

Aus dem Institut für Pathologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Korrelation zwischen erfolgter adjuvanter Radiatio der Brustdrüse und kardialen
Ereignissen in Abhängigkeit von der Bestrahlungsseite

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Tobias Johannes Hübner
aus Northeim

Mainz, 2023

1. Gutachter: Prof. Dr. med. T. Hansen

2. Gutachter: PD Dr. med. A. Kreft

Tag der Promotion: 24. Mai 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	6
1 Einleitung	7
1.1 Epidemiologischer Stellenwert des Mammakarzinoms	7
1.2 Ursachen und Risikofaktoren	7
1.2.1 Genetische Disposition	8
1.2.2 Hormonelle Risikofaktoren	8
1.2.3 Weitere Risikofaktoren	9
1.3 Screening	10
1.4 Diagnostik	10
1.4.1 Bildgebende Verfahren	10
1.4.2 Diagnosesicherung	11
1.5 Histologie	12
1.6 Therapie des Mammakarzinoms	13
1.6.1 Operative Therapie des Mammakarzinoms	13
1.6.1.1 Historische Entwicklung der operativen Therapie	13
1.6.1.2 Aktueller operativer Standard	14
1.6.1.3 Psychische Belastung in Anhängigkeit von der operativen Therapie	14
1.6.2 Systemische Therapie des Mammakarzinoms	15
1.6.3 Strahlentherapie des Mammakarzinoms	16

1.6.3.1	Historische Entwicklung der Strahlentherapie	16
1.6.3.2	Aktueller strahlentherapeutischer Standard	19
1.6.3.3	Bestrahlungstechniken der Brustdrüse	20
1.6.3.4	Risiken der Radiatio der Brustdrüse	22
1.7	Fragestellung	23
2	Patienten und Methodik	24
2.1	Datenerhebung	24
2.2	Patientengut	25
2.2.1	Patientenalter und Geschlecht	25
2.2.2	Bestrahlte Region	27
2.2.3	Art der operativen Therapie	27
2.2.4	Adjuvante Chemotherapie	28
2.2.5	Adjuvante Antikörpertherapie mit Herceptin	29
2.3	Behandlungstechnik	30
2.3.1	Bestrahlungstechnik bei brusterhaltender Therapie (BET)	31
2.3.1.1	Boost bei BET	31
2.3.2	Bestrahlungstechnik bei Lymphknotenbefall	33
2.3.3	Bestrahlungstechnik bei Mastektomie	34
2.4	Statistik	34
2.4.1	Deskriptive Statistik	34
2.4.2	Analytische Statistik	38
2.5	Ethik und Datenschutz	38

3	Ergebnisse	40
3.1	Follow-up	40
3.2	Kardiale Ereignisse	40
3.3	Ereignisfreies Überleben	45
3.3.1	Ereignisfreies Überleben nach Bestrahlungsseite	46
3.3.2	Ereignisfreies Überleben nach BET links vs. rechts	47
3.3.3	Ereignisfreies Überleben nach Ablatio mammae links vs. rechts	48
3.3.4	Ereignisfreies Überleben nach reiner Bestrahlung des Tumorbetts ohne Lymphabflussgebiet links vs. rechts	49
3.3.5	Ereignisfreies Überleben nach Bestrahlung des Tumorbetts einschließlich des Lymphabflussgebiets links vs. rechts	50
3.3.6	Ereignisfreies Überleben ohne Chemotherapie links vs. rechts	51
3.3.7	Ereignisfreies Überleben nach Chemotherapie links vs. rechts	52
3.3.8	Ereignisfreies Überleben ohne Antikörpertherapie links vs. rechts	53
3.3.9	Ereignisfreies Überleben nach Antikörpertherapie links vs. rechts	54
3.3.10	STEMI-freies Überleben links vs. rechts	55
3.3.11	NSTEMI-freies Überleben links vs. rechts	56
3.3.12	Überleben ohne neu aufgetretenes VHF mit Komplikationen links vs. rechts	57
3.3.13	Überleben ohne neu aufgetretenes VHF ohne Komplikationen links vs. rechts	58
3.3.14	Überleben ohne neu aufgetretene sonstige HRST links vs. rechts	59
4	Diskussion	60
4.1	Kardiale Ereignisse	60
4.2	Einordnung unserer Ergebnisse in die Literatur	61

4.3	Effekte neuer Bestrahlungstechniken	64
4.4	Limitationen	66
4.5	Schlussfolgerungen	67
5	Literaturverzeichnis	69
6	Lebenslauf	76
7	Danksagung	78

Abkürzungsverzeichnis

AV-Blöcke	Atrioventrikuläre Blöcke
BET	Brusterhaltende Therapie
bpm	beats per minute (Schläge pro Minute)
CT	Computertomographie
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V.
DIBH	Deep Inspiration Breath Hold (Bestrahlung in tiefer Inspiration)
EKG	Elektrokardiogramm
Gy	Gray
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HRST	Herzrhythmusstörungen
IMRT	Intensitäts-modulierte-Radiotherapie
KIS	Krankenhausinformationssystem
KM-MRT	Kontrastmittel-Magnetresonanztomographie
MeV	Megaelektronenvolt
MRT	Magnetresonanztomographie
NST	No Special Type

NSTEMI	Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt
PCI	Perkutane koronare Intervention
SCAAR	Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
STEMI	ST-Strecken-Hebungsinfarkt
VHF	Vorhofflimmern
VHFc	Vorhofflimmern mit Komplikationen
VMAT	Volu-Metric-Arc-Therapie

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Der französische Arzt und Künstler Georges Chicotot bei einem seiner ersten Versuche, einen Brustkrebs zu bestrahlen (34)	17
Abbildung 2 Altersverteilung der Patientinnen und Patienten	26
Abbildung 3 Geschlechtsverteilung	26
Abbildung 4 Bestrahlungsgebiet.....	27
Abbildung 5 Art der operativen Therapie.....	28
Abbildung 6 Adjuvante Chemotherapie	29
Abbildung 7 Antikörpertherapie mit Herceptin.....	30
Abbildung 8: Bestimmung des Zielvolumens der Brust.....	31
Abbildung 9: CT-Planung der tangentialen Brustbestrahlung	32
Abbildung 10: 3D Rekonstruktion der tangentialen Brustbestrahlung:	32
Abbildung 11: Bestimmung des Zielvolumens in der Axilla/ supra- und infraclaviculär	33
Abbildung 12: CT-Planung der ventrodorsalen Gegenbestrahlung der Axilla, sowie supra- und infraclaviculär	34
Abbildung 13: Relative Häufigkeit kardialer Ereignisse in Abhängigkeit von der Bestrahlungsseite	42
Abbildung 14: Ereignisfreies Überleben des gesamten Patientenkollektivs	45
Abbildung 15: Ereignisfreies Überleben nach Bestrahlung links (rot) vs. rechts (blau)	46

Abbildung 16: Ereignisfreies Überleben nach Bestrahlung bei Z.n. BET links (rot) vs. rechts (blau).....	47
Abbildung 17: Ereignisfreies Überleben nach Bestrahlung bei Z.n. Ablatio mammae links (rot) vs. rechts (blau)	48
Abbildung 18: Ereignisfreies Überleben nach Bestrahlung nur des ehemaligen Tumorbettes ohne Lymphabflussgebiet bei Z.n. BET links (rot) vs. rechts (blau)	49
Abbildung 19: Ereignisfreies Überleben nach Bestrahlung des ehemaligen Tumorbettes einschließlich des Lymphabflussgebiet links (rot) vs. rechts (blau).....	50
Abbildung 20: Ereignisfreies Überleben ohne Chemotherapie nach Bestrahlung links (rot) vs. rechts (blau).....	51
Abbildung 21: Ereignisfreies Überleben bei Z.n. Chemotherapie nach Bestrahlung links (rot) vs. rechts (blau)	52
Abbildung 22: Ereignisfreies Überleben bei negativem HER2neu-Status und entsprechend nicht erfolgter Antikörpertherapie mit Trastuzumab nach Bestrahlung links (rot) vs. rechts (blau).....	53
Abbildung 23: Ereignisfreies Überleben bei positivem HER2neu-Status und entsprechend erfolgter Antikörpertherapie mit Trastuzumab nach Bestrahlung links (rot) vs. rechts (blau)	54
Abbildung 24: Ereignisfreies Überleben aller Patientinnen und Patienten, die einen STEMI erlitten haben nach Bestrahlung links (rot) vs. rechts (blau)	55
Abbildung 25: Ereignisfreies Überleben aller Patientinnen und Patienten, die einen NSTEMI erlitten haben nach Bestrahlung links (rot) vs. rechts (blau)	56
Abbildung 26: Ereignisfreies Überleben aller Patientinnen und Patienten, die ein neu	

aufgetretenes VHF mit Komplikationen erlitten haben nach Bestrahlung links (rot) vs. rechts (blau).....57

Abbildung 27: Ereignisfreies Überleben aller Patientinnen und Patienten, die ein neu aufgetretenes VHF ohne Komplikationen erlitten haben nach Bestrahlung links (rot) vs. rechts (blau).....58

Abbildung 28: Ereignisfreies Überleben aller Patientinnen und Patienten, die eine neu aufgetretene sonstige Herzrhythmusstörung erlitten haben nach Bestrahlung links (rot) vs. rechts (blau).....59

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Erhobene Variablen mit deren Ausprägungen.....	35
Tabelle 2: Dokumentierte absolute kardiale Ereignisse, bezogen auf die bestrahlte Brustregion rechts, links und beidseits.....	42
Tabelle 3: Kardiale Ereignisse in Abhängigkeit von der bestrahlten Region.....	43
Tabelle 4: Kardiale Ereignisse in Abhängigkeit von den Variablen Geschlecht, Alter, Chemotherapie, Hormontherapie und Art der operativen Therapie	44

1 Einleitung

1.1 Epidemiologischer Stellenwert des Mammakarzinoms

Das Mammakarzinom ist mit rund 70.000 Neuerkrankungen im Jahr 2018 die mit Abstand häufigste Krebsart der Frau in Deutschland (1) und zusammen mit dem Lungenkarzinom die häufigste Krebserkrankung weltweit, Malignome der Haut ausgenommen (2). Männer sind in etwa 1% aller Neuerkrankungen von einem Mammakarzinom betroffen (1).

Laut dem Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch Institutes (1) erkrankt etwa jede achte Frau im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Etwa 30% sind zum Zeitpunkt der Erstdiagnose unter 55 Jahre alt.

Die Sterberate ist seit den 1990er Jahren rückläufig, wobei das Zentrum für Krebsregisterdaten für das Jahr 2018 eine Sterberate von 18.768 Fällen ausweist. Der Rückgang der Sterberate ist neben Errungenschaften in der Therapie unter anderem auf den Beginn des Nationalen Mammographie-Screening-Programms im Jahr 2005 zurückzuführen. Durch das Screening werden Tumoren bereits in früheren Stadien entdeckt, sodass eine kurative Therapie zunehmend häufiger möglich wird. So konnte gezeigt werden, dass in der Altersgruppe von 50-69 Jahren, in der das Mammographie-Screening angeboten wird, zuletzt weniger Frauen an einem fortgeschrittenen Karzinom erkrankten als vor Einführung des Screenings (1).

1.2 Ursachen und Risikofaktoren

Neben identifizierten hereditären Risikofaktoren bei familiärer Häufung stellen hormonelle Einflüsse und Lifestyle-Faktoren die wichtigsten Risikofaktoren dar.

1.2.1 Genetische Disposition

Da bei etwa 30% der Betroffenen mit einem Mammakarzinom eine positive Familienanamnese vorliegt, wird auch vom familiären Mammakarzinom gesprochen (3).

Es sind diesbezüglich unterschiedliche Mutationen bekannt. Als Faktoren für ein hohes Risiko gelten insbesondere Keimbahnmutationen der BRCA1-, BRCA2- oder PALB2-Gene, die bei ca. 25% der Frauen mit erhöhter familiärer Exposition nachgewiesen werden können (3).

Bei Nachweis einer dieser Mutationen besteht ein Lebenszeitrisiko für die Entstehung eines Mammakarzinoms von 60%, ein Risiko von 40% für ein kontralaterales Mammakarzinom und ein Lebenszeitrisiko für ein Ovarialkarzinom von 16-55% (4).

Es wurden weitere Risikogene identifiziert. Diese sind jedoch gegenüber dem hohen Risiko bei BRCA1-, BRCA2- und PALB2-Genexpression mit einem moderaten bis niedrig erhöhten Risiko für Mammakarzinom assoziiert. Hierzu zählen das RAD51C-Gen, das vor allem Ovarialkarzinome begünstigt, sowie das CHEK2-Gen (5).

Aufgrund der deutlich erhöhten Assoziation mit einem der o.g. Merkmale sollte bei Hinweis auf eine familiäre Häufung eine genetische Untersuchung angeboten werden, sofern die Mutationsnachweiswahrscheinlichkeit > 10% beträgt (6). In welchen konkreten Fällen dies zutrifft, ist der aktuellen S3-Leitlinie (26) zu entnehmen.

1.2.2 Hormonelle Risikofaktoren

Einen bekannten Risikofaktor für das Mammakarzinom stellt ein langer hormonell aktiver Zeitraum dar, d.h. sowohl eine frühe Menarche als auch eine späte Menopause.

Neben der postmenopausalen Hormonersatztherapie erhöht die Einnahme hormoneller Kontrazeptiva einschließlich aller Varianten der hormonellen Kontrazeption wie

oestrogenfreier, progestinhaltiger Kontrazeptiva das Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, um bis zu 20% (7). Nach Absetzen der Kontrazeptiva nimmt das Risiko jedoch wieder ab, bis es sich schließlich fünf Jahre nach Absetzen wieder dem Risiko jener Frauen angleicht, die nie Kontrazeptiva eingenommen haben (8).

Einen weiteren hormonellen Risikofaktor stellen keine oder wenige Schwangerschaften dar.

Adipositas erhöht das Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken insbesondere in der Postmenopause. Da hier das Fettgewebe in bestimmten Umfang zur Oestrogenproduktion befähigt ist, welches einen wichtigen Wachstumsfaktor für Hormonrezeptor-positive Mammakarzinome darstellt, begünstigt dieser Faktor nur Hormonrezeptor-positive Tumoren (9,10).

1.2.3 Weitere Risikofaktoren

Als weitere Risikofaktoren sind bekannt:

- Höheres Lebensalter,
- Hohe röntgenologisch gemessene Brustdichte,
- Diabetes mellitus Typ II,
- Toxische Faktoren wie Strahlungsexposition der Brust (insbesondere im jungen Alter),
- Hoher Alkoholkonsum und hoher Nikotinkonsum,
- Geringe körperliche Aktivität,
- Schlafmangel, insbesondere bei Schichtarbeit,

- Sowie chemische Noxen der fetalen und frühkindlichen Entwicklung (11).

1.3 Screening

Das Mammographiescreening stellt die einzige Maßnahme mit gesicherter Reduktion der Brustkrebsmortalität dar (12, 13, 14).

2005 wurde daher das Nationale Mammographie Screening Programm in allen Bundesländern eingeführt, wie unter 1.1 schon dargestellt. Hierbei handelt es sich um ein organisiertes Früherkennungsprogramm durch die Mammographie, zu dem alle Frauen zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr in Deutschland alle zwei Jahre aktiv eingeladen werden. Für die zertifizierten Screening-Einheiten gelten dabei hohe Qualitätsmerkmale wie eine obligatorische Doppelbefundung jeder Mammographie-Aufnahme durch zwei Fachärzte (15).

1.4 Diagnostik

Das Screening Programm richtet sich als Sekundärprävention an Patientinnen ohne Beschwerden. Bei auffälligen Befunden im Screening bzw. bei klinischen Beschwerden wie auffälligem Tastbefund, Hauteinziehungen, Hautödem, entzündlich veränderter Haut mit persistierender Rötung, Mamillensekretion, Mamillenretraktion oder Größenänderung und Asymmetrie zur Gegenseite stehen zur Diagnostik apparative, bildgebende Verfahren und zur Diagnosesicherung die Biopsie zur Histologiegewinnung im Vordergrund.

1.4.1 Bildgebende Verfahren

Als grundlegende Bildgebung bei auffälliger Anamnese und körperlicher Brustuntersuchung stehen die Mammographie und die Sonographie zur Verfügung.

Bei Frauen über 40 Jahren sollte bei Symptomen und Befunden nach konsensbasierter Empfehlung der aktuellen Leitlinie immer eine Mammographie erfolgen. Die Sensitivität der Mammographie ist mit 85-90% (16) so hoch, dass in dieser Altersgruppe das Risiko deutlich höher ist, einen Tumor aufgrund einer nicht durchgeführten Mammographie zu übersehen als das Risiko, durch die adäquat durchgeführte Mammographie einen strahleninduzierten Tumor auszulösen (17, 18).

Bei einem gesicherten Tumor in einer Brust soll dabei auch eine Mammographie der Gegenseite erfolgen (19).

Bei Patientinnen unter 40 Jahren sollte die Mammographie nur erfolgen, sofern ein vorliegender Malignomverdacht mittels Sonographie und ggf. Biopsie nicht ausgeräumt werden kann. Der Zurückhaltung bei der Mammographie in dieser Altersgruppe liegen einerseits statistische Gründe zugrunde. So sind benigne Veränderungen bei Frauen unter 40 Jahren deutlich häufiger als maligne und nur etwa 5% aller Mammakarzinome treten bei Patientinnen unter 40 Jahren auf (20).

Andererseits ist das Strahlenrisiko im jüngeren Alter höher und die Sensitivität der Mammographie ist aufgrund der dichteren Brustbeschaffenheit im jüngeren Alter geringer (21).

Bei unklaren Befunden ist die weiterführende Diagnostik mittels Kontrastmittel-Magnetresonanztomographie (KM-MRT) oder alternativ bei entsprechender Kontraindikation für eine MRT Untersuchung mittels Kontrastmittel-Mammographie indiziert.

1.4.2 Diagnosesicherung

Zur diagnostischen Sicherung eines Mammakarzinoms ist die histologische Abklärung obligat. Entsprechend der evidenzbasierten Empfehlung der Leitlinie sollte die Biopsie

mittels der Bildgebung gesteuert werden, die den Befund eindeutig darstellt, d.h. sonographisch, mammographisch oder MRT-gesteuert.

Falls der Befund in verschiedenen Verfahren darstellbar ist, sollte die schonendste Bildgebung, in der Regel also die Sonographie zur Unterstützung gewählt werden. Die Biopsie sollte minimalinvasiv erfolgen und eine offene Exzisionsbiopsie nur in begründeten Einzelfällen durchgeführt werden, wenn nicht anders möglich. (22)

1.5 Histologie

Die histologische Einteilung des Mammakarzinoms erfolgt nach der WHO Klassifikation. Man unterscheidet zwischen duktalem und lobulärem Neoplasien. Die Namensgebung basiert auf der früheren Annahme, dass sich die duktalem Neoplasien von den Milchgangsepithelien und die lobulären Neoplasien von den Lobuli ableiten. Mittlerweile weiß man, dass dies phänotypische Merkmale sind, nicht genotypische.

Den nach der WHO-Klassifikation häufigsten Typ mit etwa 60-75% aller Mammakarzinome stellt das invasive Karzinom ohne speziellen Typ (Invasive carcinoma of no special type, NST) dar. Das Invasive Karzinom ohne speziellen Typ entspricht dem „Invasiv-duktalem Karzinom nicht anders spezifiziert“ der früheren WHO-Terminologie, die entsprechend in der WHO-Klassifikation von 2019 geändert wurde.

In etwa 25% aller Mammakarzinome handelt es sich um Invasive Karzinome vom speziellen Typ. Den größten Anteil der speziellen Mammakarzinome macht mit 15% aller Mammakarzinome das Invasiv-lobuläre Karzinom aus, welches im Gegensatz zum NST Karzinom häufiger multizentrisch und bilateral vorkommt.

In etwa 1-7% aller invasiven Karzinome handelt es sich um ein Karzinom mit medullären Eigenschaften. Etwa 1-2% der invasiven Karzinome haben jeweils die Histologie eines tubulären Karzinoms, eines kribriformen Karzinoms, eines muzinösen Karzinom oder eines

invasiv-papillären Karzinoms. Seltener histologische Typen sind: Invasives mikropapilläres Karzinom, Karzinom mit apokriner Differenzierung, Karzinom mit Siegelringzellendifferenzierung, metaplastisches Karzinom, Karzinom mit neuroendokrinen Eigenschaften, sekretorisches Karzinom, Azinuszellkarzinom, mukoepidermoides Karzinom, polymorphes Karzinom, onkozytäres Karzinom, lipidreiches Karzinom, glykogenreiches Karzinom, sebazöses Karzinom und das Speicheldrüse-/Hautadnex-Typ-Karzinom. (23)

1.6 Therapie des Mammakarzinoms

Neben Fortschritten in der Diagnostik und Früherkennung spielen Erfolge in der Therapie eine ganz entscheidende Rolle bei der Reduktion der Sterberate. Die drei Therapiesäulen des Mammakarzinoms bestehen aus der operativen Therapie, der Systemtherapie und der Strahlentherapie.

1.6.1 Operative Therapie des Mammakarzinoms

1.6.1.1 Historische Entwicklung der operativen Therapie

Gegen Ende des 19. Jahrhunderts führte William Stewart Halsted in Baltimore die erste radikale Mastektomie durch (24). Mit der radikalen Entfernung der gesamten Brust einschließlich des Musculus pectoralis major und minor sowie der regionalen Lymphknoten etablierte er für mehrere Jahrzehnte den Goldstandard in der Therapie des Mammakarzinoms.

1937 präsentierte Geoffrey Kaynes im British Journal of Medicine seine Studienergebnisse aus 14 Jahren Forschung, die bereits eine Gleichwertigkeit der Kombination aus einer weniger umfangreichen operativen, brusterhaltenden Therapie mit einer Strahlentherapie gegenüber der bislang üblichen radikalen Mastektomie nahe legten (25).

Mit Einführung der Strahlentherapie gewann die Brusterhaltende Therapie in Kombination mit einer Radiatio gegenüber der radikalen Mastektomie im Laufe des 20. Jahrhunderts zunehmend an Bedeutung, siehe diesbezüglich Abschnitt 1.6.2.1.

1.6.1.2 Aktueller operativer Standard

In der jüngsten interdisziplinären S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms von 2021 (26) ist die brusterhaltende Tumorresektion in sano (R0) die Basistherapie für alle nichtinvasiven Karzinome der Brust sowie alle invasiven Karzinome mit günstiger Relation von Tumorgröße zu Brustvolumen und alle invasiven Karzinome mit intraduktaler Begleitkomponente, solange die Resektion im Gesunden erfolgt.

Der limitierende Faktor einer kurativen Therapie bleibt jedoch die Fernmetastasierung.

Die Autoren der Leitlinie betonen, dass randomisierte Studien die Gleichwertigkeit der brusterhaltenden Therapie mit der radikalen Mastektomie bezüglich des Gesamtüberlebens gezeigt haben, sofern eine adjuvante Radiotherapie erfolgt.

1.6.1.3 Psychische Belastung in Anhängigkeit von der operativen Therapie

2018 betonte Heim (27) im Bericht der 38. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Senologie die erhebliche Beeinträchtigung des Körperbildes, der Paarbeziehung und der Sexualität infolge einer Mastektomie. Bei Patientinnen mit Mammakarzinom zähle neben dem Alter die Art der Krebsbehandlung zu den Faktoren, die das Körperbild am stärksten beeinflussten, wobei eine brusterhaltende oder rekonstruktive Operation neben einer kompetenten psychoonkologischen Betreuung hilfreich seien.

Das Körperbild als Teil der Identität sei eng mit dem Selbstwertgefühl verknüpft. Man wisse inzwischen, dass eine Mastektomie negativere psychische Folgen als die brusterhaltende Therapie bewirke.

1.6.2 Systemische Therapie des Mammakarzinoms

Neben der oben erwähnten obligaten adjuvanten Radiotherapie stehen mit der endokrinen Chemo- und Antikörpertherapie auch systemische adjuvante und neoadjuvante Verfahren zur Verfügung. Kriterien zur Evaluation über Notwendigkeit und Art einer adjuvanten systemischen Therapie sind die Tumorgroße, Lymphknotenstatus, Hormonrezeptorstatus, HER2-Status, Grading, Menopausenstatus und das Patientenalter (28, 29).

Bei positivem HER2-Status empfiehlt die Leitlinie eine simultane Anti-HER2-Therapie mittels Trastuzumab über die Dauer von 1 Jahr in Kombination mit einer (neo)adjuvanten Chemotherapie.

Bei Oestrogen- und Progesteronrezeptor-negativen Tumoren bzw. bei fraglich negativen Tumoren wird ebenso eine adjuvante Chemotherapie empfohlen.

Bei Hormonrezeptor-positiven Karzinomen bewirkt der Einsatz einer adjuvanten Antihormontherapie mit Tamoxifen oder Aromatasehemmern über einen Zeitraum von 5 Jahren eine Reduktion des relativen Rezidivrisikos um ca. 40% sowie der Mortalität um ca. 30%, bezogen auf Hormonrezeptor-positive Tumoren (28). Die Leitlinie empfiehlt den Einsatz der Antihormontherapie ab einer Rate von mindestens 10% Hormonrezeptor-positiven Tumorzellkernen in der Histologie.

Bei lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen oder inflammatorischen Mammakarzinomen wird eine systemische Therapie bereits neoadjuvant, d.h. primär, präoperativ empfohlen. Die neoadjuvante Therapie ist hinsichtlich des Gesamtüberlebens

der adjuvanten, d.h. postoperativen Therapie zwar gleichwertig, kann aber zu einer höheren Rate an brusterhaltenden Therapien führen und eine Operabilität zum Teil überhaupt erst ermöglichen (30).

1.6.3 Strahlentherapie des Mammakarzinoms

1.6.3.1 Historische Entwicklung der Strahlentherapie

Im November 1895 entdeckte Wilhelm Conrad Röntgen eine bis dato unbekannte, sehr durchdringungsfähige, unsichtbare ionisierende Strahlung, die später nach ihm benannte Röntgenstrahlung. Noch im selben Jahr veröffentlichte er eine Röntgenaufnahme der linken Hand seiner Frau Bertha Röntgen (31). Mit dem neuen diagnostischen Mittel schaffte Röntgen die Grundlage der diagnostischen Radiologie.

1897 veröffentlichte der Österreicher Leopold Freund einen der ersten Artikel über den therapeutischen Einsatz der Röntgenstrahlung aus Anlass der ersten erfolgreichen Behandlung eines fünfjährigen Mädchens mit einem Naevus pigmentosus piliferus (32) und bereitete somit den Weg für die Radiotherapie.

Rasch wurden Versuche unternommen, ionisierende Strahlung zur Behandlung vieler weiterer Erkrankungen, insbesondere auch in der Tumorthherapie, zu nutzen.

Der Braunschweiger Zahnarzt Friedrich Otto Walkhoff beobachtete 1897, dass krebserkrankte Mäuse, die einer Bestrahlung durch Radium exponiert waren, signifikant später starben als eine Vergleichsgruppe krebserkrankter Mäuse ohne Bestrahlung. (33).



Abbildung 1: Der französische Arzt und Künstler Georges Chicotot bei einem seiner ersten Versuche, einen Brustkrebs zu bestrahlen (34)

Der Pariser Radiologe und Künstler Georges Chicotot veröffentlichte 1907 ein Selbstportrait (Abbildung 1), in dem er eine der ersten Strahlentherapien zur Behandlung von Brustkrebs bei einer Patientin durchführte (35). Auf dem Gemälde ist zu sehen, wie er einen Bunsenbrenner in der einen Hand hält, mit dem er die Stromspannung der grün leuchtenden Röntgenröhre reguliert. In seiner anderen Hand hält er eine Taschenuhr, mit der er die Belichtungszeit überwacht. Die ersten Bestrahlungsversuche dauerten seinerzeit noch ca. 30 Minuten.

Ein Bewusstsein für Strahlenlangzeitschäden und die daraus resultierende Notwendigkeit des Strahlenschutzes entwickelte sich erst deutlich später nach zahlreichen Todesfällen der Anwender ionisierender Strahlung.

Zu Ehren von 359 Opfern aus 23 Ländern unter den ersten Anwendern von Röntgenstrahlen für medizinische Zwecke wurde am 04.04.1936 das Ehrenmal der Radiologie im Garten des Krankenhauses St. Georg in Hamburg errichtet, was das Bewusstsein für gesundheitliche Strahlenschäden dokumentiert (36).

Bis in die 1990er Jahre entwickelte sich die Strahlentherapie zu einem zunehmend etablierten Therapieregime in der Behandlung des Mammakarzinoms. Im Zeitraum von 1987 bis 1989 verglichen Veronesi et al. (37) das Outcome einer Gruppe von Patientinnen mit einem Mammakarzinom (< 2,5cm), die lediglich einer operativen Quadrantektomie unterzogen wurde, gegenüber einer Gruppe von Patientinnen, die eine Quadrantektomie mit anschließender Nachbestrahlung erhielt. Alle Patientinnen erhielten darüber hinaus eine Axilladisektion. Nach einem Follow-up von 39 Monaten im Median lag die Lokalrezidivrate bei den nicht-bestrahlten Patientinnen bei 8,8% gegenüber 0,3% bei den bestrahlten Patientinnen. Veronesi belegte somit den hohen Stellenwert der Strahlentherapie zur Ergänzung der brusterhaltenden Therapie.

2002 verglichen Fisher et al (38) in ihrer randomisierten Follow-up-Studie NSABP-B-06 über einen Zeitraum von 25 Jahren das Outcome der unterschiedlichen Behandlungsmethoden. Dazu wurden die Patientinnen randomisiert in drei Gruppen aufgeteilt, wobei die erste Gruppe einer modifizierten radikalen Mastektomie, die zweite Gruppe einer Lumpektomie, d.h. brusterhaltende Therapie mit Radiatio, und die dritte Gruppe einer Lumpektomie ohne Radiatio erhielten. Alle Gruppen erhielten darüber hinaus eine Axilladisektion und Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen zusätzlich eine Chemotherapie mit 5-FU und Melphalan.

Als Ergebnis stellten sie keine Unterschiede bezüglich des krankheitsfreien Überlebens, des metastasenfrien Überlebens und des Gesamtüberlebens fest. Bezüglich der Lokalrezidivrate ergab sich ein Vorteil zugunsten der bestrahlten Patientinnen (39% ohne Radiatio vs. 14% mit Radiatio).

1.6.3.2 Aktueller strahlentherapeutischer Standard

Heute ist die brusterhaltende Therapie in Kombination mit der adjuvanten Strahlentherapie der Goldstandard in der Therapie des nicht fernmetastasierten Mammakarzinoms. (26)

Lediglich bei Patientinnen mit eindeutig begrenzter Lebenserwartung (< 10 Jahren) und einem kleinen (pT1), nodal negativen (pN0), Hormonrezeptor-positiven und HER2-negativem Tumor ist der Verzicht auf eine Strahlentherapie nach ausführlicher Beratung unter Inkaufnahme eines erhöhten Lokalrezidivrisikos leitliniengerecht, sofern die Schnittträger tumorfrei sind und eine Hormontherapie erfolgt.

Darüber hinaus ist bisher keine Patientinnengruppe bekannt, die in Bezug auf die lokale Tumorkontrolle nicht von einer adjuvanten Strahlentherapie profitieren würde. Die adjuvante Strahlentherapie stellt somit die wichtigste und effektivste Maßnahme zur Risikoreduktion eines intramammären Rezidivs dar. Dies wird durch zahlreiche randomisierte Studien und Metaanalysen belegt und ist deshalb in der Leitlinie hervorgehoben worden. (39, 40).

Ebenso können belastende Nachresektionen durch die adjuvante Strahlentherapie verhindert werden, da bei gegebener Radiatio die Bedeutung der resektionsfreien Tumorränder deutlich abnimmt und eine R0-Resektion ausreichend ist (41). Durch diese Errungenschaft ist es möglich, ein kleineres Resektionsvolumen zu wählen, was auch zu besseren kosmetischen Ergebnissen führt.

Clarke et al. analysierten die Effektivität der adjuvanten Strahlentherapie bei der brusterhaltenden Therapie und stellten eine Hazard Ratio von 0,2 oder darunter fest, d. h. dass durch die postoperative Bestrahlung der Brust etwa 8 von 10 möglichen Rezidiven verhindert würden (43).

In ihrer Studie zeigten Bantema-Joppe et al. 2013 ein niedrigeres Risiko für ein Lokalrezidiv

in der bestrahlten Brust gegenüber der kontralateralen, nicht bestrahlten Brust, sodass sogar ein protektiver Effekt der Strahlentherapie auf die Neuentstehung eines Karzinoms diskutiert wird (42).

Andererseits konnte gezeigt werden, dass der größte Risikofaktor für ein Lokalrezidiv der Verzicht auf die adjuvante Strahlentherapie darstellt (43).

1.6.3.3 Bestrahlungstechniken der Brustdrüse

Zur Optimierung einer schonenden und effizienten Bestrahlung stehen heute mehrere moderne Verfahren zur Verfügung, die in der aktuellen Leitlinie empfohlen werden (26).

Die 3D-Konformationsbestrahlung ermöglicht eine genaue Anpassung des Strahlenfeldes auf das Zielgewebe, indem durch Blenden das Bestrahlungsfeld in drei Ebenen möglichst exakt auf das zu bestrahlende Zielvolumen angepasst wird (44). Zur genauen Definition des Bestrahlungsfeldes ist eine Planungsuntersuchung mittels Computertomographie notwendig.

Bei Patientinnen mit großen Brüsten oder abnormer Thoraxform, z.B. Trichterbrust, empfiehlt die Leitlinie darüber hinaus den Einsatz der Intensitäts-modulierten-Radiotherapie (IMRT) und Volu-Metric-Arc-Therapie (VMAT). Bei der IMRT wird zusätzlich zur dreidimensionalen geometrischen Anpassung des Strahlenfeldes an das Zielvolumen die Strahlungsintensität an das Zielvolumen angepasst und so eine genauere Dosisverteilung ermöglicht. Technisch erfolgt dies bei der sog. statischen IMRT durch die Überlagerung mehrerer Teilfelder, wobei jedes Teilfeld separat bestrahlt wird und während der Einstellung des nächsten Feldes der Strahlengang unterbrochen wird.

Bei der sog. dynamischen IMRT, zu der auch die VMAT zählt, werden Rotationstechniken eingesetzt, bei denen die Strahlung kontinuierlich unter Änderung der

Multisegmentblenden während mehreren Teil- oder Vollrotationen appliziert wird (44).

Durch den Einsatz der IMRT und VMAT bei Patientinnen mit großen Brüsten oder Thoraxdeformitäten können Nebenwirkungen wie Teleangiektasien, Spätfibrosen und Hautreaktionen der Brust reduziert werden (45).

Eine Technik, die zur Reduktion der kardialen Strahlenbelastung bei linksseitiger Bestrahlung der Brustdrüse führt, ist die Bestrahlung in kontrollierter tiefer Inspiration (DIBH), wobei die Patientin während der Bestrahlung die Atmung in tiefer Inspiration anhält und so das Herz weiter aus dem Strahlengang entfernt wird (46).

Nach der aktuellen Leitlinie „sollte die Radiotherapie der Brust in Hypofraktionierung (Gesamtdosis ca. 40 Gy in ca. 15-16 Fraktionen in ca. 3 bis 5 Wochen) oder in konventioneller Fraktionierung (Gesamtdosis ca. 50 Gy in ca. 25-28 Fraktionen in ca. 5-6 Wochen) erfolgen“ (26).

Konventionelle Fraktionierung bedeutet in diesem Zusammenhang, dass die empfohlene Gesamtstrahlendosis von 50 Gy, in 25-28 einzelne Fraktionen von ca. 1,8-2 Gy aufgeteilt, über einen Zeitraum von 5-6 Wochen verabreicht wird.

Mehrere neuere Studien zeigten übereinstimmend bei moderater Hypofraktionierung gleich gute Ergebnisse hinsichtlich der Tumorkontrolle als auch der Spättoxizität gegenüber der konventionellen Fraktionierung (47, 48). Daher wurde die Hypofraktionierung als Standardverfahren an erste Stelle in die Leitlinie aufgenommen. Bei der Hypofraktionierung wird die Zahl der Fraktionierungen von 25-28 auf 15-18 und somit der Bestrahlungszeitraum von 5-6 auf 3-5 Wochen verringert, indem die jeweiligen Einzeldosen pro Fraktionierung erhöht werden. Insgesamt wird dabei die strahlenbiologische Gesamtdosis von ca. 50 Gy auf 40 Gy verringert und die Patientinnen profitieren vom kürzeren Bestrahlungszeitraum.

Weiterhin wird in der Leitlinie die Boost-Bestrahlung für alle Patientinnen unter 50 Jahren

und für Patientinnen über 50 Jahren mit erhöhtem Rezidivrisiko (Her2-positiv, G3, triple-negativ, > T1) empfohlen. Die Empfehlung gründet vor allem auf den Ergebnissen von zwei großen randomisierten Studien (49,50), die übereinstimmend eine weitere Reduktion der Rezidivrate nach Boost-Bestrahlung zeigten. Bei der Boost-Bestrahlung handelt es sich um eine lokale Dosisaufsättigung des Tumorbetts zusätzlich zur Bestrahlung in Hypofraktionierung bzw. Fraktionierung.

1.6.3.4 Risiken der Radiatio der Brustdrüse

Die spezifischen Risiken der Radiatio der Brustdrüse liegen insbesondere in der Schädigung des umliegenden gesunden Gewebes.

Frühere Arbeiten wie die von Darby et al. (51), die Daten von 1958-2001 aus Schweden und Dänemark auswerteten, zeigten einen Zusammenhang zwischen erfolgter Bestrahlung der Brustdrüse und dem Auftreten ischämischer kardialer Ereignisse.

Typische Bestrahlungsschäden der Lungen sind Pneumonitis und Lungenfibrose (52), aber auch die sekundäre Entstehung eines Bronchialkarzinoms ist beschrieben. (53).

Die Autoren der aktuellen S3-Leitlinie betonen, dass die Risiken der adjuvanten Strahlentherapie von allen in der adjuvanten Therapie eingesetzten Verfahren am geringsten seien. Das Risiko für eine symptomatische Pneumonitis betrage < 1%.

Durch modernere Bestrahlungstechniken mit entsprechend geringerer Beeinträchtigung des umliegenden Gewebes konnten die unerwünschten Nebenwirkungen der Bestrahlung der Brustdrüse derart reduziert werden, dass Nitsche et al. (54) in ihrer Metaanalyse 2015 keine signifikante Kardiotoxizität mehr feststellen konnten, wobei darauf verwiesen wurde, dass längere Follow-up-Studien nötig seien.

1.7 Fragestellung

Das Auftreten ischämischer kardialer Ereignisse in Zusammenhang mit der erfolgten Radiatio der Brustdrüse stellt die folgenschwerste Nebenwirkung der Strahlentherapie der Brust dar. Die Studienlage ist hier nicht eindeutig und bedarf weiterführenden Studien zur Klärung der Kardiotoxizität der Brustbestrahlung, um ggf. kardioprotektive Bestrahlungsverfahren weiterzuentwickeln.

Mit dieser Arbeit soll der bisher unklaren Korrelation zwischen linksseitiger adjuvanter Bestrahlung der Brustdrüse und nachfolgenden kardialen Ereignissen im Vergleich zur Gegenseite nachgegangen werden.

2 Patienten und Methodik

2.1 Datenerhebung

Als Grundlage dieser Arbeit wurden die Daten von 1033 Patientinnen und Patienten analysiert, die im Zeitraum von August 2001 bis September 2009 in der Klinik für Strahlentherapie des Klinikum Lippe GmbH eine adjuvante Radiatio der Brustdrüse zur Behandlung eines Mammakarzinoms erhielten.

Als Ausschlusskriterium galt eine zuvor bereits erfolgte Strahlentherapie aufgrund eines vorbestehenden Malignoms.

Hierzu wurden die entsprechenden Daten aus den Bestrahlungslisten der Klinik für Strahlentherapie entnommen und mithilfe der Information aus den Akten der Strahlentherapie vervollständigt.

Zur Erhebung der Follow-up-Daten wurden die entsprechenden Daten aus dem Krankenhausinformationssystem (KIS) des Klinikum Lippe GmbH ermittelt und ausgewertet, wobei alle ärztlichen Dokumente berücksichtigt wurden, die entsprechend archiviert waren. Das KIS umfasst Arztbriefe und medizinische Befunde aller dem Klinikum Lippe GmbH zugehörigen Kliniken in Detmold, Lemgo und Bad Salzuflen. Bezüglich des Datenschutzes wird auf das Ethikvotum verwiesen, siehe auch Abschnitt 2.5.

Prozentangaben wurden jeweils auf eine Nachkommastelle gerundet.

2.2 Patientengut

2.2.1 Patientenalter und Geschlecht

Die Altersverteilung des Patientenkollektivs zu Therapiebeginn bestand aus einer Spannweite von 24 bis 91 Jahren, wobei der Median 61,7 Jahre betrug. Die Altersverteilung zeigt Abbildung 2.

Mit 1023 von 1033 Patientinnen lag der Anteil an Frauen am Patientenkollektiv bei 99%. Lediglich 10 von 1033 Patienten waren männlich, was einem Anteil von 1% entspricht. Die Geschlechtsverteilung zeigt Abbildung 3.

Das Alter der weiblichen Patientinnen wies zu Therapiebeginn eine Spannweite von 24 bis 91 Jahren und einen Mittelwert von 61,7 Jahren auf.

Das Alter der männlichen Patienten hatte zu Therapiebeginn eine Spannweite von 49 bis 81 Jahren und der Mittelwert betrug 64,6 Jahre.

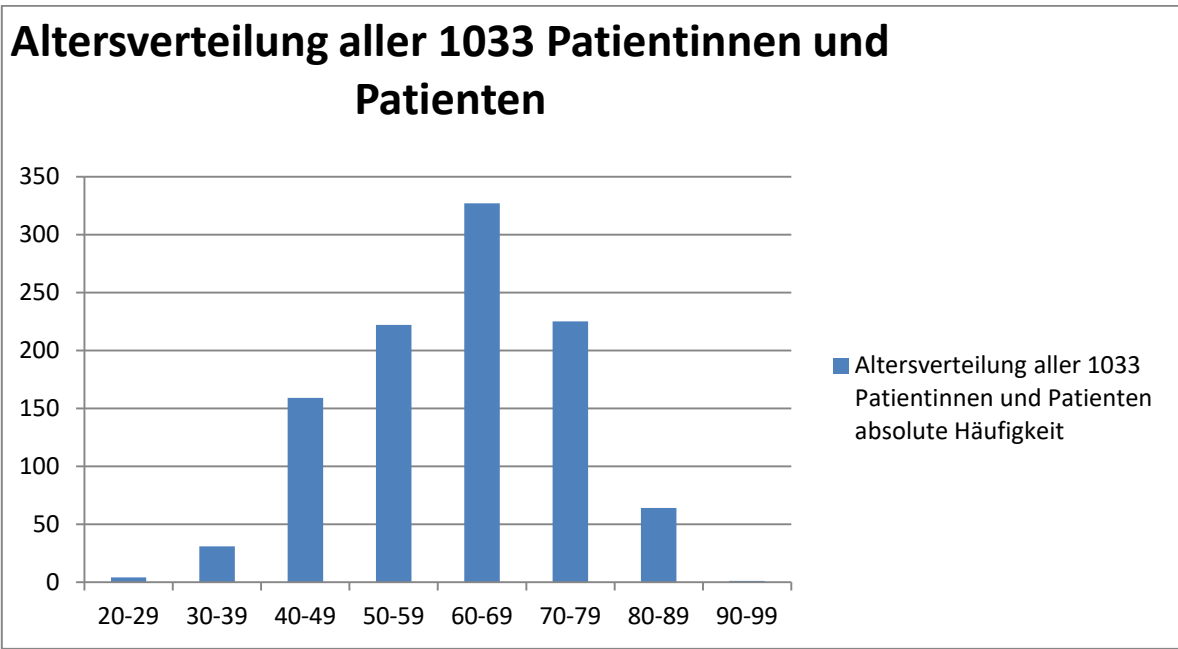


Abbildung 2: Altersverteilung der Patientinnen und Patienten

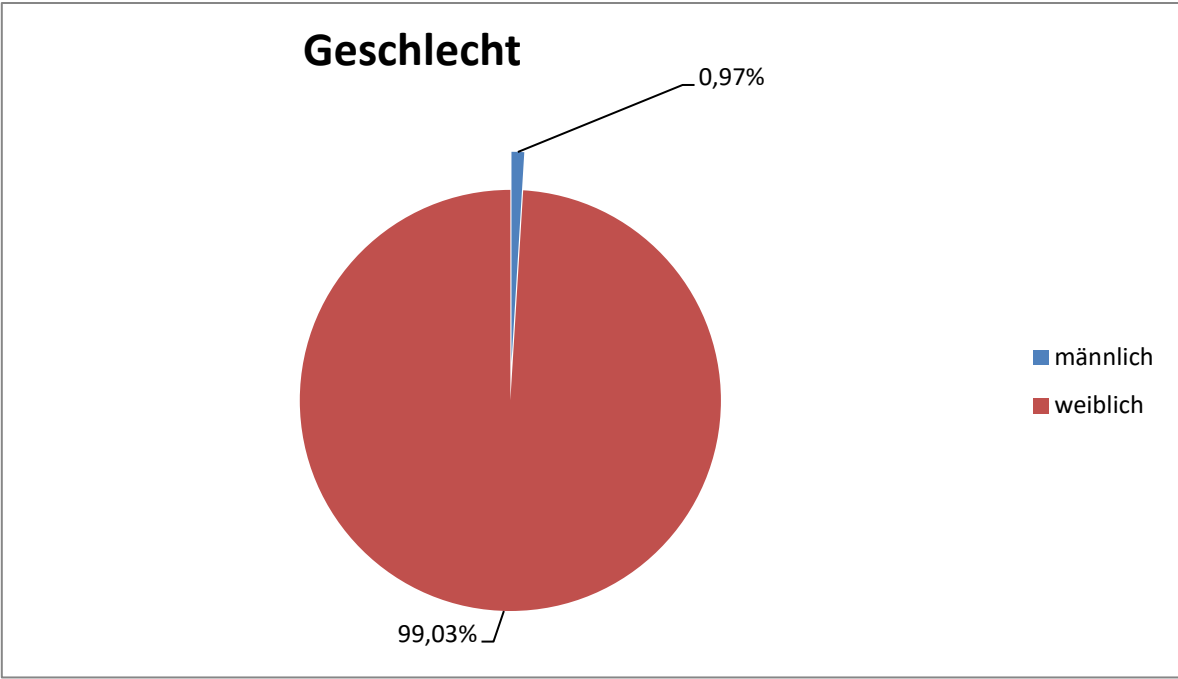


Abbildung 3: Geschlechtsverteilung

2.2.2 Bestrahlte Region

509/1033 (49,27%) Patientinnen und Patienten erhielten eine isolierte Radiatio der linken Brustdrüse und 444/1033 (42,98%) erhielten eine isolierte Radiatio der rechten Brustdrüse.

80/1033 (7,74%) wurden einer beidseitigen Radiatio der Brustdrüse unterzogen. Die prozentuale Verteilung der Bestrahlungsgebiete zeigt Abbildung 4.

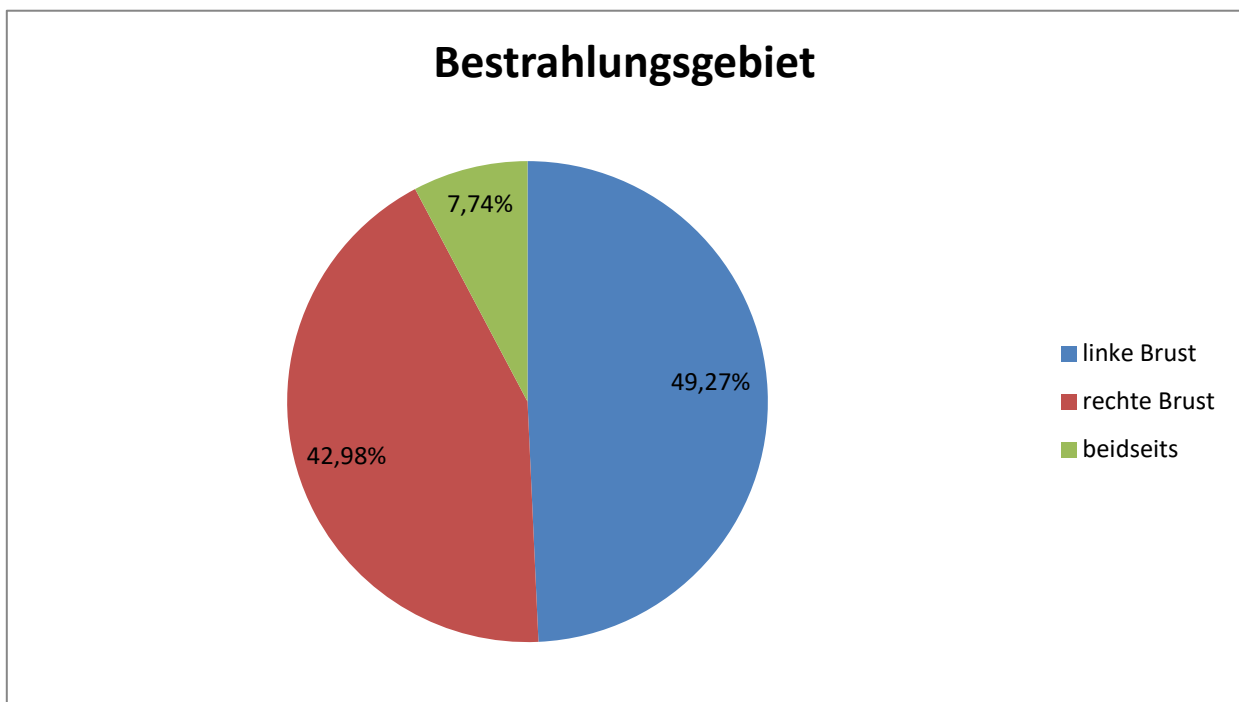


Abbildung 4: Bestrahlungsgebiet

2.2.3 Art der operativen Therapie

736/1033 (71,25%) Patientinnen und Patienten erhielten eine brusterhaltende Therapie.

Bei 297/1033 (27,75%) wurde eine Ablatio mammae durchgeführt. Die Häufigkeit der

Ablatio vs. BET zeigt Abbildung 5.

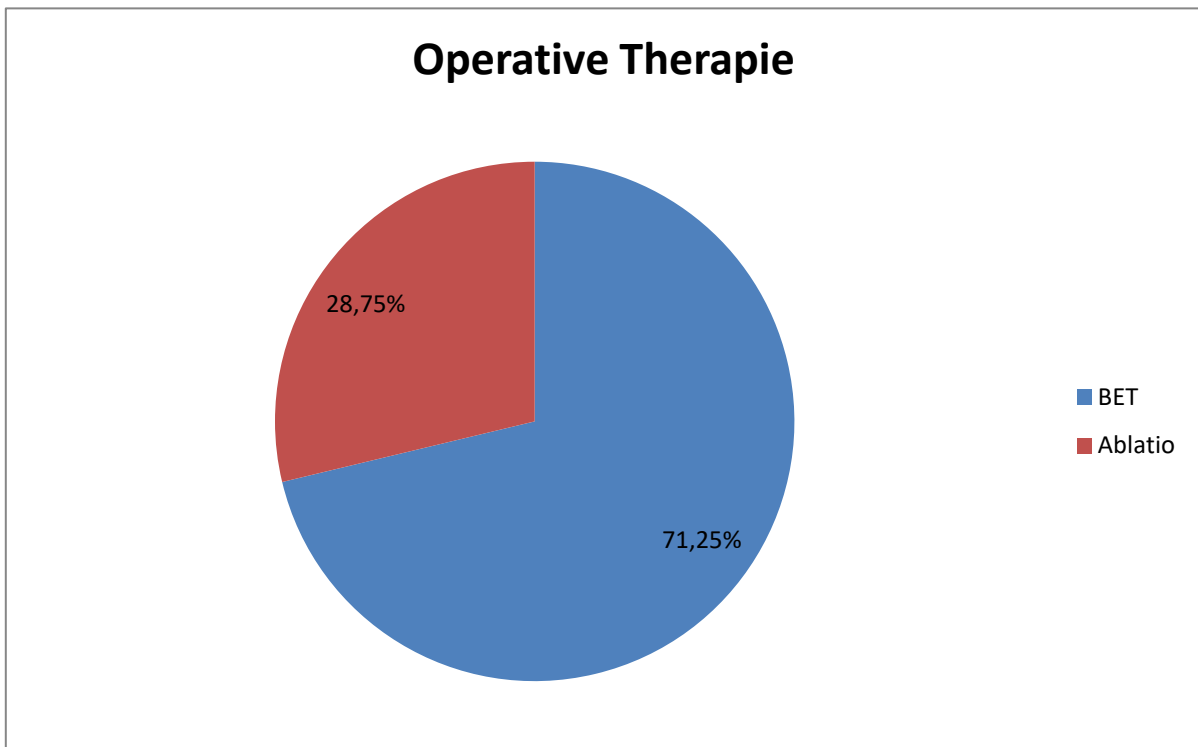


Abbildung 5: Art der operativen Therapie

2.2.4 Adjuvante Chemotherapie

536/1033 (51,89%) aller Patientinnen und Patienten erhielten eine adjuvante Chemotherapie.

Bei 497/1033 (48,11%) Patientinnen und Patienten wurde keine adjuvante Chemotherapie durchgeführt. Abbildung 6 fasst die entsprechenden Häufigkeiten zusammen.

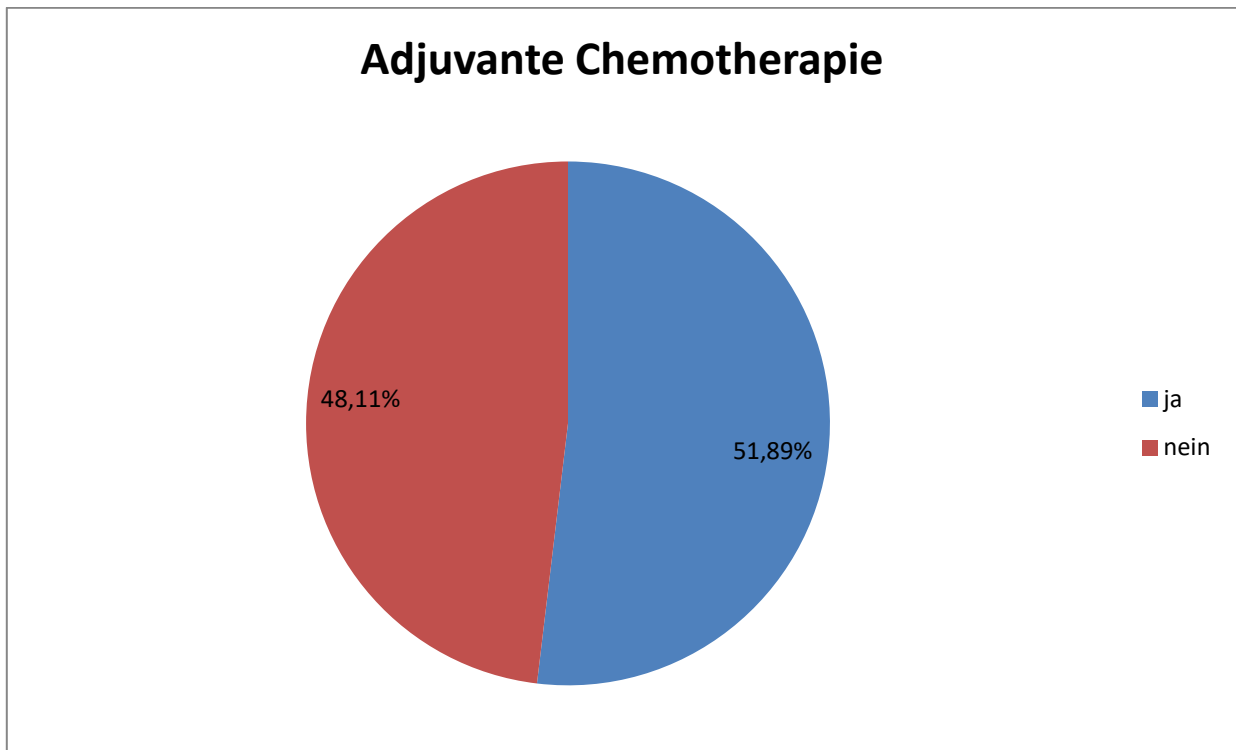


Abbildung 6: Adjuvante Chemotherapie

2.2.5 Adjuvante Antikörpertherapie mit Herceptin

132/1033 (12,79%) Patientinnen und Patienten wiesen einen positiven Her2/neu-Status auf und erhielten eine zusätzliche monoklonale Antikörpertherapie mit Herceptin.

901/1033 (87,22%) waren Her2/neu negativ und wurden entsprechend ohne Herceptin behandelt. Abbildung 7 zeigt, wie häufig eine monoklonale Antikörpertherapie durchgeführt wurde.

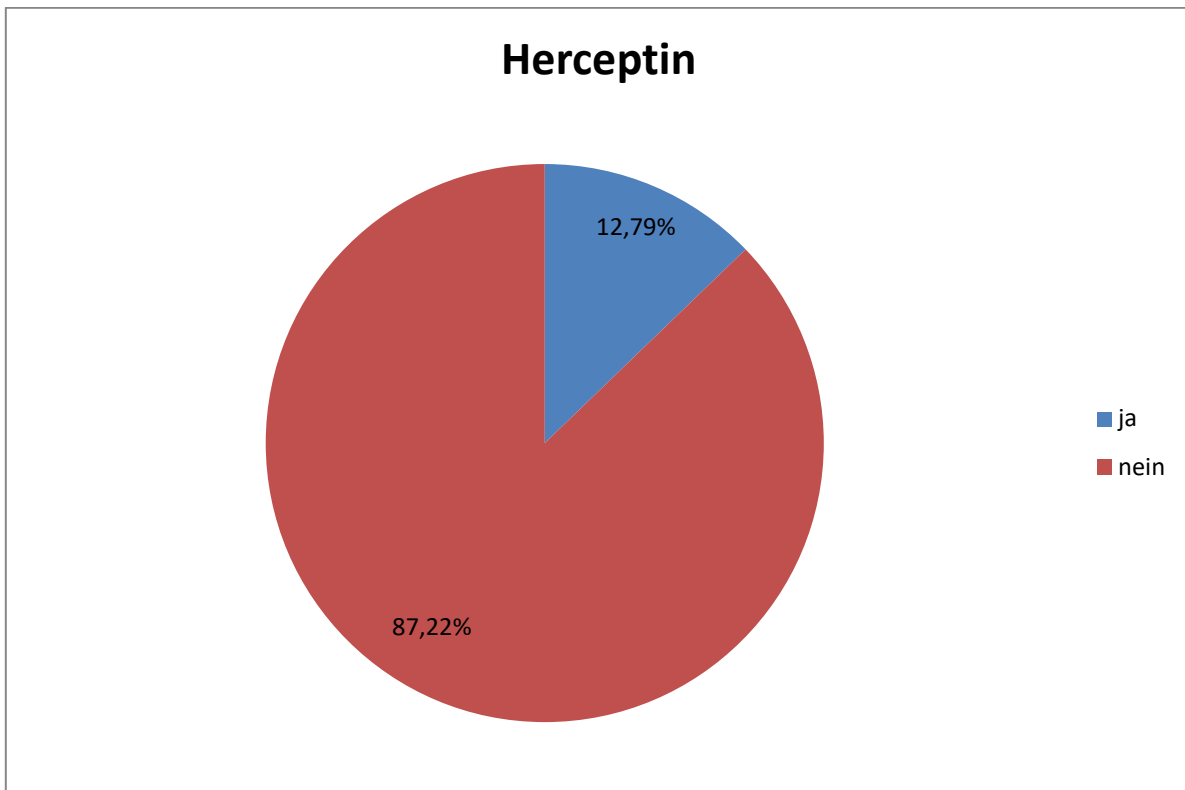


Abbildung 7: Antikörpertherapie mit Herceptin

2.3 Behandlungstechnik

Im Behandlungszeitraum von August 2001 bis September 2009 erhielten alle Patientinnen und Patienten in der Klinik für Strahlentherapie am Klinikum Lippe Lemgo, die in diese Studie eingeschlossen wurden, eine Bestrahlung am Linearbeschleuniger mit 6 / 15 MeV Photonen.

Zunächst erfolgte eine individuelle computeroptimierte 3D-Planung der Bestrahlungsfelder mittels Computertomographie (CT) und Planungssystem, wie in Abbildung 8 dargestellt.

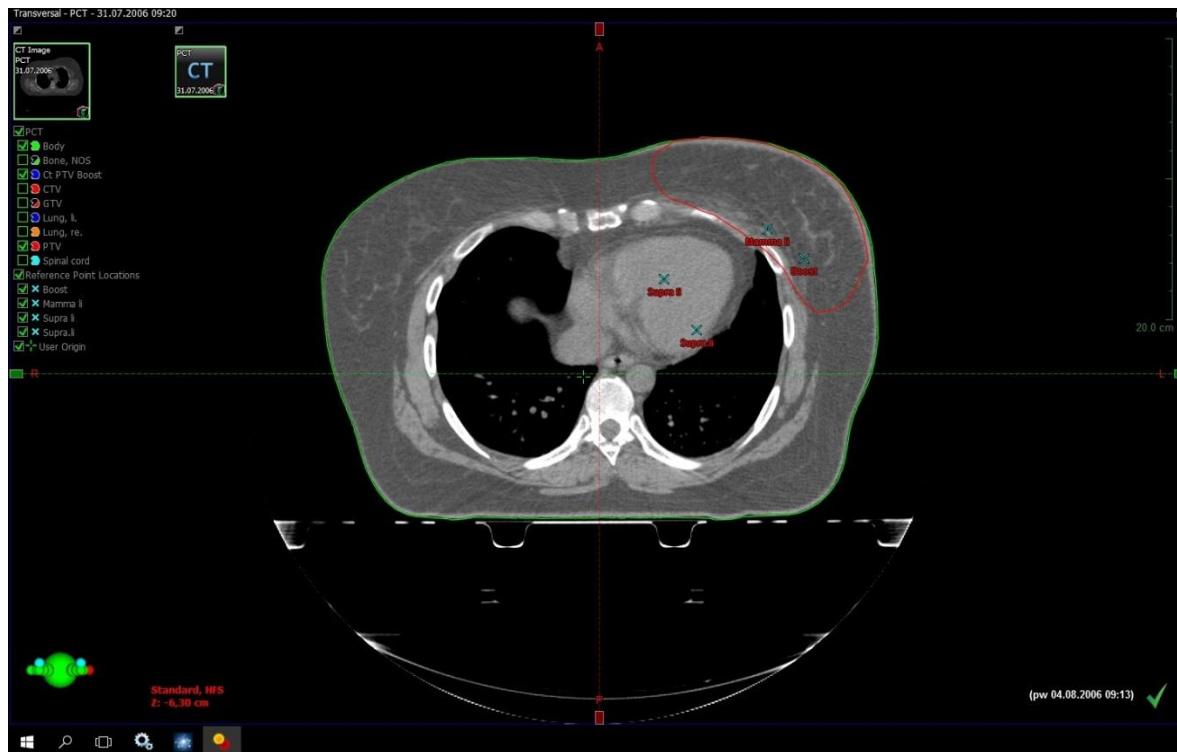


Abbildung 8: Bestimmung des Zielvolumens der Brust

2.3.1 Bestrahlungstechnik bei brusterhaltender Therapie (BET)

Patientinnen und Patienten, die einer BET unterzogen wurden, erhielten eine tangentielle Bestrahlung der betroffenen Brust mit einer Gesamtdosis von 50,4 Gy in täglichen Einzeldosen von 1,8 Gy an 5 Tagen pro Woche. Die tangentielle Bestrahlungsplanung ist in Abbildung 9 und Abbildung 10 dargestellt.

2.3.1.1 Boost bei BET

Zusätzlich erhielten Patientinnen und Patienten mit BET noch eine anschließende Dosiserhöhung im ehemaligen Tumorbett um 10,8 Gy.

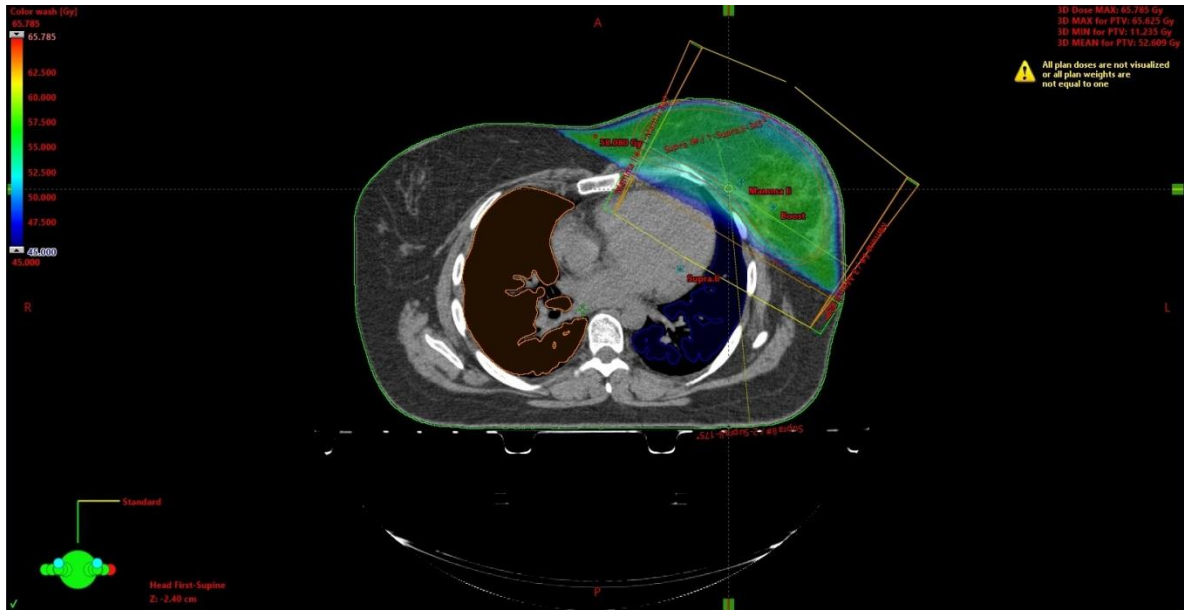


Abbildung 9: CT-Planung der tangentialen Brustbestrahlung

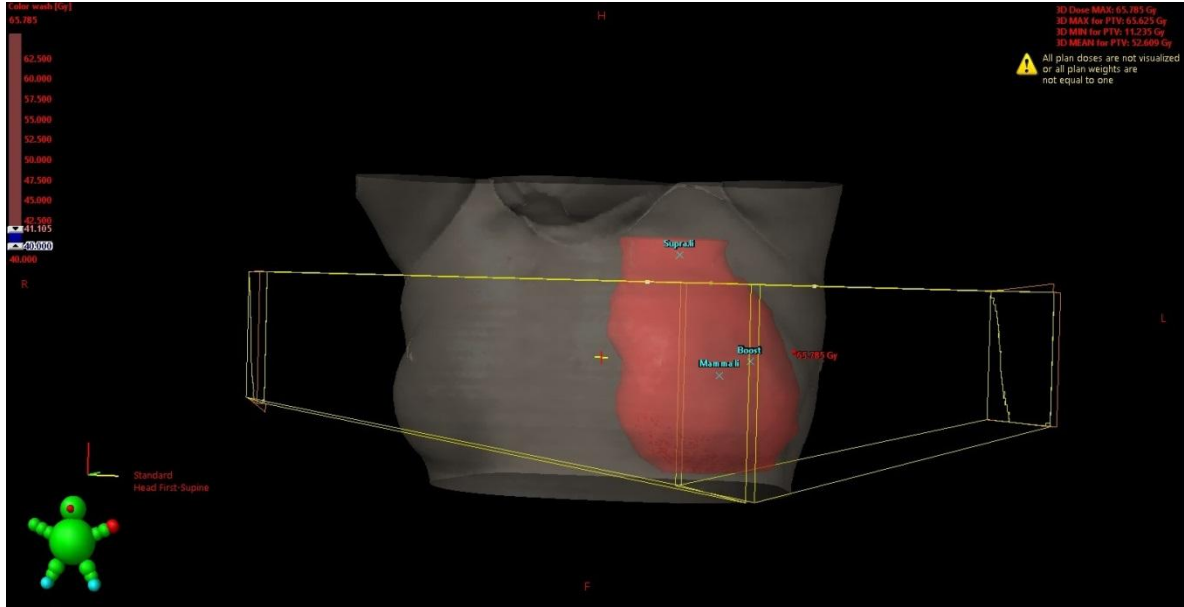


Abbildung 10: 3D Rekonstruktion der tangentialen Brustbestrahlung:

2.3.2 Bestrahlungstechnik bei Lymphknotenbefall

Bei Lymphknotenbefall ≥ 3 erfolgte nach intraoperativer Lymphadenektomie die Bestrahlung mittels ventrodorsaler Gegenfelder der oberen Achselhöhle sowie infra- und supraclaviculär einschließlich des Halsansatzes mit einer Gesamtreferenzdosis von 45 Gy. Die Bestrahlungsplanung des Lymphabflussgebietes ist in Abbildung 11 und Abbildung 12 dargestellt.

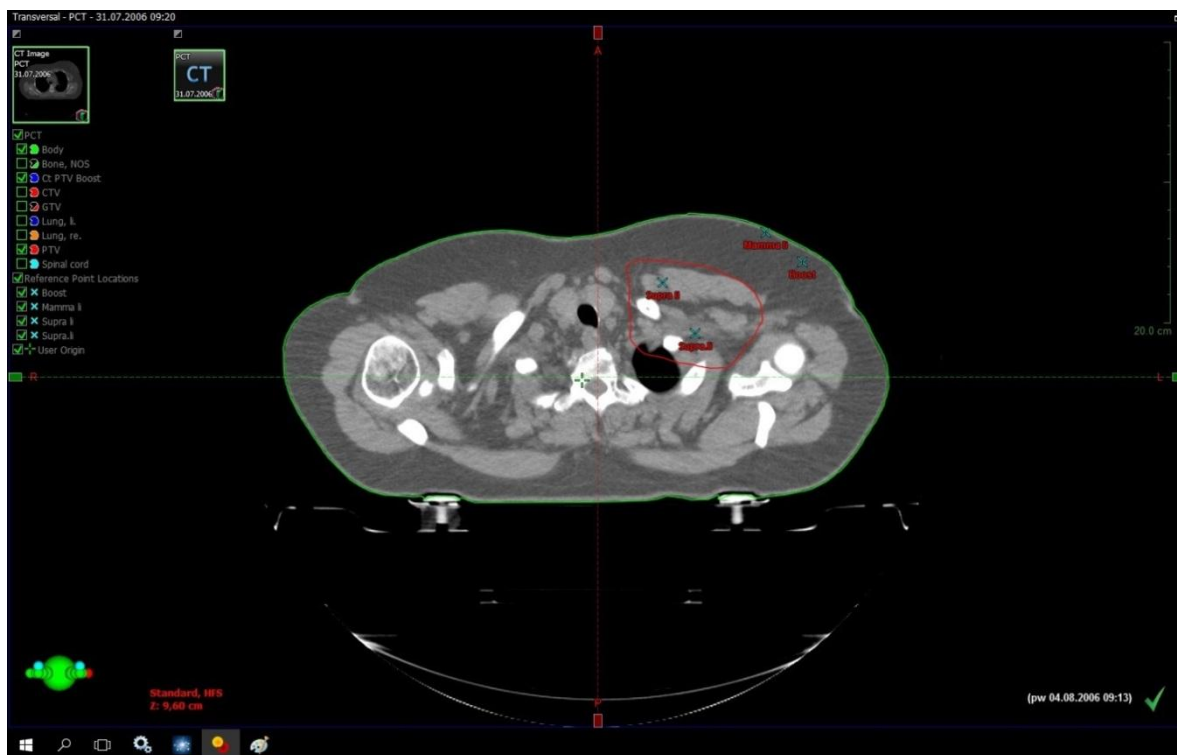


Abbildung 11: Bestimmung des Zielvolumens in der Axilla/ supra- und infraclaviculär

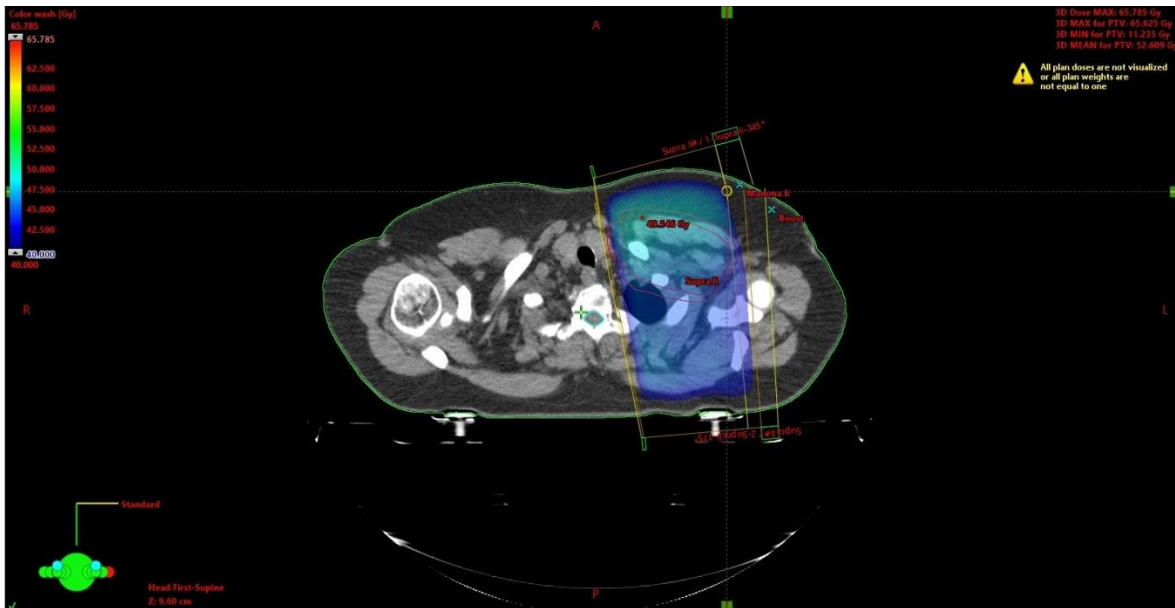


Abbildung 12: CT-Planung der ventrodorsalen Gegenbestrahlung der Axilla, sowie supra- und infraclaviculär

2.3.3 Bestrahlungstechnik bei Mastektomie

Bei Patientinnen und Patienten, die eine Mastektomie erhielten, wurde zunächst nach gleichem Schema bestrahlt, d.h. auch diese erhielten eine tangentielle Bestrahlung der betroffenen Brust mit einer Gesamterferenzdosis von 50,4 Gy in täglichen Einzeldosen von 1,8 Gy an 5 Tagen pro Woche. Eine anschließende Boost-Bestrahlung erfolgte bei kompletter Mastektomie nicht.

2.4 Statistik

2.4.1 Deskriptive Statistik

In einem Tabellenkalkulationsprogramm (Excel - Microsoft-Office) wurden die unter

Abschnitt 2.2 erhobenen Variablen mit der in Tabelle 1 dargestellten Ausprägung aufgelistet. Das Tabellenkalkulationsprogramm diente anschließend zur Erstellung der deskriptiven Analysen. Tabelle 1 zeigt im Überblick diese Variablen.

Variable	Ausprägung
Patientenalter	< 50 Jahre/ 50 – 70 Jahre/ > 70 Jahre
Geschlecht	weiblich männlich
Adjuvante Chemotherapie	ja nein
Adjuvante Antikörpertherapie mit Trastuzumab	ja nein
Art der Operation	brusterhaltend Mastektomie
Bestrahlte Region	Brust solo Brust mit Lymphabfluss
Bestrahlte Seite	links rechts

Tabelle 1: Erhobene Variablen mit deren Ausprägungen

Der statistische Endpunkt war das Auftreten eines **kardialen Ereignisses**. Als kardiale Ereignisse wurden definiert:

1. ST-Strecken-Hebungsinfarkt (STEMI)

Ein akuter Myokardinfarkt wird definiert als eine klinische Situation mit

anhaltender infarktspezifischer Symptomatik und Anstieg des kardialen Troponins T/I im Blut mit mindestens einem Wert über der 99. Perzentile der oberen Referenzgrenze. Beim ST-Strecken-Hebungsinfarkt (im Folgenden als „STEMI“ bezeichnet) kommt es dabei zu charakteristischen neu aufgetretenen Hebungen der ST-Strecke im Elektrokardiogramm (EKG) in mindestens zwei zusammenhängenden EKG-Ableitungen (55). Ebenfalls als STEMI werden bei infarkttypischer klinischer und laborchemischer Konstellation neu aufgetretene Links- und Rechtsschenkelblöcke bewertet. (56)

2. Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt (NSTEMI)

Der Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt (im Folgenden als „NSTEMI“ bezeichnet) wird definiert als ein akuter Myokardinfarkt mit anhaltender infarktspezifischer Symptomatik und Anstieg des kardialen Troponins T/I im Blut ohne auffällige oder unspezifische EKG-Befunde. (57)

3. Neu aufgetretenes Vorhofflimmern ohne Komplikationen (VHF)

Vorhofflimmern (im Folgenden als „VHF“ bezeichnet), ist die häufigste tachykarde Herzrhythmusstörung des Vorhofs. Definitionsgemäß ist die elektrische Aktivierung des Vorhofs unregelmäßig mit ineffektiver Vorhofkontraktion, es liegen im EKG keine P-Wellen vor und die Vorhoffrequenz ist tachykard. Zur Diagnosestellung muss die Herzrhythmusstörung mindestens 30 Sekunden im EKG oder in einem vollständigen 12-Kanal-EKG dokumentiert sein. (58)

4. Neu aufgetretenes Vorhofflimmern mit Komplikationen (VHFc)

Als Komplikation bei Vorhofflimmern (im Folgenden als „VHFc“ bezeichnet) zählen thrombembolische Ereignisse (58). Dabei handelte es sich vor allem um ischämische Schlaganfälle, aber auch Nieren- oder Milzinfarkte, akute arterielle Extremitätenverschlüsse und Mesenterialinfarkte bei neu aufgetretenem VHF

wurden hier gewertet.

Darüber hinaus wurde auch eine neu aufgetretene Tachyarrhythmia absoluta bei VHF als Komplikation gewertet, da die Tachyarrhythmia absoluta die Herzfunktion einschränken und zur Klinik einer Herzinsuffizienz führen kann (59). Eine Tachyarrhythmia absoluta entsteht bei tachykarder Überleitung des Vorhofflimmerns auf die Ventrikel, wobei die Herzfrequenz > 100 bpm beträgt.

5. Sonstige neu aufgetretene Herzrhythmusstörungen (sonstige HRST)

Hierunter wurden alle weiteren neu aufgetretenen Herzrhythmusstörungen (im Folgenden als „sonstige HRST“ bezeichnet) zusammengefasst. Diese umfassten unter anderem supraventrikuläre Tachykardien (außer VHF), bei denen allesamt der Ursprung der Erregung im Vorhof liegt, wobei die Erregung mit einer Frequenz von > 100 bpm in die Ventrikel Ebene übergeleitet wird (60).

Des Weiteren wurden komplette AV-Blöcke III° gezählt, das heißt Überleitungsstörungen der Erregungsleitung zwischen der Vorhof- und der Ventrikel Ebene mit totaler elektromechanischer Entkopplung zwischen Vorhof und Ventrikel (61).

Ebenfalls in diese Kategorie fallen die ventrikulären Tachykardien. Das sind lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen, die mit einer Frequenz von ≥ 100 bpm von der Ventrikel Ebene ausgehen und im EKG mindestens 3 Kammerkomplexe hintereinander ohne dazwischenliegende P-Wellen aufweisen (62).

Auch alle neu aufgetretenen Herzrhythmusstörungen mit Todesfolge wurden in diese Kategorie gezählt.

2.4.2 Analytische Statistik

Zu jedem kardialen Ereignis wurde der Zeitpunkt ab Bestrahlungsbeginn angegeben oder, falls kein kardiales Ergebnis aufgetreten war, der Zeitpunkt der letzten Information über die Patientin / den Patienten. Zeitpunkte mit kardialen Ereignissen erhielten den Status „1“, Zeitpunkte ohne kardiales Ereignis den Status „0“. Hieraus erfolgte die Berechnung des kardial-ereignisfreien Intervalls, welche aufgrund der uneinheitlichen Nachbeobachtung mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode für zensierte Beobachtungen erfolgte (63). Die Kaplan-Meier-Methode ist ein Maß zur Schätzung und Erstellung einer Ereigniszeitkurve für unvollständige bzw. unterschiedlich lange Follow-ups. Mit dieser Methode wird die Auftretenswahrscheinlichkeit eines definierten Ereignisses zu einem bestimmten Zeitpunkt geschätzt. Diese Kaplan-Meier-Schätzung wurde nun aufgeteilt in zwei Faktoren: Bestrahlte Seite links versus bestrahlte Seite rechts. Hierbei wurde postuliert, dass bei Bestrahlungen rechts gegenüber links keine Dosisbelastung am Herzen auftreten kann. Die entsprechenden Ergebnisse für die linke und rechte Bestrahlungsseite wurden statistisch auf Unterschiedlichkeit verglichen mit Hilfe des Log-Rank-Tests (64). Der Log-Rank-Test ist ein statistisches Standardverfahren zum Vergleich von zensierten Ereigniszeiten verschiedener Kohorten. Die Unterschiede mit einer Wahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ wurden als signifikant, die Unterschiede von $p \leq 0,10$ als tendenziell unterschiedlich bewertet.

Anschließend wurde diese Analyse wiederholt, jetzt aber unter zusätzlicher Schichtung mit den unter Tabelle 1 angegebenen Variablen bzw. deren Ausprägungen. Die Kaplan-Meier-Analysen sowie Signifikanztestungen erfolgten mit dem Statistik-Programm SPSS.

2.5 Ethik und Datenschutz

Die Erhebung der Daten erfolgte in Einklang mit den Datenschutzbestimmungen gemäß §27 BDSG (Datenverarbeitung zu wissenschaftlichen oder historischen Forschungszwecken

und zu statistischen Zwecken). Eine Aufklärung der Patientinnen und Patienten über den Einschluss in die Studie konnte nicht erfolgen, da die Strahlentherapie zum Zeitpunkt der Datenerhebung für die Studie bis zu 21 Jahre weit in der Vergangenheit lag und somit ein überwiegender Anteil der Patientinnen und Patienten durch zwischenzeitliches Versterben, Demenz oder andere schwere Erkrankung, Migration oder aus sonstigen Gründen nicht für eine Aufklärung verfügbar waren. Die Auskunftserteilung gegenüber den noch lebenden Patientinnen und Patienten über den Einschluss in die Studie hätte dementsprechend einen unverhältnismäßigen Aufwand erfordert, sodass gemäß §27 Absatz 2 BDSG auf die Auskunftserteilung verzichtet werden konnte.

Ungeachtet dessen wurden alle Patientinnen und Patienten standardmäßig über Nutzen, Risiken zum Zeitpunkt der Durchführung der Strahlentherapie ausführlich aufgeklärt.

Personenbezogene Daten wurden unmittelbar nach Abschluss der Arbeit gelöscht und nicht dauerhaft gespeichert. Persönliche Daten wurden und werden nicht bzw. ausschließlich anonymisiert veröffentlicht.

Die Studie diene ausschließlich dem öffentlichen Interesse des Strahlenschutzes, finanzielle Interessen bestanden nicht.

Das Forschungsvorhaben wurde auf Antrag vom 19.06.2020 unter dem Aktenzeichen 2020-486-f-S durch die Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster in der Sitzung am 10.07.2020 beraten und bewertet. Die Ethik-Kommission stellte keinerlei Bedenken ethischer oder rechtlicher Art gegen die Durchführung des Forschungsvorhabens fest.

3 Ergebnisse

3.1 Follow-up

Das mediane Follow-up aller Patienten betrug 77.3 Monate mit einer Spannweite von 0.0 Monaten bis 221.7 Monaten. Die 25% - Quantile des Follow-up aller Patienten betragen: I. Quantil: 0 - 9.6 Monate, II. Quantil: 9.6 – 76.1 Monate, III. Quantil: 76.1 – 132.9 Monate und IV. Quantil: 132.9 – 221.7 Monate. Das bedeutet, dass 25% aller Patienten ein nur kurzes Follow-up von unter einem Jahr hatten, auf der anderen Seite aber auch 25% aller Patienten ein sehr langes Follow-up von über 10 Jahren.

3.2 Kardiale Ereignisse

Tabelle 2 zeigt die dokumentierten kardialen Ereignisse bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv, sowie aufgeschlüsselt nach Bestrahlungsseite rechts, links und beidseits.

Bei 131/1033 Patientinnen und Patienten wurde nach der Brustbestrahlung ein neu aufgetretenes kardiales Ereignis dokumentiert, das sind 12,7% des Gesamtkollektivs.

Bei 902/1033 (87,3%) wurde im Follow-up nach Bestrahlung kein kardiales Ereignis dokumentiert.

Bezogen auf das Gesamtkollektiv von 1033 Patientinnen und Patienten erlitten 17/1033 (1,6%) einen STEMI, 24/1033 (2,3%) einen NSTEMI, 54/1033 (5,2%) ein VHF ohne Komplikationen, 17/1033 (1,6%) ein VHF mit Komplikationen und 19/1033 (1,8%) eine sonstige neu aufgetretene Herzrhythmusstörung.

Bezogen auf alle 444 Patientinnen und Patienten nach isoliert rechtsseitiger

Brustbestrahlung erlitten 50/444 (11,3%) ein kardiales Ereignis und bei 394/444 (88,7%) wurde kein kardiales Ereignis im Follow-up dokumentiert. Darunter erlitten 8/444 (1,8%) einen STEMI, 6/ 444 (1,4%) einen NSTEMI, 24/ 444 (5,4%) ein VHF ohne Komplikationen, 3/ 444 (0,7%) ein VHF mit Komplikationen und 9/ 444 (2%) eine sonstige neu aufgetretene Herzrhythmusstörung.

Bezogen auf alle 509 Patientinnen und Patienten nach isoliert linksseitiger Brustbestrahlung erlitten 73/509 (14,3%) ein kardiales Ereignis und 436/509 (85,7%) kein kardiales Ereignis im Follow up. Darunter erlitten 9/509 (2%) einen STEMI, 16/509 (3,1%) einen NSTEMI, 24/509 (4,7%) ein VHF ohne Komplikationen, 14/509 (2,8%) ein VHF mit Komplikationen und 10/509 (2%) eine sonstige neu aufgetretene Herzrhythmusstörung.

Unter allen 80 beidseits bestrahlten Patientinnen und Patienten erlitten 8/80 (10%) ein kardiales Ereignis und bei 72/80 (90%) wurde im Follow-up kein kardiales Ereignis dokumentiert. Davon hatten 2/80 (2,5%) einen NSTEMI und 6/80 (7,5%) ein VHF ohne Komplikationen. STEMI, VHF mit Komplikationen und neu aufgetretene sonstige Herzrhythmusstörungen wurden in dieser Kohorte nicht beobachtet.

In Abbildung 13 werden die kardialen Ereignisse prozentual bezogen auf das Gesamtkollektiv sowie aufgeschlüsselt auf das jeweilige Bestrahlungsgebiet rechts, links und beidseits graphisch dargestellt.

Kardiales Ereignis	Anteil aller 1033 Patienten	Anteil aller 444 rechts bestrahlten Patienten	Anteil aller 509 links bestrahlten Patienten	Anteil aller 80 beidseits bestrahlter Patienten
STEMI	17	8	9	0
NSTEMI	24	6	16	2
VHF	54	24	24	6
VHFc	17	3	14	0
Sonstige HRST	19	9	10	0
Kein dokumentiertes Ereignis	902	394	436	72

Tabelle 2: Dokumentierte absolute kardiale Ereignisse, bezogen auf die bestrahlte Brustregion rechts, links und beidseits

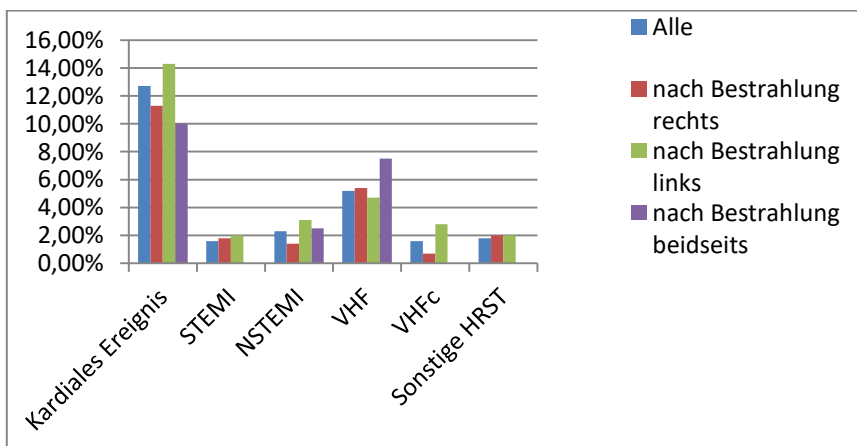


Abbildung 13: Relative Häufigkeit kardialer Ereignisse in Abhängigkeit von der Bestrahlungsseite

In *Tabelle 3* und *Tabelle 4* werden die relativen und absoluten Häufigkeiten aller dokumentierten kardialen Ereignisse in Abhängigkeit der untersuchten Variablen aus *Tabelle 1* dargestellt.

Kardiale Ereignisse in Abhängigkeit folgender Variablen		STEMI	NSTEMI	VHF	VHFc	Sonstige HRST	kardiale Ereignisse gesamt
Gesamtkollektiv		1,6% (17)	2,3% (24)	5,2% (54)	1,6% (17)	1,8% (19)	12,7% (131)
Bestrahlte Region mit und ohne Lymphabflussgebiet	links ohne L. (n = 414)	1,9% (8)	3,6% (15)	4,3% (18)	2,9% (12)	1,2% (5)	14,0% (58)
	links mit L. (n = 95)	1,1% (1)	1,1% (1)	6,3% (6)	2,1% (2)	5,3% (5)	15,8% (15)
	rechts ohne L. (n = 363)	2,2% (8)	1,4% (5)	5,8% (21)	0,8% (3)	1,9% (7)	12,1% (44)
	rechts mit L. (n = 83)	0% (0)	1,2% (1)	3,6% (3)	0% (0)	2,4% (2)	7,2% (6)
	beidseits ohne L. (n = 62)	0% (0)	3,2% (2)	8,0% (5)	0% (0)	0% (0)	11,3% (7)
	beidseits mit L. (n = 18)	0% (0)	0% (0)	5,6% (1)	0% (0)	0% (0)	5,6% (1)

Tabelle 3: Kardiale Ereignisse in Abhängigkeit von der bestrahlten Region

Kardiale Ereignisse in Abhängigkeit folgender Variablen		STEMI	NSTEMI	VHF	VHFc	Sonstige HRST	kardiale Ereignisse gesamt
Gesamtkollektiv		1,6% (17)	2,3% (24)	5,2% (54)	1,6% (17)	1,8% (19)	12,7% (131)
Geschlecht	weiblich (n = 1023)	1,7% (17)	2,3% (24)	5,3% (54)	1,7% (17)	1,9% (19)	12,8% (131)
	männlich (n = 10)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
Alter	< 50 Jahre (n = 194)	1% (2)	0,5% (1)	1% (2)	0,0%	1,5% (3)	4,1% (8)
	50 - 69 Jahre (n = 549)	0,9% (5)	2,9% (16)	4,7% (26)	1,8% (10)	2,2% (12)	12,6% (69)
	> 69 Jahre (n = 290)	3,4% (10)	2,4% (7)	8,9% (26)	2,4% (7)	1,4% (4)	18,6% (54)
Adjuvante Chemotherapie	ja (n = 536)	1,3% (7)	2,6% (14)	4,9% (26)	1,5% (8)	1,9% (10)	12,1% (65)
	nein (n = 497)	2% (10)	2% (10)	5,6% (28)	1,8% (9)	1,8% (9)	13,3% (66)
Herceptin	ja (n = 132)	0,0% (0)	3,0% (4)	3,0% (4)	1,5% (2)	0,8% (1)	8,3% (11)
	nein (n = 901)	1,9% (17)	2,2% (20)	5,5% (50)	1,7% (15)	2,0% (18)	13,3% (120)
operative Therapie	BET (n = 736)	1,8% (13)	2,4% (18)	4,9% (36)	1,6% (12)	1,4% (10)	12,1% (89)
	Ablatio (n = 297)	1,3% (4)	2,0% (6)	6,0% (18)	1,7% (5)	3,0% (9)	14,1% (42)

Tabelle 4: Kardiale Ereignisse in Abhängigkeit von den Variablen Geschlecht, Alter, Chemotherapie, Hormontherapie und Art der operativen Therapie

3.3 Ereignisfreies Überleben

Unter Durchführung der Kaplan-Meier-Methode (siehe Absatz 2.4.2) wurden die unter Abbildung 14 - Abbildung 28 dargestellten Ereigniszeitkurven bezüglich des kardial ereignisfreien Überlebens erstellt. Die Kaplan-Meier-Analyse erfolgte zunächst mit dem gesamten Patientenkollektiv (Abbildung 14) und anschließend separat (Abbildung 15 - Abbildung 28) für die zwei Faktoren bestrahlte Seite rechts (in den Graphen blau dargestellt) vs. bestrahlte Seite links (in den Graphen rot dargestellt). Es erfolgte die Analyse unter zusätzlicher Schichtung der unter Tabelle 1: Erhobene Variablen mit deren Ausprägungen angegebenen Variablen bzw. deren Ausprägungen.

Innerhalb des Gesamtkollektivs betrug das ereignisfreie 5-Jahres-Überleben 92%, das ereignisfreie 10-Jahres-Überleben 80% und das ereignisfreie 15-Jahres-Überleben 68%. Abbildung 14 zeigt die Ereigniszeitkurve des gesamten Patientenkollektivs.

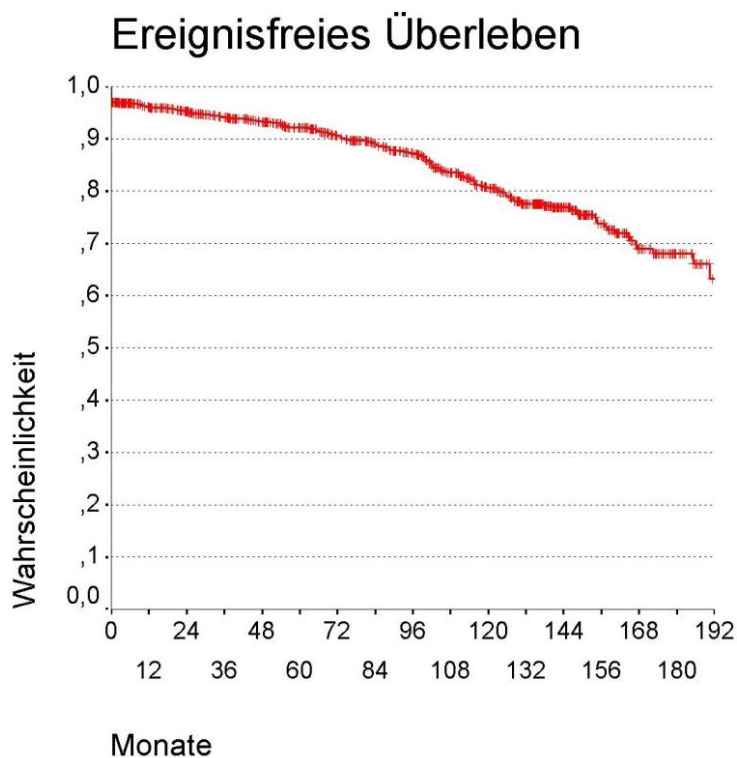


Abbildung 14: Ereignisfreies Überleben des gesamten Patientenkollektivs

3.3.1 Ereignisfreies Überleben nach Bestrahlungsseite

Im Bestrahlungsseitenvergleich zeigte sich in der Patientengruppe, die linksseitig bestrahlt wurde, ein kardial ereignisfreies 5-Jahres-Überleben von 91% gegenüber 94% nach rechtsseitiger Bestrahlung, nach 10 Jahren von 80% nach linksseitiger Bestrahlung versus 82% nach rechtsseitiger Bestrahlung und nach 15 Jahren von 66% versus 71%. Die Unterschiede zwischen links und rechts waren nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,3028$). Abbildung 15 zeigt die Überlebenszeitkurven im Seitenvergleich nach Bestrahlung links vs. rechts.

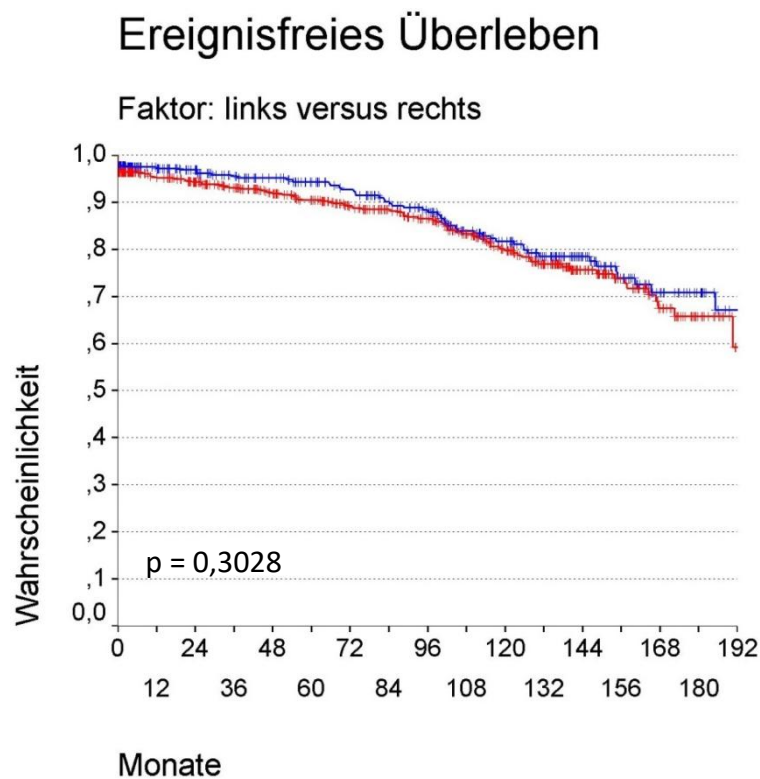


Abbildung 15: Ereignisfreies Überleben nach Bestrahlung links (rot) vs. rechts (blau)

3.3.2 Ereignisfreies Überleben nach BET links vs. rechts

Im Bestrahlungsseitenvergleich zeigte sich bei Zustand nach BET in der Patientengruppe, die linksseitig bestrahlt wurde, ein kardial ereignisfreies 5-Jahres-Überleben von 92% versus 95% nach rechtsseitiger Bestrahlung, nach 10 Jahren von 82% versus 83% und nach 15 Jahren von 66% versus 71%. Die Unterschiede zwischen links und rechts waren nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,5347$). Abbildung 16 zeigt die Ereigniszeitkurven nach BET im Seitenvergleich nach Bestrahlung links vs. rechts.

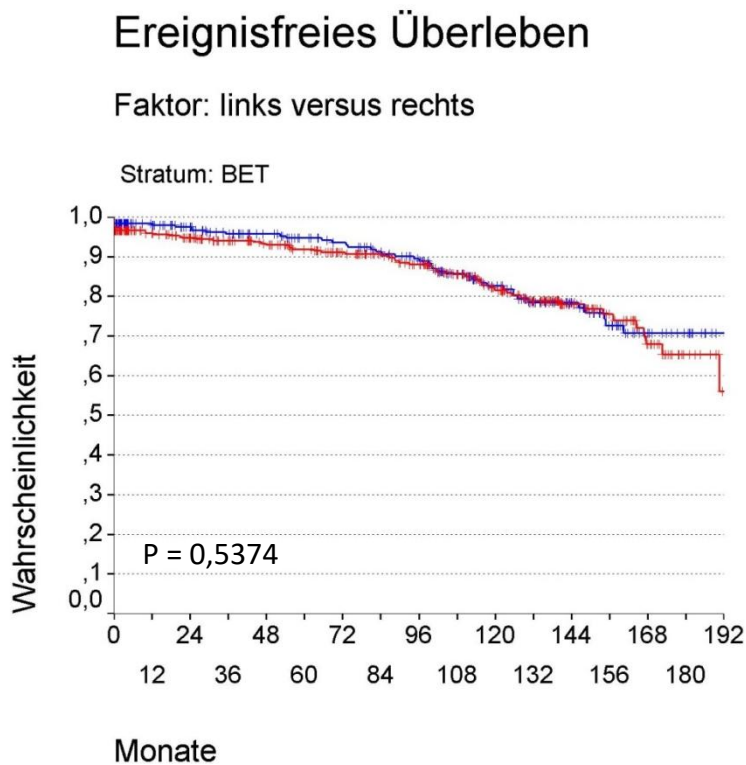


Abbildung 16: Ereignisfreies Überleben nach Bestrahlung bei Z.n. BET links (rot) vs. rechts (blau)

3.3.3 Ereignisfreies Überleben nach Ablatio mammae links vs. rechts

Im Bestrahlungsseitenvergleich zeigte sich bei Zustand nach Ablatio mammae in der Patientengruppe, die linksseitig bestrahlt wurde, ein kardial ereignisfreies 5-Jahres-Überleben von 87% versus 94% nach rechtsseitiger Bestrahlung, nach 10 Jahren von 75% versus 79% und nach 15 Jahren von 66% versus 72%. Die Unterschiede zwischen links und rechts waren nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,4786$). Abbildung 17 zeigt die Ereigniszeitkurven nach Ablatio mammae im Seitenvergleich nach Bestrahlung links vs. rechts.

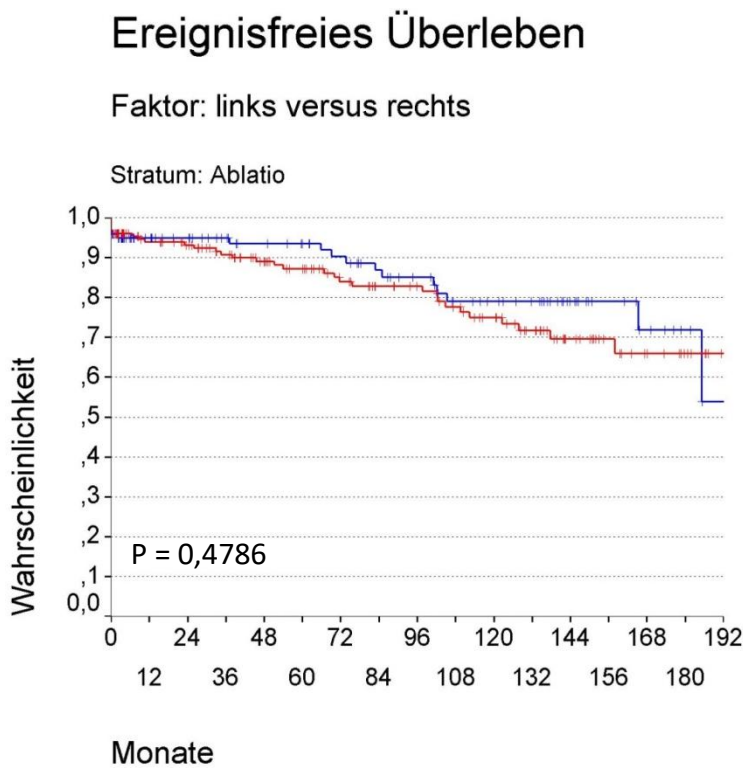


Abbildung 17: Ereignisfreies Überleben nach Bestrahlung bei Z.n. Ablatio mammae links (rot) vs. rechts (blau)

3.3.4 Ereignisfreies Überleben nach reiner Bestrahlung des Tumorbetts ohne Lymphabflussgebiet links vs. rechts

Im Bestrahlungsseitenvergleich zeigte sich bei Zustand nach Radiatio ausschließlich des Tumorbetts ohne Lymphabflussgebiet in der Patientengruppe, die linksseitig bestrahlt wurde, ein kardial ereignisfreies 5-Jahres-Überleben von 91% versus 94% nach rechtsseitiger Bestrahlung, nach 10 Jahren von 81% sowohl links als auch rechts und nach 15 Jahren von 64% links versus 69% rechts. Die Unterschiede zwischen links und rechts waren nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,6382$). Abbildung 18 zeigt die Ereigniszeitkurven nach reiner Bestrahlung des Tumorbetts ohne Lymphabflussgebiet im Seitenvergleich nach Bestrahlung links vs. rechts.

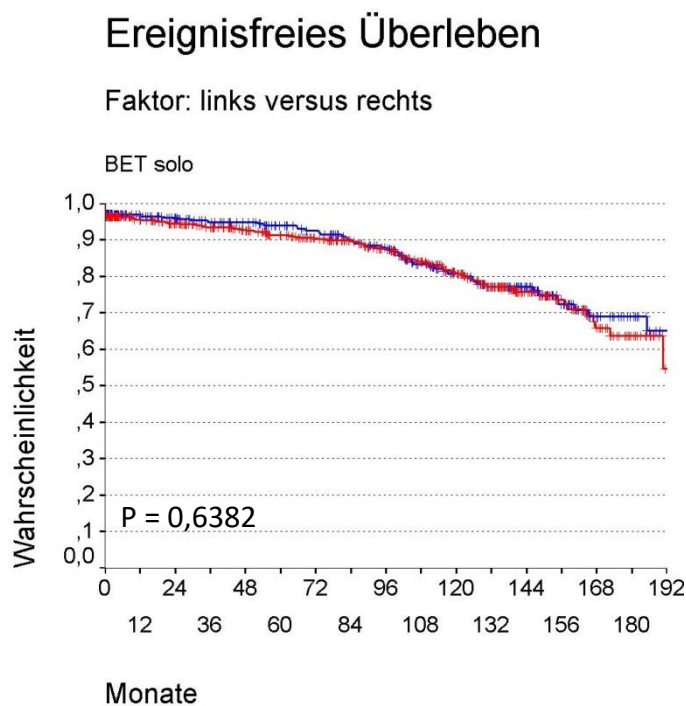


Abbildung 18: Ereignisfreies Überleben nach Bestrahlung nur des ehemaligen Tumorbettes ohne Lymphabflussgebiet bei Z.n. BET links (rot) vs. rechts (blau)

3.3.5 Ereignisfreies Überleben nach Bestrahlung des Tumorbetts einschließlich des Lymphabflussgebiets links vs. rechts

Im Bestrahlungsseitenvergleich zeigte sich bei Zustand nach Radiatio des Tumorbetts einschließlich des Lymphabflussgebietes in der Patientengruppe, die linksseitig bestrahlt wurde, ein kardial ereignisfreies 5-Jahres-Überleben von 87% versus 96% nach rechtsseitiger Bestrahlung, nach 10 Jahren von 75% versus 87% und nach 15 Jahren ebenfalls von 75% versus 87%. Die Unterschiede zwischen links und rechts waren nicht signifikant, mit einem $p = 0,0537$ aber tendenziell unterschiedlich. Abbildung 19 zeigt die Ereigniszeitkurven nach Bestrahlung des Tumorbetts einschließlich des Lymphabflussgebiets im Seitenvergleich nach Bestrahlung links vs. rechts.

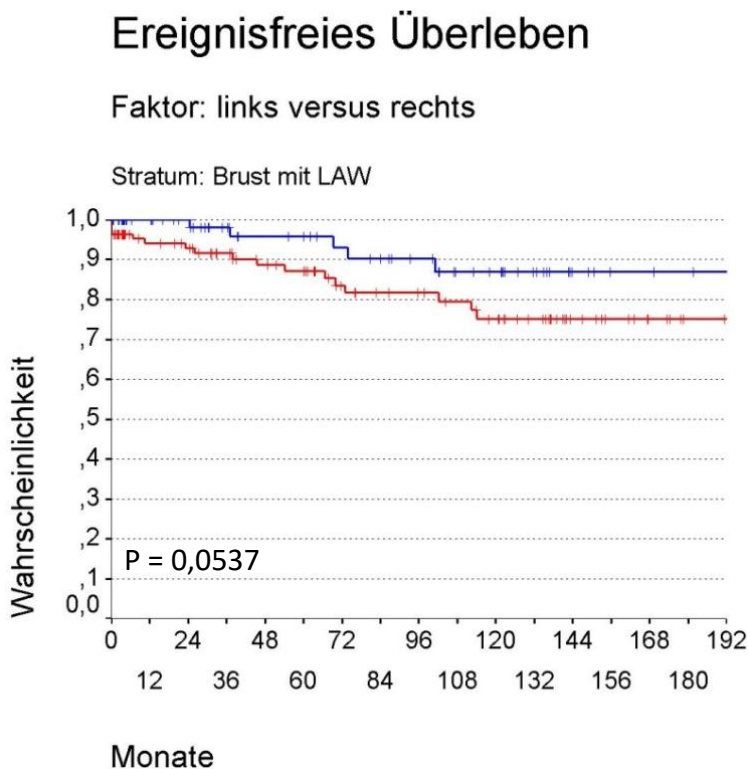


Abbildung 19: Ereignisfreies Überleben nach Bestrahlung des ehemaligen Tumorbettes einschließlich des Lymphabflussgebiet links (rot) vs. rechts (blau)

3.3.6 Ereignisfreies Überleben ohne Chemotherapie links vs. rechts

Im Bestrahlungsseitenvergleich zeigte sich bei nicht durchgeführter Chemotherapie in der Patientengruppe, die linksseitig bestrahlt wurde, ein kardial ereignisfreies 5-Jahres-Überleben von 88% versus 93% nach rechtsseitiger Bestrahlung, nach 10 Jahren von 77% versus 82% und nach 15 Jahren von 63% versus 67%. Die Unterschiede zwischen links und rechts waren nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,2151$). Abbildung 20 zeigt die Ereigniszeitkurven ohne Chemotherapie im Seitenvergleich nach Bestrahlung links vs. rechts.

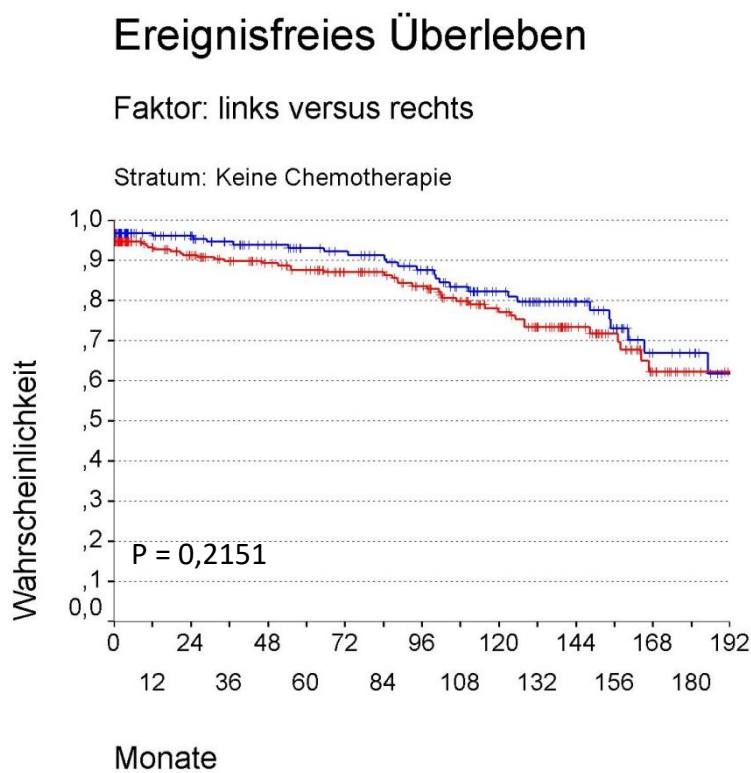


Abbildung 20: Ereignisfreies Überleben ohne Chemotherapie nach Bestrahlung links (rot) vs. rechts (blau)

3.3.7 Ereignisfreies Überleben nach Chemotherapie links vs. rechts

Im Bestrahlungsseitenvergleich zeigte sich nach durchgeführter Chemotherapie in der Patientengruppe, die linksseitig bestrahlt wurde, ein kardial ereignisfreies 5-Jahres-Überleben von 93% versus 96% nach rechtsseitiger Bestrahlung, nach 10 Jahren von 82% versus 81% nach rechtsseitiger Bestrahlung und nach 15 Jahren von 70% versus 75%. Die Unterschiede zwischen links und rechts waren nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,8627$). Abbildung 21 zeigt die Ereigniszeitkurven nach Chemotherapie im Seitenvergleich nach Bestrahlung links vs. rechts.

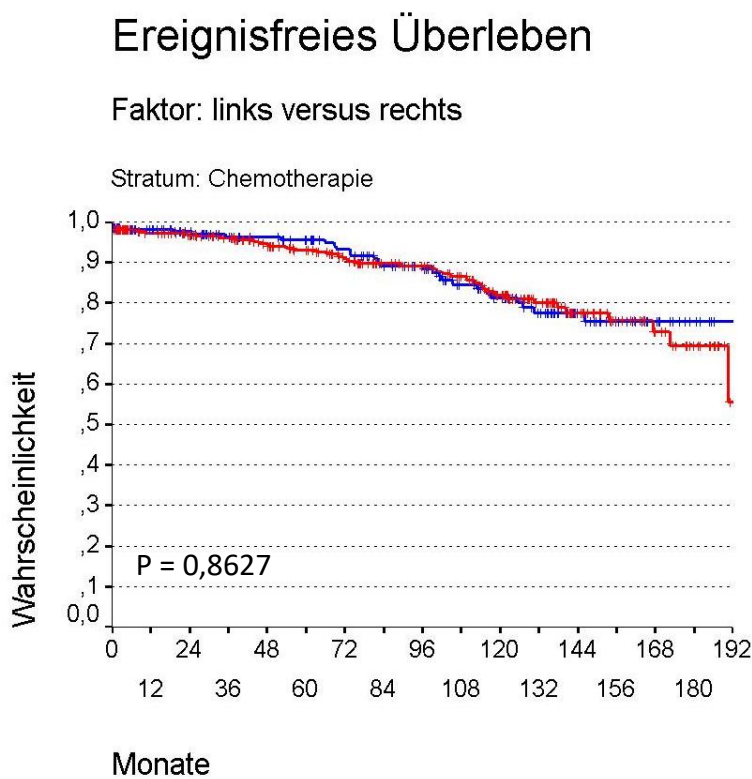


Abbildung 21: Ereignisfreies Überleben bei Z.n. Chemotherapie nach Bestrahlung links (rot) vs. rechts (blau)

3.3.8 Ereignisfreies Überleben ohne Antikörpertherapie links vs. rechts

Im Bestrahlungsseitenvergleich zeigte sich ohne durchgeführte Antikörpertherapie in der Patientengruppe, die linksseitig bestrahlt wurde, ein kardial ereignisfreies 5-Jahres-Überleben von 91% versus 94% nach rechtsseitiger Bestrahlung, nach 10 Jahren von 79% versus 82% und nach 15 Jahren von 64% versus 70%. Die Unterschiede zwischen links und rechts waren nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,2938$). Abbildung 22 zeigt die Ereigniszeitkurven aller Patienten ohne Antikörpertherapie im Seitenvergleich nach Bestrahlung links vs. rechts.

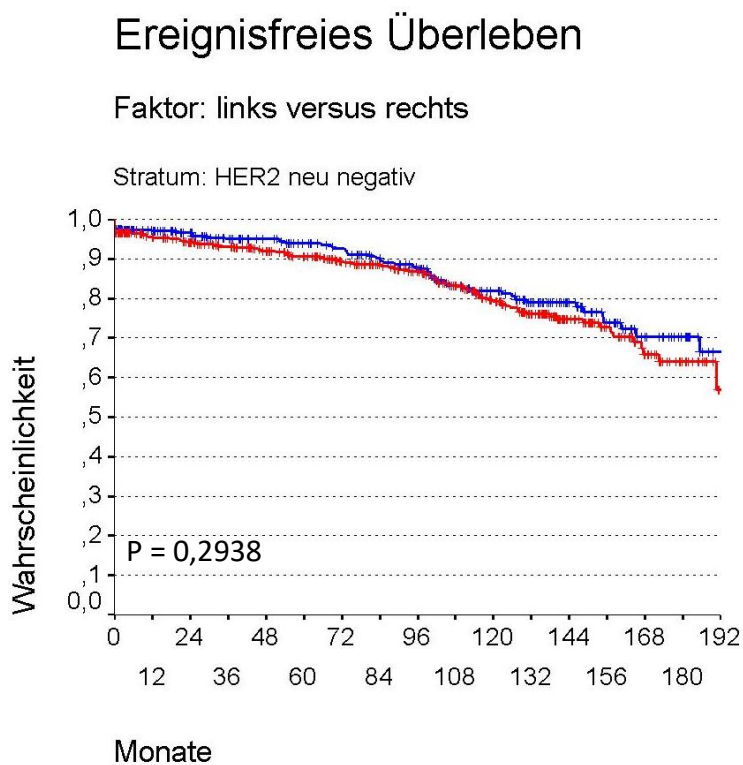


Abbildung 22: Ereignisfreies Überleben bei negativem HER2neu-Status und entsprechend nicht erfolgter Antikörpertherapie mit Trastuzumab nach Bestrahlung links (rot) vs. rechts (blau)

3.3.9 Ereignisfreies Überleben nach Antikörpertherapie links vs. rechts

Im Bestrahlungsseitenvergleich zeigte sich nach Antikörpertherapie in der Patientengruppe, die linksseitig bestrahlt wurde, ein kardial ereignisfreies 5-Jahres-Überleben von 90% versus 96% nach rechtsseitiger Bestrahlung, nach 10 Jahren von 84% versus 80% und nach 15 Jahren von 84% versus 75%. Die Unterschiede zwischen links und rechts waren nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,9980$). Abbildung 23 zeigt die Ereigniszeitkurven nach Antikörpertherapie im Seitenvergleich nach Bestrahlung links vs. rechts.

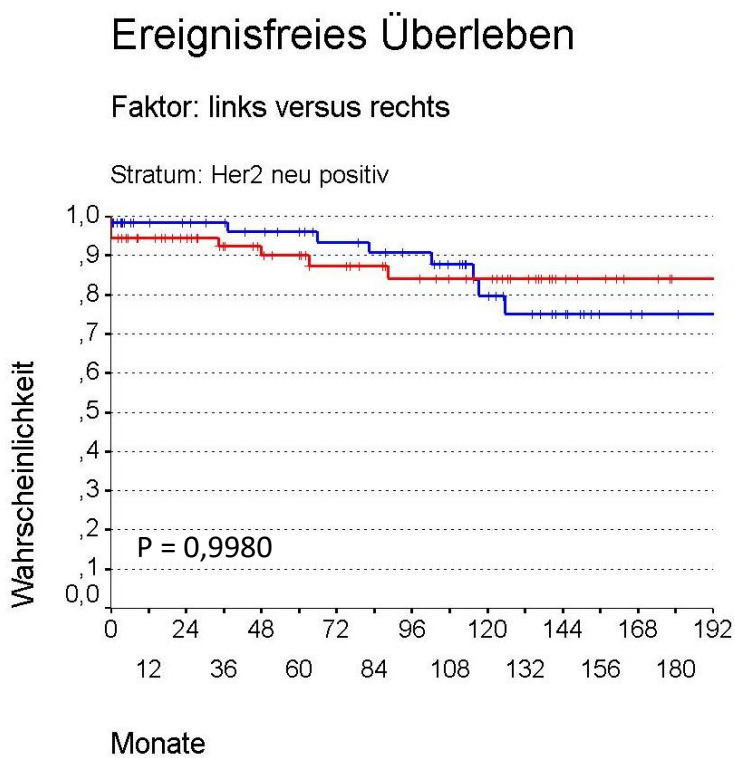


Abbildung 23: Ereignisfreies Überleben bei positivem HER2neu-Status und entsprechend erfolgter Antikörpertherapie mit Trastuzumab nach Bestrahlung links (rot) vs. rechts (blau)

3.3.10 STEMI-freies Überleben links vs. rechts

Im Bestrahlungsseitenvergleich zeigte sich in der Patientengruppe, die linksseitig bestrahlt wurde, ein STEMI-freies 5-Jahres-Überleben von 98,8% versus 99,3% nach rechtsseitiger Bestrahlung, nach 10 Jahren von 98,1% versus 98,2% und nach 15 Jahren von 97,2% versus 93,9%. Die Unterschiede zwischen links und rechts waren nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,5732$). Abbildung 24 zeigt die Ereigniszeitkurven bezüglich eines STEMI im Seitenvergleich nach Bestrahlung links vs. rechts.

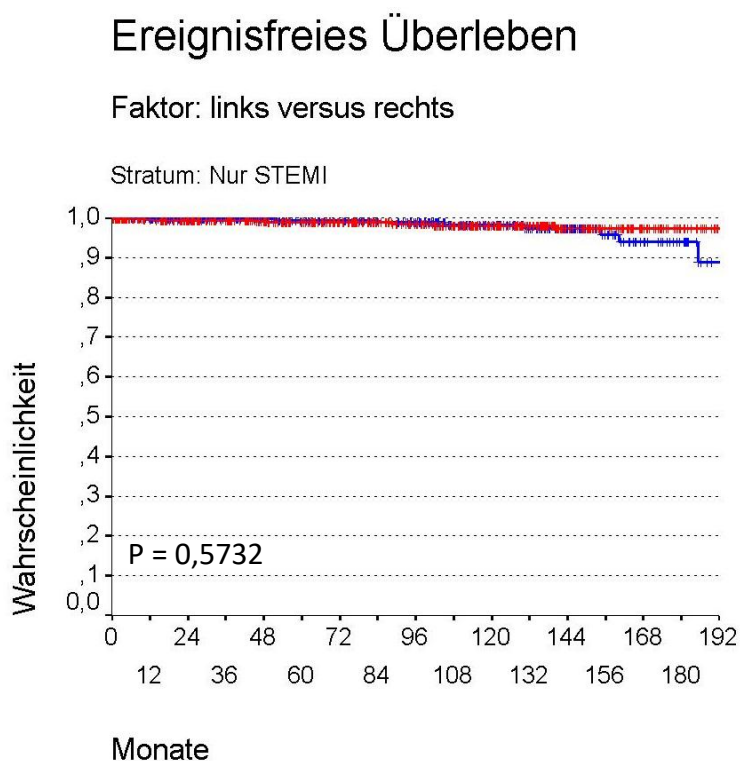


Abbildung 24: Ereignisfreies Überleben aller Patientinnen und Patienten, die einen STEMI erlitten haben nach Bestrahlung links (rot) vs. rechts (blau)

3.3.11 NSTEMI-freies Überleben links vs. rechts

Im Bestrahlungsseitenvergleich zeigte sich in der Patientengruppe, die linksseitig bestrahlt wurde, ein NSTEMI-freies 5-Jahres-Überleben von 98% versus 99,7% nach rechtsseitiger Bestrahlung, nach 10 Jahren von 95,7% versus 97,6% und nach 15 Jahren von 89,6% versus 96,4% nach rechtsseitiger Bestrahlung. Die Unterschiede zwischen links und rechts waren nicht signifikant, mit einem $p = 0,0909$ aber tendenziell unterschiedlich. Abbildung 25 zeigt die Ereigniszeitkurven bezüglich eines NSTEMI im Seitenvergleich nach Bestrahlung links vs. rechts.

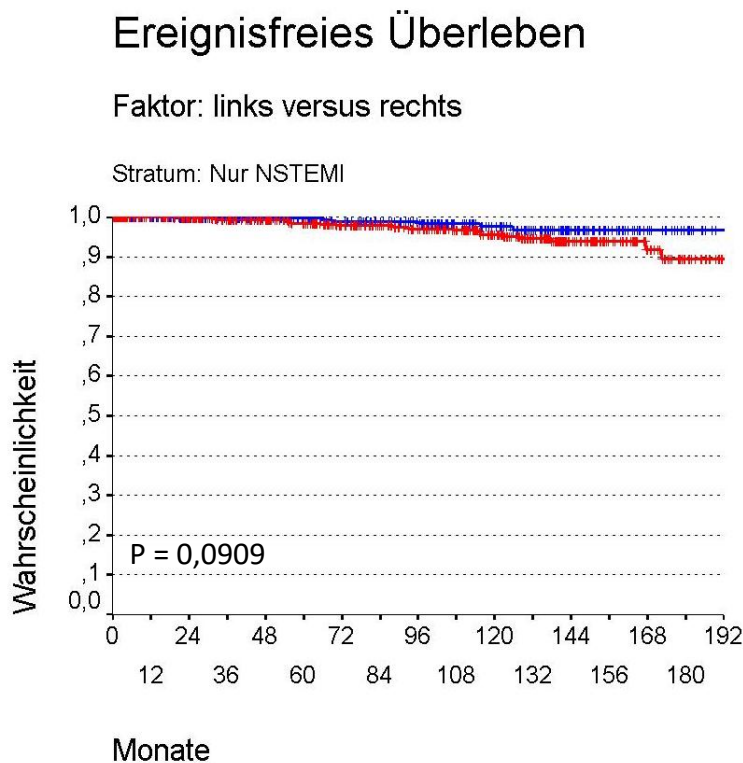


Abbildung 25: Ereignisfreies Überleben aller Patientinnen und Patienten, die einen NSTEMI erlitten haben nach Bestrahlung links (rot) vs. rechts (blau)

3.3.12 Überleben ohne neu aufgetretenes VHF mit Komplikationen links vs. rechts

Im Bestrahlungsseitenvergleich zeigte sich in der Patientengruppe, die linksseitig bestrahlt wurde, ein 5-Jahres-Überleben ohne neu aufgetretenes VHF mit Komplikationen von 99% versus 100% nach rechtsseitiger Bestrahlung, nach 10 Jahren von 97% links versus 99% rechts und nach 15 Jahren von 95% versus 97%. Die Unterschiede zwischen links und rechts waren nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,33$). Abbildung 26 zeigt die Ereigniszeitkurven bezüglich eines neu aufgetretenen VHF mit Komplikationen im Seitenvergleich nach Bestrahlung links vs. rechts.

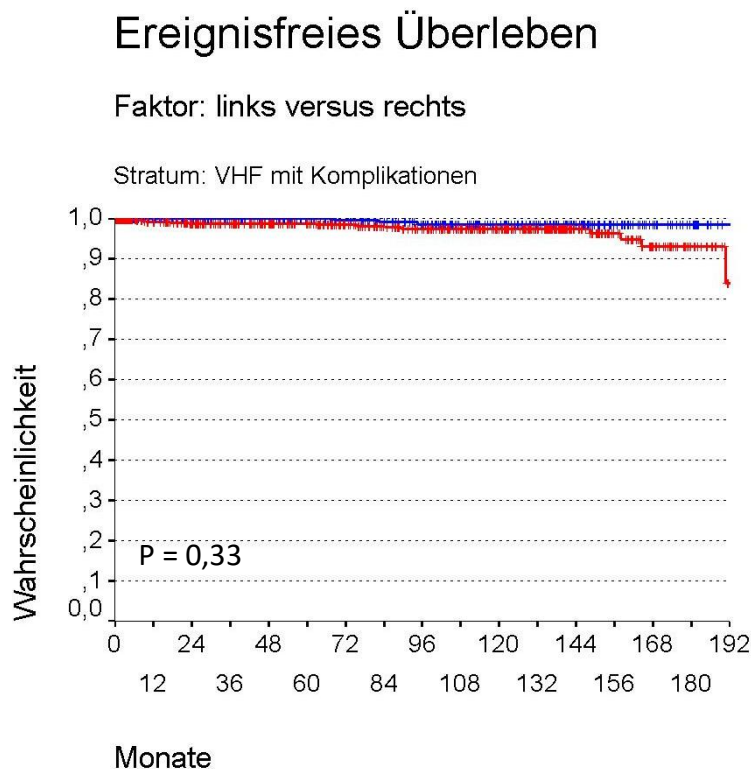


Abbildung 26: Ereignisfreies Überleben aller Patientinnen und Patienten, die ein neu aufgetretenes VHF mit Komplikationen erlitten haben nach Bestrahlung links (rot) vs. rechts (blau)

3.3.13 Überleben ohne neu aufgetretenes VHF ohne Komplikationen links vs. rechts

Im Bestrahlungsseitenvergleich zeigte sich in der Patientengruppe, die linksseitig bestrahlt wurde, ein 5-Jahres-Überleben ohne neu aufgetretenes VHF ohne Komplikationen von 98% gegenüber 99% nach rechtsseitiger Bestrahlung, nach 10 Jahren von 92% versus 93% und nach 15 Jahren von 86% versus 83%. Die Unterschiede zwischen links und rechts waren nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,8109$). Abbildung 27 zeigt die Ereigniszeitkurven bezüglich eines neu aufgetretenen VHF ohne Komplikationen im Seitenvergleich nach Bestrahlung links vs. rechts.

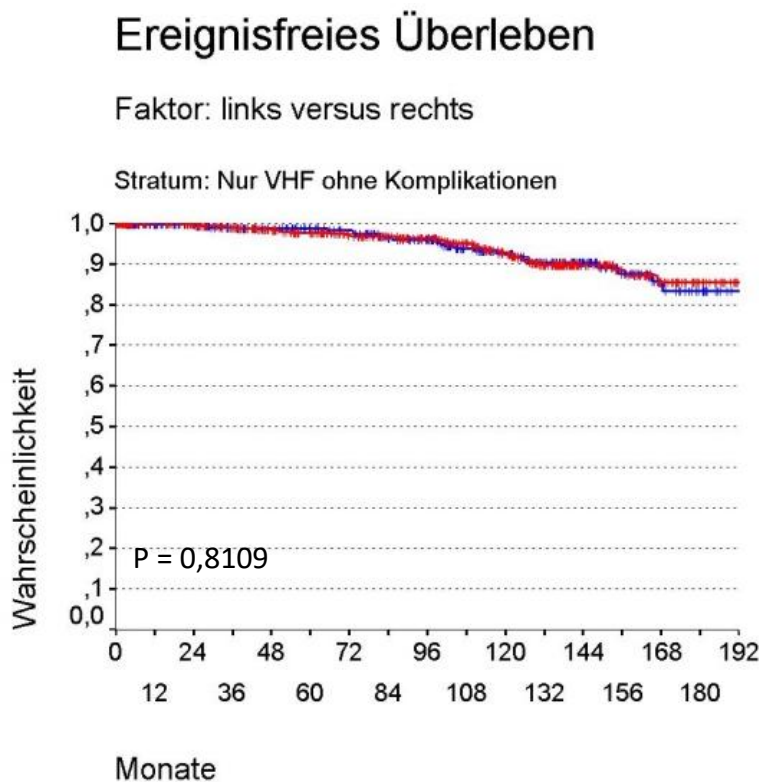


Abbildung 27: Ereignisfreies Überleben aller Patientinnen und Patienten, die ein neu aufgetretenes VHF ohne Komplikationen erlitten haben nach Bestrahlung links (rot) vs. rechts (blau)

3.3.14 Überleben ohne neu aufgetretene sonstige HRST links vs. rechts

Es zeigte sich ein 5-Jahres-Überleben ohne eine sonstige neu aufgetretene sonstige HRST von 99% sowohl nach links- als auch nach rechtsseitiger Bestrahlung, nach 10 Jahren von 97% nach linksseitiger versus 96% nach rechtsseitiger Bestrahlung und nach 15 Jahren ebenfalls von 97% versus 96%. Die Unterschiede zwischen links und rechts waren nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,6753$). Abbildung 28 zeigt die Ereigniszeitkurven bezüglich einer neu aufgetretenen sonstigen HRST im Seitenvergleich nach Bestrahlung links vs. rechts.

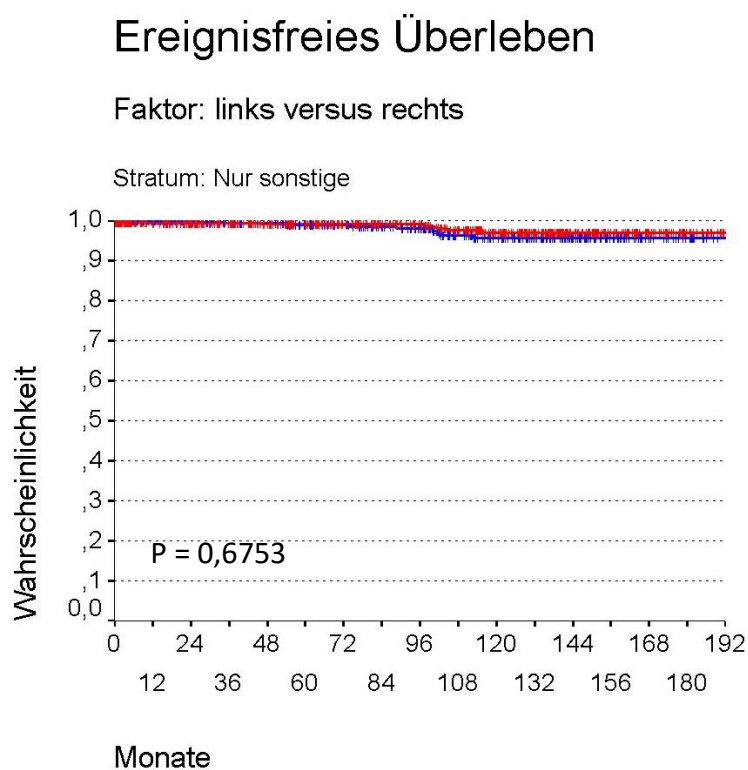


Abbildung 28: Ereignisfreies Überleben aller Patientinnen und Patienten, die eine neu aufgetretene sonstige Herzrhythmusstörung erlitten haben nach Bestrahlung links (rot) vs. rechts (blau)

4 Diskussion

Die adjuvante Strahlentherapie des nicht fernmetastasierten Mammakarzinoms gehört heutzutage im Rahmen der brusterhaltenden Therapie zum Goldstandard und stellt die wichtigste und effektivste Therapiemaßnahme zur Risikoreduktion eines intramammären Rezidivs dar, was eine Reihe von, der S3-Leitlinie (26) zugrunde liegenden Metaanalysen und randomisierte Studien bestätigen (39, 40).

Während der Nutzen der adjuvanten Strahlentherapie also unzweifelhaft belegt ist, besteht weiterhin noch Unklarheit bezüglich der spezifischen Risiken der Strahlentherapie des Mammakarzinoms. Mit dieser Studie analysierten wir die potentielle Kardiotoxizität der Strahlentherapie der Brust, indem wir über einen Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 18 Jahren das Auftreten kardialer Ereignisse nach Strahlentherapie der linken Brust mit dem Auftreten kardialer Ereignisse nach Strahlentherapie der rechten Brust miteinander verglichen. Unsere Hypothese lautete, dass aufgrund der anatomischen Lage des Herzens im linken Hemithorax mehr kardiale Ereignisse nach linksseitiger Bestrahlung auftreten würden als nach rechtsseitiger Bestrahlung, da bei linksseitiger Bestrahlung Anteile des Herzens im Strahlenfeld liegen können und somit das Herz eine größere inzidentelle Strahlendosis erfährt.

4.1 Kardiale Ereignisse

Unsere Ergebnisse zeigten in nahezu allen Untergruppen ein numerisches, aber statistisch nicht signifikant erhöhtes Auftreten kardialer Ereignisse nach linksseitiger Bestrahlung gegenüber rechtsseitiger Bestrahlung. Das Signifikanzniveau $p < 0,05$ wurde nicht erreicht, so dass die numerischen Unterschiede statistisch unsicher sind. Allerdings wurde nach linksseitiger Bestrahlung zumindest ein tendenzieller Unterschied sowohl für mehr ischämische Ereignisse (STEMI und NSTEMI) als auch für mehr rhythmogene Ereignisse (VHF und andere neu aufgetretene HRST) beobachtet. Am deutlichsten war der

Unterschied in der Gruppe, die eine Bestrahlung des Tumorbetts einschließlich des axillären Lymphabflussgebietes erhielt. Wie den Ereigniszeitkurven in Abbildung 19 zu entnehmen ist, erlitten in dieser Gruppe im Zeitraum von 5 Jahren nach linksseitiger Bestrahlung bereits 13% ein kardiales Ereignis, während sich im selben Zeitraum in nur 4% nach rechtsseitiger Bestrahlung ein Ereignis manifestierte. Im Zeitraum bis 10 Jahre nach Bestrahlung betrugen die Frequenzen 25% nach linksseitiger Bestrahlung gegenüber 13% nach rechtsseitiger Bestrahlung. Die Unterschiede waren mit einem $p = 0,0537$ in dieser Gruppe tendenziell signifikant. Dass die Unterschiede in dieser Gruppe tendenziell die höchste Signifikanz innerhalb der vorliegenden Studie aufweisen, betrachten wir als Hinweis für die Kardiotoxizität der Strahlentherapie, da bei der Radiotherapie der Brust einschließlich des Lymphabflussgebietes zusätzlich zur tangentialen Brustbestrahlung die Bestrahlung des Lymphabflussgebiets hinzukommt, sodass ein größeres Volumen bestrahlt wird. Somit kann es auch zu einer höheren inzidentellen Strahlenbelastung des umliegenden Gewebes, wie dem Herzmuskel, kommen.

4.2 Einordnung unserer Ergebnisse in die Literatur

Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit den Beobachtungen von Darby et al. (51) an der Universität Oxford. Sie veröffentlichten 2013 Daten ihrer Studie bezüglich des Vorkommens schwerer kardialer Ereignisse (Herzinfarkt, Herzinsuffizienz mit Notwendigkeit einer Bypassversorgung und Tod infolge einer koronaren Herzkrankheit) nach Strahlentherapie eines Mammakarzinoms. Dazu studierten sie im Rahmen einer Fallkontrollstudie 2168 Patientinnen aus Dänemark und Schweden, die zwischen 1958 und 2001 eine Strahlentherapie der Brust erhielten. Die Studie schloss 963 Patientinnen mit einem schweren kardialen Ereignis und 1205 ohne kardiales Ereignis nach Strahlentherapie ein und es wurde für jede individuelle Patientin die kardiale Strahlendosis ermittelt. Die mittlere kardiale Strahlendosis betrug 4,9 Gy. Darby et al. stellten fest, dass das Risiko eines schweren kardialen Ereignisses nach Strahlentherapie keinem Schwellenwert

unterlag und linear mit der kardialen Strahlendosis um 7,4% pro Gy anstieg, unabhängig von vorbestehenden kardialen Risikofaktoren. Der beschriebene Effekt zunehmender schwerer kardialer Ereignisse in Abhängigkeit von der kardialen Strahlendosis konnte sowohl innerhalb von 5 Jahren als auch noch 30 Jahre nach der erfolgten Strahlentherapie beobachtet werden. Zu den Stärken der Studie zählen neben dem im Vergleich zu anderen Studienpopulationen relativ langen Follow-up, die individuell bestimmte kardiale Strahlendosis und der somit ermittelte lineare Zusammenhang zwischen kardialer Dosis und schweren kardialen Ereignissen.

2022 veröffentlichten Wennstig et al. (65) von der Uppsala University in Schweden die Ergebnisse ihrer 57066 Patientinnen umfassenden Kohortenstudie bezüglich des Risikos für das Auftreten einer Koronararterienstenose nach Durchführung einer adjuvanten Strahlentherapie eines Mammakarzinoms im Seitenvergleich. Sie verlinkten dazu Daten aus dem Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry mit ihrem zwischen 1992 und 2012 bestrahlten Patientenkollektiv separat für jede Bestrahlungsseite. Sie fanden heraus, dass die kumulative Inzidenz einer mittels perkutaner Koronarintervention (PCI) behandlungsbedürftigen Koronararterienstenose bis 25 Jahre nach der Diagnosestellung des Mammakarzinoms 7% nach linksseitiger Bestrahlung gegenüber 4,4% nach rechtsseitiger Bestrahlung betrug.

2018 veröffentlichten Weperpals, Jansen et al. (66) von der Universität Heidelberg und vom Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg die Ergebnisse ihrer großen registerbasierten Studie bezüglich der herzspezifischen Langzeitmortalität von Brustkrebspatientinnen nach Radiotherapie oder Chemotherapie. In die Studie wurden insgesamt 501.547 Patientinnen mit einem zwischen 2000 und 2011 diagnostizierten Mammakarzinom eingeschlossen, von denen 347.476 (69%) eine Radio- oder Chemotherapie erhielten. Sie beobachteten keine erhöhte herzspezifische Langzeitmortalität in der Gruppe nach Radio- oder Chemotherapie gegenüber der Gruppe, die keine dieser Therapien erhielt, wobei das mittlere Follow-up mit 8,4 Jahre deutlich

kürzer als in der Studie von Darby et al. ausfiel.

2019 ergründeten Chang et al. an der Yonsei University in Südkorea (67) die Häufigkeit des Auftretens akuter koronarer Ereignisse bei Patientinnen nach Strahlentherapie eines Mammakarzinoms gegenüber dem Risiko in der Normalbevölkerung. Dazu wurden Daten aus der National Health Insurance Service-Health Screening Cohort von 2002 – 2013 ausgewertet, um 1015 Frauen nach Strahlentherapie eines Mammakarzinoms 8120 Frauen ohne Mammakarzinom gegenüberzustellen. Die Faktoren Alter, Komorbiditäten und Raucheranamnese wurden zur besseren Vergleichbarkeit herausgerechnet. Die kumulative 5- und 10-Jahres-Inzidenz eines akuten koronaren Ereignisses lag bei 5,5% und 11,3% und unterschied sich nicht signifikant in der Gruppe mit erfolgter Strahlentherapie der Brust gegenüber der gesunden Vergleichsgruppe. Die Ergebnisse der Studie legten also ebenfalls, wie die Studienergebnisse von Weerpals et al. im Gegensatz zu früheren Studien, keine erhöhte Kardiotoxizität einer Strahlentherapie des Mammakarzinoms mehr nahe, wobei das Follow-up auch bei dieser Studie mit $6,1 \pm 3,0$ Jahren kürzer war als in der Studie von Darby et al.

Dodwell et al. (68) veröffentlichten 2018 Ergebnisse ihrer Metaanalyse, in der sie Nutzen und Risiken der adjuvanten Radiatio der Lymphabflussgebiete beim Mammakarzinom gegenüber der Nicht-Radiatio der Lymphabflussgebiete untersuchten. Sie analysierten die Effekte der Radiatio separat für die axillären Lymphknoten, die supraklavikulären Lymphknoten, sowie für die Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna. Sie schlossen 14 Studien in ihre Metaanalyse ein, in denen insgesamt Daten von 13132 Patientinnen ausgewertet wurden, wobei sich die Patientinnen in den jeweiligen Vergleichsstudien lediglich durch die Bestrahlung, bzw. die Nicht-Bestrahlung der Lymphabflussgebiete unterschieden. Im weiteren Therapieregime waren die Therapien jeweils identisch. Dodwell et al. stellten fest, dass in den acht älteren Studien, die 1961-1978 begannen und 2178 Patientinnen einschlossen, die geschätzte mittlere kardiale Strahlendosis > 8 Gy betrug. Dabei konnte kein Effekt auf das Rezidivrisiko oder die

Brustkrebsmortalität durch die zusätzliche Radiatio des Lymphabflussgebiets festgestellt werden, während die Nicht-Brustkrebs-Mortalität nach Bestrahlung der Lymphabflussgebiete zunahm, was zu einer Zunahme der Gesamtmortalität führte. In den 6 neueren Studien, die 1989 – 2003 starteten und 10954 Patientinnen umfassten, lag die geschätzte mittlere kardiale Strahlendosis < 8 Gy und es konnte durch die Radiatio der Lymphabflussgebiete eine Reduktion sowohl der Rezidivrate als auch der Brustkrebsmortalität erreicht werden, während die Nicht-Brustkrebs-Mortalität nach Bestrahlung der Lymphabflussgebiete nicht zunahm. Diese Beobachtung erklärten Dodwell et al. durch neue zielgerichtete Techniken in der Strahlentherapie mit entsprechender Reduktion der inzidentellen Bestrahlung umliegender Gewebe.

4.3 Effekte neuer Bestrahlungstechniken

2015 veröffentlichten Nitsche et al. aus dem Zentrum für Strahlentherapie und Radioonkologie Bremen/ Westerstede sowie der Klinik für Strahlentherapie der Universität Kiel (54) eine Metaanalyse bezüglich der Kardiotoxizität der Strahlentherapie des Mammakarzinoms. Sie stellten analog zu Darby et al. fest, dass auch andere Studien die kardiale Strahlendosis als entscheidenden Faktor für die Kardiotoxizität identifizierten. Sie bezogen sich auf Daten von Clarke et al. (69), die ihrerseits eine Metaanalyse über die Langzeitmortalität von Patientinnen mit einem frühen Mammakarzinom nach verschiedenen Therapieregimen auf Grundlage von Daten von 42.000 Patientinnen aus randomisierten Studien mit Beginn bis 1995 durchführten. Clarke et al. beschrieben eine signifikant erhöhte, nicht Mammakarzinom-bedingte Mortalität von bestrahlten Patientinnen gegenüber nicht bestrahlten Patientinnen, wobei die Todesursachen neben Zweitmalignomen der Lunge überwiegend kardiovaskulär bedingt waren. Diesen Zusammenhang stellten Clarke et al. insbesondere bei der Anwendung älterer Bestrahlungstechniken fest. Weil mit zunehmend moderneren Bestrahlungstechniken die kardialen Strahlendosen reduziert wurden (73), stellten also auch Clarke et al. indirekt

einen Zusammenhang zwischen der kardialen Strahlendosis und der Kardiotoxizität fest.

2021 veröffentlichten Hoeller et al. aus Berlin, Hamburg Eppendorf und Münster (70) die Ergebnisse ihrer selektiven Literaturrecherche im PubMed aus dem Zeitraum 2000 – Mai 2021 bezüglich der Strahlenspätfolgen nach konventioneller perkutaner Strahlentherapie eines Karzinoms. Aufgrund einer Reduktion der 20-Jahres-Inzidenz für KHK bei Patienten nach Radiatio eines Mammakarzinoms oder eines Hodgkin-Lymphoms, die sie auf neue Maßnahmen zur Strahlendosisreduktion zwischen 1970 und 1999 zurückführten, stellten sie insbesondere die Effekte neuerer Bestrahlungstechniken mit dem Ziel der Präzisierung der Strahlenapplikation und somit der Dosisreduktion des umliegenden gesunden Gewebes in den Vordergrund ihrer Recherche.

Hoeller et al. betonen hierbei die Effektivität der kardialen Strahlendosisreduktion durch die Bestrahlung in tiefer Inspirationslage („DIBH“) sowohl bei der Strahlentherapie des Mammakarzinoms als auch des Hodgkin Lymphoms (71,72).

Duma et al. (73) identifizierten ebenfalls die Bestrahlung in tiefer Inspirationslage, als die effektivste Maßnahme zur Herzschonung.

Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse in Einklang mit den zitierten Studien einen Zusammenhang zwischen der kardialen Strahlendosis und vermehrten kardialen Ereignissen (Darby et al., Wennstig et al.). Analog zu den Beobachtungen von Dodwell et al. stellten auch wir einen erhöhten Zusammenhang zwischen der zusätzlichen Radiatio des Lymphabflussgebiets und vermehrten kardialen Ereignissen fest, wenn auch im Falle unserer Studie nicht signifikant. Eine mögliche Erklärung dafür ist die Vergrößerung des bestrahlten Volumens durch die zusätzliche Radiatio des Lymphabflussgebiets, womit auch eine erhöhte inzidentelle kardiale Strahlenbelastung wahrscheinlicher wird. In neueren Studien unter der Verwendung neuerer herzschonenderer Bestrahlungstechniken ließ sich dennoch keine erhöhte Kardiotoxizität nach Radiatio der Brust mehr nachweisen (Weperpals et al., Chang et al., Nitsche et al. und Clarke et al.).

Die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO) hat unterdessen wegweisende Empfehlungen in Bezug auf die Anwendung moderner herzschonender Techniken zur Radiotherapie des Mammakarzinoms formuliert, die resultierend aus den aufgezeigten Studienergebnissen Maßstäbe für die klinische Praxis setzen (73):

1. Es sollte versucht werden, das Herz möglichst weit weg vom Zielvolumen und somit außerhalb des Bestrahlungsvolumens zu positionieren, was konkret durch Bauchlagerung, und Atemtechniken wie DIBH (deep inspiration breath hold) geschieht. Einerseits entfernt sich die Mamma und somit das Zielvolumen durch Bauchlagerung etwas von der Thoraxwand nach ventral und andererseits wird durch die tiefe Inspiration das Herz bei größerer Lungenfüllung ebenfalls von der Thoraxwand entfernt, sodass der örtliche Abstand zwischen dem Zielvolumen und dem Herzen zunimmt.
2. Es sollte ein möglichst geringes Zielvolumen um die Resektionshöhle gewählt werden und eine partielle Brustbestrahlung einer Ganzbrustbestrahlung vorgezogen werden.
3. Es sollen moderne Bestrahlungstechniken wie IMRT (intensity-modulated radiation therapy), VMAT (volumetric modulated arc therapy) angewandt werden. Diese werden unter 1.6.3.3 Bestrahlungstechniken der Brustdrüse“ genauer erläutert.

4.4 Limitationen

Wir schlossen in unsere Studie 1033 Patienten ein. Davon waren der Geschlechterverteilung des Mammakarzinoms entsprechend 99% weiblich und 1% männlich.

Die erstellten Ereigniszeitkurven (siehe Abschnitt 3.3) weisen ganz überwiegend Unterschiede im kardial ereignisfreien Überleben zu Ungunsten nach Bestrahlung der

linken Seite gegenüber der rechten Seite auf. Dennoch sind diese Unterschiede, geschichtet nach unterschiedlichen Variablen, durchweg nicht signifikant und erreichten in der Gruppe nach Bestrahlung des Tumorbetts einschließlich des Lymphabflussgebietes eine maximal tendenzielle Signifikanz von $p = 0,0537$. Wir führen die schwache Signifikanz auf die vergleichsweise geringe Größe des Patientenkollektivs zurück, da wenige statistische Ausreißer bereits das Signifikanzniveau erheblich beeinträchtigten.

Bei einem medianen Follow-up aller Patienten von 77,3 Monate mit einer Spannweite von 0 Monaten bis 221,7 Monaten betragen die 25% - Quantile des Follow-up aller Patienten 0 – 9,6 Monate im I. Quartil und 132,9 – 221,7 Monate im IV. Quartil. Es hatten also zwar 25% aller Patienten ein nur kurzes Follow-up von unter einem Jahr, andererseits aber auch 25% aller Patienten ein sehr langes Follow-up von über 10 bis zu 18 Jahren. Somit erreichte ein relevanter Anteil des vorliegenden Patientenkollektivs ein auch im Vergleich zu vorliegenden Studien beachtliches Follow-up. Darby et al. zeigten jedoch, dass Strahlenspätchäden auch noch 30 Jahre nach der Bestrahlung auftraten, sodass ein längeres Follow-up nötig wäre.

4.5 Schlussfolgerungen

In dieser Studie setzten wir uns mit den Daten von Patientinnen und Patienten auseinander, die von 2001 – 2009 entsprechend den zu diesem Zeitraum geltenden Standardbestrahlungstechniken mit der 3D-Konformationstechnik behandelt wurden. Dabei fanden wir im Einklang mit der neueren Literatur Hinweise dafür, dass für die Kardiotoxizität der Strahlentherapie des Mammakarzinoms die kardiale Strahlendosis maßgeblich sein muss.

Um eine höchstmögliche Kardioprotektivität zu erreichen, ist daher die Anwendung neuer herzschonender Techniken nach Empfehlung der DEGRO, z.B. DIBH, ratsam.

Eine vollständige Schonung des Herzens bei Strahlentherapie der Brust ist realistisch nicht erreichbar, diese bleibt jedoch das Ziel, dem man sich annähern muss. Es ist daher nötig, die aktuellen neuen Techniken mit längeren Follow-up-Studien weiter zu evaluieren und weiterzuentwickeln. Ein deutlich längeres Follow-up ist aufgrund der zum Teil langen Latenzzeiten zwischen Radiatio und Strahlenspätchäden von großem Stellenwert.

5 Literaturverzeichnis

1 Zentrum für Krebsregisterdaten,

<https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs.html>, Abrufdatum 30.09.2022

2 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov; 68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12. Erratum in: *CA Cancer J Clin*. 2020 Jul;70(4):313. PMID: 30207593

3 Harter, P., et al., Incidence of germline mutations in risk genes including BRCA1/2 in consecutive ovarian cancer (OC) patients (AGO TR-1). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*, 2016. 34(15_suppl): p. 5538-.

4 Mavaddat, N., et al., Incorporating tumour pathology information into breast cancer risk prediction algorithms. *Breast Cancer Res*, 2010. 12(3): p. R28.

5 Schmidt, M., C. Thomssen, and M. Untch, Intrinsic Subtypes of Primary Breast Cancer--Gene Expression Analysis. *Oncol Res Treat*, 2016. 39(3): p. 102-10.

6 Moyer, V.A., Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*, 2014. 160(4): p. 271-81

7 Meyer: Auch aktuelle hormonelle Kontrazeption erhöht das Brustkrebsrisiko, in: *Deutsches Ärzteblatt* 2017.

8 Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, Fielding S, Hannaford PC. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Jun;216(6):580.e1-580.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.002. Epub 2017 Feb 8. PMID: 28188769

9 Hudis C, Dannenberg A. Obesity and Breast Cancer: Narrowing the Focus. *JAMA Oncol*. 2015 Aug;1(5):622-3. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.1547. PMID: 26181889

10 Ortmann et al.: S3-Leitlinie Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) Stand November 2020

11 Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie (AGO): Optionen der primären Prävention: Veränderbare Lifestyle-Faktoren. Stand Januar 2021

12 Albert, U.S., H. Altland, and V. Duda, Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. 2008: Zuckschwerdt München.

13 Group., D.E.S., Systematic Review of Cancer Screening Literature for Updating American Cancer Society Breast Cancer Screening Guidelines. . 2014, Duke Clinical Research Institute, Durham, NC: Guidelines Development Group.

14 Organization, W.H., WHO position paper on mammography screening. 2014: World Health Organization.

15 Bundesgesundheitsministerium, <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/m/mammographie-screening.html> Stand 11.04.2016, abgerufen am 25.04.2022

16 Ohuchi, N., et al., Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2016. 387(10016): p. 341-8.

17 Nelson, H.D., et al., Harms of Breast Cancer Screening: Systematic Review to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Intern Med*, 2016. 164(4): p. 256-67.

18 Hendrick, R.E., Radiation doses and cancer risks from breast imaging studies. *Radiology*, 2010. 257(1): p. 246-53

19 NZGG. Management of Early Breast Cancer - Evidence-based Best Practice Guideline. New Zealand Guidelines Group 2009 01.09.2016]; Abgerufen unter <https://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/mgmt-of-early-breast-cancer-aug09.pdf>

20 Tumorregister München 2016, <https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/incidence.php>, Abrufdatum 02.03.2023

21 Mueller-Schimpfle, M.P., et al., The Problem of Mammographic Breast Density - The Position of the DEGUM Working Group on Breast Ultrasound. *Ultraschall Med*, 2016. 37(2): p. 170-5

22 Dahabreh, I.J., et al., AHRQ Comparative Effectiveness Reviews, in Core Needle and Open Surgical Biopsy for Diagnosis of Breast Lesions: An Update to the 2009 Report. 2014, Agency for Healthcare Research and Quality (US): Rockville (MD)

23 Iborra S, Stickeler E. Primäres Mammakarzinom. In: Fehm T, Rody A, Hadji P et al., Hrsg. Referenz Gynäkologie 1. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2021. doi:10.1055/b-006-149614

24 Halsted WS.: A clinical and histological study of certain adenocarcinomata of the breast: and a brief consideration of the supraclavicular operation and of the results of operations for cancer of the breast from 1889 to 1898 at the Johns Hopkins Hospital. Ann Surg 1898; 28: 557–76

25 Keynes: Conservative Treatment of the Breasts, 1937
(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2087460/pdf/brmedj04296-0002.pdf>)

26 Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms Langversion 4.4 – Juni 2021 AWMF-Registernummer: 032-045OL

27 Heim 2018, Bericht von der 38. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie vom 14. bis 16. Juni 2018 in Stuttgart

28 Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet, 2005. 365(9472): p. 1687-717

29 Goldhirsch, A., et al., Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Ann Oncol, 2011. 22(8): p. 1736-47

30 Kaufmann, M., et al., Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. J Clin Oncol, 2006. 24(12): p. 1940-9.

31 Picard JD. Bertha Röntgen ou la transparence de la main. Bull Acad Natl Med. 1996, 180(1):119-29. French. PMID: 8696869

32 Kogelnik HD. Inauguration of radiotherapy as a new scientific specialty by Leopold Freund 100 years ago. Radiother Oncol. 1997; 42(3):203-11.doi:10.1016/s0167-8140(96)01887-7.PMID: 9155068.

-
- 33 G. Rohrmeier: Friedrich Otto Walkhoff (1860-1934) – Leben und Werk, Institut für Geschichte der Medizin, Universität Würzburg 1985.
- 34 Georges Chicotot, Premiers essais du traitement du cancer par rayon X, 1908, Huile sur toile, H. 119 cm x l. 95,7 cm, Musée de l'Assistance publique – Hôspitaux de Paris, inv. AP 212, mit freundlicher Genehmigung
- 35 Georges Chicotot, Premiers essais du traitement du cancer par rayon X, 1908, Huile sur toile, H. 119 cm x l. 95,7 cm, Musée de l'Assistance publique – Hôspitaux de Paris, inv. AP 212
- 36 H. Vogel: Das Ehrenmal der Radiologie in Hamburg. Ein Beitrag zur Geschichte der Röntgenstrahlen. Fortschr Röntgenstr 2006; 178(8), S. 753-756.
- 37 Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, Greco M, Galimberti V, Merson M, Rilke F, Sacchini V, Saccozzi R, Savio T, et al. Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. N Engl J Med. 1993 Jun 3;328(22):1587-91. doi: 10.1056/NEJM199306033282202. PMID: 8387637
- 38 Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. N Engl J Med. 2002 Aug 22;347(8):567-75. doi: 10.1056/NEJMoa020128. PMID: 12192016.
- 39 Viale, G., et al., Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy. Ann Surg, 2005. 241(2): p. 319-25
- 40 Clarke, M., et al., Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet, 2005. 366(9503): p. 2087-106
- 41 Moran, M.S., et al., Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. J Clin Oncol, 2014. 32(14): p. 1507-15.
- 42 Bantema-Joppe, E.J., et al., Five year outcomes of hypofractionated simultaneous integrated boost irradiation in breast conserving therapy; patterns of recurrence. Radiother Oncol, 2013. 108(2): p. 269-72
- 43 Kunkler, I.H., et al., Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or

older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2015. 16(3): p. 266-73.

44 Leitlinie zur Strahlentherapie mit fluenzmodulierten Feldern (IMRT) der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie e.v., Stand April 2018.

45 Donovan E, Bleakley N, Denholm E, Evans P, Gothard L, Hanson J, Peckitt C, Reise S, Ross G, Sharp G, Symonds-Taylor R, Tait D, Yarnold J; Breast Technology Group. Randomised trial of standard 2D radiotherapy (RT) versus intensity modulated radiotherapy (IMRT) in patients prescribed breast radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2007 Mar;82(3):254-64. doi: 10.1016/j.radonc.2006.12.008. Epub 2007 Jan 16. PMID: 17224195.

46 Bartlett FR, Colgan RM, Carr K, Donovan EM, McNair HA, Locke I, Evans PM, Haviland JS, Yarnold JR, Kirby AM. The UK HeartSpare Study: randomised evaluation of voluntary deep-inspiratory breath-hold in women undergoing breast radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2013 Aug;108(2):242-7. doi: 10.1016/j.radonc.2013.04.021. Epub 2013 May 29. PMID: 23726115.

47 Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, Dobbs HJ, Hopwood P, Lawton PA, Magee BJ, Mills J, Simmons S, Sydenham MA, Venables K, Bliss JM, Yarnold JR; START Trialists' Group. 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. *Lancet Oncol*. 2013 Oct;14(11):1086-1094. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70386-3. Epub 2013 Sep 19. PMID: 24055415.

48 Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, Shelley W, Grimard L, Bowen J, Lukka H, Perera F, Fyles A, Schneider K, Gulavita S, Freeman C. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2010 Feb 11;362(6):513-20. doi: 10.1056/NEJMoa0906260. PMID: 20147717.

49 Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet JM, Mamelle N, Gérard JP. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol*. 1997 Mar;15(3):963-8. doi: 10.1200/JCO.1997.15.3.963. PMID: 9060534.

50 Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, Schinagl D, Oei B, Rodenhuis C, Horiot JC, Struikmans H, Van Limbergen E, Kirova Y, Elkhuizen P, Bongartz R, Miralbell R, Morgan D, Dubois JB, Remouchamps V, Mirimanoff RO, Collette S, Collette L; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised

phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Jan;16(1):47-56. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71156-8. Epub 2014 Dec 9. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2015 Jan;16(1):e6. PMID: 25500422.

51 Darby SC et al. 2013: Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013;368:987-998.

52 Käsmann L, Dietrich A, Staab-Weijnitz CA, Manapov F, Behr J, Rimner A, Jeremic B, Senan S, De Ruyscher D, Lauber K, Belka C. Radiation-induced lung toxicity - cellular and molecular mechanisms of pathogenesis, management, and literature review. *Radiat Oncol.* 2020 Sep 10;15(1):214. doi: 10.1186/s13014-020-01654-9. PMID: 32912295; PMCID: PMC7488099.

53 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. *Strahlenther. Onkol.* 194, 196-205 (2018). DOI: 10.1007/s00066-017-1213-y.

54 Nitsche et al. 2015: Cardiac Toxicity after Radiotherapy for Breast Cancer: Myths and Facts

55 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation (*European Heart Journal*; 2018 - doi/10.1093/eurheartj/ehx393)

56 Mechanic OJ, Gavin M, Grossman SA. Acute Myocardial Infarction. 2022 Aug 8. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 29083808.

57 Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Jüni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021 Apr 7;42(14):1289-1367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021 May 14;42(19):1908. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021 May 14;42(19):1925. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021 May 13;; PMID: 32860058.

58 ESC Pocket Guidelines. Diagnose und Behandlung von Vorhofflimmern, Version 2020. Börm Bruckmeier Verlag GmbH, Grünwald, Kurzfassung der „2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation" (*European Heart Journal*; 2020 - doi/10.1093/eurheartj/ehaa612)

-
- 59 Ellis ER, Josephson ME. Heart failure and tachycardia-induced cardiomyopathy. *Curr Heart Fail Rep*. 2013 Dec;10(4):296-306. doi: 10.1007/s11897-013-0150-z. PMID: 23963583.
- 60 Kotadia ID, Williams SE, O'Neill M. Supraventricular tachycardia: An overview of diagnosis and management. *Clin Med (Lond)*. 2020 Jan;20(1):43-47. doi: 10.7861/clinmed.cme.20.1.3. PMID: 31941731; PMCID: PMC6964177.
- 61 Clark BA, Prystowsky EN. Electrocardiography of Atrioventricular Block. *Card Electrophysiol Clin*. 2021 Dec;13(4):599-605. doi: 10.1016/j.ccep.2021.07.001. Epub 2021 Sep 25. PMID: 34689889.
- 62 Samuel M, Elsokkari I, Sapp JL. Ventricular Tachycardia Burden and Mortality: Association or Causality? *Can J Cardiol*. 2022 Apr;38(4):454-464. doi: 10.1016/j.cjca.2022.01.016. Epub 2022 Jan 21. PMID: 35074416.
- 63 Goel MK, Khanna P, Kishore J. Understanding survival analysis: Kaplan-Meier estimate. *Int J Ayurveda Res*. 2010 Oct;1(4):274-8. doi: 10.4103/0974-7788.76794. PMID: 21455458; PMCID: PMC3059453
- 64 Heinze G, Gnant M, Schemper M. Exact log-rank tests for unequal follow-up. *Biometrics*. 2003 Dec;59(4):1151-7. doi: 10.1111/j.0006-341x.2003.00132.x. PMID: 14969496.
- 65 Wennstig, AK., Garmo, H., Wadsten, L. *et al*. Risk of coronary stenosis after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Strahlenther Onkol* 198, 630–638 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00066-022-01927-0>
- 66 Weberpals J, Jansen L, Muller OJ, Brenner H: Long-term heart- specific mortality among 347 476 breast cancer patients treated with radiotherapy or chemotherapy: a registry-based cohort study. *Eur Heart J* 2018; 39: 3896–903.
- 67 Chang JS, Shin J, Park EC, Kim YB. Risk of cardiac disease after adjuvant radiation therapy among breast cancer survivors. *Breast*. 2019 Feb;43:48-54. doi: 10.1016/j.breast.2018.11.003. Epub 2018 Nov 9. PMID: 30447482.
- 68 Dodwell D, Taylor C, McGale P, Coles C, Duane F, Gray R, Kühn T, Hennequin C, Oliveros S, Wang Y, Overgaard J, Poortmans P, Whelan T. Regional lymph node irradiation in early stage breast cancer: An EBCTCG meta-analysis of 13,000 women in 14 trials [abstract]. In: Proceedings of the 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2018 Dec 4-8; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2019;79(4 Suppl):Abstract nr GS4-02.
- 69 Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, Godwin J, Gray R, Hicks C, James S,

MacKinnon E, McGale P, McHugh T, Peto R, Taylor C, Wang Y; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366: 2087–2106.

70 Hoeller U, Borgmann K, Oertel M, Haverkamp U, Budach V, Eich HT. Late Sequelae of Radiotherapy—The Effect of Technical and Conceptual Innovations in Radiation Oncology. *Dtsch Arztebl Int.* 2021 Mar 26;118(12):205-211. doi: 10.3238/arztebl.m2021.0024. PMID: 34024324; PMCID: PMC8278127.

71 Boda-Heggemann J, Knopf A-C, Simeonova-Chergou A, et al.: Deep inspiration breath hold-based radiation therapy: a clinical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 94: 478–92.

72 Aznar MC, Maraldo MV, Schut DA, et al.: Minimizing late effects for patients with mediastinal Hodgkin lymphoma: deep inspiration breath-hold, IMRT, or both? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92:169–74.

73 Duma M-N, Baumann R, Budach W, et al.: Heart-sparing radiotherapy techniques in breast cancer patients: a recommendation of the breast cancer expert panel of the German Society of Radiation Oncology (DEGRO). *Strahlenther Onkol* 2019; 195: 861–71.

6 Lebenslauf

Name: Tobias Johannes Hübner

Geburtsdatum: 01.10.1992

Geburtsort: Northeim

Nationalität: deutsch

Familienstand: verheiratet

Studium/ Beruflich

07/2012 Abitur (Note 1,4) an der KGS Moringen

2012 – 2018 Studium der Humanmedizin an der Ruhr-Universität Bochum

2015 Famulatur in der Gynäkologie und Geburtshilfe im Sassoon Hospital
Pune, Indien

2015 – 2017 Studentische Hilfskraft im Schlaflabor am
Berufsgenossenschaftlichen Universitätsklinikum Bergmannsheil,
Bochum

2017 – 2018 Praktisches Jahr Tertial Allgemeinmedizin, Dr. Bramkamp, Bochum

2018 Praktisches Jahr Tertial Innere Medizin, Klinikum Fulda

2018 Praktisches Jahr Tertial Chirurgie, Kantonsspital Nidwalden, Schweiz

11/2018	Abschluss des Medizinstudiums mit der Gesamtnote gut
01/2019	Erlangung der Ärztlichen Approbation
03/2019 – 10/2019	Assistenzarzt in der Medizinischen Klinik I im St. Vincenz Krankenhaus Paderborn unter Chefarzt Prof. Dr. med. Greeve
Seit 01/2020	Assistenzarzt im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Klinikum Lippe GmbH, Lemgo und Detmold, zunächst unter Chefarzt Dr. med. Schütz, seit 10/2022 im Universitätsinstitut unter Chefarzt Prof. Dr. Dr. med. Eisenblätter

Stipendium

2009-2010	Stipendium im Rahmen des Parlamentarischen Patenschaftsprogramms des deutschen Bundestages und des US Congress für ein Auslandsjahr an der Raytown South High School, Missouri, USA
-----------	---

Sprachen

Deutsch	Muttersprache
Englisch	Auslandsjahr in der High School (USA), Leistungskurs in der Oberstufe
Französisch	5 Jahre Schulunterricht, 2 Monate Pflegepraktikum am Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Frankreich, 2012
Spanisch	4 Jahre Schulunterricht, schriftliche Abiturprüfung

Persönliche Interessen

Tennis
Reisen, u.a. Fernreisen mit dem Fahrrad, Wandern

7 Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Hansen, meinem Doktorvater und Betreuer, sowie in gleichem Maße bei Herrn Prof. Dr. med. Schäfer, Chefarzt der Klinik für Strahlentherapie des Klinikum Lippe GmbH, für die Ermöglichung und Unterstützung meiner Arbeit bedanken.

Sie beide standen mir durchgehend mit großer Zuverlässigkeit und wertvollen fachlichen Anmerkungen trotz Ihrer vielfältigen Verpflichtungen in Klinik und Forschung kurzfristig mit Rat und Tat zur Seite.

Ein außerordentlicher Dank gilt ebenso meinen Kolleginnen und Kollegen des Universitätsinstituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Klinikum Lippe, insbesondere der leitenden Oberärztin Frau Dr. med. Feddern. Ihr bemerkenswerter Einsatz sowohl für die Kolleginnen und Kollegen unseres Instituts im Allgemeinen, als auch ihr steter fachlicher und persönlicher Support für mich in der Durchführung meiner Promotion und Weiterbildung sind beispielhaft, inspirierend und tragen maßgeblich zum Erfolg dieser Arbeit sowie meinem persönlichen beruflichen Werdegang bei.

Ein großer Dank gebührt auch meiner lieben Ehefrau Dr. med. Kirnjit Hübner. Mit dir habe ich das größte Glück gefunden, was mir passieren konnte. Danke für deine Liebe, Motivation und Unterstützung.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Eltern Kirsten und Martin Hübner und meiner Schwester, Dr. med. Friederike Hübner, bedanken. Ihr wart und seid immer für mich da und euch habe ich neben einer wunderschönen Kindheit, die Möglichkeit zu verdanken, dass ich diesen tollen Beruf lernen durfte und mich darin verwirklichen kann. Dafür werde ich euch immer dankbar sein.

Meinen Schwiegereltern, Daljit und Sucha Singh Nar danke ich ebenfalls für eure liebevolle, unermüdliche Unterstützung, die ihr Kirnjit und mir entgegen bringt.