

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

**Moderne Strahlentherapie des
Mammakarzinoms:
Regionale Versorgungsstrukturen und
innovative Behandlungsverfahren**

Kumulatives Habilitationsprojekt
zur Erlangung der Venia Legendi
für das Fach Strahlentherapie



vorgelegt von

Dr. med. Stefanie Corradini

2018

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitende Zusammenfassung der kumulativen Habilitationsschrift	2
<hr/>	
2. Regionale Versorgungsstrukturen und onkologisches Outcome in der klinischen Praxis	4
<hr/>	
2.1. Grundlagen moderner Strahlentherapie des Mammakarzinoms	
2.2. Zielsetzung	
2.3. Eigene wissenschaftliche Arbeiten	
2.3.1. Postoperative Strahlentherapie beim DCIS	
2.3.2. Postoperative Strahlentherapie nach Mastektomie	
2.3.3. Postoperative Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation	
2.3.4. Timing der postoperativen Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation	
2.3.5. Postoperative Strahlentherapie beim Mammakarzinom des Mannes	
<hr/>	
3. Technologische Entwicklungen und innovative Behandlungsverfahren	22
<hr/>	
3.1. Grundlagen neuer Behandlungsverfahren des Mammakarzinoms	
3.2. Zielsetzung	
3.3. Eigene wissenschaftliche Arbeiten	
3.3.1. Auswirkungen moderner Strahlentherapietechniken auf das Risiko von Sekundärmalignomen der Lunge und ischämischen Herzerkrankungen	
3.3.2. Strahleninduzierte ischämische Herzkrankheit nach Bestrahlung in Tiefer Inspiration (Deep-inspiration Breath Hold, DIBH): Einfluss individueller kardialer Risikofaktoren	
3.3.3. Bewegungs- und Dosisvariabilität der Lymphknotenlevel während der Bestrahlung in Tiefer Inspiration (DIBH)	
3.3.4. Intrafraktionelle Bewegung bei der Strahlentherapie des Mammakarzinoms	
3.3.5. Neoadjuvante Strahlentherapie vor Mastektomie und sofortiger Brustrekonstruktion	
<hr/>	
4. Literaturverzeichnis	41
<hr/>	
5. Verzeichnis der Originalarbeiten	47
<hr/>	
6. Danksagung	51
<hr/>	
7. Abdrucke der zugrundeliegenden Originalarbeiten	52
<hr/>	

1. Zusammenfassung der kumulativen Habilitationsschrift

Das Mammakarzinom ist nicht nur die häufigste Tumorerkrankung der Frau [1], sondern aufgrund kontinuierlicher Verbesserungen der Behandlung auch eine der größten Erfolgsgeschichten der modernen Medizin. Viele Aspekte von personalisierter Medizin und Präzisionsmedizin konnten beim Mammakarzinom bereits implementiert werden und ermöglichen die mittlerweile sehr hohen Heilungsraten. Darüber hinaus ist das Mammakarzinom ein Musterbeispiel für die interdisziplinäre Medizin und multimodale Behandlungsstrategien. Neben den klassischen Säulen der Behandlung, Operation, Strahlentherapie und Chemo- bzw. Antihormontherapie finden zunehmend zielgerichtete Substanzen Eingang in die stadiengerechte Therapie. Während vor 20 Jahren unter dem Begriff „Mammakarzinom“ eine einzige Erkrankung subsumiert wurde, so ist mittlerweile klar, dass sich verschiedene biologische Erkrankungen mit jeweils eigenen Risikogruppen hinter diesem Begriff verbergen [2]. Vor dem Hintergrund dieser Erkenntnis erwächst ebenso die Konsequenz einer personalisierten Strahlentherapie, um optimale Ergebnisse zu erreichen. Die rasanten Entwicklungen im Bereich der Senologie bedingen, dass der Nutzen der etablierten Verfahren unter Berücksichtigung des Wandels der Therapieprotokolle regelmäßig auf den Prüfstand gestellt werden muss. Seit Einführung der brusterhaltenden Therapien in den 70er Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts ist die Nachbestrahlung der Brust ein unabdingbarer Baustein der Therapie [3, 4]. Durch die erfolgreiche Einführung der Brustkrebsfrüherkennung hat sich ein deutlicher Trend zur Diagnose kleinerer Tumoren ergeben [5] – gleichzeitig ist bei Patientinnen mit hohem Risiko der Nutzen einer medikamentösen Therapie besonders groß. Im ersten Teil dieser kumulativen Habilitationsschrift wurde evaluiert, ob Patientinnen welche in der klinischen Praxis bestrahlt wurden, einen vergleichbar hohen Nutzen hinsichtlich des lokalrezidivfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens haben, wie aus randomisierten Studien bekannt ist. Hierfür wurden regionale Versorgungsstrukturen innerhalb des Einzugsgebiets des Tumorregisters München bezüglich der Strahlentherapie des

Mammakarzinoms untersucht. Ziel dieses Teilaspektes der kumulativen Habilitationsschrift war es, die Therapiequalität in der klinischen Praxis zu evaluieren.

Die vorliegende Habilitationsschrift beschäftigt sich in einem weiteren Teilaspekt um innovative Behandlungsverfahren der Strahlentherapie des Mammakarzinoms. Neben der Beschreibung eines neuen Behandlungskonzepts mit einer Umkehr der Therapiesequenz im Rahmen einer neoadjuvanten Strahlentherapie, wurde vor allem die Bestrahlung in Tiefer Inspiration (Deep Inspiration Breath-Hold, DIBH) untersucht. Es wurde berechnet, inwieweit unterschiedliche Bestrahlungstechniken bei linksseitigem Brustkrebs das Risiko für strahleninduzierte Sekundärmalignome der Lunge und koronare Herzerkrankungen beeinflussen. Vor dem Hintergrund intensiver Systemtherapien und steigender Heilungsraten und Überlebenszeiten, kommt der Betrachtung von Spätnebenwirkungen eine immer größere Bedeutung zu. Die Etablierung dieser neuen Bestrahlungstechniken zur optimalen Herzschonung liegt deshalb im aktuellen Fokus radioonkologischer Entwicklungen.

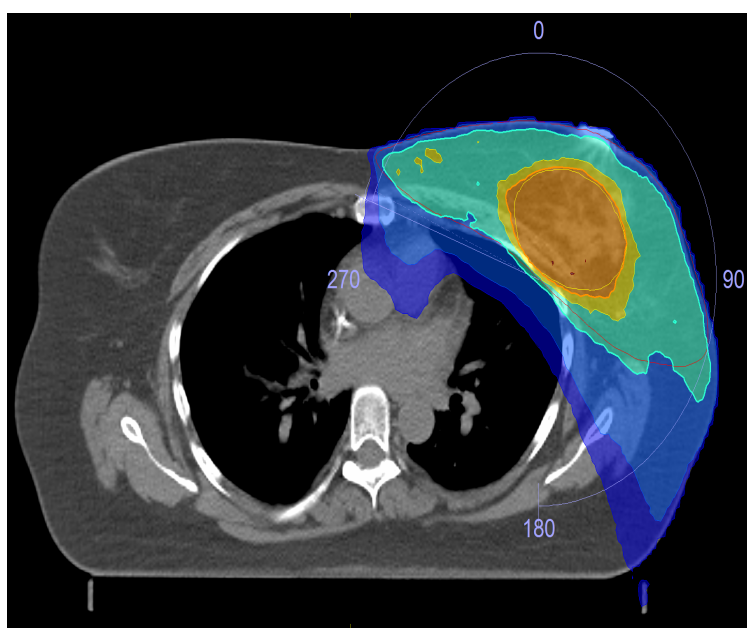


Abbildung 1 : Moderner Bestrahlungsplan mit Isodosenverteilung einer linksseitigen volumenmodulierten Brustbestrahlung (VMAT) mit simultan integriertem Boost (SIB) nach brusterhaltender Operation.

2. REGIONALE VERSORGUNGSSTRUKTUREN UND ONKOLOGISCHES OUTCOME IN DER KLINISCHEN PRAXIS

2.1. Grundlagen moderner Strahlentherapie des Mammakarzinoms

In der modernen Strahlentherapie stehen bei der Behandlung von Brustkrebspatientinnen, in Abhängigkeit vom individuellen Tumorrisikoprofil, unterschiedliche Bestrahlungstechniken und Dosiskonzepte zur Auswahl. Über mehrere Jahrzehnte beschränkte sich die Auswahl auf ein konventionelles Fraktionierungsprotokoll (50,4/50,0Gy in 25-28 Fraktionen), welches über einen Zeitraum von 5 Wochen (+/- Boost des Operationsbettes) über 3D-konformale tangentielle Gegenfelder appliziert wurde. Mittlerweile konnten durch technologische und technische Verbesserungen eine Vielzahl neuer Strahlentherapiemodalitäten (IMRT/VMAT, DIBH), verschiedene Fraktionierungsschemata (Hypofraktionierung, simultan integrierter Boost (SIB)) und individualisierte Behandlungen (z.B. Teilbrustbestrahlung, APBI) in das Portfolio aufgenommen werden. Die wichtigsten Neuerungen werden nachfolgend kurz erläutert.

Adjuvante Bestrahlung nach brusterhaltender Operation

Nach einer brusterhaltenden Operation ist die adjuvante Bestrahlung ein unabdingbarer Therapiebaustein des onkologischen Behandlungskonzeptes. Neben der Reduktion der lokoregionalen Rezidivrate führt die Bestrahlung zu einer Senkung der brustkrebspezifischen Mortalität [6]. Während bei jungen Patientinnen eine leitlinienkonforme Therapie mit adjuvanter Bestrahlung nach brusterhaltender Operation meist außer Frage steht, gibt es bei älteren Patientinnen in der klinischen Praxis häufig Unsicherheiten oder Barrierefaktoren von Seiten der Patientinnen und/oder Ärzten, welche einen wesentlichen Einfluss auf die Indikationsstellung

ausüben [7]. Obwohl die relative Reduktion der Lokalrezidivrate und erkrankungsspezifischen Mortalität altersunabhängig ist, haben junge Patientinnen dennoch den größten absoluten Benefit [8]. Zwei randomisierte Studien (CALGB 9343 [9] und PRIME II [10]) konnten bei älteren Patientinnen mit Östrogenrezeptor-positiven Mammakarzinomen im Frühstadium durch die Bestrahlung zwar eine Reduktion der Lokalrezidivrate zeigen, jedoch keinen Einfluss auf das krankheitsspezifische Überleben im Vergleich zur alleinigen endokrinen Therapie nachweisen. Wahrscheinlich ist bei dieser selektionierten Subgruppe älterer Niedrigrisiko-Patientinnen eine Bestrahlung nicht zwingend erforderlich. In der neuen Fassung der Deutschen interdisziplinären „S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ von Dezember 2017 [13] wurde das Dogma der unabdingbaren postoperativen Bestrahlung erstmals aufgeweicht, und für „Patientinnen mit eindeutig begrenzter Lebenserwartung (<10 Jahre) und einem kleinen (pT1), nodalnegativen (pN0), hormonrezeptorpositiven HER2-negativen Tumor mit endokriner adjuvanter Therapie und freien Schnitträndern“ unter Inkaufnahme eines erhöhten Lokalrezidivrisikos und nach individueller Beratung ein Verzicht auf die Strahlentherapie ermöglicht [13]. Dennoch gilt es zu beachten, dass außerhalb von klinischen Studien durchaus unterschiedliche Ergebnisse gesehen werden. Eine SEER-Medicare Daten Analyse [11] zeigte für ein vergleichbares epidemiologisches Patientenkollektiv eine deutlichere Verminderung des relativen Mastektomierisikos um 67% durch die Bestrahlung. Hierbei spielen höchstwahrscheinlich auch Unterschiede in der Patienten-Compliance bezüglich der Medikamenteneinnahme außerhalb von klinischen Studien eine wesentliche Rolle. Des Weiteren muss auch die jeweilige Tumorbilogie bei der stadiengerechten Therapie des Mammakarzinoms in Erwägung gezogen werden, um eine inadäquate Untertherapie älterer Patientinnen zu vermeiden. Eine aktuelle Analyse von älteren Patientinnen (≥ 70 Jahre) mit Östrogenrezeptor-negativen Mammakarzinomen im Frühstadium zeigte beispielsweise, dass alle Patientinnen von der adjuvanten Bestrahlung hinsichtlich der Mastektomierate signifikant profitieren. Der absolute Benefit war für ältere Frauen ≥ 80 Jahre (3,4% vs. 6,9%) und bei Frauen mit kleinen T1-Tumoren (5,3% vs. 7,7%) zwar geringer, jedoch weiterhin signifikant. Die Mastektomierate wurde als Surrogat-Parameter für die lokale Kontrolle bewertet, welche die tatsächliche Lokalrezidivrate wahrscheinlich eher unterschätzt. Hervorzuheben ist, dass die Studie auch eine deutliche Reduktion der

Brustkrebssterberate beobachten konnte. Die 5-Jahres Brustkrebssterberate war 8,3% nach Bestrahlung im Vergleich zu 24,1% für Patientinnen ohne Radiotherapie. Zusammenfassend bleibt die postoperative Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation zur Optimierung der lokalen Kontrolle die Therapie der Wahl.

Hypofraktionierung

Während eine adjuvante Strahlentherapie beim Mammakarzinom bisher grundsätzlich ca. sechs bis sieben Wochen umfasste, gelang es in den vergangenen Jahren, die Behandlungszeit auf drei bis vier Wochen zu verkürzen. Bei der Hypofraktionierung wird mit einer erhöhten Einzeldosis in weniger Fraktionen eine biologisch äquivalente Dosis appliziert. Die britischen START A, START B Trials und eine kanadische Studie haben für die Hypofraktionierung gleichwertige Ergebnisse hinsichtlich lokaler Tumorkontrolle und Spättoxizität wie für die normofraktionierte Bestrahlung ergeben [12-15]. Die START-A Studie randomisierte 2.236 Frauen mit frühem Mammakarzinom nach brusterhaltender Operation in einen normofraktionierten Kontrollarm (50,0Gy in 2,0Gy) oder den experimentellen Hypofraktionierungs-Arm (41,6Gy in 3,2Gy oder 39,0Gy in 3,0Gy über 5 Wochen), während die START- B Studie eine akzelerierte Hypofraktionierung untersuchte (40,05Gy in 2,67Gy über 3 Wochen). Hinsichtlich des primären Endpunktes der lokoregionalen Tumorkontrolle zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Es ist hervorzuheben, dass die Hypofraktionierung tendenziell sogar weniger ipsilaterale Rezidive aufzeigte – jedoch ohne statistische Signifikanz zu erreichen. (Hazard Ratio[HR] 0,91; $p=0,65$ und HR 0,77; $p=0,21$) [12]. In Bezug auf Spätnebenwirkungen zeigten sowohl die 39,0 Gy-Gruppe als auch die 40,05 Gy-Gruppe im Vergleich zur Normofraktionierung signifikant weniger Brustverhärtung/Schrumpfung, Teleangiektasien und Brustödem. Auch bei den kardialen Ereignissen gab es keine signifikanten Unterschiede für Patientinnen mit linksseitigem Mammakarzinom.

Die dritte randomisierte Studie wurde in Kanada durchgeführt [15]. 1.234 Patientinnen wurden zwischen einer Normofraktionierung über 5 Wochen und einer Hypofraktionierung mit 42,5Gy in 16 Fraktionen randomisiert. Nach 10-Jahren Follow-up, zeigte die Hypofraktionierungsgruppe einen absoluten Benefit von -0,5%

lokaler Rezidivrate im Vergleich zur Normofraktionierung (6,2% vs. 6,7%; $p < 0,001$ für Nichtunterlegenheit), bei nicht signifikant unterschiedlichem Gesamtüberleben ($p = 0,79$). Diese Ergebnisse wurden auch in einer kürzlich veröffentlichten Meta-Analyse mit mehr als 8.000 Patientinnen bestätigt [16]. In Bezug auf intramammäre Rezidive, lokoregionale Rezidive und Gesamtüberleben gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Hypo- und Normofraktionierung. Die Hypofraktionierung war jedoch mit verminderten akuten Hautreaktionen und tendenziell auch etwas geringeren Spätfolgen assoziiert.

Nach einer Mastektomie oder bei der Behandlung der regionalen Lymphabflusswege, ist die Datenlage derzeit noch nicht klar. In den randomisierten START A/ START B-Studien waren diese Patientinnen unterrepräsentiert: nur 491 Patientinnen wurden im Rahmen der Studie hypofraktioniert nach Mastektomie bestrahlt. Die erste prospektive Phase-II-Studie zur hypofraktionierten Postmastektomie Strahlentherapie wurde kürzlich veröffentlicht [17] und zeigte keine erhöhten Toxizitätsraten. Dennoch lässt die derzeitige Datenlage noch keine endgültigen Schlüsse zu. Dementsprechend müssen die Ergebnisse aktuell laufender Studien abgewartet werden, um mögliche Spätfolgen (z.B. am Nervenplexus) abschätzen zu können. In Deutschland hat die aktualisierte S3-Leitlinie [18] die Hypofraktionierung zur Standard-Behandlungsoption nach brusterhaltenden Operationen aufgewertet. Wenn eine Bestrahlung der Lymphabflusswege erfolgt, bleibt die Normofraktionierung derzeit jedoch noch die Fraktionierung der Wahl.

Boostbestrahlung

Zwei große randomisierte Studien [19, 20] dokumentierten den positiven Effekt der lokalen Dosisaufsättigung des Tumorbetts (sog. Boostbestrahlung) auf die lokale Tumorkontrolle, während kein signifikanter Überlebensvorteil gefunden wurde. Romestaing et al. [20] verglich in einer Studie mit 1.024 Patientinnen mit frühem Mammakarzinom den Einsatz einer Boostbestrahlung des Tumorbetts von 10Gy (4x2,5Gy mit Elektronen) nach Ganzbrustbestrahlung versus keiner weiteren Dosisescalation. Nach 5 Jahren zeigte sich eine signifikante Reduktion der lokalen Rezidivrate ($p < 0,044$) ohne wesentliche kosmetische Einschränkungen. Auch eine große EORTC Studie [19] mit 2.657 Patientinnen untersuchte den Einfluss einer

Boostbestrahlung mit 16Gy (8x 2,0Gy mit Elektronen, Photonen oder Brachytherapie). Nach 20-jähriger Nachbeobachtung war eine signifikante Reduktion der kumulativen Inzidenz von ipsilateralen Rezidiven in der Boost-Gruppe mit einem geringen Anstieg von Grad 3 Fibrosen (1,8% vs. 5,2%) zu verzeichnen. Hierbei wurden für größere Boost-Volumina >200cc und ältere Patientinnen schlechtere kosmetische Ergebnisse beschrieben [21]. Bezüglich der Histologie war das Vorhandensein eines begleitenden DCIS neben dem invasiven Tumor bei Frauen <50 Jahre mit einer höheren lokalen Rezidivrate verbunden [21]. Die relative Risikoreduktion für die lokale Tumorkontrolle durch den Boost war jedoch unabhängig vom Patientenalter; der absolute Benefit nahm jedoch mit zunehmendem Alter ab. Da die Rate an Spätfolgen bei älteren Patientinnen erhöht ist, profitieren besonders jüngere Patientinnen vom günstigen Nutzen-Risiko-Verhältnis (lokale Kontrolle versus Fibrose). Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt die Boostbestrahlung daher bei allen prämenopausalen Patientinnen <50 Jahre, sowie bei postmenopausalen Patientinnen unter Berücksichtigung der Tumorbiologie und des lokalen Rezidivrisikos (G3, HER2-positiv, tripelnegativ, >T1).

Heutzutage gibt es abgesehen von der traditionellen sequentiellen perkutanen Boostbestrahlung mit Photonen oder Elektronen alternative technische Methoden zur Dosisaufsättigung im Tumorbett. So stehen die intraoperative Bestrahlung mit Röntgenstrahlen oder Elektronen (IORT/IOERT), die Brachytherapie oder die Applikation eines simultan integrierten Boostes (SIB) zur Verfügung. Bei der intraoperativen Boostbestrahlung erfolgt eine sehr präzise hochdosierte Bestrahlung des Tumorbetts (meist mit 20Gy 50kV Röntgenstrahlen für IORT oder 10-12 Gy Elektronen für IOERT) direkt nach Entfernung des Tumors. Der Vorteil ergibt sich aus der direkten Sicht auf das Hochrisikogebiet und der damit sicheren Applikation der Dosis zu einem frühestmöglichen Zeitpunkt [22]. Der SIB ist ein neues Verfahren der perkutanen Strahlentherapie bei der die Boostdosis auf die Fraktionen der Brustbestrahlung aufgeteilt und gleichzeitig appliziert wird. Technisch kann der SIB entweder mit 3D-konventionellen Techniken oder mit modernen Intensitätsmodulierten IMRT/VMAT-Techniken geplant werden. Der Vorteil der simultanen Tumorbettaufsättigung ist neben einer konformaleren Dosisverteilung, eine deutliche Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit [23]. Eine SIB Dosis von 2,1Gy für low-risk und 2,25Gy für high-risk Konstellationen konnte in großen prospektiven nicht-

randomisierten Studien evaluiert werden und wird heutzutage als sicher bewertet [24]. Daten zur Langzeittoxizität liegen jedoch noch nicht vor. Eine Kombination aus hypofraktionierter Brustbestrahlung mit SIB wurde in einigen Phase II-Studien evaluiert [25]. Aufgrund der fehlenden Langzeitdaten wird dieser Ansatz außerhalb von klinischen Studien jedoch aktuell nicht empfohlen. In Deutschland, Österreich und der Schweiz wird in der aktuellen HYPOSIB-Studie eine hypofraktionierte Bestrahlung mit SIB (16x2,5Gy WBI/16x3 Gy SIB) untersucht.

Adjuvante Strahlentherapie nach Mastektomie

Eine Metaanalyse der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), welche Daten von 8.135 Frauen aus 22 randomisierten Studien ausgewertet hat, lieferte belastbare Ergebnisse für die adjuvante Strahlentherapie nach Mastektomie (PMRT) von Hochrisikopatienten mit positiven Lymphknoten [26]. Es konnte eine signifikante Reduktion der lokoregionären Rezidivrate (RR: 0,68, 95%CI:0,57-0,82, $p=0,006$) und der brustkrebspezifischen Mortalität (RR: 0.80, 95%CI:0.67-0.95, $p=0.01$) für Patientinnen mit 1-3 positiven Lymphknoten, als auch für Patientinnen mit ≥ 4 positiven Lymphknoten gezeigt werden (RR: 0,79, 95%CI:0,69-0,90, $p=0,003$ und RR:0.87, 95%CI:0.77-0.99, $p=0.04$).

Die aktualisierte deutsche S3-Leitlinie [18] empfiehlt die PMRT bei fortgeschrittenen Tumoren im Stadium T3 (>5cm) und T4, unabhängig vom Lymphknotenstatus. Eine Ausnahme bilden pT3 pN0-Tumoren mit negativen Resektionsrändern ohne zusätzliche Risikofaktoren wie Lymphgefäßinvasion (L1), hohes Grading (G3), prämenopausaler Menopausenstatus, junges Alter <50 Jahre oder negativem Hormonrezeptorstatus [27]. Patientinnen mit positiven Resektionsrändern (R1 oder R2) sollten immer eine PMRT erhalten. Hinsichtlich der Lymphknotenbeteiligung wird die PMRT für alle Hochrisikopatienten mit ≥ 4 positiven Lymphknoten empfohlen; während bei Patientinnen mit 1-3 positiven Lymphknoten das individuelle Risiko für ein lokales Rezidiv berücksichtigt und in einem interdisziplinären Tumorboard individuell diskutiert werden sollte. Risikofaktoren für ein erhöhtes Rezidivrisiko sind: hohes Grading (G3), Her2 positiv, triplenegativ, multifokaler Tumor, lobuläre Histologie, Lymphgefäßinvasion, hoher Ki-67 >30%, oder junges Alter <45 Jahre mit

Risikofaktoren wie mediale Tumorlokalisation oder Tumorgröße >2cm oder ER negativ.

Nach neoadjuvanter Chemotherapie (NACT) ist die Indikationslage zur PMRT unklar. Die neue S3-Leitlinie empfiehlt die Indikation zur PMRT nach dem prätherapeutischen Tumorstadium (cN+, cT3/cT4) festzulegen; bei einer pathologischen Vollremission sollte eine individuelle und interdisziplinäre Indikationsstellung erfolgen. Kürzlich veröffentlichte Studien aus Korea und Frankreich haben zur Hypothese beigetragen, dass bei ausgewählten Patientinnen nach neoadjuvanter Chemotherapie das Rezidivrisiko so gering sein könnte, dass nach erfolgter Mastektomie auf die Bestrahlung verzichtet werden kann [28, 29]. Im Gegenteil dazu haben andere Publikationen einen positiven Effekt der PMRT für alle nodal-positiven Patientinnen nach neoadjuvanter Chemotherapie gefunden. Rusthoven et al. [30], hat in einer retrospektiven Studie Patientinnen mit cT1-3 cN1 M0 Tumoren untersucht, welche nach neoadjuvanter Chemotherapie mit einer Mastektomie versorgt wurden (3.040 ypN0 und 7.243 ypN+ Fälle). Die PMRT verbesserte das Gesamtüberleben in der univariaten, als auch in der multivariaten Analyse, sowohl für die ypN+ als auch für ypN0-Fälle. In der Subgruppenanalyse (ypN0, ypN1 und ypN2), ergab sich ebenfalls ein signifikanter Überlebensvorteil für alle Gruppen durch die PMRT ($p < 0.05$). Aktuell laufende prospektive randomisierten Studien (NSABP B51/RTOG 1304 und ALLIANCE A011202) werden einige der offenen Fragen diesbezüglich noch klären können. Bis dahin sollte die Indikationsstellung nach neoadjuvanter Chemotherapie in einem multidisziplinären Rahmen individuell nach einer sorgfältigen Nutzen/Risikoabwägung besprochen werden, um eine Übertherapie zu vermeiden [31].

Ein weiterer wichtiger Aspekt bei der PMRT ist der Zeitpunkt der Bestrahlung und die Art der Brustrekonstruktion [32]. Historisch gesehen wurde die Brustrekonstruktion nach Abschluss aller onkologischen Behandlungen durchgeführt (verzögerte Rekonstruktion). In den letzten Jahrzehnten hat sich die sofortige Brustrekonstruktion nach subkutaner Mastektomie durchgesetzt. Die sofortige Brustrekonstruktion hat eine Reihe von Vorteilen gegenüber der verzögerten Rekonstruktion, kann aber durch die PMRT hinsichtlich des kosmetischen Ergebnisses negativ beeinflusst werden. Um Komplikationen und Wundheilungsstörungen durch die Bestrahlung zu vermeiden,

werden in der Literatur mehrere Lösungen beschrieben: eine verzögerte Sofortrekonstruktion, bei der ein temporäres Implantat für die Zeit der Bestrahlung eingesetzt und nach Abschluss der Therapie durch ein Implantat oder Eigengewebe ersetzt wird, oder eine neoadjuvante PMRT Strategie, bei der die Bestrahlung vor der subkutanen Mastektomie erfolgt [33, 34]. Auf diesen Gesichtspunkt wird im zweiten Teilaspekt dieses kumulativen Habilitationsprojektes näher eingegangen.

2.2. Zielsetzung

Die Übersicht über die wichtigsten Entwicklungen der modernen Strahlentherapie beim Mammakarzinom zeigt, welcher große Wandel sich innerhalb dieses Fachbereichs vollzogen hat. Vor diesem Hintergrund der Entwicklung hin zu einer „personalisierten Medizin“ gilt es, regelmäßig Risikofaktoren zu untersuchen, welche die Indikation zur Bestrahlung auf den Prüfstand stellen. Obwohl die Leitlinien klare evidenz- und konsensbasierte Empfehlungen enthalten, werden Patienten in der klinischen Praxis häufig nicht leitlinienkonform behandelt. Die genauen Ursachen für die Abweichungen bleiben in der Regel unklar. Häufig spielen patientenbedingte Leitlinienabweichungen (z.B. Alter, Komorbiditäten, Toxizitäten von Systemtherapien) oder arztbedingte Barrierefaktoren (z.B. Bevorzugung individueller Therapieentscheidungen, eigene Interpretation von Studienergebnissen, oder Ablehnung von Entscheidungskorridoren) eine Rolle [35]. Zur Identifizierung möglicher Auswirkungen auf die onkologischen Endpunkte wurden diverse Kohortenstudien durchgeführt. Zielsetzung dieses Teilaspektes der kumulativen Habilitationsarbeit war es, den Einsatz und die Versorgungsstrukturen der modernen Strahlentherapie bei unterschiedlichen Anwendungsbereichen beim Mammakarzinom zu untersuchen und das onkologische Outcome in einer „real-world“ Kohorte innerhalb des Einzugsgebietes des Tumorregisters München zu bewerten.

2.3. Eigene wissenschaftliche Arbeiten

2.3.1. Postoperative Strahlentherapie beim DCIS

Corradini S, Pazos M, Schönecker S, Reitz D, Niyazi M, Ganswindt U, Schrodi S, Braun M, Pölcher M, Mahner S, Harbeck N, Engel J, Belka C. Role of postoperative radiotherapy in reducing ipsilateral recurrence in DCIS: an observational study of 1048 cases. *Radiat Oncol.* 2018 Feb 9;13(1):25. doi: 10.1186/s13014-018-0964-7. [IF 2.862]

Die zentrale Rolle der postoperativen Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle beim duktalem Carcinoma in situ (DCIS) konnte in mehreren randomisierten Studien gesichert werden [36-39]. In dieser retrospektiven Studie erfolgte die Auswertung bezüglich des Einsatzes und der Ergebnisse der adjuvanten Strahlentherapie in einer großen Patientenpopulation, welche in der klinischen Praxis, außerhalb der hochselektierten und intensiv betreuten Patientenkollektive von klinischen Studien behandelt wurde.

Es wurden Patienten aus dem Tumorregister München ausgewertet, welche zwischen 1998 und 2014 an einem DCIS an zwei großen Brustzentren (LMU München und Rotkreuzklinikum München) behandelt wurden. Brustkrebserkrankungen von Männern (n=63), sowie Lymphome (n=10), Sarkome (n=58) oder invasive Mammakarzinome (n=13.064) wurden ausgeschlossen. Ebenso wurden Erkrankungen mit unbekanntem Diagnosedatum (DCO = death certificate information only, n=58) oder einem synchronen oder Mehrfachtumor (n=3.200) nicht berücksichtigt. Die endgültige Kohorte umfasste 1.048 brusterhaltend operierte Patientinnen mit DCIS. Es wurden die kumulative Inzidenz (KI) für Lokalrezidive und das relative Überleben berechnet. Prognostische Faktoren für die lokale Kontrolle und das Überleben wurden mittels multivariater Cox Regressionsanalyse festgestellt. Des Weiteren wurden mittels einer logistischen Regressionsanalyse Faktoren identifiziert, welche mit der Anwendung der postoperativen Strahlentherapie korrelierten.

Die Studie konnte zeigen, dass durch die adjuvante Strahlentherapie eine signifikante Verbesserung der lokoregionären Tumorkontrolle erreicht werden kann. Die 10-Jahres

kumulative Inzidenz für Lokalrezidive war nach postoperativer Strahlentherapie 13,6% vs. 20% nach alleiniger brusterhaltender Operation, $p=0,012$ (Abbildung 2a). Auch in der multivariaten Analyse zeigte sich mit einer HR von 0,579 (95%KI: 0,384-0,872, $p=0,008$) ein deutlicher Vorteil für die lokoregionäre Tumorkontrolle durch die postoperative Radiotherapie.

Als Schätzwert für das krankheitsspezifische Überleben wurde das relative 10-Jahres-Überleben berechnet, welches für Patientinnen die bestrahlt wurden 105,4% war und für die Gruppe mit alleiniger Operation 101,6% (Abbildung 2b). Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Überlebens. Außerdem war die postoperative Strahlentherapie in der multivariaten Analyse nicht mit einer Verbesserung des Gesamtüberlebens assoziiert (HR 0,526; 95%CI: 0,263-1,052, $p=0,069$).

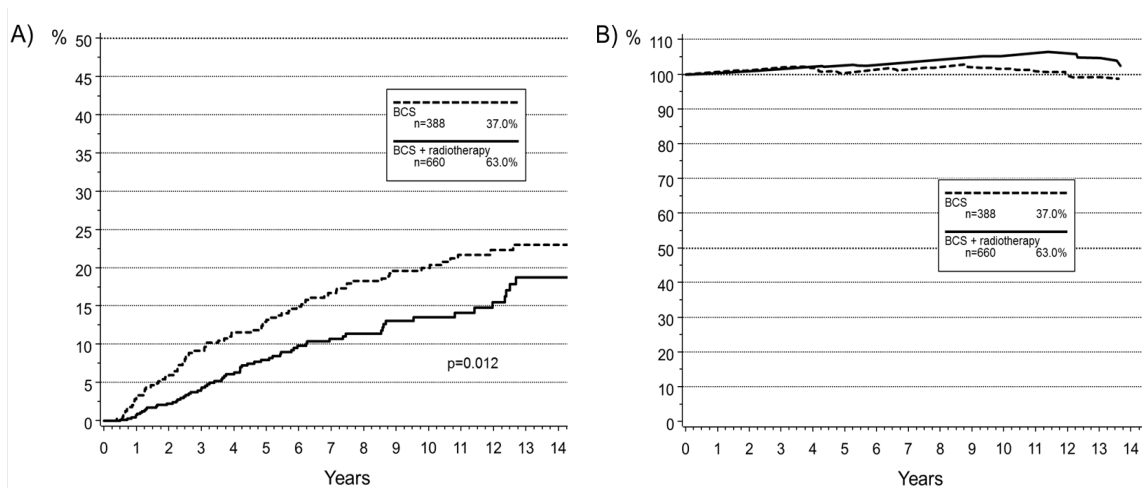


Abbildung 2: Kumulative Inzidenz für (A) Lokalrezidive und (B) relatives Überleben von brusterhaltend operierten Patientinnen ($n=1.048$) mit vs. ohne postoperativer Bestrahlung.

Bemerkenswert war, dass im Untersuchungszeitraum ein kontinuierlicher Anstieg der Durchführung einer adjuvanten Radiatio nachgewiesen werden konnte. Während 1998 nur 42,9 % der Patientinnen postoperativ bestrahlt wurden, stieg der Anteil bis 2014 auf 91,2 % (Abbildung 3).

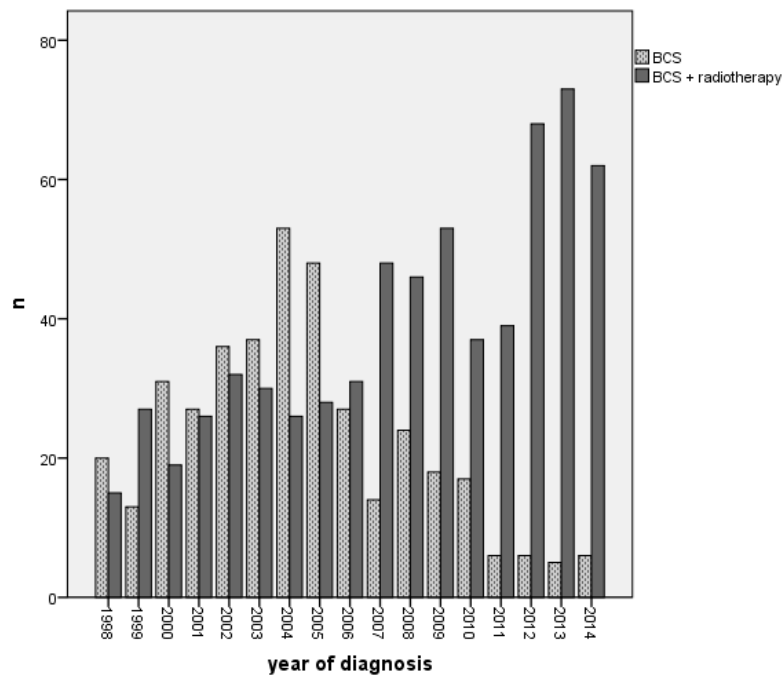


Abbildung 3: Überblick über den Anteil der postoperativen Strahlentherapie

Die logistische Regressionsanalyse identifizierte folgende Variablen als unabhängige Prädiktoren für die Durchführung einer postoperativen Radiotherapie: junges Alter <50 Jahre (OR: 2.559, 95%CI: 1.416-4.625, $p < 0.001$), negativer Hormonrezeptorstatus (OR: 2.625, 95%CI: 1.458-4.728, $p = 0.001$) und die Durchführung einer endokrinen Therapie (OR: 1.762, 95%CI: 1.060-2.927, $p = 0.029$).

Zusammenfassend bestätigt die vorliegende Arbeit die Effektivität der postoperativen Strahlentherapie beim DCIS; insbesondere im Hinblick auf die lokale Kontrolle. Außerdem dokumentiert die Studie die erfolgreiche Implementierung der adjuvanten Strahlentherapie beim DCIS in der klinischen Praxis über einen 16-Jahres Zeitraum.

2.3.2. Postoperative Strahlentherapie nach Mastektomie

Corradini S, Bauerfeind I, Belka C, Braun M, Combs SE, Eckel R, Harbeck N, Hölzel D, Kiechle M, Niyazi M, Engel J. Trends in use and outcome of postoperative radiotherapy following mastectomy: A population-based study. *Radiother Oncol.* 2017 Jan; 122(1):2-10. doi: 10.1016/j.radonc.2016.08.018. [IF 4.942]

Ziel dieser bevölkerungsbezogenen Studie war es, die Rolle und Wirksamkeit der adjuvanten Strahlentherapie nach Mastektomie (PMRT) außerhalb von klinischen Studien zu evaluieren. Die retrospektive Studie umfasste 16.675 Patientinnen aus dem gesamten Einzugsgebiet des Krebsregisters München, welche zwischen 1988 und 2012 mit einer Mastektomie behandelt wurden. Es wurden zwei Beobachtungszeiträume verglichen: 1988–1997 und 1998–2012. Neben dem Einsatz der adjuvanten Strahlentherapie wurden onkologische Endpunkte wie die kumulative Inzidenz der Lokalrezidive, das relative Überleben, sowie das Gesamtüberleben (OS) ausgewertet. Prognostische Faktoren für lokalrezidivfreies Überleben (LRFS) und OS wurden mittels multivariater Cox-Regressionsanalyse identifiziert. Um mögliche Ursachen für einen Verzicht auf die postoperative Strahlentherapie zu analysieren, wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt.

Junges Alter, lokal fortgeschrittene Primärtumore, positiver Nodalstatus und positive Resektionsränder wurden als unabhängige Prädiktoren für die Durchführung der postoperativen Radiotherapie identifiziert. Im Laufe des Beobachtungszeitraums wurde außerdem ein signifikanter Anstieg der PMRT bei Hochrisiko-Patientinnen mit ≥ 4 -positiven Lymphknoten beobachtet. Hinsichtlich des Patientenalters konnte gezeigt werden, dass Patientinnen zwischen 80 und 84 Jahre signifikant seltener einer postoperativen Strahlentherapie zugeführt wurden als jüngere Patientinnen (OR 0,256, 95% KI 0,205-0,320, $p < 0,001$) und bei Patientinnen ≥ 85 Jahre wurde nochmals häufiger auf eine postoperative Strahlentherapie verzichtet (OR 0,099, 95% KI 0,075-0,132, $p < 0,001$, 1998-2012).

Die multivariate Cox-Regressionsanalyse identifizierte die PMRT als unabhängigen Prädiktor für eine verbesserte lokale Kontrolle (HR: 2,145; 95% CI: 1,787-2,574, $p < 0,0001$). Patientinnen mit 1-3 befallenen Lymphknoten hatten eine kumulative 10-Jahres-Inzidenz für Lokalrezidive von 13,7% nach Mastektomie, verglichen mit 6,5% nach Mastektomie und PMRT ($p = 0,0001$). Vergleichbare Ergebnisse wurden bei Patientinnen mit ≥ 4 -positiven Lymphknoten erzielt (17,8% vs 8,2%, $p < 0,0001$, Abbildung 4). Diese Effekte waren bei älteren Patientinnen (≥ 70 Jahren) allesamt weniger ausgeprägt oder nicht mehr vorhanden. In der multivariaten Cox-Regression für das OS konnte kein signifikanter Vorteil für die PMRT festgestellt werden (HR: 1.084; 95% CI: 0.986-1.191, $p = 0.095$).

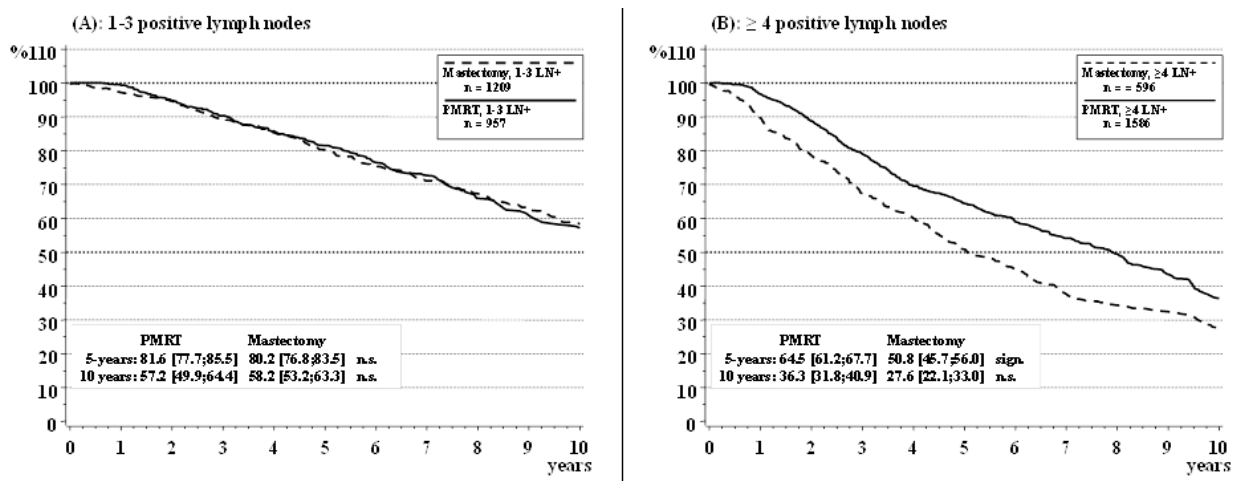


Abbildung 4: Kumulative Inzidenz (CI) der Lokalrezidive für mastektomierte Patientinnen ($n = 16.675$) mit vs. ohne PMRT: für Patientinnen mit 1-3 positiven Lymphknoten (A), Patientinnen mit ≥ 4 positiven Lymphknoten (B).

Zusammenfassend bestätigen die vorliegenden Daten, dass die adjuvante Radiotherapie nach Mastektomie zu einer signifikanten Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle führt. Insbesondere bei Hochrisiko-Patientinnen mit ≥ 4 -positiven Lymphknoten konnte ein Anstieg der PMRT-Anwendung von 1988 bis 2012 beobachtet werden. Patientinnen, welche eine postoperative Strahlentherapie erhalten hatten, wiesen bei gleichwertigem relativen Überleben, eine verbesserte lokale Kontrolle auf als Patientinnen, welche keine PMRT erhalten hatten.

2.3.3. Postoperative Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation

Corradini S, Niyazi M, Niemoeller OM, Li M, Roeder F, Eckel R, Schubert-Fritschle G, Scheithauer HR, Harbeck N, Engel J, Belka C: Adjuvant radiotherapy after breast conserving surgery - A comparative effectiveness research study. *Radiother Oncol.* 2015 Jan; 114(1):28-34. doi:0.1016/j.radonc.2014.08.027. [IF 4.817]

Im klinischen Alltag werden Patientinnen, entgegen der Empfehlung zur adjuvanten Bestrahlung nach brusterhaltender Operation (BEO), dennoch häufig nicht bestrahlt. Zur Identifizierung möglicher Auswirkungen auf das onkologische Outcome führten wir eine retrospektive Kohortenstudie durch. Hierzu wurden epidemiologische Daten von 30.811 Patientinnen mit der Erstdiagnose eines Mammakarzinoms zwischen 1998 und 2012 aus dem Einzugsgebiet des Tumorregisters München ausgewertet. Die Studienpopulation wurde in Hinblick darauf analysiert, ob bei Verzicht auf die postoperative Strahlentherapie ein Einfluss auf den langfristigen onkologischen Verlauf (lokoregionär rezidivfreies Überleben, distantes metastasenfreies Überleben, Gesamtüberleben) der Patientinnen festzustellen ist. Prognostische Faktoren wurden mittels multivariater Cox-Regression identifiziert. Des Weiteren wurden Faktoren mittels logistischer Regressionsanalyse identifiziert, welche mit einem Verzicht auf die postoperative Strahlentherapie korrelierten.

Die Ergebnisse zeigen, dass eine inkomplette brusterhaltende Therapie im Sinne eines Verzichts auf die postoperative Strahlentherapie in 13,7% (4.216/30.811) der Fälle festzustellen war. Im untersuchten Zeitraum zeigte sich ein kontinuierlicher Anstieg der leitlinienkonformen brusterhaltenden Therapie. Während 1998 in der epidemiologischen Kohorte 81,0% eine postoperative Strahlentherapie erhielten, stieg der Anteil auf 90,7% in 2012. Für Patientinnen, welche eine postoperative Strahlentherapie erhielten, lag die lokoregionär rezidivfreie Überlebensrate nach 10-Jahren bei 90,8%. Im Gegensatz dazu lag die lokoregionär rezidivfreie Überlebensrate für Patientinnen, welche keine Strahlentherapie erhielten bei 77,6% ($p < 0,001$, Abbildung 5).

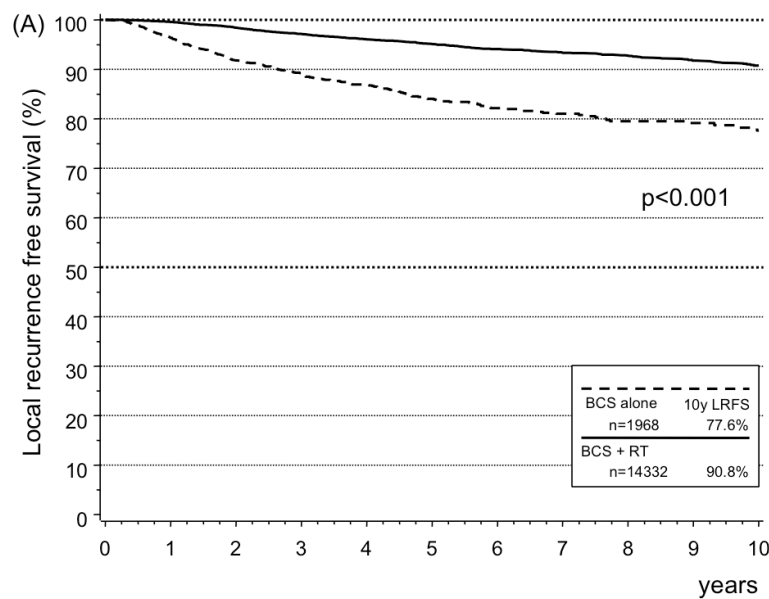


Abbildung 5: Lokalrezidivfreies Überleben für brusterhaltend operierte Patientinnen, nach postoperativer Bestrahlung stratifiziert (n=30.811)

In der multivariaten Cox-Regression erwiesen sich die Variablen: Alter <50 Jahren, positiver Nodalstatus, große Tumorgöße, schlechter Differenzierungsgrad, sowie negativer Hormonrezeptorstatus als unabhängige Prädiktoren für ein schlechteres lokoregionär rezidivfreies Überleben. Die leitlinienkonforme brusterhaltende Therapie korrelierte auch in der multivariaten Cox-Regression mit einer Verbesserung des lokoregionär rezidivfreien Überlebens (HR: 0.350; 95% KI, 0.309-0.397, $p < 0.001$) bei Vergleich mit einer alleinigen brusterhaltenden Operation. Das Gesamtüberleben nach 10 Jahren lag für die leitlinienkonform behandelten Patientinnen bei 82,2% und für die nicht-leitlinienkonform behandelten Patientinnen bei 55,5% ($p < 0,001$). Auch hier erwiesen sich die o.g. Faktoren als unabhängige Prädiktoren für das Gesamtüberleben in der multivariaten Analyse. Die leitlinienkonforme brusterhaltende Therapie korrelierte mit einer Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer alleinigen brusterhaltenden Operation (HR: 0.531; 95% KI, 0.491-0.574, $p < 0.001$). Die logistische Regressionsanalyse zeigte, dass Patientinnen ≥ 80 Jahre seltener eine postoperative Strahlentherapie als jüngere Patientinnen erhielten (OR 0.082, 95% KI 0.071-0.094, $p < 0.001$). In dieser Altersgruppe wurde lediglich in 52,7% der Fälle eine adjuvante Radiotherapie durchgeführt.

In der vorliegenden Arbeit konnte die erfolgreiche Implementierung der adjuvanten Strahlentherapie im Rahmen der brusterhaltenden Therapie im klinischen Alltag im Zeitraum von 1998 bis 2012 gezeigt werden. Zusätzlich konnte die Effektivität der postoperativen Strahlentherapie, insbesondere im Hinblick auf die lokale Kontrolle der Tumorerkrankung in der klinischen Praxis bestätigt werden. Diese Arbeit könnte dazu beitragen, den Anteil an nicht-leitlinienkonform behandelten Patientinnen weiter zu reduzieren und das Bewusstsein für mögliche Risiken zu schärfen.

2.3.4. Timing der postoperativen Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation

Corradini S*, Niemoeller OM*, Niyazi M, Manapov F, Haerting M, Harbeck N, Belka C, Kahlert S: Timing of radiotherapy following breast-conserving surgery: outcome of 1393 patients at a single institution. *Strahlenther Onkol.* 2014 Apr;190(4):352-7. doi: 10.1007/s00066-013-0540-x. [IF 2,914]

* Beide Autoren haben gleichermaßen zu dieser Arbeit beigetragen.

Ziel dieser Arbeit war es den optimalen Zeitpunkt für den Beginn der adjuvanten Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation zu ermitteln. Es wurde die mögliche Auswirkung einer verzögerten Einleitung der postoperativen Strahlentherapie auf die lokale Kontrolle, sowie auf das Gesamtüberleben untersucht. Hierfür wurden Daten von 1.393 Patientinnen analysiert, welche über einen 17-Jahres-Zeitraum (1990–2006) an der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde der LMU München behandelt wurden. Es wurden zwei Subgruppen analysiert: Patientinnen welche eine adjuvante Chemotherapie erhalten hatten (CT+) oder nicht (CT-). Eine verzögerte Einleitung der Strahlentherapie wurde als ein Intervall von > 7 Wochen (CT-), bzw. > 24 Wochen (CT+) definiert.

Das lokalrezidivfreie Überleben für die CT- und CT+ Gruppe lag nach 10 Jahren bei 95,6 % bzw. 86,0 %. Außerdem konnte gezeigt werden, dass über den gesamten Zeitraum ein signifikanter Anstieg des medianen Intervalls zwischen Operation und Strahlentherapie erfolgte, vor allem für die CT+ Gruppe (CT-: von median 5 Wochen von 1990–1992 auf median 6 Wochen von 2005–2006; CT+: von median 5

Wochen von 1990–1992 auf median 21 Wochen von 2005–2006, siehe Abbildung 6). Zusammenfassend, fand sich in der Analyse kein Hinweis auf eine erhöhte Lokalrezidivrate oder ein verringertes Gesamtüberleben bei verzögertem Beginn der adjuvanten Strahlentherapie.

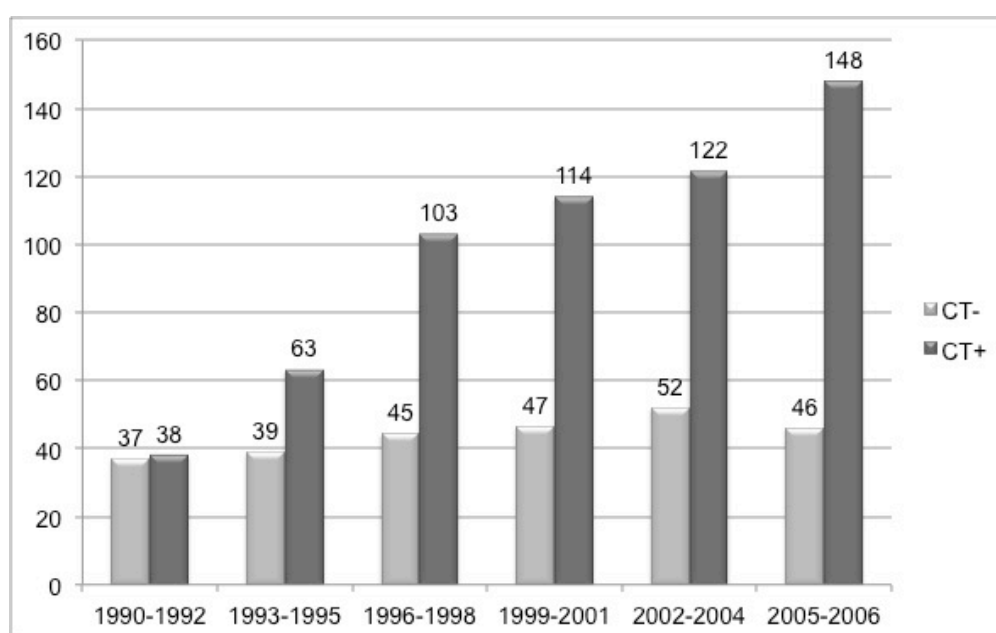


Abbildung 6: Medianes Intervall zwischen brusterhaltender Operation und Strahlentherapie (in Tagen) für CT+-Patientinnen (n=612) und CT-Patientinnen (n=782).

2.3.5. Postoperative Strahlentherapie beim Mammakarzinom des Mannes

Rogowski P, Schönecker S, Pazos M, Reitz D, Braun M, Pölcher M, Hanusch C, Wuerstlein R, Harbeck N, Mahner S, Belka C, **Corradini S**. Pattern of care of adjuvant radiotherapy in male breast cancer patients in clinical practice: an observational study. *Strahlenther Onkol.* 2018 Jul 25. <https://doi.org/10.1007/s00066-018-1337-8> [IF 2.459]

Das Mammakarzinom des Mannes ist eine seltene Erkrankung. Bis heute wurde noch kein Konsens hinsichtlich der optimalen kurativen Behandlungsstrategie erzielt. Das

Ziel dieser Beobachtungsstudie war es, Patienten- und Tumormerkmale zu identifizieren und die Rolle der Radiotherapie (RT) in der klinischen Praxis zu beurteilen.

Es wurden Daten von Männern mit Mammakarzinom analysiert, welche im Zeitraum zwischen 1998 und 2004 im Brustzentrum der LMU und des Rotkreuz Krankenhauses München behandelt wurden. Die eingeschlossenen Patienten waren entweder adjuvant bestrahlt worden oder nicht. Gesamtüberleben, krankheitsfreies und lokalrezidivfreies Überleben wurden mit der Kaplan-Meier-Methode bestimmt und mittels Log-Rank-Test verglichen.

Eine Kohorte von 58 männlichen Patienten mit Mammakarzinom wurde analysiert. Die mediane Beobachtungszeit betrug 56 Monate. 21 von 58 Patienten (36,2%) erhielten eine adjuvante RT. Insgesamt wiesen Patienten, die postoperativ bestrahlt wurden, mehr Hochrisikofaktoren auf. Sie hatten im Vergleich zu den nur operierten Patienten signifikant häufiger ein höheres UICC-Stadium (UICC III bei 50% versus 9,7%, $p=0,018$) und befallene Lymphknoten (pN+ in 65% versus 34,4%, $p=0,046$). Dementsprechend erhielt in der RT-Gruppe ein größerer Anteil der Patienten eine axilläre Lymphknotendisektion (71,4 versus 35,6%). Eine Mastektomie wurde bei 31 von 37 Patienten (86,1 %) in der Gruppe mit alleiniger Operation durchgeführt, verglichen mit 14 von 21 Patienten (66,7%), die eine adjuvante RT erhielten. Außerdem wurden Patienten in der RT-Gruppe häufiger mit einer zusätzlichen endokrinen Therapie behandelt (78,9% versus 39,3%, $p=0,016$). Das onkologische Outcome war nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen (lokalrezidivfreies und Gesamtüberleben nach 5 Jahren 89,8% vs 80,0%, $p = 0,471$ bzw. 88,4 % vs 88,9%, $p=0,819$).

Zusammenfassend, liegen bislang nur wenige Studien zum Mammakarzinom des Mannes vor [40]. Die vorliegende Beobachtungsstudie untersuchte das Behandlungskonzept von männlichen Patienten im klinischen Alltag. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung sind randomisierte klinische Studien unwahrscheinlich und das Mammakarzinom des Mannes bleibt eine Entität mit schlechter Evidenzlage. Die RT bleibt ein wichtiger Bestandteil der multidisziplinären Behandlungsstrategie.

3. TECHNOLOGISCHE ENTWICKLUNGEN UND INNOVATIVE BEHANDLUNGSVERFAHREN IN DER STRAHLENTHERAPIE DES MAMMAKARZINOMS

3.1. Grundlagen neuer Behandlungsverfahren beim Mammakarzinom

Die Bestrahlung der Brust oder Thoraxwand erfolgt in der Regel über tangentielle Bestrahlungsfelder in 3D-Technik. Bei ungünstiger Anatomie (z.B. Trichterbrust), oder bei komplexen Zielgebieten (z.B. Bestrahlung der parasternalen Lymphabflusswege) kann durch den Einsatz von hochmodernen intensitätsmodulierten Bestrahlungstechniken (IMRT) oder Rotationsbestrahlungen mit kontinuierlich erfolgreicher Intensitätsmodulation (VMAT) eine bessere Zielvolumenabdeckung ohne wesentliche Erhöhung der Toxizität durchgeführt werden

Das Zielvolumen der perkutanen Nachbestrahlung umschließt die gesamte verbliebene Brust oder die Thoraxwand. Dabei umfasst das klinische Zielvolumen (CTV= clinical target volume) das gesamte Brustdrüsengewebe oder die Thoraxwand und das Planungszielvolumen (PTV= planning target volume) einen zusätzlichen Sicherheitssaum von 0,5cm [41].

Potentielle Nebenwirkungen der Strahlentherapie am Herzen

Technische Innovationen der modernen Strahlentherapie und im Bereich der medikamentösen Tumorthherapie haben in den letzten Jahrzehnten zu einer fortschreitenden Verbesserung der Überlebensraten von Mammakarzinom-Patientinnen geführt. Leider fehlen im klinischen Alltag valide Analyseverfahren, um Spätfolgen der multimodalen Therapie für den einzelnen Patienten abschätzen oder vorhersagen zu können. Das Herz ist eines der strahlenempfindlichsten Organe des menschlichen Körpers. Langzeit-Beobachtungen der Überlebenden nach den Atombombenabwürfen in Japan haben gezeigt, dass eine mittlere Ganzkörperdosis,

und damit mittlere Herzdosis von 1 Gy die Sterblichkeit durch Herzerkrankungen um 14% erhöht [42]. Langzeitergebnisse von Patienten mit verschiedenen malignen und nicht-malignen Erkrankungen nach Strahlentherapie ergaben ähnliche Risikowerte [43]. Eine sorgfältige pathologische Analyse der strahleninduzierten Herzerkrankungen nach Mantelfeld-Strahlentherapie von Patienten mit Hodgkin-Lymphomen zeigte, dass eine Strahlentherapie fünf verschiedene Herzerkrankungen induzieren kann: Perikarditis, myokardiale Fibrose, Koronarsklerose die zum Herzinfarkt führt und Herzleitungsstörungen wie z.B. Schenkelblöcke und Herzklappeninsuffizienz [44]. Jede dieser Spätfolgen betrifft ein anderes anatomisches Kompartiment des Herzens, die infolge verschiedener pathologischer Mechanismen und in Abhängigkeit von der Strahlendosis unterschiedlich affektiert werden [45, 46].

Bei Mammakarzinom-Patientinnen wird das Herz jedoch nicht homogen bestrahlt. Kleinste Bereiche des Herzens erhalten eine hohe Strahlendosis (wie z.B. die Herzspitze) wohingegen andere Bereiche kaum belastet werden. Große retrospektive Studien haben eine Korrelation zwischen der mittleren Herzdosis und dem Auftreten von schweren koronaren Ereignissen bei Patientinnen mit Mammakarzinom gezeigt [47]. So konnte gezeigt werden, dass bei Patientinnen, welche zwischen 1958 und 2001 bestrahlt wurden, die durchschnittliche mittlere Dosis am Herzen 4,9 Gy betrug und es eine signifikante Korrelation zwischen der mittleren Herzdosis und schweren koronaren Ereignissen gab [47]. Weitere retrospektive Studien haben einen direkten Zusammenhang zwischen der Strahlendosis an den Koronararterien und der Lokalisation der Koronarstenosen gezeigt [48]. In beiden Studien fehlt jedoch eine direkte Korrelation mit den individuellen Bestrahlungsplänen. Es wurden Bestrahlungspläne auf einem „Referenz“-Datensatz gerechnet und für alle anderen Patientinnen übernommen. Die kritischen Dosis-/Volumenbeziehungen für das Herz sind derzeit nicht genau definiert [49]. Aktuelle Studien beschreiben eine mittlere Herzdosis von <20Gy bis sogar <5Gy als Risikofaktor für Herzerkrankungen [50, 51]. Während bei niedrigeren Herzdosen die Spätfolgen deutlich weniger prägnant sind und sich erst nach bis zu 20 Jahren nach Strahlentherapie manifestieren können, treten bei einer mittleren Herzdosis von >30Gy strahleninduzierte Herzkrankheiten bereits innerhalb von ein bis zwei Jahren nach Strahlentherapie auf [47]. Zudem liegt für das Herz, ebenso wie für die Lunge, eine extreme Dosisverteilung innerhalb des Organs bei der Bestrahlung vor, die sich von wenigen mGy bis mehreren 10Gy erstrecken

kann. Insbesondere ein Ast der Koronargefäße der sogenannte Ramus interventricularis anterior (RIVA, engl.: left anterior descending, LAD) erhält bei linksseitiger Bestrahlung häufig signifikant mehr Dosis und könnte für die Patientinnen mit einem möglicherweise deutlich höheren Risiko für Gefäßveränderungen einhergehen [50, 52].

Die dynamische Natur der Strahleneffekte auf das Herz ist bislang wenig erforscht. Bisherige Analysen mittels nuklearmedizinischer Untersuchungen des Herzens haben gezeigt, dass eine verminderte Durchblutung des Herzmuskels in Zusammenhang mit dem bestrahlten Volumen des linken Ventrikels steht und bereits 1 bis 2 Jahre nach Ende der Strahlentherapie auftreten kann. Bei vielen Patienten traten diese Perfusionsdefekte nur vorübergehend auf. Halten diese Minderdurchblutungen jedoch längerfristig an, können sich daraus auch funktionelle Beeinträchtigungen entwickeln [53]. Eine kleine prospektive Studie konnte eine eindeutige Korrelation von Bestrahlung und Herznähe feststellen. Während Patientinnen mit rechtsseitigem Tumor lediglich in 16,7% myokardiale Perfusionsdefekte in der Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) aufwiesen, zeigten 17 von 24 Patienten (70,8%) mit linksseitigem Tumor Minderdurchblutungen des Herzmuskels [54]. Fast alle myokardialen Defekte von Patientinnen mit linksseitigen Tumoren befanden sich an der Herzspitze, da sich dieser Teil des Herzens bei einer konventionellen 3D-konformen Bestrahlung häufig im Hochdosis-Bereich befindet. Verschiedene andere Studien konnten ebenfalls Perfusionsdefekte des Herzmuskels in der SPECT nachweisen. Nach 3-6 Jahren zeigten 30 von 44 Patienten (68%) myokardiale Perfusionsdefekte nach Bestrahlung eines linksseitigen Brustkrebses [55]. Kurzfristig, also bereits 12 Monate nach Strahlentherapie, konnten in einer anderen prospektiven Studie bereits bei 16 von 55 Brustkrebs-Patientinnen (29%) kardiale Perfusionsdefekte detektiert werden. Das Auftreten der Perfusionsdefekte stand dabei in Zusammenhang mit dem bestrahlten Volumen des linken Ventrikels, wobei neue Defekte bei ungefähr 10%-20% bzw. 50%-60% der Patienten auftraten, je nachdem ob weniger bzw. mehr als 5% des linken Ventrikels innerhalb des Bestrahlungsfeldes waren [53].

Aktuell liegen keine Daten vor, die eine exakte Korrelation von kardialen Toxizitäten mit Bestrahlungsdosen untersucht und dabei moderne Strahlentherapietechniken und Konzepte eingesetzt haben. Die meisten Studienergebnisse stammen aus

randomisierten Studien, welche überholte Bestrahlungstechniken verwendet haben und heutzutage als überholt gelten. Darby et al. [56] konnten in einer SEER Analyse nachweisen, dass das Relative Risiko an einer Herzkrankheit zu sterben für Patientinnen, welche zwischen 1973-1982 bei einem linksseitigen Brusttumor im Vergleich zu einem rechtsseitigen Tumor bestrahlt wurden, nach 15 Jahren bei 1,53 lag. Die „Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group“ (EBCTCG) beschreibt mit Hilfe von geschätzten retrospektiven Herzdosen eine Steigerung des relativen Risikos für Herztod um 3,1% pro Gy mittlere Herzdosis [47], allerdings bei einem Patientenkollektiv, das ab 1985 behandelt wurde. Daten zu aktuellen Bestrahlungsmethoden sind derzeit nur begrenzt verfügbar und zeigen bei 10 Jahren Follow-Up keine signifikant erhöhten Nebenwirkungsrisiken [56].

Entwicklungen im Bereich der medikamentösen Tumorthherapie haben in den letzten Jahrzehnten ebenfalls zu einer fortschreitenden Verbesserung der Überlebensraten von Mammakarzinom-Patientinnen geführt. Derzeit werden im Rahmen der Systemtherapie häufig herzbelastende Substanzen (z.B. Anthrazykline, Trastuzumab oder Tyrosin-Kinase-Inhibitoren) verabreicht, welche die Herzfunktion zusätzlich negativ beeinträchtigen könnten [57, 58]. Für die Patientinnen kann es dadurch zu einem synergistischen Effekt mit unklarer Risikokonstellation kommen [58]. In Zusammenschau, ist die Etablierung neuer Bestrahlungstechniken zur optimalen Herzschonung eine wichtige Entwicklung in der Strahlentherapie. Primäres Ziel ist es die kardiale Dosisbelastung durch den Einsatz moderner Bestrahlungstechniken so niedrig wie möglich zu halten.

Der Einfluss tiefer Inspiration auf die Dosisbelastung des Herzens

Die Bestrahlung bei linksseitigem Mammakarzinom wurde bisher traditionell in Ruheatmung durchgeführt. Durch eine tiefe Inspiration (Deep Inspiration Breath-Hold, DIBH) entfernt sich das Herz in der Regel jedoch von der Thoraxwand und wird somit aus dem Hoch-Dosis-Bereich bewegt (Abbildung 7). Neben zahlreichen anderen klinischen Studien [59, 60], konnte auch eine eigene Studie einen deutlichen Vorteil mit einer hochsignifikanten Reduktion der Herzdosis durch die Anwendung der DIBH zeigen. Bei 168 untersuchten Patientinnen konnte durch den Einsatz der DIBH das Herz in ca 25% komplett aus dem Bestrahlungsfeld gebracht werden. Außerdem konnte die mittlere Herzdosis um 40% gesenkt werden (2,47 auf 1,49 Gy), die Maximaldosis des

Herzens um 37% (39,58 auf 24,90 Gy), und die Maximaldosis der links anterioren Koronararterie (LAD) um 59% (14,87 auf 6,02 Gy) reduziert werden (Daten noch nicht publiziert).

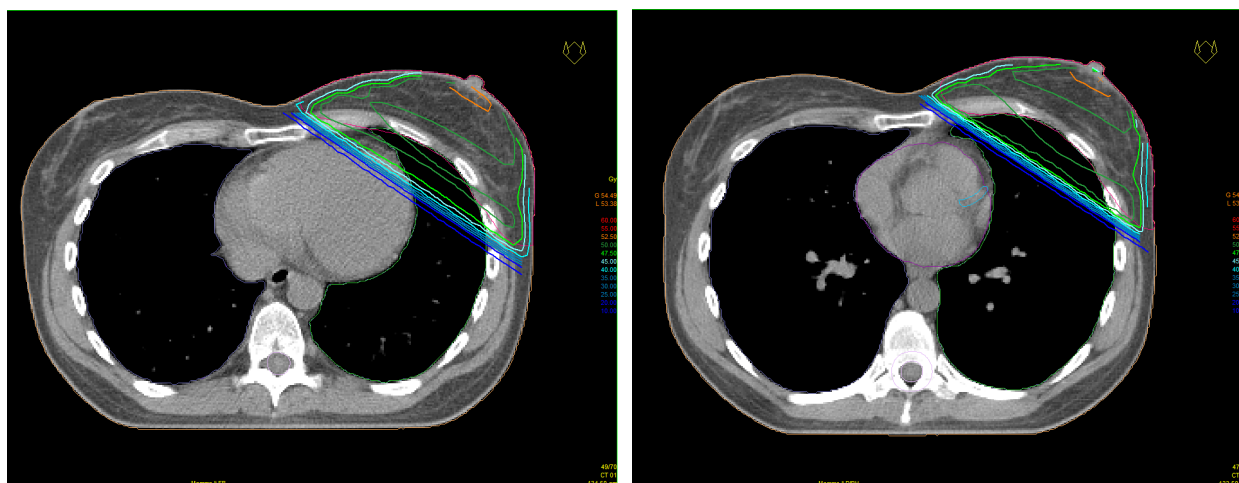


Abbildung 7: Lagebeziehung zwischen Zielvolumen und Herz in Ruheatmung (links) und tiefer Inspiration (rechts)

Strahlentherapie in DIBH mittels Oberflächenscanner

Zur Bestrahlung in DIBH wird im Rahmen des Planungsprozesses ein Planungs-CT mit Triggerung der Atemlage in tiefer Inspiration akquiriert. Derzeit liegen für die Durchführung und Überwachung des Atemmanövers unterschiedliche technische Lösungen vor. Eine Möglichkeit ist unter Zuhilfenahme eines Oberflächenscanners. Das Catalyst™ HD System der Firma C-rad ist ein CE-zertifiziertes Medizinprodukt zur Abtastung der Oberfläche von Patienten mittels Lichtmuster, um es mit einem Referenzbild, entweder aus dem Datensatz der Planungscomputertomographie oder einem direkt mit dem Oberflächenscanner aufgenommenen Referenzbild, zu vergleichen (Abbildung 8). Dadurch ermöglicht es eine korrekte Patientenlagerung und Verifikation, welche vollkommen ohne ionisierende Strahlung erfolgen kann [61, 62].

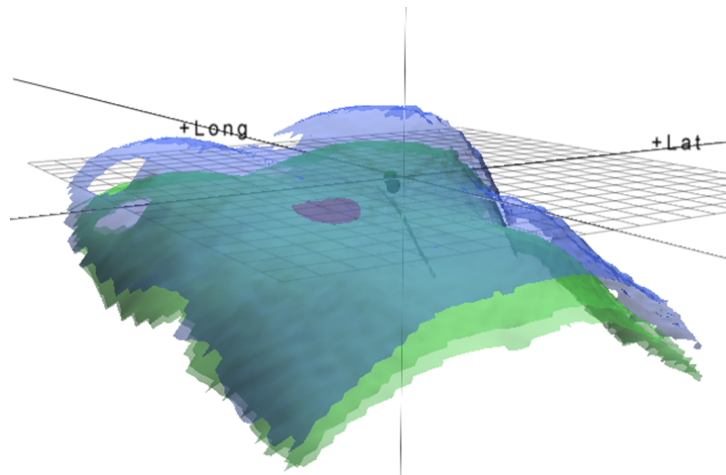


Abbildung 8: Abtastung und Monitoring der Patientenoberfläche mittels Oberflächenscanner (Catalyst™ HD System) Ruheatmung = grün, Tiefe Inspiration = blau

Am Bestrahlungsgerät stehen 3 Catalyst Scanner zur Verfügung, die im Winkel von 120° zueinander angebracht sind (Abbildung 9). Die Anordnung der drei Scanner gewährleistet selbst bei Rotationen der Gantry oder des Tisches eine komplette Abtastung der Körperoberfläche. Jeder Scanner ist mit einer CCD-Kamera zur Aufnahme der Oberfläche und einem LED Projektor zur Projektion des Aufnahmelichtmusters ausgestattet. Über die Hauptkamera erfolgt außerdem eine Rückprojektion der notwendigen Korrekturen auf die Patientenoberfläche. Der Scanbereich beträgt 80x140x140 cm bei einer Messgenauigkeit von 1 mm.



Abbildung 9: Anordnung der 3 Catalyst™ Scanner im Bestrahlungsraum

Das Catalyst-System bietet die Möglichkeit, anatomische Bereiche von Patienten darzustellen, welche sich noch nicht in der richtigen Lagerungsposition befinden. Dabei werden Abweichungen in 6 Ebenen (Translation und Rotation) angegeben und notwendige Korrekturen angezeigt. Zusätzlich werden noch zu korrigierende Regionen auf der Patientenoberfläche farblich hervorgehoben, damit die Lagerung entsprechend angepasst werden kann. Des Weiteren überwacht das Catalyst-System sämtliche Patientenbewegungen, sowie auch die Tiefe der Inspiration während der Bestrahlungssitzung. Dieser Aspekt wurde in einem Teilprojekt dieser Habilitationsschrift genauer untersucht. Es wurde in über 2000 Bestrahlungsfractionen evaluiert, wieviel Bewegung während der Brustbestrahlung intrafraktionell in Ruheatmung stattfindet.

Bei der Bestrahlung in DIBH bei linksseitigem Brustkrebs ist der Linearbeschleuniger mit dem Catalyst-System verbunden und gibt den Therapiestrahl bei Erreichen des festgelegten Referenzbereiches der DIBH (sog. „gating window“) automatisch frei („respiratory gating“). Rutscht die Atemposition aus dem vorgegebenen Bereich, wird die Bestrahlung automatisch unterbrochen (Abbildung 10).

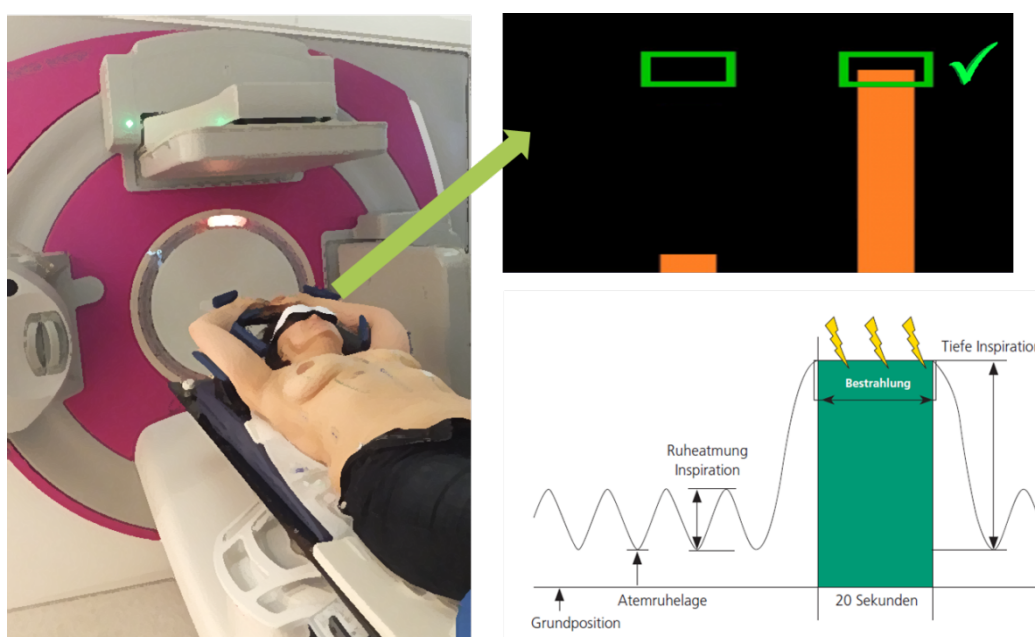


Abbildung 10: Ablauf der Bestrahlung am Bestrahlungsgerät: Auf ein Atemkommando hin atmet die Patientin tief ein, bis die Inspirationstiefe den Referenzbereich erreicht (Steuerung durch die Patientin über die Videobrille) und der Therapiestrahle wird freigegeben. Bei Verlassen des Referenzbereiches wird die Bestrahlung automatisch unterbrochen.

Mit Hilfe einer visuellen Unterstützung über eine Videobrille kann die Patientin die Tiefe der Inspiration nachvollziehen und gegebenenfalls anpassen. Die Kommandos zum Ein-/Ausatmen erhält die Patientin über Lautsprecher (siehe Abbildung 10). Zur Ermittlung der geeigneten Patientinnen können Bestrahlungspläne in Ruheatmung, sowie in DIBH berechnet werden und im Anschluss hinsichtlich der Strahlenbelastung der Risikoorgane sowie der Zielvolumenabdeckung miteinander verglichen werden. Nicht alle Patientinnen profitieren von einer Bestrahlung in DIBH. Derzeit konnte noch keine Stratifizierung nach anatomischen Eigenschaften der Patientinnen gefunden werden, welche die Bestrahlungsplanung beeinflussen und somit besonders relevant für die Organdosisverteilungen sind.

3.2. Zielsetzung

Zielsetzung dieses Teilaspektes der kumulativen Habilitationsschrift war es, den Einsatz technologischer Entwicklungen und innovativer Behandlungsverfahren bei der Strahlentherapie des Mammakarzinoms zu bewerten - mit dem Ziel, die Auswahl des optimalen und schonendsten Therapieverfahrens für die einzelne Patientin zu ermöglichen. Es wurde untersucht, inwieweit unterschiedliche Bestrahlungstechniken (DIBH, IMRT) bei linksseitigem Brustkrebs das Risiko für strahleninduzierte Sekundärmalignome der Lunge und koronare Herzerkrankungen beeinflussen. In einem weiteren Teilaspekt wurden individuelle kardiale Risikofaktoren untersucht um den Einfluss der tiefen Inspiration (DIBH) auf eine strahleninduzierte ischämische Herzkrankheit abzuschätzen. Des Weiteren wurde die Bewegungs- und Dosisvariabilität der verschiedenen Lymphknotenstationen während der postoperativen Strahlentherapie inklusive regionaler Lymphabflussbestrahlung in DIBH untersucht. Der Einsatz des Oberflächenscanners in der klinischen Routine ermöglichte außerdem, die intrafraktionelle Bewegung der Brust/Thoraxwand während der Bestrahlung von über 2000 Bestrahlungsfraktionen erstmalig in Echtzeit zu messen und die Abweichungen zu quantifizieren. Bezüglich innovativer Behandlungsverfahren, wurde ein neues Behandlungskonzept mit einer Umkehr der Therapiesequenz im Rahmen einer neoadjuvanten Strahlentherapie untersucht.

3.3. Eigene wissenschaftliche Arbeiten

3.3.1. Auswirkungen moderner Strahlentherapietechniken auf das Risiko von Sekundärmalignomen der Lunge und ischämischen Herzerkrankungen

Corradini S, Ballhausen H, Weingandt H, Freisleder P, Schönecker S, Niyazi M, Simonetto C, Eidemüller M, Ganswindt U, Belka C. Left-sided breast cancer and risks of secondary lung cancer and ischemic heart disease: Effects of modern radiotherapy techniques. *Strahlenther Onkol.* 2017 Sep 15, 194(3):196-205. doi: 10.1007/s00066-017-1213-y. [IF 2.459]

Moderne Strahlentherapietechniken, wie die Bestrahlung in tiefer Inspiration (DIBH) oder die volumenmodulierte Rotationstherapie (VMAT), können die hohe Dosisbelastung des Herzens bei der Bestrahlung von linksseitigem Brustkrebs deutlich verringern. Ziel dieser Planungsstudie war es zu untersuchen, inwieweit unterschiedliche Bestrahlungstechniken bei linksseitigem Brustkrebs das relative und absolute Risiko für strahleninduzierte Sekundärmalignome der Lunge und schwere koronare Herzerkrankungen beeinflussen.

Es wurden jeweils vier Bestrahlungspläne für Computertomographiedatensätze von 10 Patientinnen mit linksseitigem Mammakarzinom generiert: eine tangentielle 3-dimensionale konformale Strahlentherapie (3D-CRT) und eine volumenmodulierte Strahlentherapie (VMAT), jeweils in Ruheatmung (FB) und DIBH. Die Parameter der Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) wurden zur Berechnung der „organ equivalent dose“ (OED) herangezogen, dabei wurde ein lineares, linear-exponentielles sowie ein Plateaumodell für die Lunge angewendet. Hiermit wurden das relative Risiko („excess relative risk“ [ERR]) und das absolute 10-Jahres-Risiko („excess absolute risk“ [EAR]) von strahleninduzierten Sekundärmalignomen der Lunge und koronaren Herzerkrankungen für unterschiedliche repräsentative Baseline-Risiken berechnet.

Durch die Bestrahlung in tiefer Inspiration zeigte sich ein deutlicher Vorteil bezüglich

des absoluten 10-Jahres-Risikos schwerer koronarer Ereignisse für die 3D-CRT im Vergleich zur Ruheatmung ($p=0,04$). Für die VMAT war die Risikoreduktion durch DIBH insgesamt geringer und statistisch nicht signifikant ($p=0,44$). Das strahleninduzierte 10-Jahres-Risiko für Sekundärmalignome der Lunge wurde vorwiegend durch die Wahl der Strahlentherapietechnik und nicht durch die Anwendung eines Atemanhalteverfahrens beeinflusst. Für VMAT zeigte sich ein erhöhtes 10-Jahres-Risiko für Sekundärmalignome der Lunge im Vergleich zur 3D-CRT (DIBH $p=0,007$, FB $p=0,005$). Dennoch war die EAR-Berechnung am stärksten durch nichtstrahlentherapieassoziierte Risikofaktoren (z.B. Nikotinabusus) beeinflusst (Abbildung 11).

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass 3D-CRT-Pläne in tiefer Inspiration (DIBH) das geringste Risiko für strahleninduzierte Sekundärmalignome und schwere koronare Ereignisse aufweisen.



Abbildung 11: Excess relatives Risiko (in %) von strahleninduzierten Sekundärmalignomen der Lunge und koronaren Herzerkrankungen für die verschiedenen Behandlungsmodalitäten (3D-CRT vs. VMAT).

3.3.2. Strahleninduzierte ischämische Herzkrankheit nach Bestrahlung in DIBH: Einfluss individueller kardialer Risikofaktoren

Simonetto C, Eidemüller M, Gaasch A, Pazos M, Schönecker S, Reitz D, Kääb S, Braun M, Harbeck N, Niyazi M, Belka C, **Corradini S**. Does Deep Inspiration Breath-Hold prolong life? Individual Risk Estimates of Ischaemic Heart Disease after Breast Cancer Radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2018 Aug 7; doi: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.07.024> [IF 4.942]

Da die DIBH Technik im klinischen Alltag häufig nicht allen linksseitigen Brustkrebs Patientinnen angeboten werden kann, war das Ziel dieser Modellierungsstudie herauszufinden, welche Patienten besonders von einer atemgetriggerten Technik profitieren. Es wurde das individuelle strahleninduzierte Risiko für ischämische Herzkrankheit (IHD)-Mortalität nach Bestrahlung der Brust in freier Atmung (FB) und tiefer Inspiration (DIBH) abgeschätzt.

Hierfür wurden Daten von 89 Patientinnen mit linksseitigem Brustkrebs im Frühstadium analysiert, welche im Rahmen der prospektiven SAVE-HEART-Studie behandelt wurden (LMU Ethikkommission Nr. 355-16, registriert im Deutschen Register Klinischer Studien DRKS-ID: DRKS00011213). Die SAVE-HEART-Studie befasst sich mit der Fragestellung der Dosisreduktion der Herzdosis durch die DIBH-Methode. Neben der rein dosimetrischen Vergleiche der Dosisverteilung in Risikoorganen (Herz, LAD, Lunge, Gegenbrust) ist die Erfassung von individuellen kardialen Risikofaktoren ein sekundärer Endpunkt. Hierfür wurde von jeder Patientin ein individuelles Risikoprofil erstellt, um den persönlichen Benefit der DIBH-Bestrahlung erfassen zu können.

Für jede Patientin wurden 3D-konformale Bestrahlungspläne in FB und DIBH erstellt und die entsprechenden strahleninduzierten Risiken der IHD-Mortalität auf Grundlage der erwarteten Überlebensrate, der individuellen IHD-Risikofaktoren und des relativen strahleninduzierten Risikos berechnet. Zur Abschätzung der individuellen IHD-Risikofaktoren wurde als Grundlage der Europäische SCORE Punktescore zur

Errechnung des Risikos für einen tödlichen Herzinfarkt innerhalb der nächsten 10 Jahre verwendet. Bei der Berechnung fließen Faktoren wie das Patientenalter, der Gesamt-Cholesterin-Wert, der systolische Blutdruck und das Rauchverhalten mit ein.

Mit dem Einsatz der DIBH wurde die mittlere Herzdosis um 35% (23% - 46%) im Vergleich zu FB reduziert. Die durchschnittlichen verlorenen Lebensjahre (years of life lost, YLL) aufgrund der strahleninduzierten IHD-Mortalität betragen 0,11 Jahre in FB und 0,07 Jahre in DIBH. Hierbei waren die YLL bei Patientinnen mit günstiger Tumorprognose relativ altersunabhängig. Die DIBH führte vor allem bei Patientinnen mit hohem Baseline-Risiko (0,08 Jahre für obere vs. 0,02 Jahre für untere Quartile), mit günstiger Tumorprognose (0,05 Jahre für Patienten ohne vs. 0,02 Jahre für Patienten mit Lymphknotenbeteiligung), sowie bei Patientinnen mit einer hohen mittleren Herzdosis in FB (0,09 Jahre für >3 Gy vs. 0,02 Jahre für <1,5 Gy) zu einer größeren Reduktion der YLL.

Idealerweise sollte die DIBH-Technik allen Patientinnen mit linksseitigem Brustkrebs angeboten werden. Der höchste Nutzen wird jedoch für Patienten mit einer günstigen Tumorprognose, einer hohen mittleren Herzdosis oder einem hohen Baseline IHD-Risiko erwartet, unabhängig von ihrem Alter.

3.3.3. Bewegungs- und Dosisvariabilität der Lymphknotenlevel während der Bestrahlung in tiefer Inspiration (DIBH)

Pazos M*, Fiorentino A*, Gaasch A, Schönecker S, Reitz D, Heinz C, Niyazi M, Duma MN, Alongi F, Belka F, Corradini S. Dose variability in different lymph node levels during loco-regional breast cancer irradiation: The impact of Deep Inspiration Breath Hold (DIBH). *Strahlenther Onkol.* 2018 Aug 24. doi: 10.1007/s00066-018-1350-y [IF 2.459]

Ziel der vorliegenden Analyse war es, die Bewegungs- und Dosisvariabilität der verschiedenen Lymphknotenstationen nodal-positiver Brustkrebspatientinnen während

der adjuvanten Bestrahlung inklusive regionaler Lymphabflussbestrahlung (RNI) in tiefer Inspiration (DIBH) zu bewerten.

Von Oktober 2016 bis Februar 2018 wurden 35 nodal-positive Brustkrebspatientinnen mit postoperativer RT der Brust oder Brustwand einschließlich RNI der supra-/infraklavikulären Lymphknotenregionen (entsprechend Level IV, III, Rotter LN (interpectoral) und Anteile von Level II) untersucht. Zur Beurteilung der Bewegung der Lymphknotenstationen wurde für jedes Lymphknotenlevel der geometrische Volumenmittelpunkt (center of volume, COV) in freier Atmung (FB) und DIBH ermittelt. Die räumlichen Bewegungen und Dosisunterschiede zwischen FB und DIBH wurden analysiert.

Eine signifikante Bewegung des COV in anteriorer (y) und kranialer (z) Richtung wurde für die Lymphknotenlevel I-II, sowie für die Rotter Lymphknoten in DIBH beobachtet ($p < .001$, Abbildung 12). Es wurden nur geringe Veränderungen im Bereich der lateralen Dimension (x-Achse) beobachtet, welche für die Level III, IV und die Mammaria interna Lymphknoten nicht signifikant waren.

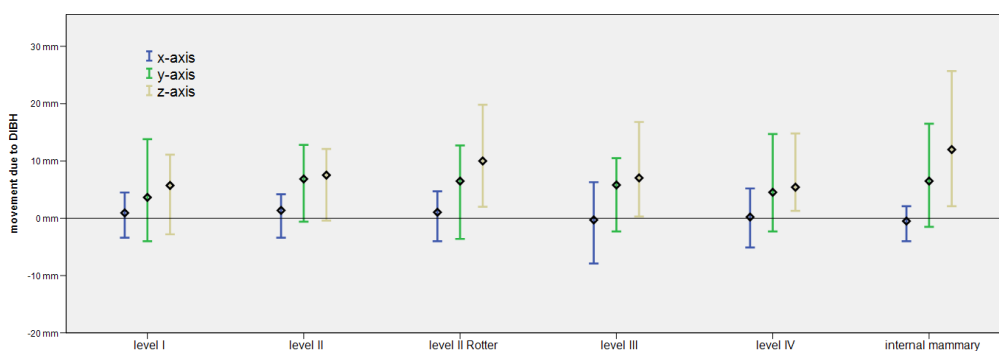


Abbildung 12: Bewegung des Volumenmittelpunktes der einzelnen Lymphknotenlevel in lateraler (x), anterior/posteriorer (y) und cranio/caudaler (z) Richtung

Es zeigten sich außerdem signifikante Dosisunterschiede für das Lymphknotenlevel I (DIBH vs FB: 38.2Gy/41.3Gy, $p < 0.001$) und Level II (DIBH vs FB: 45.9Gy/47.2Gy, $p < 0.001$), während es keinen signifikanten Unterschied für das Level III ($p = 0.298$), Level IV ($p = 0.476$) und die Mammaria interna LK ($p = 0.471$) gab (Abbildung 13).

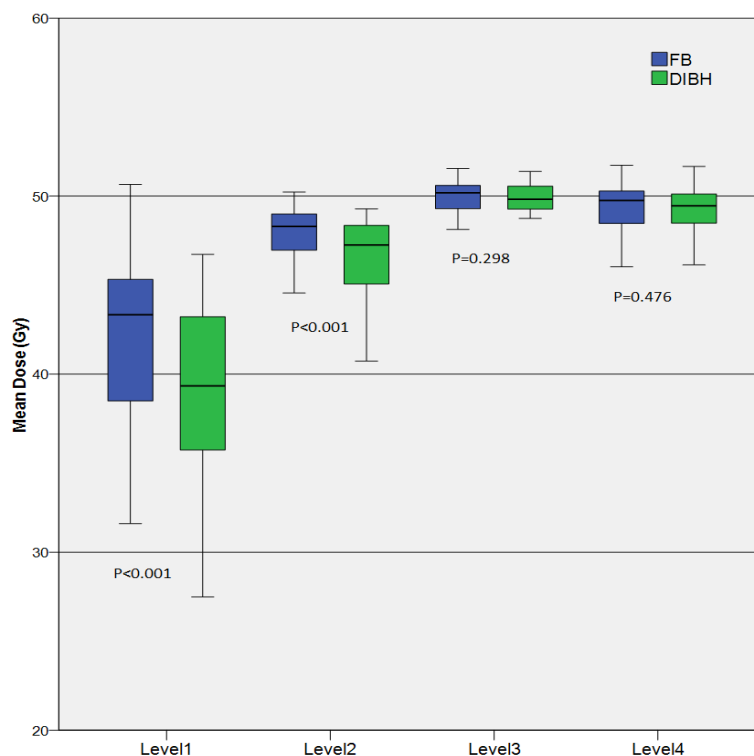


Abbildung 13: Dosisänderung der einzelnen Lymphknotenlevel in freier Atmung (FB) und Tiefer Inspiration (DIBH)

Zusammenfassend wurde eine signifikante Bewegung der axillären Lymphknotenstationen während DIBH im Vergleich zu FB beobachtet - vorwiegend in anteriorer und kranialer Richtung. Die Bewegung führte zu einer signifikanten Dosisreduktion innerhalb der Lymphknotenlevel I und II.

3.3.4. Intrafraktionelle Bewegung bei der Strahlentherapie des Mammakarzinoms: Analyse von 2028 Fraktionen

Reitz D, Carl G, Schönecker S, Pazos M, Freislederer P, Niyazi M, Ganswindt U, Alongi F, Reiner M, Belka C, **Corradini S**. Real-time intra-fraction motion management in breast cancer radiotherapy: analysis of 2028 treatment sessions. *Radiat Oncol.* 2018 Jul;13:128. <https://doi.org/10.1186/s13014-018-1072-4> [IF 2.862]

Das Monitoring der intrafraktionellen Bewegung hat in der Ära der hochpräzisen und hochkonformalen Strahlentherapie einen neuen Stellenwert erreicht. Bisher gab es nur sehr wenige Daten über die in Echtzeit gemessene intrafraktionelle Bewegung, einschließlich der von Brustkrebspatientinnen. Die kontinuierliche Oberflächenabastung mit sichtbarem Licht mittels Oberflächenscanner bietet erstmals die Möglichkeit, Patientenbewegungen im dreidimensionalen Raum ohne zusätzliche Strahlenbelastung kontinuierlich aufzuzeichnen. Ziel dieser Studie war es, die intrafraktionelle Bewegung während der Bestrahlung der Brust zu quantifizieren.

Einhundertvier aufeinanderfolgende Patientinnen, welche nach einer brusterhaltenden Operation oder Mastektomie eine postoperative Strahlentherapie erhielten, wurden prospektiv evaluiert. Während jeder Behandlungssitzung wurde die Oberfläche der Patientinnen mit dem optischen Oberflächenscanner Catalyst HD™ (C-RAD AB, Schweden) kontinuierlich abgetastet und mit einem zu Beginn jeder Sitzung aufgenommenen Referenz-Bild verglichen. Dreidimensionale Abweichungen und relative Positionsdifferenzen während der gesamten Bestrahlungssitzung wurden extrahiert und statistisch ausgewertet (Abbildung 14).

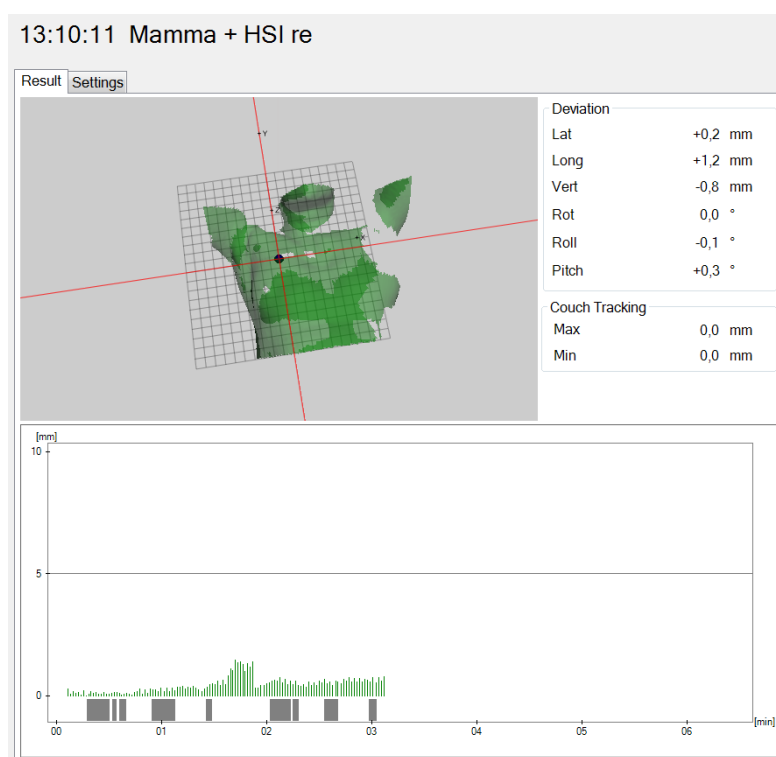


Abbildung 14: Beispiel der Erfassung der intrafraktionellen Bewegung während der Bestrahlungssitzung. Grün= Abweichung des Vektors, Grau= Bestrahlungszeit („Beam-on“)

Insgesamt wurden 2028 Fraktionen ausgewertet. Die *maximale* Abweichung des Vektors während der gesamten Bestrahlungssitzung ergab einen mittleren Wert von $1,93 \text{ mm} \pm 1,14 \text{ mm}$ (Standardabweichung[SD]) (95%-KI: [0,48 - 4,65] mm) und von $1,63 \text{ mm}$ während der alleinigen „Beam-on“-Zeit. Entlang der Lateral- und Längsachse waren die Abweichungen vergleichbar ($0,18 \text{ mm} \pm 1,06 \text{ mm}$ vs. $0,17 \text{ mm} \pm 1,32 \text{ mm}$), während entlang der vertikalen Achse die mittlere Abweichung $0,68 \text{ mm} \pm 1,53 \text{ mm}$ betrug (Abbildung 15). Die mittlere Dauer der Bestrahlungssitzung war 154 ± 53 (SD) Sekunden und die mittlere „Beam-on“-Zeit 55 ± 16 Sekunden. Der Friedman-Test zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen der Verteilung der Deviationen in den drei Raumachsen (lateral, longitudinal und vertikal, $p < 0,01$), und in der Post-Hoc-Analyse ergab sich keine Korrelationen zwischen zwei der drei Ebenen.

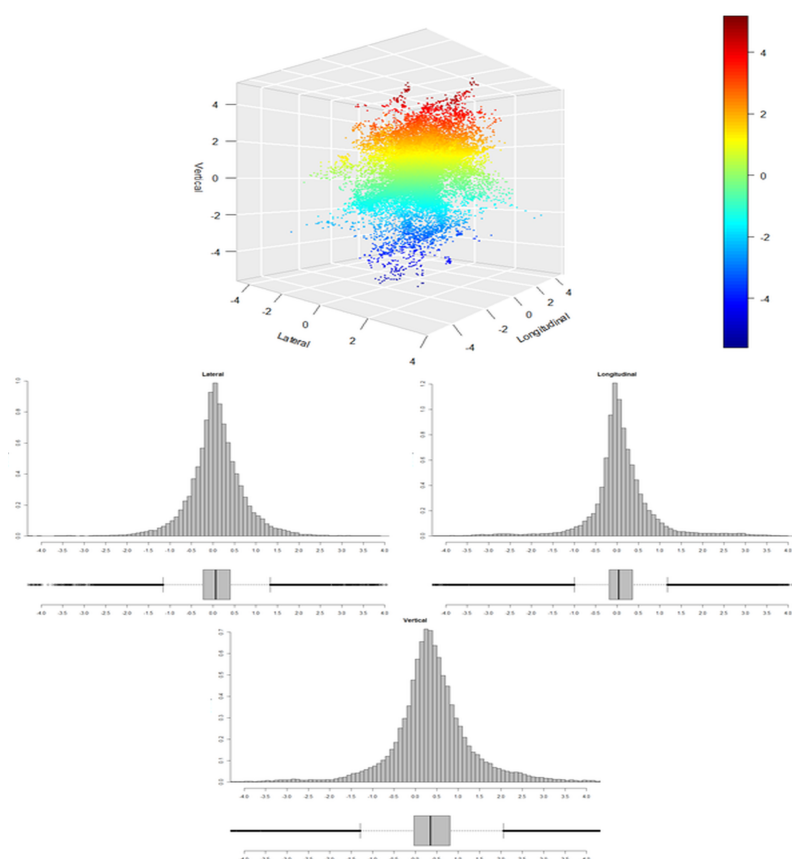


Abbildung 15: 3D – Streudiagramm der Abweichung um das Isozentrum während der „beam-on“-Zeit (vertikale Abweichung ist in Farbe); zusätzliche Histogramme und Boxplots für laterale, longitudinale und vertikale Achsen (N=104 Patientinnen, 69654 Punkte).

Das optische Oberflächenscanner System ist ein präzises und einfaches Werkzeug für das intrafraktionelle Bewegungsmanagement in der Strahlentherapie bei Brustkrebs. Insgesamt waren alle intrafraktionellen Bewegungen innerhalb von fünf Millimetern in alle Richtungen. Zusammengefasst scheint die intrafraktionelle Bewegung in unserer Analyse von 2028 Fraktionen von geringerer klinischer Relevanz zu sein, da die Abweichungen innerhalb der angewendeten Sicherheitssäume von CTV zu PTV von 5mm liegen.

3.3.5. Neoadjuvante Strahlentherapie vor Mastektomie und sofortiger Brustrekonstruktion

Pazos M*, Corradini S*, Dian D, von Bodungen V, Ditsch N, Wuerstlein R, Schönecker S, Harbeck N, Scheithauer H, Belka C. Neoadjuvant radiotherapy followed by mastectomy and immediate breast reconstruction: An alternative treatment option for locally advanced breast cancer. *Strahlenther Onkol.* 2017 Apr;193(4):324-331 doi: 10.1007/s00066-017-1100-6. [IF 2.459]

* Beide Autoren haben gleichermaßen zu dieser Arbeit beigetragen.

Die optimale Therapiesequenz von Mastektomie mit sofortiger Brustrekonstruktion und Radiotherapie bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom ist bisher nicht abschließend geklärt. Da die postoperative Bestrahlung mit einem erhöhten Risiko für postoperative Wundheilungsproblematik einhergeht, bietet die neoadjuvante Bestrahlung vor Mastektomie mit sofortigem Wiederaufbau eine mögliche Therapiealternative [33].

Insgesamt wurden 22 Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom, welche zwischen 04/2012 und 03/2015 eine neoadjuvante Radiotherapie vor Mastektomie und Brustrekonstruktion erhielten, retrospektiv ausgewertet. Die Bestrahlung umfasste die Brust, sowie bei entsprechender Indikation den angrenzenden Lymphabfluss. Die Brustrekonstruktion erfolgte mittels Implantaten, mit Eigengewebe oder mittels eines kombinierten Verfahrens.

Während bei 10 Patientinnen eine primäre Mastektomie durchgeführt wurde, hatten 12 Patientinnen bereits im Vorfeld der Radiotherapie eine brusterhaltende Operation mit positiven Schnitträndern erhalten und wurden aufgrund fehlender Möglichkeit einer

Nachresektion mastektomiert. Insgesamt erhielten 18 Patientinnen vor der Bestrahlung eine neoadjuvante Chemotherapie. 55% der Patientinnen erreichten eine pathologische Komplettremission. Die 2-Jahres-Gesamtüberlebensrate lag bei 89,3%, das krankheitsfreie Überleben bei 79,8% und das lokalrezidivfreie Überleben bei 95,2%.



Abbildung 16: Beispiele für kosmetische Ergebnisse zur Beurteilung von Volumen, Kontur, Symmetrie, Narben und der Brustfalte der rekonstruierten Brust. Jeder Parameter wurde mit 0 bis 2 Punkten bewertet. Die Ergebnisse wurden wie folgt vereinfacht: 10-8 Punkte=exzellent; 7-6 Punkte=gut; 5-4 Punkte=gerecht; weniger als 4 Punkte=schlecht

Das kosmetische Ergebnis war in 66% der Patientinnen der primär Mastektomierten ausgezeichnet bis sehr gut, während in der Gruppe der sekundär mastektomierten Patientinnen nur in 37% ein hervorragendes kosmetisches Ergebnis erzielten (Beispiel in Abbildung 16). Bei 4 Patientinnen welche eine Implantat-basierte Brustrekonstruktion erhalten haben, traten Wundheilungsstörungen auf, welche im weiteren Verlauf zum Verlust des Aufbaus führte. Die besten Ergebnisse erzielte der Wiederaufbau mit Eigengewebe.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass eine sequentielle neoadjuvante Chemo-/Radiotherapie bei selektionierten Patientinnen mit LABC ein gutes onkologisches und kosmetisches Ergebnis erzielt. Ausschlaggebend sind eine sorgfältige Patientenselektion und eine umfassende Patientenbetreuung um die Patientencompliance für die Durchführung dieser Therapiestrategie zu gewährleisten.

4. LITERATURVERZEICHNIS

1. http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html:
2. Horton JK, Jagsi R, Woodward WA et al. (2018) Breast Cancer Biology: Clinical Implications for Breast Radiation Therapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 100:23-37
3. Fisher B, Anderson S, Bryant J et al. (2002) Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *New England Journal of Medicine* 347:1233-1241
4. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L et al. (2002) Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *New England Journal of Medicine* 347:1227-1232
5. Stang A, Käab-Sanyal V, Hense H-W et al. (2013) Effect of mammography screening on surgical treatment for breast cancer: a nationwide analysis of hospitalization rates in Germany 2005–2009. *Eur J Epidemiol* 28:689-696
6. Darby S, McGale P, Correa C et al. (2011) Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 378:1707-1716
7. Wockel A, Kurzeder C, Geyer V et al. (2010) Effects of guideline adherence in primary breast cancer-A 5-year multi-center cohort study of 3976 patients. *Breast* 19:120-127
8. Sedlmayer F, Sautter-Bihl ML, Budach W et al. (2013) DEGRO practical guidelines: radiotherapy of breast cancer I: radiotherapy following breast conserving therapy for invasive breast cancer. *Strahlentherapie und Onkologie* 189:825-833
9. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR et al. (2013) 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. *Journal of clinical oncology* 31:2382-2387

10. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ et al. (2015) Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *The Lancet. Oncology* 16:266-273
11. Albert JM, Pan IW, Shih YC et al. (2012) Effectiveness of radiation for prevention of mastectomy in older breast cancer patients treated with conservative surgery. *Cancer* 118:4642-4651
12. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA et al. (2013) The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *The Lancet. Oncology* 14:1086-1094
13. Yarnold JR, Agrawal RK, Alhasso A et al. (2011) First results of the randomised UK FAST Trial of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer (CRUKE/04/015). *Radiother. Oncol.* 100:93-100
14. Brunt AM, Wheatley D, Yarnold J et al. (2010) Acute skin toxicity associated with a 1-week schedule of whole breast radiotherapy compared with a standard 3-week regimen delivered in the UK FAST-Forward Trial. *Radiother. Oncol.* 120:114-118
15. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN et al. (2010) Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 362:513-520
16. Valle LF, Agarwal S, Bickel KE et al. (2017) Hypofractionated whole breast radiotherapy in breast conservation for early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Breast Cancer Res Treat* 162:409-417
17. Khan AJ, Poppe MM, Goyal S et al. (2017) Hypofractionated Postmastectomy Radiation Therapy Is Safe and Effective: First Results From a Prospective Phase II Trial. *Journal of clinical oncology* 35:2037-2043
18. Dkg_Dggg (ed) (2017) Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Zuckschwerdt Verlag, Munich
19. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P et al. (2015) Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *The Lancet. Oncology* 16:47-56

20. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C et al. (1997) Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *Journal of clinical oncology* 15:963-968
21. Vrieling C, Van Werkhoven E, Maingon P et al. (2017) Prognostic Factors for Local Control in Breast Cancer After Long-term Follow-up in the EORTC Boost vs No Boost Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology* 3:42-48
22. Sedlmayer F, Reitsamer R, Wenz F et al. (2017) Intraoperative radiotherapy (IORT) as boost in breast cancer. *Radiation oncology* 12:23
23. Sedlmayer F, Sautter-Bihl ML, Budach W et al. (2013) Is the simultaneously integrated boost (SIB) technique for early breast cancer ready to be adopted for routine adjuvant radiotherapy? Statement of the German and the Austrian Societies of Radiooncology (DEGRO/OGRO). *Strahlentherapie und Onkologie* 189:193-196
24. Bantema-Joppe EJ, Vredeveld EJ, De Bock GH et al. (2013) Five year outcomes of hypofractionated simultaneous integrated boost irradiation in breast conserving therapy; patterns of recurrence. *Radiotherapy and oncology* 108:269-272
25. Scorsetti M, Alongi F, Fogliata A et al. (2012) Phase I-II study of hypofractionated simultaneous integrated boost using volumetric modulated arc therapy for adjuvant radiation therapy in breast cancer patients: a report of feasibility and early toxicity results in the first 50 treatments. *Radiation oncology* 7:145
26. Ebcctg, Mcgale P, Taylor C et al. (2014) Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 383:2127-2135
27. Boutrus R, Taghian AG (2012) Post mastectomy radiation for large node negative breast cancer: Time for a second look. *Critical Reviews in Oncology / Hematology* 84:e75-e78
28. Hoffman KE, Mittendorf EA, Buchholz TA (2012) Optimising radiation treatment decisions for patients who receive neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *The Lancet. Oncology* 13:e270-276
29. Wright JL, Takita C, Reis IM et al. (2013) Predictors of locoregional outcome in patients receiving neoadjuvant therapy and postmastectomy radiation. *Cancer* 119:16-25

30. Rusthoven CG, Rabinovitch RA, Jones BL et al. (2016) The impact of postmastectomy and regional nodal radiation after neoadjuvant chemotherapy for clinically lymph node-positive breast cancer: a National Cancer Database (NCDB) analysis. *Ann Oncol* 27:818-827
31. Poortmans PMP, Arenas M, Livi L (2017) Over-irradiation. *Breast* 31:295-302
32. Berbers J, Van Baardwijk A, Houben R et al. (2014) 'Reconstruction: before or after postmastectomy radiotherapy?' A systematic review of the literature. *Eur J Cancer* 50:2752-2762
33. Giacalone PL, Rathat G, Daures JP et al. (2010) New concept for immediate breast reconstruction for invasive cancers: feasibility, oncological safety and esthetic outcome of post-neoadjuvant therapy immediate breast reconstruction versus delayed breast reconstruction: a prospective pilot study. *Breast Cancer Res Treat* 122:439-451
34. Zinzindohoue C, Bertrand P, Michel A et al. (2016) A Prospective Study on Skin-Sparing Mastectomy for Immediate Breast Reconstruction with Latissimus Dorsi Flap After Neoadjuvant Chemotherapy and Radiotherapy in Invasive Breast Carcinoma. *Annals of surgical oncology* 23:2350-2356
35. Cabana Md RCSPNR, Et Al. (1999) Why don't physicians follow clinical practice guidelines?: A framework for improvement. *JAMA* 282:1458-1465
36. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL et al. (2006) Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853--a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *Journal of clinical oncology* 24:3381-3387
37. Houghton J, George WD, Cuzick J et al. (2003) Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet* 362:95-102
38. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B et al. (2011) Long-Term Outcomes of Invasive Ipsilateral Breast Tumor Recurrences After Lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 Randomized Clinical Trials for DCIS. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 103:478-488
39. Warnberg F, Garmo H, Emdin S et al. (2014) Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ: 20 years follow-up in the randomized SweDCIS Trial. *Journal of clinical oncology* 32:3613-3618

40. Jardel P, Vignot S, Cutuli B et al. (2018) Should Adjuvant Radiation Therapy Be Systematically Proposed for Male Breast Cancer? A Systematic Review. *Anticancer Res* 38:23-31
41. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C et al. (2015) ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. *Radiotherapy and oncology* 114:3-10
42. Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA et al. (2003) Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. *Radiation research* 160:381-407
43. Schultz-Hector S, Trott KR (2007) Radiation-induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? *International journal of radiation oncology, biology, physics* 67:10-18
44. Duma MN, Molls M, Trott KR (2014) From heart to heart for breast cancer patients - cardiovascular toxicities in breast cancer radiotherapy. *Strahlentherapie und Onkologie* 190:5-7
45. Santoro F, Tarantino N, Pellegrino PL et al. (2014) Cardiovascular sequelae of radiation therapy. *Clin Res Cardiol* 103:955-967
46. Mcgale P, Darby SC, Hall P et al. (2011) Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiotherapy and oncology* 100:167-175
47. Darby SC (2011) Epidemiology of Radiotherapy induced cardiac damage. *Radiother. Oncol.* 98: 11–S 12
48. Nilsson G, Holmberg L, Garmo H et al. (2012) Distribution of coronary artery stenosis after radiation for breast cancer. *Journal of clinical oncology* 30:380-386
49. Cutter DJ, Darby SC, Yusuf SW (2011) Risks of Heart Disease after Radiotherapy. *Tex Heart J* 38:257-258
50. Taylor CW, Nisbet A, Mcgale P et al. (2007) Cardiac exposures in breast cancer radiotherapy: 1950s-1990s. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 69:1484-1495
51. Abe O, Abe R, Enomoto K et al. (2005) 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* 366:2087-2106
52. Correa CR, Litt HI, Hwang WT et al. (2007) Coronary artery findings after left-sided compared with right-sided radiation treatment for early-stage breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 25:3031-3037

53. Marks LB, Yu X, Prosnitz RG et al. (2005) The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 63:214-223
54. Seddon B, Cook A, Gothard L et al. (2002) Detection of defects in myocardial perfusion imaging in patients with early breast cancer treated with radiotherapy. *Radiotherapy and oncology* 64:53-63
55. Prosnitz RG, Hubbs JL, Evans ES et al. (2007) Prospective assessment of radiotherapy-associated cardiac toxicity in breast cancer patients: analysis of data 3 to 6 years after treatment. *Cancer* 110:1840-1850
56. Darby SC, McGale P, Taylor CW et al. (2005) Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300 000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncology* 6:557-565
57. Jensen BV (2006) Cardiotoxic consequences of anthracycline-containing therapy in patients with breast cancer. *Semin Oncol* 33:S15-S21
58. Offersen B, Hojris I, Overgaard M (2011) Radiation-induced heart morbidity after adjuvant radiotherapy of early breast cancer - Is it still an issue? *Radiother. Oncol.* 100:157-159
59. Tanguturi SK, Lyatskaya Y, Chen Y et al. (2015) Prospective assessment of deep inspiration breath-hold using 3-dimensional surface tracking for irradiation of left-sided breast cancer. *Practical radiation oncology* 5:358-365
60. Smyth LM, Knight KA, Aarons YK et al. (2015) The cardiac dose-sparing benefits of deep inspiration breath-hold in left breast irradiation: a systematic review. *Journal of medical radiation sciences* 62:66-73
61. Schonecker S, Walter F, Freisleder P et al. (2016) Treatment planning and evaluation of gated radiotherapy in left-sided breast cancer patients using the Catalyst™/Sentinel™ system for deep inspiration breath-hold (DIBH). *Radiation oncology* 11:143
62. Freisleder P, Reiner M, Hoischen W et al. (2015) Characteristics of gated treatment using an optical surface imaging and gating system on an Elekta linac. *Radiat. Oncol.* 10:68

5. VERZEICHNIS DER ORIGINALARBEITEN

Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor:

1. Pazos M*, Fiorentino A*, Gaasch A, Schönecker S, Reitz D, Heinz C, Niyazi M, Duma MN, Alongi F, Belka F, **Corradini S**. Dose variability in different lymph node levels during loco-regional breast cancer irradiation: The impact of Deep Inspiration Breath Hold (DIBH). *Strahlenther Onkol.* 2018 Aug 24. doi: 10.1007/s00066-018-1350-y [IF 2.862]
2. Simonetto C, Eidemüller M, Gaasch A, Pazos M, Schönecker S, Reitz D, Käab S, Braun M, Harbeck N, Niyazi M, Belka C, **Corradini S**. Does Deep Inspiration Breath-Hold prolong life? Individual Risk Estimates of Ischaemic Heart Disease after Breast Cancer Radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2018 Aug 7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.07.024> [IF 4.942]
3. Reitz D, Carl G, Schönecker S, Pazos M, Freisleder P, Niyazi M, Ganswindt U, Alongi F, Reiner M, Belka C, **Corradini S**. Real-time intra-fraction motion management in breast cancer radiotherapy: analysis of 2028 treatment sessions. *Radiat Oncol.* 2018 Jul. 13:128. <https://doi.org/10.1186/s13014-018-1072-4> [IF 2.862]
4. Rogowski P, Schönecker S, Pazos M, Reitz D, Braun M, Pölcher M, Hanusch C, Wuerstlein R, Harbeck N, Mahner S, Belka C, **Corradini S**. Pattern of care of adjuvant radiotherapy in male breast cancer patients in clinical practice: an observational study. *Strahlenther Onkol.* 2018 Jul 25. doi: 10.1007/s00066-018-1337-8. [IF 2.459]
5. Walter F, Maihöfer C, Schüttrumpf L, Well J, Burges A, Ertl-Wagner B, Mahner S, Belka C, Gallwas J, **Corradini S**. Combined intracavitary and interstitial brachytherapy of cervical cancer using the novel hybrid applicator Venezia: Clinical feasibility and initial results. *Brachytherapy.* 2018 Jun 22. pii: S1538-4721(18)30112-0. doi:10.1016/j.brachy.2018.05.009. [IF 2.227]
6. **Corradini S**, Pazos M, Schönecker S, Reitz D, Niyazi M, Ganswindt U, Schrodi S, Braun M, Pölcher M, Mahner S, Harbeck N, Engel J, Belka C. Role of postoperative radiotherapy in reducing ipsilateral recurrence in DCIS: an observational study of 1048 cases. *Radiat Oncol.* 2018 Feb 9;13(1):25. doi: 10.1186/s13014-018-0964-7. [IF 2.862]
7. Schüttrumpf L, Neumaier K, Maihoefer C, Niyazi M, Ganswindt U, Li M, Lang P, Reiner M, Belka C, **Corradini S**. Dose optimization of total or partial skin electron irradiation by thermoluminescent dosimetry. *Strahlenther Onkol.* 2018 May;194(5):444-453. DOI: 10.1007/s00066-018-1263-9 [IF 2.735]

8. **Corradini S**, Ballhausen H, Weingandt H, Freislederer P, Schönecker S, Niyazi M, Simonetto C, Eidemüller M, Ganswindt U, Belka C. Left-sided breast cancer and risks of secondary lung cancer and ischemic heart disease: Effects of modern radiotherapy techniques. *Strahlenther Onkol.* 2017 Sep 15, 194(3):196-205. doi: 10.1007/s00066-017-1213-y. [IF 2.459]
9. Pazos M*, **Corradini S***, Dian D, von Bodungen V, Ditsch N, Wuerstlein R, Schönecker S, Harbeck N, Scheithauer H, Belka C. Neoadjuvant radiotherapy followed by mastectomy and immediate breast reconstruction: An alternative treatment option for locally advanced breast cancer. *Strahlenther Onkol.* 2017 Apr;193(4):324-331 doi: 10.1007/s00066-017-1100-6. [IF 2.459]
10. **Corradini S**, Bauerfeind I, Belka C, Braun M, Combs SE, Eckel R, Harbeck N, Hölzel D, Kiechle M, Niyazi M, Engel J. Trends in use and outcome of postoperative radiotherapy following mastectomy: A population-based study. *Radiother Oncol.* 2017 Jan; 122(1):2-10. doi: 10.1016/j.radonc.2016.08.018. [IF 4.942]
11. **Corradini S***, Hadi I*, Hankel V, Ertl L, Ganswindt U, Belka C, Niyazi M: Radiotherapy of spinal cord gliomas: A retrospective mono-institutional analysis. *Strahlenther Onkol.* 2016 Mar;192(3):139-45. doi: 10.1007/s00066-015-0917-0. [IF 2.735]
12. **Corradini S**, Niyazi M, Niemoeller OM, Li M, Roeder F, Eckel R, Schubert-Fritschle G, Scheithauer HR, Harbeck N, Engel J, Belka C: Adjuvant radiotherapy after breast conserving surgery - A comparative effectiveness research study. *Radiother Oncol.* 2015 Jan;114(1):28-34. doi: 10.1016/j.radonc.2014.08.027. [IF 4.817]
13. **Corradini S***, Niemoeller OM*, Niyazi M, Manapov F, Haerting M, Harbeck N, Belka C, Kahlert S: Timing of radiotherapy following breast-conserving surgery: outcome of 1393 patients at a single institution. *Strahlenther Onkol.* 2014 Apr;190(4):352-7. doi: 10.1007/s00066-013-0540-x. [IF 2,914]
14. Kopic S*, **Corradini S***, Sidani S, Murek M, Vardanyan A, Föllner M, Ritter M, Geibel JP: Ethanol inhibits gastric acid secretion in rats through increased AMP-kinase activity. *Cell Physiol Biochem.* 2010;25(2-3):195-202. doi: 10.1159/000276553. [IF 3,585]

Originalarbeiten als Co-Autor:

15. Alongi F, Mazzola R, Fiorentino A, **Corradini S**, Aiello D, Figlia V, Gregucci F, Ballarino R, Cavalleri S, Ruggieri R. Phase II study of accelerated Linac-based SBRT in five consecutive fractions for localized prostate cancer. *Strahlenther Onkol.* 2018 Jul 12. doi: 10.1007/s00066-018-1338-7. [IF 2.459]
16. Zollner B, Ganswindt U, Maihöfer C, **Corradini S**, Albert NL, Schichor C, Belka C, Niyazi M. Recurrence pattern analysis after [68Ga]-DOTATATE-PET/CT - planned radiotherapy of high-grade meningiomas. *Radiat Oncol.* 2018 Jun 14;13(1):110. doi: 10.1186/s13014-018-1056-4. [IF 2.862]

17. Mazzola R, Fersino S, Aiello D, Gregucci F, Tebano U, **Corradini S**, Di Paola G, Cirillo M, Tondulli L, Ruffo G, Ruggieri R, Alongi F. Linac-based stereotactic body radiation therapy for unresectable locally advanced pancreatic cancer: risk-adapted dose prescription and image-guided delivery. *Strahlenther Onkol.* 2018 Apr 25. doi: 10.1007/s00066-018-1306-2. [IF 2.459]
18. Ruggieri R, Naccarato S, Mazzola R, Ricchetti F, **Corradini S**, Fiorentino A, Alongi F. Linac-based VMAT radiosurgery for multiple brain lesions: comparison between a conventional multi-isocenter approach and a new dedicated mono-isocenter technique. *Radiat Oncol.* 2018 Mar 5;13(1):38. doi: 10.1186/s13014-018-0985-2. [IF 2.862]
19. Matuschek C, Bölke E, Haussmann J, Mohrmann S, Nestle-Krämling C, Gerber PA, **Corradini S**, Orth K, Kammers K, Budach W. The benefit of adjuvant radiotherapy after breast conserving surgery in older patients with low risk breast cancer- a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol.* 2017 Mar 23;12(1):60. doi: 10.1186/s13014-017-0796-x. [IF 2.862]
20. Li M, Ballhausen H, Hegemann NS, Reiner M, Tritschler S, Gratzke C, Manapov F, **Corradini S**, Ganswindt U, Belka C: Comparison of prostate positioning guided by three-dimensional transperineal ultrasound and cone beam CT. *Strahlenther Onkol.* 2017 Mar;193(3):221-228. doi: 10.1007/s00066-016-1084-7. [IF 2.459]
21. Schönecker S, Walter F, Freisleder P, Marisch C, Scheithauer H, Harbeck N, **Corradini S**, Belka C. Treatment planning and evaluation of gated radiotherapy in left-sided breast cancer patients using the CatalystTM/SentinelTM system for deep inspiration breath-hold (DIBH). *Radiat Oncol.* 2016 Oct 26;11(1):143. [IF 2.568]
22. Schönecker S, Heinz C, Söhn M, Haimerl W, **Corradini S**, Pazos M, Belka C, Scheithauer H. Reduction of cardiac and coronary artery doses in irradiation of left-sided breast cancer during inspiration breath hold: A planning study. *Strahlenther Onkol.* 2016 Nov;192(11):750-758. [IF 2.735]
23. Heinz C, Gerum S, Freisleder P, Ganswindt U, Roeder F, **Corradini S**, Belka C, Niyazi M. Feasibility study on image guided patient positioning for stereotactic body radiation therapy of liver malignancies guided by liver motion. *Radiat Oncol.* 2016 Jun 27;11:88. doi: 10.1186/s13014-016-0662-2. [IF 2.568]
24. Hegemann NS, Morcinek S, Buchner A, Karl A, Stief C, Knüchel R, **Corradini S**, Li M, Belka C, Ganswindt U. Risk of biochemical recurrence and timing of radiotherapy in pT3a N0 prostate cancer with positive surgical margin: A single center experience. *Strahlenther Onkol.* 2016 Jul;192(7):440-8. doi: 10.1007/s00066-016-0990-z. [IF 2.735]
25. Bodensohn R, **Corradini S**, Ganswindt U, Hofmaier J, Schnell O, Belka C, Niyazi M. A prospective study on neurocognitive effects after primary

radiotherapy in high-grade glioma patients. *Int J Clin Oncol*. 2016 Aug;21(4):642-50. doi: 10.1007/s10147-015-0941-1. [IF 2.204]

26. Niemoeller OM, Pöllinger B, Niyazi M, **Corradini S**, Manapov F, Belka C, Huber RM. Mature results of a randomized trial comparing two fractionation schedules of high dose rate endoluminal brachytherapy for the treatment of endobronchial tumors. *Radiat Oncol*. 2013 Jan 7;8:8. doi: 10.1186/1748-717X-8-8. [IF 2.360]
27. Niemoeller OM, Niyazi M, **Corradini S**, Zehentmayr F, Li M, Lauber K, Belka C. MicroRNA expression profiles in human cancer cells after ionizing radiation. *Radiat Oncol*. 2011 Mar 31;6:29. doi: 10.1186/1748-717X-6-29. [IF 2.321]

Kasuistiken/Case Reports:

28. **Corradini S**, Liebig S, Niemoeller OM, Zwicker F, Lamadé W. Successful radiation treatment of chylous ascites following pancreaticoduodenectomy. *Strahlenther Onkol*. 2015 May;191(5):448-52. doi: 10.1007/s00066-014-0805-z. [IF 2.898]

Übersichtsartikel/Reviews:

29. Pazos M, Schönecker S, Reitz D, Rogowski P, Niyazi M, Alongi F, Matuschek C, Braun M, Harbeck N, Belka C, **Corradini S**. Recent developments in Radiation Oncology: An overview of individualised treatment strategies in breast cancer. *Breast care*. 2018 May <https://doi.org/10.1159/000488189> [IF 2.028]
30. Mazzola R, Fiorentino A, Ricchetti F, Gregucci F, **Corradini S**, Alongi F. An update on radiation therapy in head and neck cancers. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018 Apr;18(4):359-364. doi: 10.1080/14737140.2018.1446832. [IF 2.347]
31. **Corradini S**, C. Belka, L. Plasswilm, Radiation therapy for solitary plasmocytoma or multiple myeloma. *Der Onkologe*, 2010/3:294-297. [IF0.201]

Sonstige Veröffentlichungen:

32. Alongi F, **Corradini S**, Arcangeli S. Radiation therapy does not increase survival in addition to standard androgen deprivation therapy for metastatic prostate cancer: An old, faded picture? *Cancer*. 2018 Jul 5. doi: 10.1002/cncr.31626. [IF 6,537]
33. Alongi F, de Crevoisier R, **Corradini S**, Créhange G, De Bari B. Daily IGRT for prostate cancer: Can we stop the train? *Radiother Oncol*. 2018 May 25. pii: S0167-8140(18)30250-0. doi: 10.1016/j.radonc.2018.05.009. [IF 4,942]

6. DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich all denen danken, die mich auf meinem bisherigen akademischen Weg begleitet und unterstützt haben. Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. C. Belka für seine jahrelange Unterstützung innerhalb und außerhalb der Wissenschaft. Ich danke ihm herzlichst für sein Vertrauen und die kontinuierliche Förderung.

Außerdem möchte ich mich ganz herzlich bei Prof. Dr. med. Ute Ganswindt und PD Dr. Maximilian Niyazi bedanken. Liebe Ute und Max, Danke für eure tolle Unterstützung!

Meiner lieben Familie danke ich für ihre liebevolle Unterstützung in allen Lebenslagen der vergangenen Jahre – Danke!

7. ABDRUCKE DER ZUGRUNDELIEGENDEN ORIGINALARBEITEN

- **Corradini S**, Pazos M, Schönecker S, Reitz D, Niyazi M, Ganswindt U, Schrodi S, Braun M, Pölcher M, Mahner S, Harbeck N, Engel J, Belka C. Role of postoperative radiotherapy in reducing ipsilateral recurrence in DCIS: an observational study of 1048 cases. *Radiat Oncol.* 2018 Feb 9;13(1):25. doi: 10.1186/s13014-018-0964-7.
- **Corradini S**, Bauerfeind I, Belka C, Braun M, Combs SE, Eckel R, Harbeck N, Hölzel D, Kiechle M, Niyazi M, Engel J. Trends in use and outcome of postoperative radiotherapy following mastectomy: A population-based study. *Radiother Oncol.* 2017 Jan; 122(1):2-10. doi: 10.1016/j.radonc.2016.08.018.
- **Corradini S**, Niyazi M, Niemoeller OM, Li M, Roeder F, Eckel R, Schubert-Fritschle G, Scheithauer HR, Harbeck N, Engel J, Belka C: Adjuvant radiotherapy after breast conserving surgery - A comparative effectiveness research study. *Radiother Oncol.* 2015 Jan;114(1):28-34. doi: 10.1016/j.radonc.2014.08.027.
- **Corradini S***, Niemoeller OM*, Niyazi M, Manapov F, Haerting M, Harbeck N, Belka C, Kahlert S: Timing of radiotherapy following breast-conserving surgery: outcome of 1393 patients at a single institution. *Strahlenther Onkol.* 2014 Apr;190(4):352-7. doi: 10.1007/s00066-013-0540-x.
- Rogowski P, Schönecker S, Pazos M, Reitz D, Braun M, Pölcher M, Hanusch C, Wuerstlein R, Harbeck N, Mahner S, Belka C, **Corradini S**. Pattern of care of adjuvant radiotherapy in male breast cancer patients in clinical practice: an observational study. *Strahlenther Onkol.* 2018 Jul 25. doi: 10.1007/s00066-018-1337-8
- **Corradini S**, Ballhausen H, Weingandt H, Freislederer P, Schönecker S, Niyazi M, Simonetto C, Eidemüller M, Ganswindt U, Belka C. Left-sided breast cancer and risks of secondary lung cancer and ischemic heart disease: Effects of modern radiotherapy techniques. *Strahlenther Onkol.* 2017 Sep 15, 194(3):196-205. doi: 10.1007/s00066-017-1213-y.

- Simonetto C, Eidemüller M, Gaasch A, Pazos M, Schönecker S, Reitz D, Käab S, Braun M, Harbeck N, Niyazi M, Belka C, **Corradini S**. Does Deep Inspiration Breath-Hold prolong life? Individual Risk Estimates of Ischaemic Heart Disease after Breast Cancer Radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2018 Aug 7; doi: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.07.024>
- Pazos M*, Fiorentino A*, Gaasch A, Schönecker S, Reitz D, Heinz C, Niyazi M, Duma MN, Alongi F, Belka F, **Corradini S**. Dose variability in different lymph node levels during loco-regional breast cancer irradiation: The impact of Deep Inspiration Breath Hold (DIBH). *Strahlenther Onkol*. 2018 Aug 24. doi: [10.1007/s00066-018-1350-y](https://doi.org/10.1007/s00066-018-1350-y)
- Reitz D, Carl G, Schönecker S, Pazos M, Freisleder P, Niyazi M, Ganswindt U, Alongi F, Reiner M, Belka C, **Corradini S**. Real-time intra-fraction motion management in breast cancer radiotherapy: analysis of 2028 treatment sessions. *Radiat Oncol*. 2018, Jul; 13:128. <https://doi.org/10.1186/s13014-018-1072-4>
- Pazos M*, **Corradini S***, Dian D, von Bodungen V, Ditsch N, Wuerstlein R, Schönecker S, Harbeck N, Scheithauer H, Belka C. Neoadjuvant radiotherapy followed by mastectomy and immediate breast reconstruction: An alternative treatment option for locally advanced breast cancer. *Strahlenther Onkol*. 2017 Apr;193(4):324-331 doi: [10.1007/s00066-017-1100-6](https://doi.org/10.1007/s00066-017-1100-6).