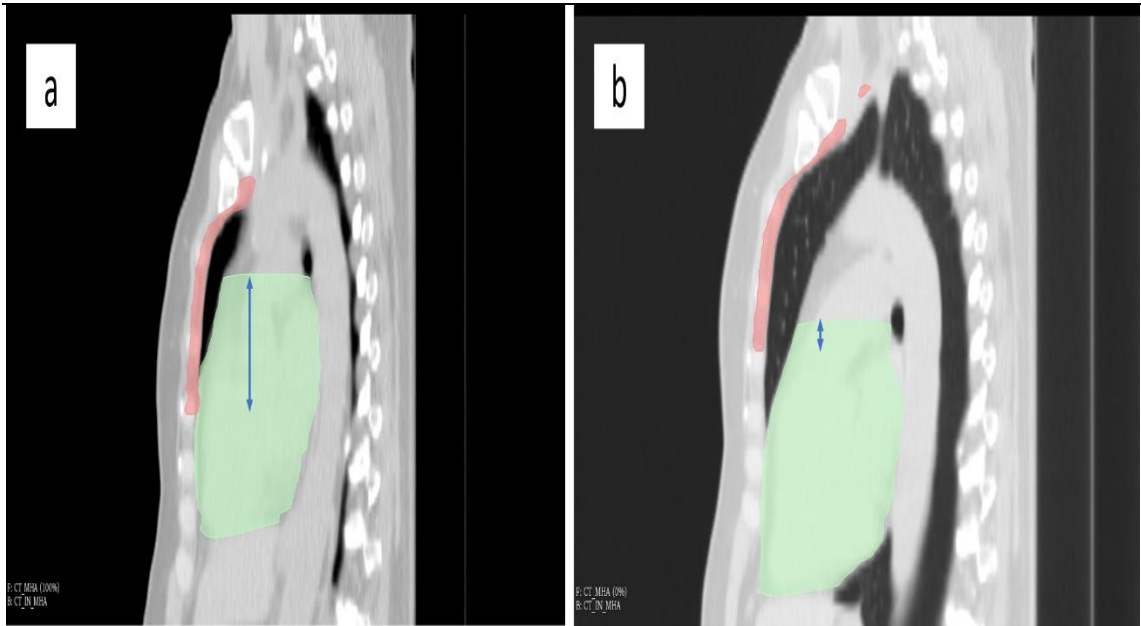


Abbildung 7 CCD von CTV der IMN und Herz. Darstellung eines sagittalen Schnittes einer Patientin in FB (a) und DIBH (b). Der blaue Pfeil beschreibt die CCD des CTV der IMN und Herz

Weiterhin habe ich die CCD zwischen dem unteren Ende des axillären LIII bzw. LIV und dem oberen Ende des Herzes ausgemessen. Hierzu wurde die Messfunktion des TPS verwendet. Diese CCD beschreibt den „Sicherheitsabstand“ zwischen den beiden Strukturen (vgl. Abbildung 8)

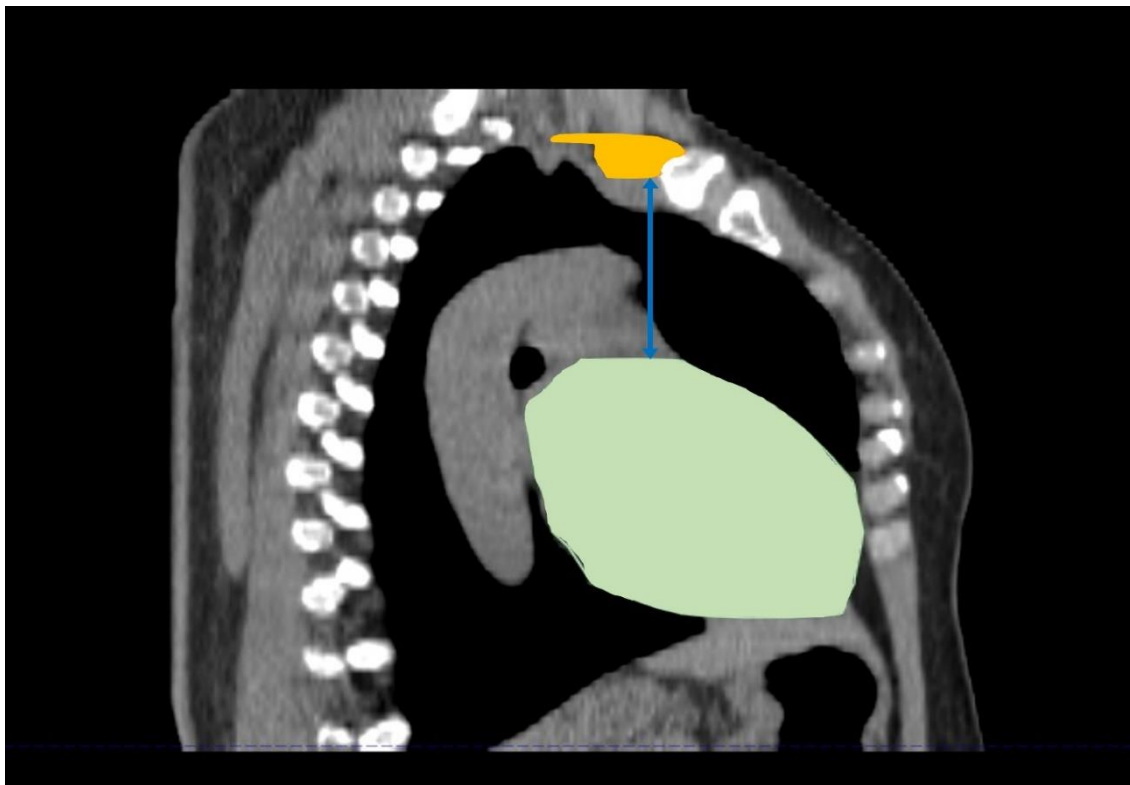


Abbildung 8 CCD zwischen Herz und LIV. Darstellung eines sagittalen Schnittes. Der grüne Bereich repräsentiert das Herz, der orangene Bereich das LIV. Der blaue Pfeil beschreibt die CCD zwischen Herz und LIV.

4. Statistik

Alle statistischen Analysen wurden von mir mit IBM SPSS Version 26.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. MD zwischen Herz und IMA, CCD von Herz und IMN, CCD zwischen der Unterkante der axillären Level III bzw. IV und der Oberkante des Herzens, Volumina der LAD, LAD_ex, LAD_in, des Herzens und der Lunge wurden in FB und DIBH auf statistisch signifikante Unterschiede mit dem Zwei-Stichproben-t-Test für abhängige Stichproben verglichen. Statistisch signifikant wurde ein p-Wert von $<0,01$ angenommen. Weiterhin wurden Minima, Maxima, Mittelwert, Standardabweichung und der Median für die einzelnen Variablen berechnet.

In einem nächsten Schritt habe ich untersucht, ob eine statistisch relevante Korrelation zwischen Lungenvolumen und MD zwischen Herz und IMA, Lungenvolumen und CCD von Herz und IMN, Herzvolumen und MD zwischen Herz und IMA, Herzvolumen und CCD von Herz und IMN. Hierfür wurde ein p-Wert $<0,05$ als signifikant festgelegt und der Korrelationskoeffizient nach Pearson (r) bestimmt.

Um den Zusammenhang von Ziel- und Einflussvariablen statistisch näher zu beschreiben habe ich verschiedene lineare Regressionsanalysen durchgeführt. Hierbei wurde die Geradengleichung und das Bestimmtheitsmaß ermittelt.

V. Ergebnisse

1. 3-D-Vektormodell

Bei 6 Patientinnen konnten die DVF verifiziert werden. Bei 26 Patientinnen konnte der Algorithmus nicht sinnvoll angewandt werden, da die berechnete Transformationsmatrix für die konturierten CTVs keine korrekten Projektionen ergab. Auch bei der visuellen Analyse der Vektorfelder selbst traten Logikfehler auf. Ein Beispiel für einen solchen Logikfehler ist in Abbildung 9 hervorgehoben.

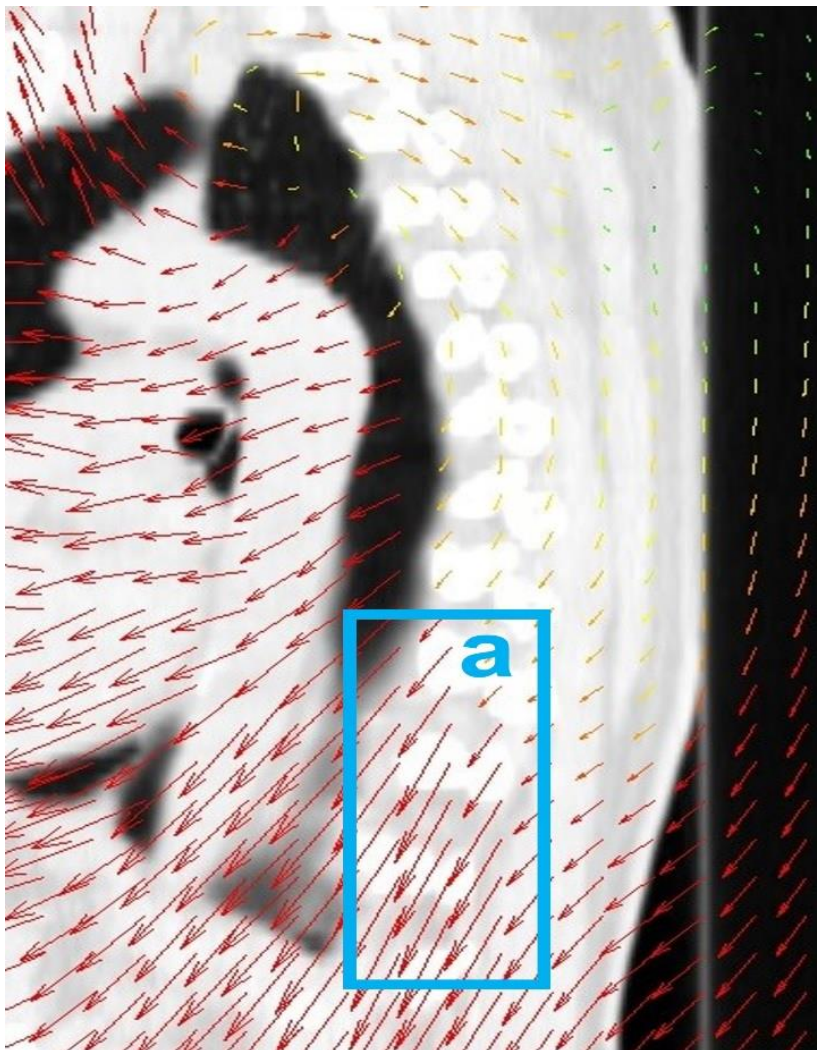


Abbildung 9 Logikfehler DVF (a) unphysiologische Bewegung von knöchernen Strukturen

V. Ergebnisse

In sechs Fällen konnten die Vektorfelder anhand der korrekten Projektionen des CTV der IMN und des Herzens verifiziert werden. Hierbei konnten einige interessante Veränderungen beobachtet werden, die beispielhaft in Abbildung 10 dargestellt sind.

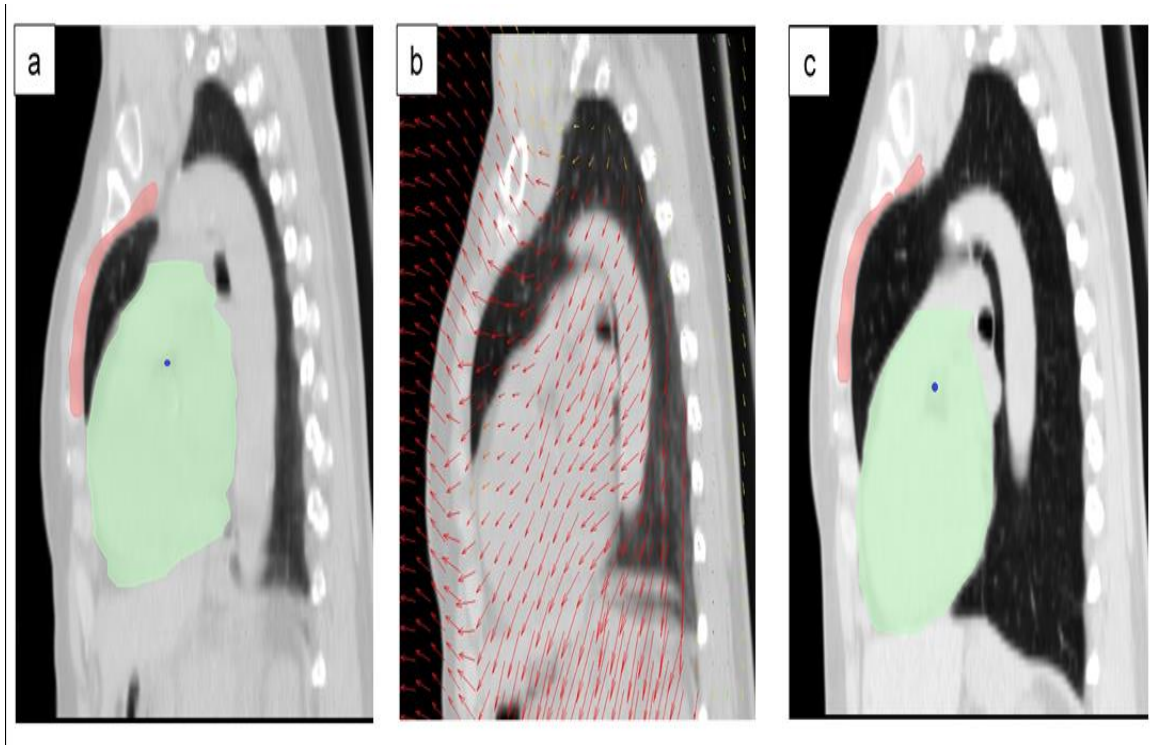


Abbildung 10 verifiziertes Deformationsvektorfeld. Darstellung eines sagittalen Schnittes eines Patienten in FB (a) und DIBH (c). Die Pfeile des DVF (b) zeigen die Richtung der Ausdehnung zwischen FB und DIBH. Der grüne Bereich stellt das Herz dar. Der blaue Punkt illustriert den kranialen Ursprung der LAD. Rot dargestellt ist das IMN CTV. Das IMN CTV endet bei FB (a) ungefähr in der Mitte des Herzens. Bei DIBH (c) befindet sich nur ein Drittel des Herzens auf der gleichen Höhe, wie die IMN.

In Abbildung 11 werden einzelne Bereiche des DVF einer Patientin genauer analysiert. Die hierbei beobachteten Verschiebungen traten vergleichbar auch in den anderen fünf Fällen auf.

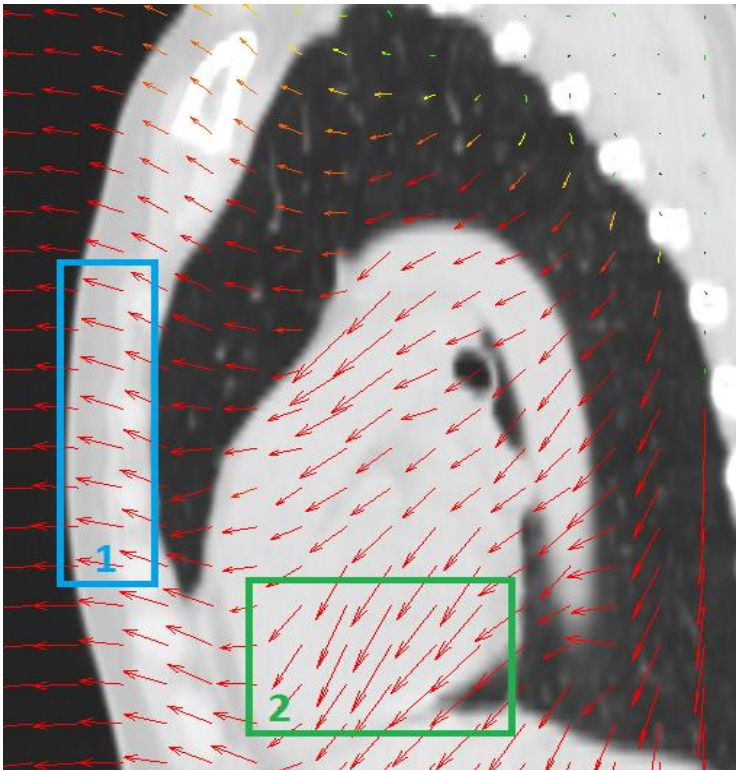


Abbildung 11 Analyse von Teilbereichen eines verifizierten DVF. Projektionsvektorfeld für die durch DIBH hervorgerufene Bewegung. Es zeigt sich, dass sich die vordere Thoraxwand samt Sternum nach cranial-ventral (1) und der distale Teil des Herzens nach caudal-ventral (2) bewegt.

2. Herz- und Lungenvolumina

Das Herzvolumen in DIBH ist signifikant kleiner ($p < 0,01$) als im FB. Der Median des Gesamtvolumens des Herzens betrug bei FB $724,1 \text{ cm}^3$ bei einer Spannweite (SW) von $553,3 - 994,8 \text{ cm}^3$ und bei DIBH $649,4 \text{ cm}^3$ bei einer SW von $499,7 - 967,1 \text{ cm}^3$.

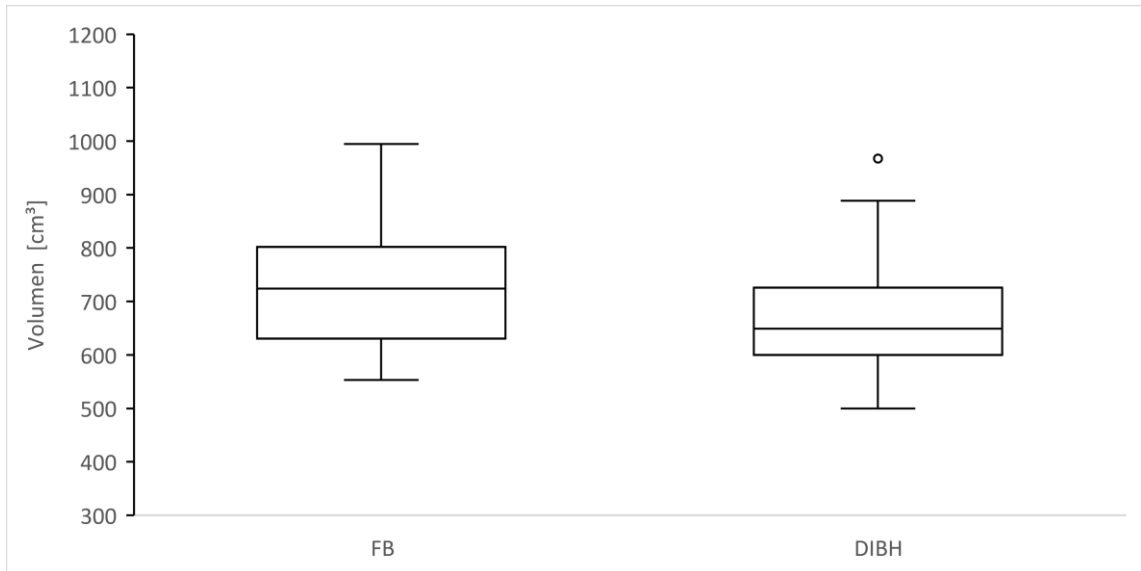
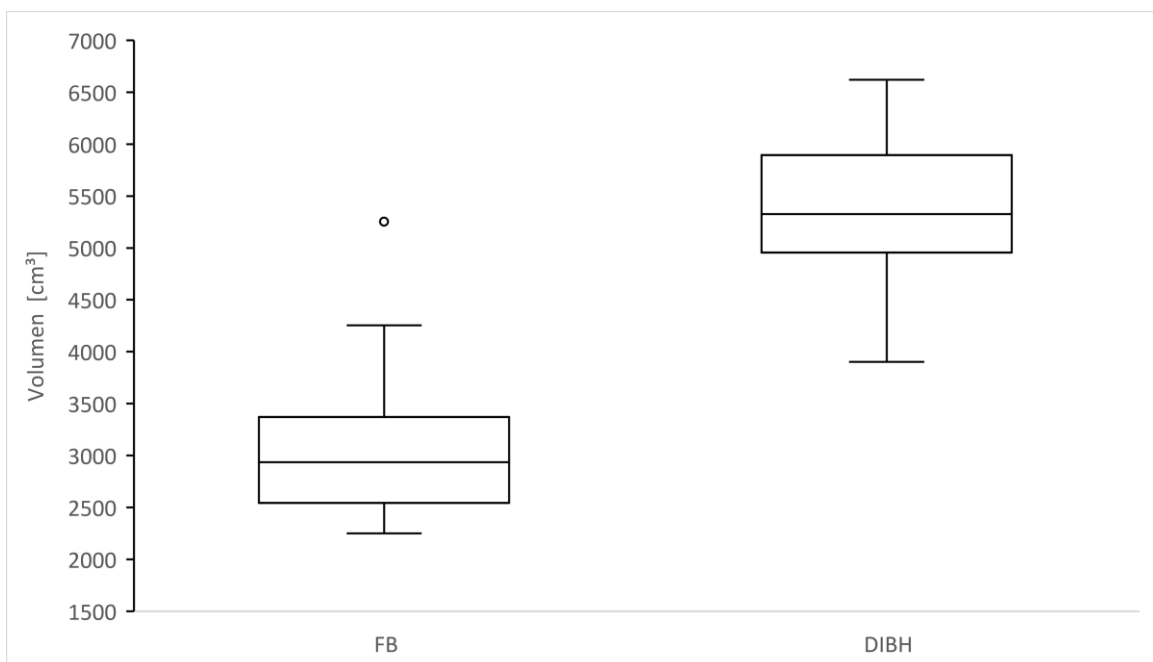


Abbildung 12 Herzvolumen in FB und in DIBH

Das Lungenvolumen in DIBH ist signifikant ($p < 0,01$) größer als in FB. Der Median (SW) des Gesamtvolumens der Lungen betrug bei FB $2937,1 \text{ cm}^3$ ($2251,1 - 5254,5 \text{ cm}^3$) und bei DIBH $5324,7 \text{ cm}^3$ ($3901,9 - 6619,4 \text{ cm}^3$).



3. Geometrische Beziehung von Herz und Mammaria interna Lymphknoten

Die MD in der Transversalebene zwischen IMA und Herz ist im DIBH-CT signifikant ($p < 0,01$) größer. Der Median bei DIBH betrug 18,55 mm bei einer SW 2,93 - 31,25 mm. Im Vergleich dazu beträgt der Median bei FB 2,93 mm bei einer SW von 0,00 - 16,60 mm. Beim Vergleich der FB-Werte der einzelnen Patientinnen mit ihren DIBH-Werten fanden wir bei allen 32 Patientinnen eine Zunahme des Abstands in der DIBH.

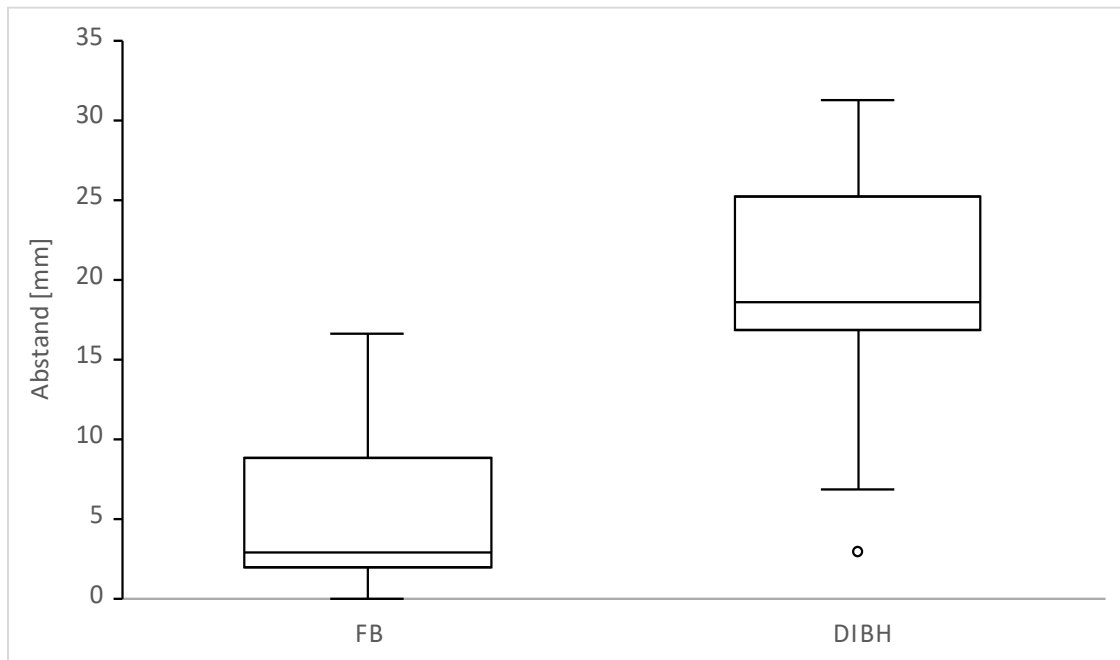


Abbildung 14 Minimaler Abstand zwischen Herz und IMA in der Transversalebene in FB und DIBH

V. Ergebnisse

Der CCD-Wert, bei dem IMN und Herz in derselben Schicht liegen, ist im DIBH signifikant ($p < 0,01$) kleiner als im FB. Der Mediane CCD-Wert (SW), betrug 5,83 cm (3,71 - 7,34 cm) bei FB und 2,37 cm (0,00 - 6,36 cm) bei DIBH. Der mediane CCD-Unterschied zwischen FB und DIBH beträgt 3,46 cm. Vergleicht man den FB-Wert jeder einzelnen Patientin mit dem DIBH-Wert, so stellt man bei allen 32 Patientinnen eine Abnahme des CCD in DIBH fest.

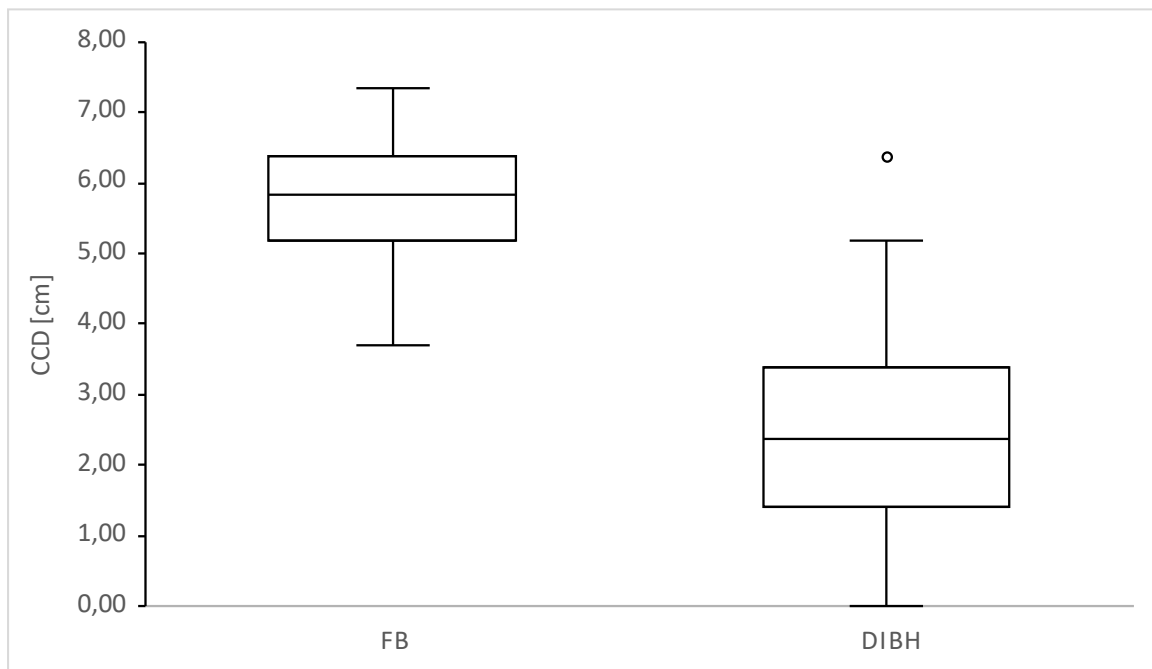


Abbildung 15 CCD von IMN und Herz in FB und DIBH. CCD beschreibt die Höhe der axialen Schichten in denen sowohl Herz, als auch das CTV der IMN konturiert wurden.

4. Geometrische Beziehung von Herz und axillären Lymphknoten

Der CCD-Wert, zwischen dem unteren Ende des axillären LIII und dem oberen Ende des Herzens, ist im DIBH signifikant ($p < 0,01$) größer als im FB. Die mediane (SW) CCD betrug 5,88 cm (4,06 - 7,36 cm) bei FB und 8,29 cm (6,46 - 10,06 cm) bei DIBH. Vergleicht man die FB-Werte mit den DIBH-Werten der einzelnen Patientinnen, so stellt man eine Zunahme der CCD in DIBH bei allen 32 Patientinnen fest.

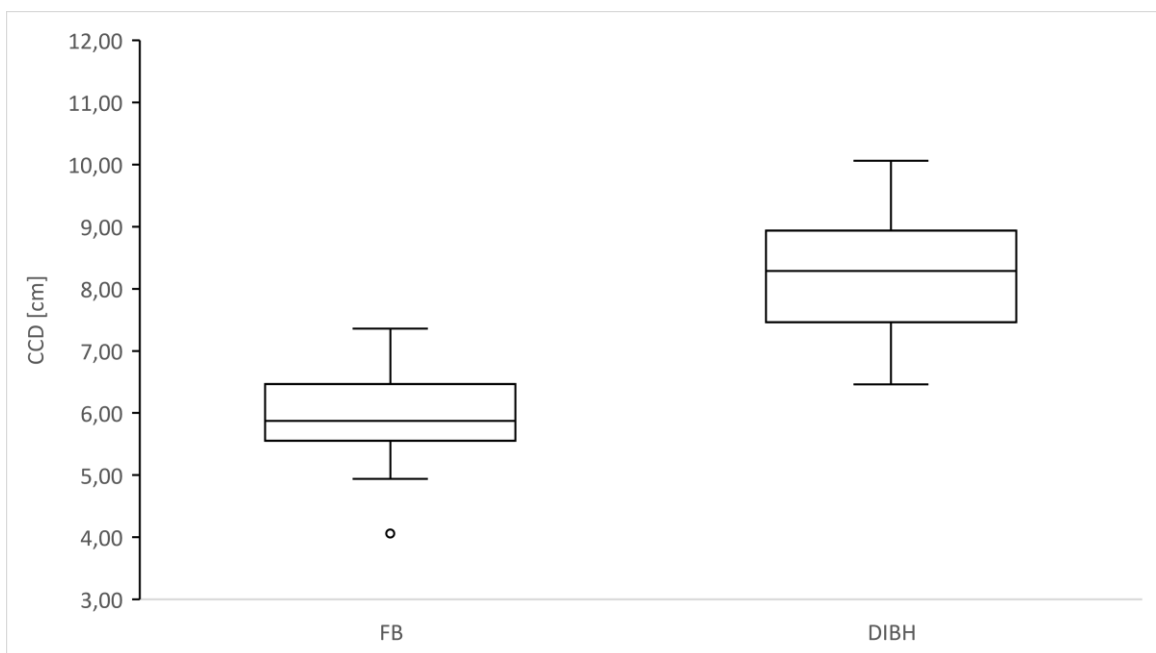


Abbildung 16 CCD zwischen unterem Ende LIII und oberem Ende des Herzens. CCD beschreibt die Höhe der axialen Schichten, in denen weder Herz noch das CTV des LIII konturiert wurden

V. Ergebnisse

Der CCD-Wert, zwischen dem unteren Ende des axillären LIV und dem oberen Ende des Herzens, ist im DIBH signifikant ($p < 0,01$) größer als im FB. Der mediane (SW) CCD betrug 6,51 cm (5,24 - 8,88 cm) bei FB und 8,85 cm (6,50 - 10,65 cm) bei DIBH. Vergleicht man den FB-Wert jeder einzelnen Patientin mit dem DIBH-Wert, so stellt man bei allen 32 Patientinnen eine Zunahme der CCD in DIBH fest.

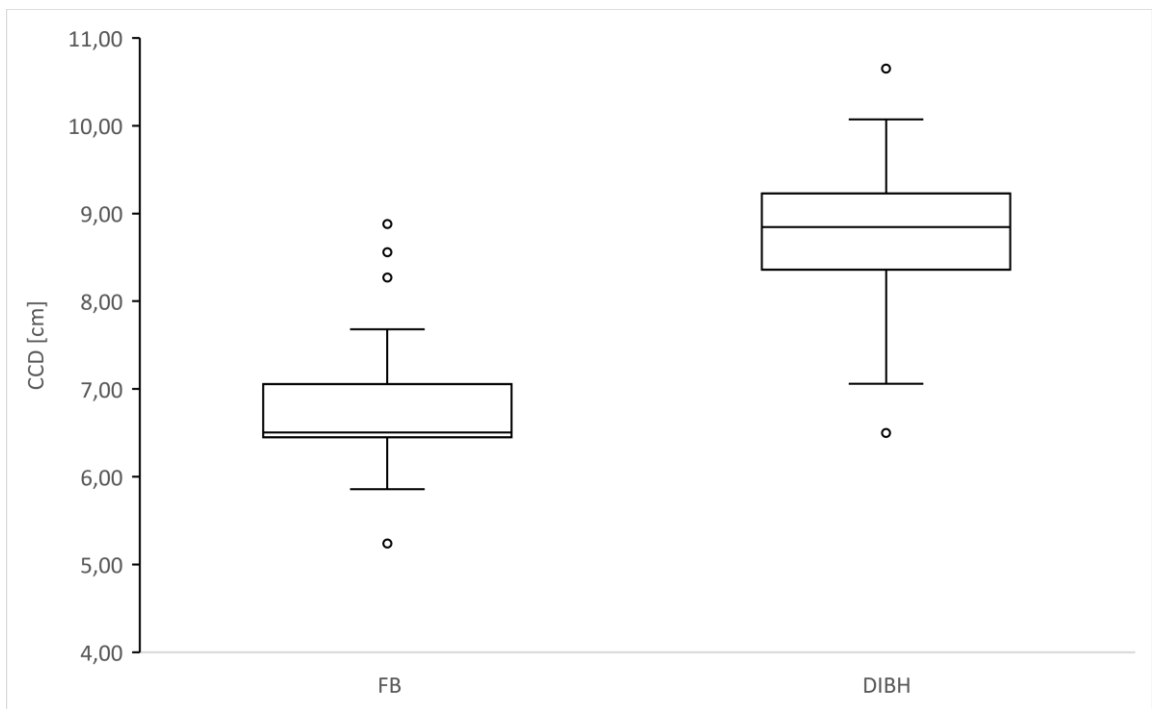


Abbildung 17 CCD zwischen unterem Ende LIV und oberem Ende des Herzens. CCD beschreibt die Höhe der axialen Schichten, in denen weder Herz noch das CTV des LIV konturiert wurden

5. Geometrische Beziehung von Left anterior descending artery und Mammaria interna Lymphknoten

Das Gesamtvolumen der LAD unterscheidet sich in DIBH nicht signifikant ($p > 0,01$) vom LAD-Gesamtvolumen in FB. Der Median (SW) des Gesamtvolumens der LAD betrug bei FB $1,32 \text{ cm}^3$ ($0,99 - 1,72 \text{ cm}^3$) und bei DIBH $1,39 \text{ cm}^3$ ($0,93 - 2,23 \text{ cm}^3$).

Das Volumen des Niedrigrisiko-Subsegments Lad_ex ist in DIBH signifikant ($p < 0,01$) größer als in FB. Der Median (SW) des Volumens LAD_ex betrug $0,76 \text{ cm}^3$ ($0,38 - 1,22 \text{ cm}^3$) bei FB und $1,27 \text{ cm}^3$ ($0,69 - 2,23 \text{ cm}^3$) bei DIBH.

Das Volumen des Hochrisiko-Subsegments LAD_in ist in DIBH signifikant kleiner ($p < 0,01$) als in FB. Der Median (SW) des Volumens LAD_in betrug $0,58 \text{ cm}^3$ ($0,15 - 0,99 \text{ cm}^3$) bei FB und $0,00 \text{ cm}^3$ ($0,00 - 0,65 \text{ cm}^3$) bei DIBH. Bei 19 Patientinnen stellten wir fest, dass im DIBH-CT überhaupt kein exponierter Anteil vorhanden war.

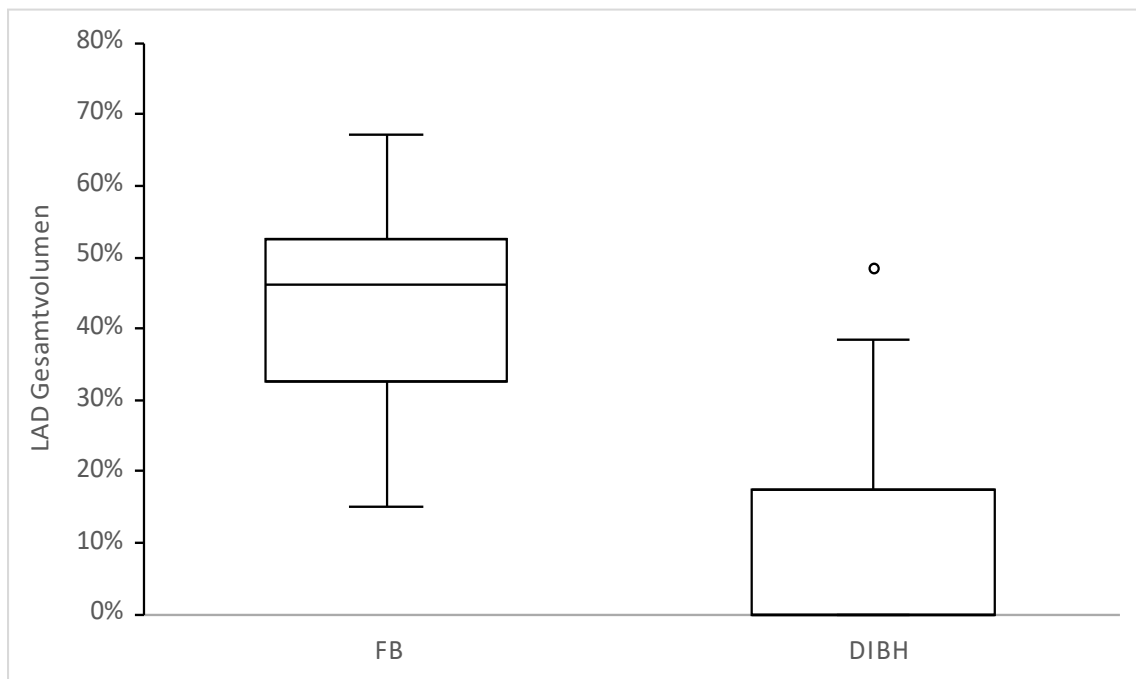


Abbildung 18 Prozentualer Anteil des Subsegmentes LAD_in am Gesamtvolumen der LAD in FB und DIBH

6. Korrelation von Lungenvolumen und MD Herz und IMA

Es besteht eine statistisch signifikante Korrelation ($p < 0.05$) zwischen Lungenvolumen und MD zwischen Herz und IMA. Diese war im FB stark ($r = 0,60$) und im DIBH mittel ($r = 0,36$).

Die Differenz (DIBH-FB) des Lungenvolumens (ΔLV) korreliert signifikant ($p < 0,05$) mit der Differenz der MD zwischen Herz und IMA (ΔMD) ($r = 0,44$).

Die lineare Regression für ΔLV und ΔMD ist in Abbildung 19 dargestellt.

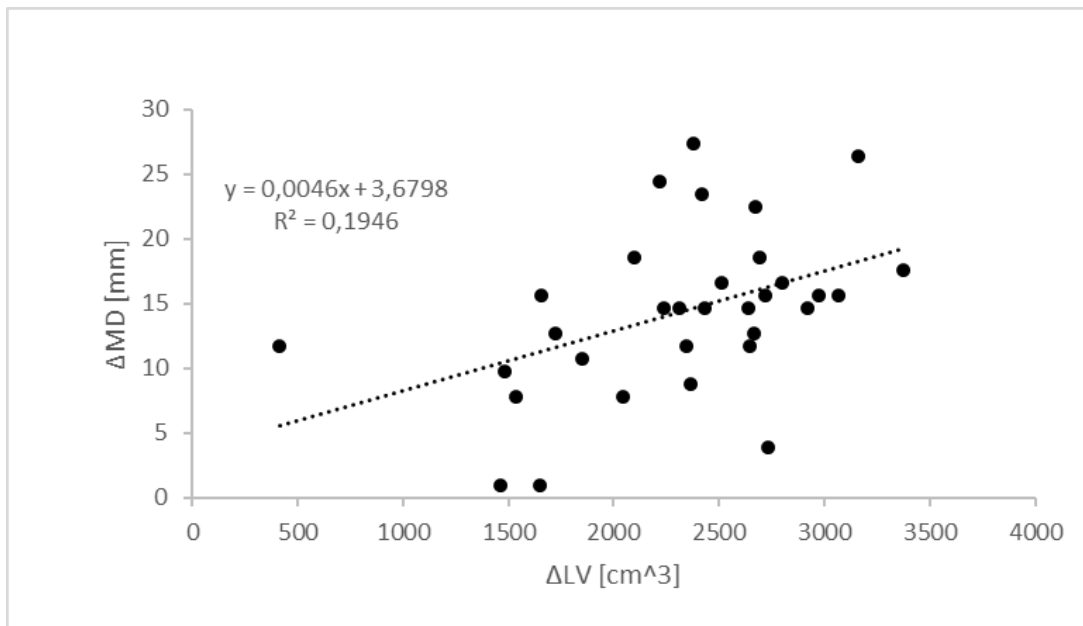


Abbildung 19 Lineare Regression für ΔLV und ΔMD , R^2 entspricht dem Bestimmtheitsmaß, $y=[..]$ entspricht der Geradengleichung der Regression

V. Ergebnisse

7. Korrelation von Lungenvolumen und CCD Herz und IMN

Es besteht eine statistisch signifikante Korrelation ($p < 0,05$) zwischen ΔLV und der Differenz (DIBH-FB) der CCD Herz und IMN (ΔCCD) ($r = -0,62$)

Die lineare Regression für ΔLV und ΔCCD ist in Abbildung 20 dargestellt

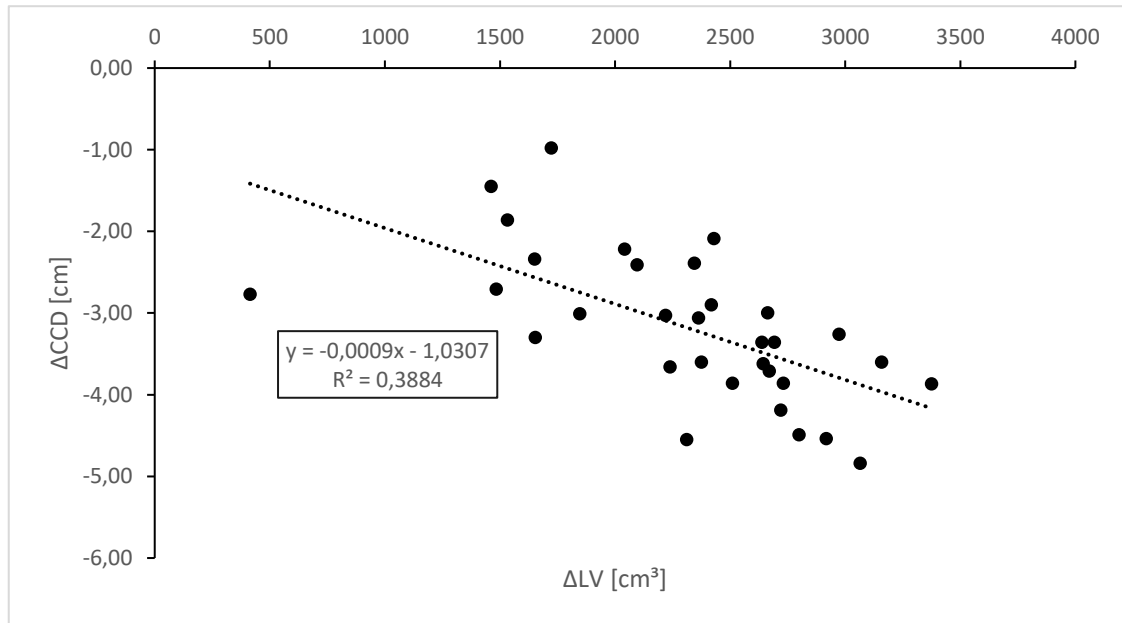


Abbildung 20 Lineare Regression für ΔLV und ΔCCD , R^2 entspricht dem Bestimmtheitsmaß, $y=[..]$ entspricht der Geradengleichung der Regression

8. Weitere Korrelationsberechnungen

Es besteht keine statistisch signifikante Korrelation von Herzvolumen und MD zwischen Herz und IMA.

Es besteht ebenfalls keine statistisch signifikante Korrelation von Herzvolumen und der CCD von Herz und IMN.

VI Diskussion

In unserer Studie wurde die Veränderung der geometrischen Lage von OAR und CTVs, die durch DIBH hervorgerufen wird, näher untersucht. Hierzu wurden 32 Patientinnen mit linksseitigem Brustkrebs nach BET retrospektiv eingeschlossen, bei denen zur Bestrahlungsplanung sowohl ein DIBH-CT-Scan, als auch FB-CT-Scan durchgeführt wurde. Wir konnten zeigen, dass sich durch DIBH die Anzahl der kranio-kaudalen Schichten, in denen OAR und IMN koexistieren, deutlich reduziert. Außerdem konnte gezeigt werden, dass in der Mehrzahl der betrachteten Fälle die LAD_in durch die DIBH vollständig verschwindet. Für eine Teilgruppe konnte weiterhin gezeigt werden, dass sich durch DIBH die vordere Thoraxwand samt Sternum nach cranial-ventral und der distale Teil des Herzens nach caudal-ventral bewegt.

1. Diskussion Methoden

1.1 Patienten und Bilderfassung

Initial wurde sowohl ein CT-Aufnahme in FB, als auch in DIBH erstellt. Vor Erstellung der DIBH Aufnahme erhielten die Patientinnen eine Einweisung und die Atemkurve wurde mit dem RPM (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) überwacht.

Laut Literatur ist DIBH ein hochgradig reproduzierbares Verfahren. Durch Überprüfung der exakten Positionierung mittels Mega-Voltage-Imaging in Kombination mit visuellem Feedback des Patienten konnten Kim et al. [56] zeigen, dass eine Positionierung mit einer Richtungsverschiebung von im Mittel weniger als 1,0 mm bei DIBH-Patienten reproduzierbar möglich ist. Tang et al. [57] zeigte, dass die durchschnittliche Bewegung im Mittel während DIBH reproduzierbar kleiner oder fast 1 mm und 1° war, wenn das AlignRT (Vision RT Ltd, London, UK) SGRT für die Behandlung verwendet wurde. Reitz et al. [58] nutzte eine Kombination von audio-visuellem Feedback und Catalyst (C-Rad AB, Uppsala, Sweden) SGRT um die Reproduzierbarkeit des DIBH zu überprüfen. Hierbei wurde die vertikale Atemamplitude mit Hilfe eines Referenzpunkts auf dem Sternum des Patienten verfolgt. Es konnte gezeigt werden, dass die maximale Differenz der Atemamplituden im Durchschnitt 1,3 mm betrug.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein vergleichbares Setup wie bei Reitz et al. verwendet. Die vertikale Atemamplitude wurde mit Hilfe des RPM (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) gemessen. Als Referenzpunkt diente der auf dem Sternum platzierte Reflektorblock.

Diese Studie weist einige Einschränkungen auf, darunter eine relativ kleine Stichprobengröße und ein retrospektives, unizentrisches Studiendesign.

Ein weitere Schwäche ist die nicht auf die Herzaktion abgestimmte Bilderfassung. Hierdurch gestaltet sich ein Vergleich des Herzvolumens zwischen FB und DIBH schwierig.

1.2 Konturierung

Die Konturierung der Lymphabflusswege und des CTVs der Brust erfolgte gemäß der ESTRO-Konturierungsrichtlinien [53]. Herz und LAD wurden gemäß Feng et al. und Duane et al. konturiert [54, 55].

Die korrekte Abgrenzung der CTVs und PRVs ist fundamental für die weitere Behandlung. Gleichzeitig ist dieser Prozess durch die Subjektivität des Beobachters sehr fehleranfällig. In der Literatur sind Inter- und Intraobserver Variabilität bei der Abgrenzung der CTVs und OAR bei BK-Patientinnen ausführlich beschrieben [59-62]. Lorenzen et al.[63] konnte in seiner multizentrischen Studie allerdings zeigen, dass es durch korrekte Anwendung der Guidelines nur zu einer geringen Interobserver-Variabilität bei der Konturierung des Herzens kommt. Allerdings wurde bei der Konturierung der LAD eine beträchtliche Interobserver-Variabilität festgestellt, die sich auch nicht durch die Anwendung von Guidelines verringern ließ. Im Gegensatz dazu zeigte Wennstig et al. [64], dass die Koronararterien zuverlässig identifiziert und markiert werden können, wenn der Atlas befolgt wird. Zur Vermeidung der Interobserver-Variabilität wurden alle Strukturen in allen CTs von derselben Person konturiert (FV). Um die Intraobserver-Variabilität so gering wie möglich zu halten, wurden die einzelnen Strukturen anhand von Guidelines (s.o.) und stets von cranial nach caudal konturiert.

Für eine optimale Visualisierung der Strukturen ist die richtige Wahl der Fensterung von entscheidender Bedeutung. Während der Herz-Atlas von Duane et al. und die ESTRO-Konturierungsrichtlinien keine Empfehlung für die Wahl der Fensterung enthalten, empfiehlt Feng et al. zur Konturierung des Herzens ein WL

von 50 HU und eine WW von 500 HU. Falls sich die LAD hiermit nicht gut abgrenzen lässt, wird eine WL von 50 HU und eine WL 150 vorgeschlagen. Diese Empfehlungen wurden bei der Konturierung berücksichtigt. Für die Lymphabflusswege, sowie das CTV der Brust wurde in allen CT-Scans die gleiche WL und WW verwendet, um eine gute Vergleichbarkeit zu erzielen.

Da es hinsichtlich der sicheren Identifizierung der LAD unterschiedliche Angaben in der Literatur gibt, stellte sich die Frage, ob sich das Gefäß durch Gabe von Kontrastmittel (KM) besser darstellen lässt. Sowohl Feng et al. als auch Vennarini et al. [65] zeigten, dass die Verwendung von intravenösem KM nicht zu einer höheren Genauigkeit bei der Konturierung der LAD führt, beziehungsweise sich die LAD hierdurch nicht besser darstellen lässt. Da durch die Anwendung von KM kein zusätzlicher Informationsgewinn zu erwarten war, wurde bei der retrospektiven Auswahl des Patient-Kollektivs auf das Einschlusskriterium CT mit KM verzichtet.

1.3 Analyse der Daten

Zur Erstellung des 3D-Vektorfelds wurde ein deformierbarer Registrierungsalgorithmus verwendet. In der modernen Strahlentherapie wird die deformierbare Registrierung bereits für ein breites Spektrum an Anwendungen genutzt[66-69].

Das Problem bei der deformierbaren Registrierung ist mathematisch als inkorrekt gestellt/schlecht gestellt zu bezeichnen. Das heißt, dass eine der folgenden Bedingungen nicht erfüllt ist: 1. Das Problem hat eine Lösung, 2. die Lösung ist eindeutig, 3. Die Lösung hängt stetig von den Eingangsdaten ab. Dadurch ist es für den Algorithmus schwierig echte Diskontinuitäten zu erfassen. Speziell in der Nähe der Pleura, wo die Lunge entlang des Brustkorbs gleitet, kommt es Ungenauigkeiten[70]. Zur Lösung dieses Problems unterteilt Rietzel et al.[71] den Thorax in sich bewegende (Lunge, Mediastinum) und weniger bewegliche Subregionen und registriert jede Region einzeln. Um Lücken zwischen den getrennt erfassten Teilregionen zu beseitigen, nutzt Wu et al [70] Masken, die etwas größer als die eigentliche Subregionen sind, und ordnet den Voxeln, die außerhalb der Subregion liegen, einen Intensitätswert am unteren Ende der Hounsfieldskala zu. Im Anschluss erfolgt die Registrierung des gesamten Bereiches der Maske. Nachdem die Registrierung der beiden Subregionen

durchgeführt ist, wird ein zusammengesetztes Vektorfeld erzeugt, wobei die spezifischen Intensitätswerte entlang der Ränder helfen die Grenzen festzulegen. Hierdurch konnte eine größere Genauigkeit erzielt werden.

In dieser Studie wurde eine Vorgehensweise basierend auf den Ergebnissen und Erfahrungen von Wu et al. gewählt.

Das MATLAB (The MathWorks, Natick, MA, USA) Skript, das zur automatischen Bestimmung der MD zwischen linker IMN und dem Herz genutzt wurde, hat einige Limitationen. Zum einen wird die MD nur in der Transversalebene ermittelt, was bei einem dreidimensionalen Problem nicht zwangsläufig die absolute MD sein muss. Zum anderen arbeitet der Algorithmus mit der IMA als Ausgangsstruktur und nicht mit dem CTV der IMN. Zur Konturierung des CTV wird nach den ESTRO-Guidelines[53] die IMA mit einem Sicherheitssaum von 5 mm versehen. Dies ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

Zur Analyse der Volumina der LAD, LAD_in und LAD_ex wurde auf die Volumenfunktion des TPS zurückgegriffen. Hierbei konnten die einzelnen Volumina nur auf zwei Nachkommastellen genau bestimmt werden. Da zum Teil sehr kleine Volumina ermittelt wurden, ist dies hinsichtlich der Unsicherheit von Relevanz.

Die mit Hilfe der Volumenfunktion des TPS ermittelten Herzvolumina sind mit einer dem Schlagvolumen entsprechenden Unsicherheit belastet, da das CT nicht auf den Herzschlag synchronisiert aufgenommen wurde.

Die CCD des Herzens und des CTV der IMN, sowie die CCD zwischen dem unteren Ende des LIII bzw. LIV und dem oberen Ende des Herzens wurde mit Hilfe des Messtools des TPS bestimmt. Da dies händisch geschah, sind die ermittelten Werte mit einer gewissen Unsicherheit behaftet. Um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, wurden alle Messungen von derselben Person (Felix Völk) nach einem zuvor festgelegten Schema durchgeführt.

2. Diskussion Ergebnisse

2.1 3-D-Vektormodell

Die Hypothese der Verwendung von DIBH bei der Behandlung von linksseitigen Brustkrebspatientinnen ist, dass sich das Herz und die LAD aufgrund der Lungenexpansion weiter vom Behandlungsfeld entfernen. Frühere Studien haben bereits gezeigt, dass sich durch DIBH der Abstand zwischen Herz und Brustkorb vergrößern kann [72]. Sixel et al. beobachtete, dass sich während DIBH die Lunge zwischen Herz und Brustwand ausdehnt und sich das Herz nach unten, sowie die Brustwand nach vorne bewegt [11]. Tang et al [73] beschreibt für die meisten Patienten eine Verlagerung des Herzens durch DIBH nach medial, inferior und posterior. Im Gegensatz zu vorherigen Studien wurde in dieser Arbeit die durch DIBH hervorgerufene Bewegung einzelner intrathorakaler Strukturen anhand von DFV evaluiert. Hierbei wurde beobachtet, dass sich die IMN zusammen mit dem Sternum nach kranial bewegt, während sich das Herz zusammen mit dem Zwerchfell nach kaudal verlagert. Diese Verlagerung des Herzens samt LAD ist speziell bei einer Mitbestrahlung der IMN als günstig zu betrachten, da sich die OAR weg vom CTV bewegen. Insgesamt liefert dieses Modell eine gute Erklärung für die in der Literatur umfangreich beschriebene Dosisreduktion für Herz und LAD, die durch DIBH erzielt wird [8-12, 74-78].

Bei der Verifizierung der Projektionsvektorfelder zeigte sich bei einem Großteil der Patientinnen, dass die zugrundeliegende Transformationsmatrix für die konturierten CTVs keine korrekten Projektionen ergab. Auch bei der visuellen Analyse der Vektorfelder selbst traten Logikfehler auf. So wurde beispielsweise für Voxel der Wirbelkörper ein Verschiebevektor nach lateral Richtung Rippen oder nach caudal ausgegeben, obwohl es physiologisch unmöglich zu einer solchen Bewegung dieser knöchernen Strukturen kommen kann. Ein Beispiel für einen solchen Logikfehler ist in Abbildung 9 hervorgehoben.

Für die fehlgeschlagenen Projektionen wurden verschiedene Fehlerquellen identifiziert. Durch die angewandte deformierbare Transformation verfügt der Algorithmus über eine unbegrenzte Anzahl von Freiheitsgraden. Hierdurch sind auch nicht physiologische Bewegungen zulässig. Zudem wird für jedes Voxel einzeln eine Lösung ermittelt, wobei der Optimierungsalgorithmus das Ziel hat eine möglichst einfache Lösung zu finden. Wie der Algorithmus im Einzelnen

dabei vorgeht, ist jedoch nicht klar. Am Beispiel eines Voxels einer Rippe lässt sich verdeutlichen, was dies für das Modell bedeutet. Durch tiefe Inspiration kommt es bei DIBH physiologischerweise zu einer komplexen Bewegung der Rippen, die Rotation und Verschiebung beinhaltet. Denkbar ist, dass sich für den Algorithmus eine einfachere Lösung ergibt, indem er das Rippenvoxel auf ein Voxel einer weiter kranial oder caudal gelegenen Rippe mit demselben Intensitätswert verschiebt. Eine mögliche Lösung für dieses Problem könnte eine lineare Vorausrichtung (linear pre-alignment) darstellen, die von Glocker et al. [79] bereits erfolgreich genutzt wurde. In diesem Schritt wird grob eine Transformation ermittelt, die Translation und Rotation enthält, wodurch die Bilder angenähert werden.

2.2 Änderung der geometrischen Beziehung von Herz und Mammaria

interna Lymphknoten bei DIBH

Wie Darby et al. zeigten, korreliert die Herzdosis linear mit dem Risiko für schwerwiegende koronare Ereignisse, und es gibt keine untere Schwelle für die Erhöhung des kardialen Risikos [4]. Darüber hinaus erhalten viele Brustkrebspatientinnen, die eine Strahlentherapie benötigen, auch eine kardiotoxische systemische Chemotherapie, die das Risiko kardialer Komplikationen in Kombination mit der Strahlentherapie weiter erhöhen kann [80]. Es ist bekannt, dass die Bestrahlungsmethode eine wichtige Rolle bei der Schonung der OAR spielt [81].

Durch den Einsatz von DIBH ist es möglich, die Herzdosis erheblich zu reduzieren [8-12]. Bei rechtsseitigen Brustkrebspatientinnen führt die DIBH zu einer signifikanten Schonung des Normalgewebes, insbesondere wenn die ipsilaterale IMN mitbestrahlt wurde [82]. Bei linksseitigen Brustkrebspatientinnen bleiben die relativen herzschonenden Vorteile der DIBH-Technik auch dann erhalten, wenn das IMN mit einbezogen wird [83]. Nguyen et al. zeigt in seiner Studie, dass die durchschnittliche mittlere Herzdosis in der IMN-behandelten Gruppe von 6,73 Gy auf 2,79 Gy reduziert wurde. Die zusätzliche IMN-Bestrahlung ist jedoch mit einer höheren Herzdosis verbunden, als ohne IMN-Bestrahlung. Dies spiegelt sich in einem geschätzten proportionalen Anstieg des Risikos für ein konsekutives schweres Koronarereignis um 9,2 % wider [83].

Da der Dosisgradient auf der Innenseite des Bestrahlungsfeldes sehr steil ist, ist die Vergrößerung des Abstands zwischen Zielvolumen und Herz eine sehr effektive Methode um die Dosis zu reduzieren. Macrie et al. [72] zeigte, dass sich durch DIBH der Abstand zwischen Herz und Brust vergrößert. Bergom et al. [84] beschreibt in seiner Arbeit die durch DIBH hervorgerufene günstige Verschiebung des Herzens und der LAD weg von der Brustwand. Bruzzaniti et al. [75] zeigte, dass sich der Mittelwert des Mindestabstands zwischen Herz und dem CTV der Brust von 14,3 mm bei FB auf 26,2 mm bei DIBH erhöhte. In seiner geometrischen Analyse zeigte Chen et al., dass sich durch abdominales DIBH (aDIBH) das Herz weg von den IMN verlagert, ohne die Abstände genauer zu quantifizieren [85]. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass sich der mediane Abstand zwischen Herz und IMA in der ventro-dorsalen Ebene bei regulärem DIBH um 16 mm vergrößert. Hierbei diente die IMA als Surrogat für das CTV der IMN. Dies ist eine mögliche Erklärung, warum DIBH bei Bestrahlung der IMN so wirksam die OAR schont.

Chen et. al nutzte den siebten Brustwirbel als internen Marker um die relative Bewegung des Herzens in kranio-kaudaler Richtung zu quantifizieren. Er zeigte, dass sich das Herz durch aDIBH nach kaudal verlagert. Hierdurch kommt es im Vergleich zum FB-CT zu einer Verringerung des cranio-caudalen Überlappungsbereichs von IMN und Herz [85]. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass sich durch reguläres DIBH die CT-Schichten, in denen das Herz und die IMN koexistieren, ebenfalls deutlich reduzieren. Anhand der DVF Analysen zeigt sich, dass sich durch DIBH Brustwand und IMN nach cranial bewegen, während sich das Herz nach kaudal verlagert. Durch moderne Bestrahlungstechniken und Bestrahlungsplanung ist es heute möglich, scharfe Dosisgradienten in der kranio-kaudalen Ebene zu erreichen und somit eine bessere Schonung der OAR zu erzielen. Da sich die IMN kranial vom Herzen entfernt, sollte die für die IMN-Bestrahlung verwendete DIBH-Bestrahlungstechnik steile kaudale Gradienten aufweisen. Hierdurch ist eine weitere Verringerung der Herzdosis möglich.

2.3 Änderung der geometrischen Beziehung von Herz und axillären

Lymphknoten bei DIBH

Borm et al. zeigte erstmals, dass es bei der Bestrahlung von MK in DIBH zu einer signifikanten Bewegung der axillären Lymphknoten L I-III in kraniale und anteriore Richtung kommt. Für LIII wurde eine durchschnittliche kraniale Verlagerung des Masseschwerpunkts (center of mass) von etwa 1 cm beobachtet. Weiterhin wurde gezeigt, dass sich der Abstand zwischen PTV der Brust und LIII in cranio-caudaler Richtung im Mittel um 0,2 cm verkleinerte [86]. In der Arbeit von Pazos et al. wurde der Einfluss von DIBH auf die Lage verschiedener Lymphknotenlevel untersucht. Durch DIBH kam es bei den axillären Lymphknoten LI-IV und den IMN zu einer signifikanten Verlagerung des Zentrums des Volumens (center of volume) in craniocaudaler und anterior-posteriorer Richtung. Für LIII betrug die mittlere Bewegung in cranialer Richtung 0,7 cm, für LIV 0,54 cm [87]. In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass sich die CCD zwischen Herz und LIII / LIV durch DIBH im Mittel um 2,41 cm / 2,31 cm vergrößert. Zudem wurde eine Bewegung des Herzens Richtung caudal beobachtet, die mit anderen Angaben in der Literatur übereinstimmt [11, 73]. Welchen Anteile die caudale Verlagerung des Herzens bzw. die kraniale Verlagerung der LIII/IV an der Vergrößerung der CCD haben, ist dabei unklar.

2.4 Änderung der geometrischen Beziehung von left anterior descending artery und Mammaria interna Lymphknoten bei DIBH

In Ermangelung von Belegen für kardiale Outcomes gibt es derzeit keine Definition einer sicheren Dosis für die LAD in der modernen Strahlentherapie. Quirk et al. schlägt vor, dass eine Verbesserung der Behandlungsergebnisse durch eine Dosisbegrenzung für die LAD erreicht werden kann, wobei eine Beeinträchtigung der Zielabdeckung durch geeignete Bewegungsführung und Patientenauswahl vermieden werden sollte [88]. Duma et al. hat gezeigt, dass die Region um die LAD eine hohe durchschnittliche Dosis erhält, wenn eine Tangentialfeld-Strahlentherapie durchgeführt wird [89]. In der Literatur finden sich umfangreiche Belege, dass durch Anwendung von DIBH bei Brustkrebspatienten eine Schonung der LAD erzielt wird. Die durchschnittliche Dosisreduktion, die zwischen FB und DIBH beobachtet wurde, variiert zwischen 35% – 70 % [74-78]. Cheng et al. zeigte, dass es bei der Bestrahlung der IMN durch aDIBH bei allen verglichenen Behandlungskonzepten zu einer signifikanten durchschnittlichen Dosisreduktion der LAD kommt. Weiterhin zeigte er, dass sich durch aDIBH der Überlappungsbereich von IMN und LAD in cranio-caudaler Richtung verkleinert. Bei der geometrischen Analyse zeigte sich, dass hierfür die caudale Verlagerung des Herzens ursächlich war, da die Position des PTV der IMN unverändert blieb [81]. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass sich durch reguläres DIBH das Teilvolumen der LAD, welches sich in cranio-caudaler Richtung mit dem CTV der IMN „überschneidet“ (LAD_in), deutlich verringert oder in 60% der Fälle ganz verschwindet. Bei der Auswertung der DVF zeigt sich, dass es durch DIBH zu einer entgegengesetzten Bewegung von IMN und Herz/LAD kommt. Die IMN verlagern sich cranial, während sich das Herz/LAD nach caudal verschiebt. Aus diesem Grund sollte die für die IMN-Bestrahlung verwendete DIBH-Bestrahlungstechnik steile kaudale Gradienten aufweisen.

2.5 Einfluss des Lungenvolumens auf die geometrische Beziehung von von Organs at risk und Mammaria interna Lymphknoten

Es gibt nur wenige Arbeiten, die den Einfluss der Zunahme des Lungenvolumens bei DIBH auf die anatomische Beziehung von OAR und CTVs untersuchen. Sixel et al. [11] beschreibt in seiner Arbeit, wie sich durch DIBH die Lunge zwischen Brustwand und Herz ausdehnt und sich das Herz nach unten und die Brustwand nach vorne bewegt. Dies deckt sich mit den Beobachtungen von Lu et al. [90]. Weiterhin beschreibt dieser, dass sich die Brusthöhle durch DIBH erheblich in vertikaler und Längsrichtung erweitert.

In dieser Arbeit konnten wir zeigen, dass sich durch DIBH die MD zwischen Herz und IMA in der Transversal-Ebene vergrößert. Die IMA diente hierbei als Surrogat für das CTV der IMN. Weiterhin konnten wir zeigen, dass eine signifikante Korrelation zwischen ΔLV und ΔMD besteht. Um den Einfluss der durch DIBH verursachten Zunahme des Lungenvolumens auf die MD zwischen Herz und IMA genauer zu beschreiben, führten wir eine lineare Regressionsanalyse durch (siehe Abb. 19) Das errechnete Bestimmtheitsmaß [$R^2=0,19$] belegt, dass die Zunahme des Lungenvolumens nur einen Teil der Erklärung für die Vergrößerung der MD liefert.

Hinsichtlich des Einflusses auf die kranio-kaudale Lagebeziehung von Herz und IMN, konnten wir zeigen, dass eine signifikante Korrelation zwischen der durch DIBH hervorgerufenen Zunahme des Lungenvolumens und der Abnahme der CCD, der axialen Schichten in denen Herz und IMN koexistieren, besteht. Das Bestimmtheitsmaß [$R^2=0,39$] der ermittelten linearen Regression verdeutlicht, dass die Zunahme des Lungenvolumens einen Teil der Erklärung für die Abnahme der CCD liefert, es aber auch hier noch weitere Faktoren geben muss, die das begünstigen.

Die von uns, sowie bereits in anderen Arbeiten [11, 73, 85] beobachtete Verlagerung des Herzens nach kaudal bzw. medial könnte ein weiterer solcher Faktor sein.

VII Schlussfolgerung

Das 3D-DVF ist ein geeignetes Verfahren, um die durch DIBH hervorgerufene Veränderung der geometrischen Lagebeziehungen von CTVs und OAR zu erfassen. Die beobachteten Mechanismen könnten für einen relevanten Teil der Dosisreduktion der OAR während DIBH verantwortlich sein. Unsere Erfahrungen zeigen jedoch, dass es bei der deformierbaren Bildregistrierung zu Fehlern kommen kann. Es gibt Hinweise, dass durch Vorschalten einer linearen Vorausrichtung bessere Ergebnisse erzielt werden können.

Die Erkenntnisse, die wir über die Bewegung von IMN und OAR während der DIBH gewonnen haben, sind für Patienten, die eine regionale Nodalbestrahlung erhalten, von großer Relevanz und könnten für einen wesentlichen Teil der Dosisreduzierung ursächlich sein. In weiteren Studien sollten diese zusammen mit den oben genannten technischen Möglichkeiten berücksichtigt werden, um möglicherweise einen besseren Schutz der OAR zu ermöglichen.

VIII Zusammenfassung

Das Mamma-Karzinom (MK) ist weltweit betrachtet der häufigste Tumor der Frau und führende Krebstodesursache. Die moderne Strahlentherapie ist heute ein wesentlicher Bestandteil bei der Behandlung von Brustkrebs. Die Bestrahlung in Deep Inspiration Breath Hold (DIBH) führt nachweislich zu einer Verringerung ungewollter Nebenwirkungen in den benachbarten Risikoorganen (OAR). Ziel dieser Arbeit war es, die zugrundeliegenden geometrischen Lageveränderungen genauer zu erfassen. Ein spezielles Augenmerk wurde dabei auf die OAR Herz und Left Anterior Descending Artery (LAD), sowie das Clinical Target Volumes (CTV) der Intramammary Nodes (IMN) gelegt.

Hierzu wurden 32 Patientinnen mit linksseitigem MK retrospektiv in diese Studie eingeschlossen, bei denen zur Bestrahlungsplanung sowohl ein DIBH-CT-Scan, als auch ein Free Breathing-CT-Scan (FB) durchgeführt wurde. Anhand von Atlanten und Guidelines wurden OAR und CTV der Brust und Lymphabflusswege in beiden CTs konturiert. Mit Hilfe von deformierbarer Bildregistrierung wurde ein Vektorfeld erzeugt, das die Bewegung zwischen FB und DIBH abbildet. Selbstgeschriebene Algorithmen und Tools der Treatment Planning Software wurden genutzt, um Abstände zwischen einzelnen Strukturen zu bestimmen.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass sich durch DIBH die Anzahl der kranio-kaudalen Schichten, in denen OAR und IMN koexistieren, deutlich reduziert. Außerdem konnte gezeigt werden, dass in der Mehrzahl der betrachteten Fälle der kraniale Ursprung der LAD während DIBH unterhalb der Unterkante des CTV der Intramammary Nodes liegt. Zugleich wurde beobachtet, dass sich der minimale Abstand von IMN und Herz in DIBH wesentlich vergrößert. Für eine Teilgruppe konnte weiterhin gezeigt werden, dass sich durch DIBH die vordere Thoraxwand samt Sternum nach cranial-ventral und der distale Teil des Herzens nach caudal-ventral bewegt.

Die beobachteten Mechanismen könnten für einen relevanten Teil der Dosisreduktion der OAR während DIBH bei Patienten verantwortlich sein, die eine regionale Nodalbestrahlung erhalten.

Literaturverzeichnis

1. Clarke, M., et al., *Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials*. Lancet, 2005. **366**(9503): p. 2087-106.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, G., et al., *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, 2011. **378**(9804): p. 1707-16.
3. McGale, P., et al., *Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials*. Lancet, 2014. **383**(9935): p. 2127-35.
4. Darby, S.C., et al., *Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer*. N Engl J Med, 2013. **368**(11): p. 987-98.
5. Taylor, C., et al., *Estimating the Risks of Breast Cancer Radiotherapy: Evidence From Modern Radiation Doses to the Lungs and Heart and From Previous Randomized Trials*. J Clin Oncol, 2017. **35**(15): p. 1641-1649.
6. Piroth, M.D., et al., *Heart toxicity from breast cancer radiotherapy : Current findings, assessment, and prevention*. Strahlenther Onkol, 2019. **195**(1): p. 1-12.
7. Duma, M.N., et al., *Heart-sparing radiotherapy techniques in breast cancer patients: a recommendation of the breast cancer expert panel of the German society of radiation oncology (DEGRO)*. Strahlenther Onkol, 2019. **195**(10): p. 861-871.
8. Hepp, R., et al., *Deep inspiration breath-hold (DIBH) radiotherapy in left-sided breast cancer: Dosimetrical comparison and clinical feasibility in 20 patients*. Strahlenther Onkol, 2015. **191**(9): p. 710-6.
9. Pedersen, A.N., et al., *Breathing adapted radiotherapy of breast cancer: reduction of cardiac and pulmonary doses using voluntary inspiration breath-hold*. Radiother Oncol, 2004. **72**(1): p. 53-60.
10. Remouchamps, V.M., et al., *Significant reductions in heart and lung doses using deep inspiration breath hold with active breathing control and intensity-modulated radiation therapy for patients treated with locoregional breast irradiation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003. **55**(2): p. 392-406.
11. Sixel, K.E., M.C. Aznar, and Y.C. Ung, *Deep inspiration breath hold to reduce irradiated heart volume in breast cancer patients*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001. **49**(1): p. 199-204.
12. Drost, L., et al., *A Systematic Review of Heart Dose in Breast Radiotherapy*. Clin Breast Cancer, 2018. **18**(5): p. e819-e824.
13. Landberg, T., et al., *Report 50*. Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements, 1993. **os26**(1).
14. Landberg, T., et al., *Report 62*. Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements, 1999(1).
15. Grimm, J., et al., *Dose tolerance limits and dose volume histogram evaluation for stereotactic body radiotherapy*. J Appl Clin Med Phys, 2011. **12**(2): p. 3368.
16. Marks, L.B., et al., *Use of normal tissue complication probability models in the clinic*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. **76**(3 Suppl): p. S10-9.
17. Källman, P., A. Agren, and A. Brahme, *Tumour and normal tissue responses to fractionated non-uniform dose delivery*. Int J Radiat Biol, 1992. **62**(2): p. 249-62.
18. Grosu, A.-L., L.D. Sprague, and M. Molls, *Definition of Target Volume and Organs at Risk. Biological Target Volume*, in *New Technologies in Radiation Oncology*, W.

- Schlegel, T. Bortfeld, and A.-L. Grosu, Editors. 2006, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 167-177.
19. Dörr, W., *Spätfolgen nach Radiotherapie*. Der Onkologe, 2018. **24**(10): p. 797-801.
 20. Zagar, T.M., et al., *Utility of Deep Inspiration Breath Hold for Left-Sided Breast Radiation Therapy in Preventing Early Cardiac Perfusion Defects: A Prospective Study*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2017. **97**(5): p. 903-909.
 21. Hoisak, J., et al., *Surface Guided Radiation Therapy*. 2020: CRC Press.
 22. Wannemacher, M., J. Debus, and F. Wenz, *Radiotherapy. 2. rev. ed.; Strahlentherapie*. 2013: Springer; Berlin (Germany);. 570.
 23. Mageras, G.S. and E. Yorke, *Deep inspiration breath hold and respiratory gating strategies for reducing organ motion in radiation treatment*. Semin Radiat Oncol, 2004. **14**(1): p. 65-75.
 24. Giraud, P., et al., *Reduction of organ motion effects in IMRT and conformal 3D radiation delivery by using gating and tracking techniques*. Cancer Radiother, 2006. **10**(5): p. 269-82.
 25. Hill, D.L., et al., *Medical image registration*. Phys Med Biol, 2001. **46**(3): p. R1-45.
 26. Maintz, J.B.A. and M.A. Viergever, *A survey of medical image registration*. Medical Image Analysis, 1998. **2**(1): p. 1-36.
 27. Sung, H., et al., *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. CA Cancer J Clin, 2021. **71**(3): p. 209-249.
 28. Koch-Institut, R. and G.d.e.K.i.D. e.V., *Krebs in Deutschland 2015/2016*. 2019.
 29. Baretta, Z., et al., *Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis*. Medicine (Baltimore), 2016. **95**(40): p. e4975.
 30. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), D.K.e.V.D., Deutsche Krebshilfe (DKH);, *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langfassung 4.4.*, 2021.
 31. Lauby-Secretan, B., et al., *Breast-cancer screening--viewpoint of the IARC Working Group*. N Engl J Med, 2015. **372**(24): p. 2353-8.
 32. Interventions, I.W.G.o.t.E.o.C.-P., *IARC Handbooks of Cancer Prevention, in Breast cancer screening*. 2016, International Agency for Research on Cancer, © International Agency for Research on Cancer, 2016. For more information contact publications@iarc.fr.: Lyon (FR).
 33. Myers, E.R., et al., *Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review*. Jama, 2015. **314**(15): p. 1615-34.
 34. Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) , D.G.f.r.G., *Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome*. 2021.
 35. Jänicke, F., V. Müller, and N. Harbeck, *Prognostische und prädiktive Faktoren (unter Berücksichtigung von Genexpressionsanalysen)*, in *Mammakarzinom Interdisziplinär*. 2010, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 98-108.
 36. Fitzgibbons, P.L., et al., *Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999*. Arch Pathol Lab Med, 2000. **124**(7): p. 966-78.
 37. Sugg, S.L., et al., *Should internal mammary nodes be sampled in the sentinel lymph node era? Ann Surg Oncol*, 2000. **7**(3): p. 188-92.
 38. Cody, H.S., 3rd and J.A. Urban, *Internal mammary node status: a major prognosticator in axillary node-negative breast cancer*. Ann Surg Oncol, 1995. **2**(1): p. 32-7.
 39. James D. Brierley (Editor), M.K.G.E., Christian Wittekind (Editor), *TNM Classification of Malignant Tumours. 8. Auflage*. Wiley-Blackwell, 2016.

40. Blichert-Toft, M., et al., *Long-term results of breast conserving surgery vs. mastectomy for early stage invasive breast cancer: 20-year follow-up of the Danish randomized DBCG-82TM protocol*. Acta Oncol, 2008. **47**(4): p. 672-81.
41. Fisher, B., et al., *Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer*. N Engl J Med, 2002. **347**(16): p. 1233-41.
42. Veronesi, U., et al., *Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer*. N Engl J Med, 2002. **347**(16): p. 1227-32.
43. Clarke, M., et al., *Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials*. Lancet, 2005. **366**(9503): p. 2087-106.
44. Darby, S., et al., *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, 2011. **378**(9804): p. 1707-16.
45. Kunkler, I.H., et al., *Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial*. Lancet Oncol, 2015. **16**(3): p. 266-73.
46. Hughes, K.S., et al., *Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343*. J Clin Oncol, 2013. **31**(19): p. 2382-7.
47. Offersen, B.V., et al., *ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer, version 1.1*. Radiother Oncol, 2016. **118**(1): p. 205-8.
48. Bovelli, D., G. Plataniotis, and F. Roila, *Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines*. Ann Oncol, 2010. **21 Suppl 5**: p. v277-82.
49. Heidenreich, P.A. and J.R. Kapoor, *Radiation induced heart disease: systemic disorders in heart disease*. Heart, 2009. **95**(3): p. 252-8.
50. Heuts, E.M., et al., *Internal mammary lymph drainage and sentinel node biopsy in breast cancer - A study on 1008 patients*. Eur J Surg Oncol, 2009. **35**(3): p. 252-7.
51. Recht, A., et al., *Postmastectomy Radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Focused Guideline Update*. Pract Radiat Oncol, 2016. **6**(6): p. e219-e234.
52. Recht, A., et al., *Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology*. J Clin Oncol, 2001. **19**(5): p. 1539-69.
53. Offersen, B.V., et al., *ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer*. Radiother Oncol, 2015. **114**(1): p. 3-10.
54. Duane, F., et al., *A cardiac contouring atlas for radiotherapy*. Radiother Oncol, 2017. **122**(3): p. 416-422.
55. Feng, M., et al., *Development and validation of a heart atlas to study cardiac exposure to radiation following treatment for breast cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. **79**(1): p. 10-8.
56. Kim, H., et al., *Assessment of deep inspiration breath hold technique setup reproducibility using mega voltage imaging for left breast cancer radiation therapy-integrated network study*. Med Dosim, 2020. **45**(1): p. 28-33.
57. Tang, X., et al., *Dosimetric effect due to the motion during deep inspiration breath hold for left-sided breast cancer radiotherapy*. J Appl Clin Med Phys, 2015. **16**(4): p. 91-99.
58. Reitz, D., et al., *Stability and reproducibility of 6013 deep inspiration breath-holds in left-sided breast cancer*. Radiation Oncology, 2020. **15**: p. 1-9.

59. Li, X.A., et al., *Variability of target and normal structure delineation for breast cancer radiotherapy: an RTOG Multi-Institutional and Multiobserver Study*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. **73**(3): p. 944-51.
60. Batumalai, V., et al., *Interobserver variability in clinical target volume delineation in tangential breast irradiation: a comparison between radiation oncologists and radiation therapists*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2011. **23**(2): p. 108-13.
61. Hurkmans, C.W., et al., *Variability in target volume delineation on CT scans of the breast*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001. **50**(5): p. 1366-72.
62. Ciardo, D., et al., *Variability in axillary lymph node delineation for breast cancer radiotherapy in presence of guidelines on a multi-institutional platform*. Acta Oncologica, 2017. **56**(8): p. 1081-1088.
63. Lorenzen, E.L., et al., *Inter-observer variation in delineation of the heart and left anterior descending coronary artery in radiotherapy for breast cancer: a multi-centre study from Denmark and the UK*. Radiother Oncol, 2013. **108**(2): p. 254-8.
64. Wennstig, A.K., et al., *Inter-observer variation in delineating the coronary arteries as organs at risk*. Radiother Oncol, 2017. **122**(1): p. 72-78.
65. Vennarini, S., et al., *Visualisation of the left anterior descending coronary artery on CT images used for breast radiotherapy planning*. Br J Radiol, 2013. **86**(1025): p. 20120643.
66. Flampouri, S., et al., *Estimation of the delivered patient dose in lung IMRT treatment based on deformable registration of 4D-CT data and Monte Carlo simulations*. Phys Med Biol, 2006. **51**(11): p. 2763-79.
67. Brock, K.K., et al., *Feasibility of a novel deformable image registration technique to facilitate classification, targeting, and monitoring of tumor and normal tissue*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **64**(4): p. 1245-54.
68. Bai, X., et al., *Radiotherapy dose distribution prediction for breast cancer using deformable image registration*. Biomed Eng Online, 2020. **19**(1): p. 39.
69. Miyoshi, T., et al., *A new method to optimize resection area using a radiation treatment planning system and deformable image registration for breast-conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy*. European Journal of Surgical Oncology, 2021. **47**(4): p. 789-795.
70. Wu, Z., et al., *Evaluation of deformable registration of patient lung 4DCT with subanatomical region segmentations*. Medical Physics, 2008. **35**(2): p. 775-781.
71. Rietzel, E. and G.T. Chen, *Deformable registration of 4D computed tomography data*. Med Phys, 2006. **33**(11): p. 4423-30.
72. Macrie, B.D., et al., *A cost-effective technique for cardiac sparing with deep inspiration-breath hold (DIBH)*. Phys Med, 2015. **31**(7): p. 733-7.
73. Tang, X., *Surface Guidance for Breast*. 2020. p. 209-226.
74. Hayden, A.J., M. Rains, and K. Tiver, *Deep inspiration breath hold technique reduces heart dose from radiotherapy for left-sided breast cancer*. J Med Imaging Radiat Oncol, 2012. **56**(4): p. 464-72.
75. Bruzzaniti, V., et al., *Dosimetric and clinical advantages of deep inspiration breath-hold (DIBH) during radiotherapy of breast cancer*. J Exp Clin Cancer Res, 2013. **32**(1): p. 88.
76. Vikström, J., et al., *Cardiac and pulmonary dose reduction for tangentially irradiated breast cancer, utilizing deep inspiration breath-hold with audio-visual guidance, without compromising target coverage*. Acta Oncologica, 2011. **50**(1): p. 42-50.
77. Hjelstuen, M.H., et al., *Radiation during deep inspiration allows loco-regional treatment of left breast and axillary-, supraclavicular- and internal mammary lymph nodes without compromising target coverage or dose restrictions to organs at risk*. Acta Oncol, 2012. **51**(3): p. 333-44.

-
78. Lee, H.Y., et al., *The deep inspiration breath hold technique using Abches reduces cardiac dose in patients undergoing left-sided breast irradiation*. Radiat Oncol J, 2013. **31**(4): p. 239-46.
 79. Glocker, B., et al. *Non-rigid registration using discrete MRFs: Application to thoracic CT images*. in *Workshop Evaluation of Methods for Pulmonary Image Registration in conjunction with Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*. 2010. Springer International Publishing.
 80. Rehammar, J.C., et al., *Risk of heart disease in relation to radiotherapy and chemotherapy with anthracyclines among 19,464 breast cancer patients in Denmark, 1977-2005*. Radiother Oncol, 2017. **123**(2): p. 299-305.
 81. Lee, H.L., et al., *The role of breath hold intensity modulated proton therapy for a case of left-sided breast cancer with IMN involvement. How protons compare with other conformal techniques?* Tech Innov Patient Support Radiat Oncol, 2020. **15**: p. 1-5.
 82. Pandeli, C., et al., *Dose reduction to organs at risk with deep-inspiration breath-hold during right breast radiotherapy: a treatment planning study*. Radiat Oncol, 2019. **14**(1): p. 223.
 83. Nguyen, M.H., et al., *Cardiac sparing characteristics of internal mammary chain radiotherapy using deep inspiration breath hold for left-sided breast cancer*. Radiat Oncol, 2018. **13**(1): p. 103.
 84. Bergom, C., et al., *Deep Inspiration Breath Hold: Techniques and Advantages for Cardiac Sparing During Breast Cancer Irradiation*. Front Oncol, 2018. **8**: p. 87.
 85. Chen, M., et al., *Immobilization-assisted abdominal deep inspiration breath-hold in post-mastectomy radiotherapy of left-sided breast cancer with internal mammary chain coverage*. Quant Imaging Med Surg, 2021. **11**(7): p. 3314-3326.
 86. Borm, K.J., et al., *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, 2018. **100**(1): p. 263-269.
 87. Pazos, M., et al., *Dose variability in different lymph node levels during locoregional breast cancer irradiation: the impact of deep-inspiration breath hold*. Strahlenther Onkol, 2019. **195**(1): p. 13-20.
 88. Quirk, S., et al., *A retrospective analysis to demonstrate achievable dosimetry for the left anterior descending artery in left-sided breast cancer patients treated with radiotherapy*. Radiother Oncol, 2020. **148**: p. 167-173.
 89. Duma, M.N., et al., *Tangential Field Radiotherapy for Breast Cancer-The Dose to the Heart and Heart Subvolumes: What Structures Must Be Contoured in Future Clinical Trials?* Front Oncol, 2017. **7**: p. 130.
 90. Lu, H.M., et al., *Reduction of cardiac volume in left-breast treatment fields by respiratory maneuvers: a CT study*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. **47**(4): p. 895-904.