

5 Jahre Erfahrung mit DIBH (Deep Inspiration Breath-Hold) kombiniert mit SGRT (Surface-Guided Radiation Therapy) bei linksseitigem Brustkrebs

5 years of experience with DIBH (Deep inspiration breath-hold) combined with SGRT (Surface-Guided Radiation Therapy) in left-sided breast cancer



Autoren

Claudia Steffal, Annemarie U. Schratzer-Sehn, Karin Brinda-Raitmayr, Thomas Kann, Daniela Mailat, Jochen Reiterer, Günther Tremmel



Institut

Institut für Radioonkologie, Sozialmedizinisches Zentrum Süd, Kaiser-Franz-Josef-Spital und Geriatriezentrum Favoriten, Vienna, Austria

Schlüsselwörter

Brustkrebs, Brustbestrahlung, Kardiotoxizität, DIBH, SGRT

Key words

breast cancer, breast irradiation, cardiotoxicity, DIBH, SGRT

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0849-0524>

Senologie 2020; 17: 14–23

© Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart · New York

ISSN 1611-6453

Korrespondenzadresse

Dr. Claudia Steffal

Spitalsoberärztin

Institut für Radioonkologie

Sozialmedizinisches Zentrum Süd

Kaiser-Franz-Josef-Spital und Geriatriezentrum Favoriten,

Kundratstr. 3, A-1100 Wien, Österreich

claudia.steffal@wienkav.at

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund Die Radiatio bei Patienten mit einem linksseitigen Mammakarzinom ist mit einer erhöhten kardialen Mortalität und Morbidität vergesellschaftet. Die DIBH-Technik (Deep Inspiration Breath-Hold) in Kombination mit SGRT (Surface Guided Radiation Therapy, Catalyst-System) könnte deutliche dosimetrische Vorteile für Herz, LAD und die ipsilaterale Lunge gegenüber einer Bestrahlung in normaler Atmung haben. Deshalb wurde diese Technik im Oktober 2013 am Institut für Radioonkologie des KFJ/SMZ-Süd Wien eingeführt und klinisch implementiert.

Material und Methoden Von Oktober 2013 bis Dezember 2018 wurden 548 Patienten nach konservativer Operation

von linksseitigem invasivem Brustkrebs zur Strahlentherapie überwiesen. Alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis und erhielten unabhängig vom Alter oder respiratorischen Erkrankungen Trainingseinheiten für die DIBH-Technik. Bei Nichtgelingen erfolgte die Planung in normaler Atemlage (NB). Verglichen wurde die relative Dosisreduktion am Herzen und der ipsilateralen Lunge. Akute Nebenwirkungen wurden gemäß RTOG, Spätreaktionen nach CTCAE Version 4.03 ausgewertet.

Ergebnisse Das Durchschnittsalter der DIBH-Patienten betrug 58 Jahre (27–90a), der NB-Patienten 65 Jahre (30–80a). Die Nachsorge wurde bis Juni 2019 durchgeführt. Das mediane Follow-up betrug 52 Monate (Range 7–73 m). Ausgewertet wurden die mittleren Dosen (Dmean) für die Risikoorgane linke Lunge und Herz. Die Werte des Dmean an der linken Lunge lagen bei DIBH-Technik im Median bei 6,91 Gy (Range 1,44–12,4 Gy), am Herzen im Median bei 1,17 Gy (0,12–3,19 Gy). Bei den NB (normal breathing, free breathing)-Plänen lagen die Dmean-Werte der ipsilateralen Lunge bei 8,92 Gy (5,23–16,9 Gy), am Herzen bei 2,31 Gy (0,71–4,21 Gy), was einer Reduktion um die Hälfte entspricht. Die Akutreaktionen waren vergleichbar: RTOG 1: 70,8% vs. 64%, RTOG 3 6,6% vs. 5,6%, no reaction 3,2% vs. 1,4%. Bei den CTCAE1-NW gab es deutlich mehr Spätreaktionen in der NB-Gruppe (51,6% vs. 12,67%).

Schlussfolgerung Die Deep-Inspiration-Breath-Hold (DIBH)-Technik mit Surface Guided Radiation Therapy (SGRT) ist eine einfache, reproduzierbare Methode mit hoher Akzeptanz bei den Patienten. Die mittlere Dosisbelastung am Herzen und an der linken Lunge kann damit deutlich reduziert werden, am Herzen sogar auf die Hälfte.

ABSTRACT

Background Radiation treatment to the left breast is associated with increased cardiac morbidity as well as mortality. Deep inspiration breath-hold (DIBH) technique with Surface Guided Radiation Therapy (SGRT) could have dosimetric advantages over the free breathing technique (NB, normal breathing) in cardiac (heart and LAD) and ipsilateral lung sparing in patients

with left-sided breast cancer after surgery. Therefore this technique was implemented in 2013 at the institute of radiooncology at the KFJ/SMZ-South – Hospital Vienna.

Methods From Oct 2013–December 2018 548 patients were referred to radiotherapy following conservative operation of left-sided invasive breast cancer. All patients gave their informed consent and underwent training sessions for the DIBH-technique independent of age or breathing activity or respiratory disorders. Patients who turned out to be unfit for DIBH were enrolled for NB. The relative reduction in Dmean heart and left lung dose was compared between the two cohorts. Acute radiation induced side effects were classified according to the Radiation Therapy Oncology Group/The European Organisation for Research (RTOG) (37); late toxicity rates according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE Version 4.03)

Results The median age of the DIBH-patients was 58 years (27–90), of the NB-patients 65 (30–80) years. Follow-up was

obtained until June 2019. The median follow-up was 52 months (range 7–73 m). The average coverage of Dmean left lung was 6.91 Gy (1.44 Gy–12.4 Gy). The average coverage of Dmean heart was 1.17 Gy (0.12 Gy–3.19 Gy) in the DIBH-cohort. The NB-plans had a Dmean of 8.92 Gy (5.23–16.9 Gy) at the ipsilateral lung and a Dmean of 2.31 Gy (0.71–4.21 Gy) at the heart. This shows that the DIBH-technique halved the Dmean of the heart. The amount of acute side effects was comparable between the two groups: RTOG 1: 70.8 % vs. 64 %, RTOG 3 6.6 % vs. 5.6 %, no reaction 3.2 % vs. 1.4 %. There were more CTCAE 1-late events in the NB-group (51.6 % vs. 12.67 %).

Conclusion Deep inspiration breath-hold (DIBH) technique with Surface Guided Radiation Therapy (SGRT) is a rather simple, reproducible method with a high acceptance of the patients who can actively participate in the whole treatment process. The mean dose at the heart and the left lung can be reduced, at the heart even by as much as 50 %.

Hintergrund

Das Mammakarzinom ist weltweit die häufigste Krebsart bei Frauen. Nach brusterhaltender operativer Therapie von Brustkrebs im Frühstadium spielt die adjuvante Strahlentherapie eine wichtige Rolle. Zahlreiche Studien [12, 13, 18, 19, 23, 24, 29, 34] haben nach adjuvanter Strahlentherapie einerseits eine Reduktion der Rezidivraten und der brustkrebsbedingten Mortalität und andererseits eine Verbesserung des Gesamtüberlebens gezeigt. Eine große Metaanalyse der Early Breast Cancer Trialists' Group [23] ergab bei Patienten, die nach brusterhaltender Therapie (BET) eine Bestrahlung erhielten, nach 5 Jahren eine Lokalrezidivwahrscheinlichkeit von 7 %, während dieser Wert bei Patienten ohne Strahlentherapie bei 26 % lag. Zudem wurde bei Bestrahlung nach BET im Vergleich zu BET allein eine Reduktion des absoluten Risikos brustbedingter Mortalität um 5,4 % beobachtet.

Trotz der erzielten Fortschritte kann die Bestrahlung der Brust Nebenwirkungen hervorrufen. Eine langfristige Komplikation der linksseitigen Brustbestrahlung ist das Risiko kardialer Mortalität und Morbidität sowie pulmonaler Komplikationen, wie mehrere epidemiologische Studien gezeigt haben [18, 24]. Darby et al. [16] stellten bei ihrer retrospektiven Analyse von 2168 Patienten im Nordic Cancer Registry fest, dass das relative Risiko einer ischämischen Herzerkrankung mit jedem Gray (Gy) mittlerer Dosisbelastung am Herzen um 7,4 % anstieg. Doch insbesondere der Ramus interventricularis anterior (RIVA; Left Anterior Descending Coronary Artery – LADCA) ist einem hohen Risiko signifikant höherer Strahlendosen ausgesetzt und für die Entwicklung von Gefäßerkrankungen sowie Erkrankungen des Myokards oder der Koronararterien verantwortlich [1, 20–22].

Mit modernen Bestrahlungstechniken könnte die Dosisbelastung am Herzen reduziert werden. In diesem Zusammenhang leistet die Deep-Inspiration-Breath-Hold (DIBH)-Technik einen wesentlichen Beitrag zur Erreichung des Ziels, die Dosisbelastung am Herzen zu minimieren [3–11, 14]. Die Technik stützt sich auf

die Beobachtung, dass sich das Herz während der Inspiration aufgrund der Abflachung des Zwerchfells und der Ausdehnung der Lunge von der Brustwand entfernt. DIBH ist eine Strahlentherapie-technik, bei der die Patienten während der Behandlung tief einatmen, bis sie einen bestimmten Grenzwert erreichen, und dieses Inspirationsniveau während der Bestrahlung jedes Behandlungsfelds halten. Durch das tiefe Einatmen füllen sich die Lungenflügel mit Luft, und das Herz bewegt sich von der Brustwand weg.

Die SGRT (Surface Guided Radiation Therapy) ist ein System zur Positionierung und Überwachung der äußeren Körperoberfläche der Patienten während der Bestrahlungen, um so die korrekte Position sicherzustellen. Es gleicht Oberflächendaten in Echtzeit ab und überwacht den Patienten in allen sechs Freiheitsgraden im Verhältnis zu einem Referenzmodell, das entweder während des Planungsprozesses oder mithilfe der internen Bildgebung im Behandlungsraum aufgenommen wird. Die SGRT kann im Rahmen sowohl der Planung als auch der Therapie für Brustkrebspatienten, DIBH, SRS, SBRT, Thoraxläsionen und vieles mehr eingesetzt werden. Mit der SGRT kann die Strahlentherapie deutlich präziser im vorgesehenen Zielvolumen jedes Patienten angewendet werden als mit anderen Techniken.

Die DIBH-Technik in Kombination mit der SGRT (Catalyst-System) wurde im Oktober 2013 für alle Patienten mit linksseitigem Brustkrebs am Institut für Radiooncologie des KFJ/SMZ-Süd Wien eingeführt und klinisch implementiert. Das Ziel dieses Berichts besteht darin, unsere Erfahrungen in Bezug auf die Implementierung, die Anwendung, die Compliance der Patienten, die Planungsmethoden, die Behandlungsverifizierung, die Dosierung und die Grenzen der DIBH-Technik in Kombination mit der SGRT zu beschreiben. Primär sollte bewertet werden, ob im Vergleich der beiden Kohorten (DIBH vs. normale Atmung) eine relative Reduktion der mittleren Dosisbelastung Dmean am Herzen und an der linken Lunge zu beobachten ist.

Patienten und Methoden

Patienten

Zwischen Oktober 2013 und Dezember 2018 wurden 548 aufeinanderfolgende Patienten mit histologisch bestätigtem Brustkrebs in die Studie aufgenommen. Die Patienten wurden nach konservativer Operation von linksseitigem invasivem Brustkrebs zur Strahlentherapie überwiesen. Alle geeigneten Patienten wurden über den potenziellen Nutzen eines zusätzlichen Deep Inspiration Breath-Hold aufgeklärt. Im Rahmen unserer täglichen klinischen Routine wurde allen Patienten unabhängig von Alter, Atemaktivität oder Atemwegserkrankungen die Möglichkeit angeboten, die Trainingseinheit in der DIBH-Technik auszuprobieren. Patienten, die sich als ungeeignet für DIBH erwiesen, wurden in die Gruppe mit normaler Atmung (Normal Breathing, NB) aufgenommen.

Die Daten wurden durch Analyse der Krankenakten erhoben. Alle in diesem Bericht beschriebenen Behandlungen wurden im Einklang mit nationalem Recht durchgeführt. Vor Beginn sämtlicher Behandlungsmaßnahmen mussten alle Patienten ihr Einverständnis zur Behandlung mit DIBH bzw. NB erteilen.

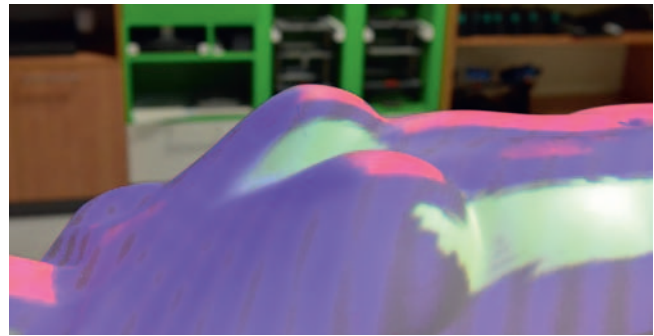
Verordnete Therapien

Eine postoperative Strahlentherapie wird nach BET stark empfohlen [31, 32, 34]. Eine Bestrahlung der gesamten Brust allein reduziert das 10-Jahres-Risiko eines Erstrezidivs beliebiger Art (darunter lokoregionäre und Fernrezidive) um 15 % und das 15-Jahres-Risiko brustkrebsbedingter Mortalität um 4 % [34]. Die Boost-Bestrahlung führt zu einer RR-Reduktion um weitere 50%. Sie ist bei Patienten mit ungünstigen Risikofaktoren für die lokale Kontrolle indiziert, z. B.: Alter < 50 Jahre, Grad-3-Tumoren, extensives DCIS, Gefäßinvasion oder nichtradikale Tumorexzision [31, 32, 34]. Zur lokalen und/oder regionären adjuvanten Bestrahlung wurden traditionell Dosierungen von 45–50 Gy in Form von 25–28 Fraktionen à 1,8–2,0 Gy mit einer typischen Boost-Dosis von 10–16 Gy in Form von Einzeldosen à 2 Gy angewendet. Kürzere Fraktionierungsschemata (z. B. 15–16 Fraktionen à 2,5–2,67 Gy) nach dem Start-B-Protokoll [17, 29, 35, 36] oder dem Whelan-Regime [19] wurden ebenfalls angewendet. Eine Bestrahlung der axillären Lymphknoten mit 50 Gy in Form von 25 Fraktionen, wie sie in Leitlinien empfohlen wird [12], erfolgte bei entsprechender Indikation. An unserem Institut wird nur in äußerst seltenen Fällen eine Bestrahlung der Mammaria-interna-Lymphknoten [13] entsprechend den AGO- und/oder S3-Leitlinien [31, 32] durchgeführt – in dieser Kohorte erfolgte jedoch keine Behandlung der Lymphknoten der A. mammaria interna.

Workflow und System

Alle Patienten durchliefen primär den gleichen Workflow:

- DIBH-Trainingseinheit: Ober- und Untergrenzen für die Atmung können festgelegt werden, Positionierung des respiratorischen Markerblocks (mit integrierten Infrarotreflektoren), Audio- und Video-Feedback

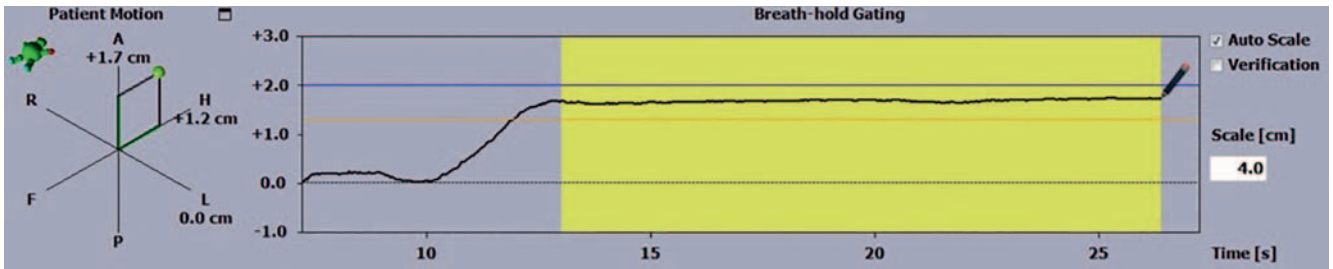


► **Abb. 1** SGRT mit einem Dummy zur Echtzeit-Patientenüberwachung am KFJ Wien; die Tumorposition kann in Korrelation zum Atemzyklus des Patienten bestimmt werden.

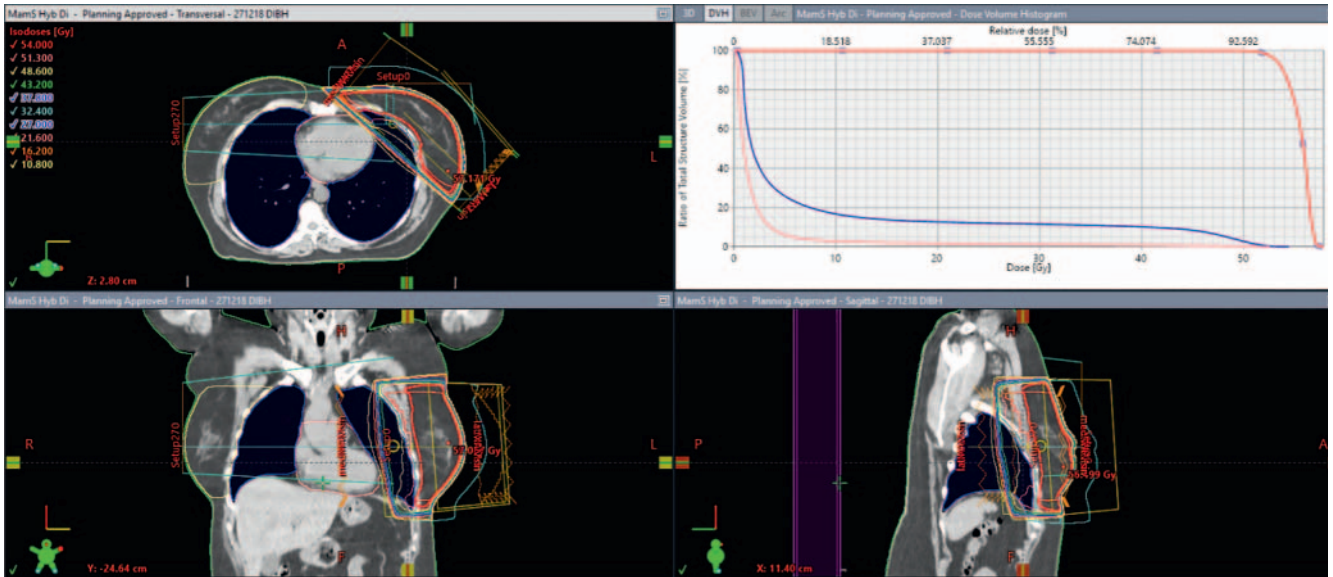
- CT-Scan mit DIBH und/oder zusätzlich mit NB; zur Immobilisierung nutzten wir Breast Boards. Patienten wurden in Rückenlage mit beiden Armen über dem Kopf gelagert
- Planung und Verifizierung (entweder mit DIBH oder, falls dies nicht möglich war, mit NB)
- Tägliche Behandlung
- Tägliche Bildgebung mit adaptiver Planungsstrategie
- Einmal wöchentlich psychologische Unterstützung und Information, um nach dem Brustkrebs die Rückkehr in ein normales Leben zu ermöglichen

An unserem Institut kommen das Real-time-Position-Management™ (RPM)-System von Varian und das Catalyst™-System samt Software von C-Rad zum Einsatz. Das RPM ist ein nichtinvasives, videogestütztes System, das eine saubere Bildgebung und Behandlung von Zielen in Lunge, Brust und oberem Abdomen ermöglicht. Das RPM-System unterstützt Behandlungsprotokolle sowohl mit angehaltenem Atem als auch mit freier Atmung. Das Catalyst-System zum Echtzeit-Patiententracking erfasst kontinuierlich die gesamte Körperoberfläche des Patienten, vergleicht die aktuelle Haltung und Position des Patienten in Echtzeit mit den zuvor aufgezeichneten Referenzeinstellungen, erkennt intrafraktionelle Bewegungen und wird auch zum Atemgating verwendet, wie in ► **Abb. 1** dargestellt. Das Gerät ist an der Decke montiert, sodass unabhängig von Bewegungen der Gantry oder seiner On-Board-Imager ein ungehinderter Blick auf den Patienten gewährleistet ist. Die Catalyst™-Software ist eng mit dem RPM-System von Varian verknüpft und in dieses integriert. Die speziell entwickelten Filtermonitore sind in der Lage, das Atemmuster des Patienten vorherzusagen und auf ein Husten des Patienten oder Abweichungen vom prognostizierten Atemmuster zu reagieren. Die Tumorposition kann in Korrelation zum Atemzyklus des Patienten bestimmt werden. Mithilfe einer Infrarot-Trackingkamera und eines reflektierenden Markers misst das System das Atemmuster und den Bewegungsbereich des Patienten und stellt die Ergebnisse in Wellenform dar.

Die Gating-Grenzwerte werden festgelegt, wenn sich der Tumor im Atemzyklus in der gewünschten Position befindet. Diese Grenzwerte bestimmen, wann das Gating-System den Behandlungsstrahl ein- und ausschaltet [25–27], wie dies in ► **Abb. 2** dargestellt ist.



► **Abb. 2** Atemmuster mit der DIBH-Technik – tiefe Inspiration innerhalb der Ober- und Untergrenzen; Bestrahlungsphase ist als gelber Balken dargestellt.



► **Abb. 3** Strahlentherapie von linksseitigem Brustkrebs mit DIBH – die maximale Herzdistanz des bestrahlten Herzens beträgt weniger als 1 cm.

Auf diese Weise kann bei unseren Brustbestrahlungen die Dosisbelastung am Herzen minimiert werden; die maximale Herzdistanz des bestrahlten Herzens beträgt weniger als 1 cm (► **Abb. 3**).

Außerdem werden die Patienten mit zwei identischen Truebeam-Linearbeschleunigern von Varian mit integriertem „Perfect Pitch“ (6-DoF-Tisch) behandelt, einem computergesteuerten Robotik-Behandlungstisch mit Remote-Positionskorrektur und sechs Freiheitsgraden [28]. Zu den modernen Planungstechniken zählten IMRT (Intensity-Modulated Radiotherapy), FIF (Field In Field) und Standardtechniken. Die Zielgebiete (gesamte Brust oder Brustwand ± axilläre Lymphknoten), die Risikoorgane (ipsilaterale Lunge, kontralaterale Lunge, Herz und kontralaterale Brust) und andere Organe von Interesse wurden entsprechend den Abgrenzungsempfehlungen der RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) konturiert [33].

Follow-up-Plan und statistische Analyse

Unser routinemäßiges Nachsorgeprogramm dauert im Durchschnitt zehn Jahre; Follow-up-Termine wurden im ersten Jahr nach der Strahlentherapie routinemäßig alle 3 Monate, im zweiten Jahr alle 6 Monate und anschließend im Abstand von 12 Monaten vereinbart. Akute strahleninduzierte Nebenwirkungen wurden nach Möglichkeit gemäß Radiation Therapy Oncology Group/

The European Organisation for Research (RTOG) klassifiziert [37], die Spättoxizitätsraten gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, Version 4.03) [38]. Die Toxizität wurde als früh eingestuft, wenn sie innerhalb der ersten 90 Tage nach Beginn der Strahlentherapie auftrat. Weitere Untersuchungen waren: vollständige neue persönliche Anamnese, körperliche Untersuchung, Bildgebung, großes Blutbild, Leber- und Nierenfunktionstests, Konzentrationen von alkalischer Phosphatase und Calcium, Beurteilung des menopausalen Zustands der Patientin, Knochendichtemessung alle zwei Jahre und Beurteilung der Herzfunktion mittels Ultraschalls des Herzens oder Radionuklid-Ventrikulografie.

Die in dieser retrospektiven Analyse untersuchten Endpunkte waren primär die praktische Anwendbarkeit und der Workflow der DIBH-Technik in Kombination mit der SGRT und sekundär demografische Merkmale wie die Therapieregime sowie dosimetrische Ergebnisse wie die Dmean an der Lunge und am Herzen. Die statistische Analyse wurde mit SPSS (Version 20) und Excel Office 2017 durchgeführt; das primäre Ziel der Analyse bestand in einem Vergleich zwischen den Kohorten.

Das Projekt wurde der Ethikkommission vorgelegt und erfüllt die Anforderungen der lokalen Leitlinie.

Ergebnisse

Demografie

Von Oktober 2013 bis Mai 2018 wurden 548 Patienten in die Studie aufgenommen, von denen 517 mit der DIBH-Technik behandelt werden konnten. Bei 31 wurde die normale Atmung angewendet. Wir behandelten auch 8 Patienten mit rechtsseitigem Brustkrebs [2], 15 Patienten hatten beidseitigen Brustkrebs. Zwei männliche Patienten nahmen an der Studie teil (0,4%).

Das Alter der DIBH-Patienten lag im Median bei 58 Jahren (27–90), das der NB-Patienten bei 65 Jahren (30–80).

Die meisten Patientinnen befanden sich in der Postmenopause. Mit Blick auf Tumorlokalisation, TNM-Staging, Grading und Hormonrezeptorstatus bestand zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied. 100 Patienten erhielten eine neoadjuvante systemische Therapie (NACHT-Regime), 27 eine adjuvante Chemotherapie, 453 eine Hormontherapie und 50 ein Trastuzumab-Regime.

Nahezu alle Patienten (94,3%) unterzogen sich einer brusterhaltenden Operation, bei 4,6% der Patienten wurden onkoplastische Techniken wie glanduläre Adaptation, Nah- oder Fernlappen oder eine Mammoplastik zur Remodellierung der Brust angewendet. Extrem radikale operative Therapien von Brustkrebs wurden in dieser Kohorte nicht untersucht. Allerdings wurde bei 30 Patienten (5,5%) eine Ablatio mammae durchgeführt. Eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie als Standardverfahren wurde in 98% der Fälle vorgenommen, bei 18 Patienten fand zusätzlich eine Level-I- und/oder Level-II-Axilladissektion statt, 23% der Patienten hatten den Status N+.

Die Mehrzahl der behandelten Patienten wies das Staging T1 (373) und N0 (416) auf, wie ► **Tab. 1** zu entnehmen ist. Die Grading G1, G2 und G3 waren gleichmäßig verteilt. 40 Patienten hatten eine Herzerkrankung, vor allem eine koronare Herzkrankheit; 24 Patienten hatten vorbestehende Lungenprobleme wie Asthma bronchiale und schwere COPD. Ein ausführlicher Vergleich der patientenbezogenen Faktoren beider Behandlungsgruppen ist in ► **Tab. 1** zu finden.

Die in dieser Analyse verordnete Dosis und Fraktionierung entspricht der Standardtherapie in unserer Einrichtung. Die Merkmale der Strahlentherapie sind in ► **Abb. 4** dargestellt.

51% der 548 analysierten Patienten erhielten eine Gesamtdosis von 50 Gy in 25 Fraktionen ± Boost-Bestrahlung (Standardprotokoll), 47% eine Dosis von 40,05 Gy in 15 Fraktionen (Start-B-Protokoll – 17, 29, 35, 36) und 2% eine Dosis von 42,5 Gy in 16 Fraktionen (Whelan-Protokoll – 19). In 12 Fällen bestrahlten wir die axillären Lymphknoten mit 50 Gy in 25 Fraktionen, wie es in Leitlinien empfohlen wird [12]. Interessant ist allerdings, dass 82% der NB-Patienten ein hypofraktioniertes Protokoll erhielten (► **Abb. 4**).

Dosimetrische Ergebnisse

Der Vergleich der durchschnittlichen Dosisparameter am Herzen und an der linken Lunge bei Anwendung von DIBH bzw. NB ist in ► **Abb. 5** zusammengefasst. Es wurden große Anstrengungen unternommen, um die Therapieplanung anhand der Computertomografie-Datensätze der Patienten zu optimieren. Um den besten

► **Tab. 1** Patienten-, Krankheits- und Therapiemerkmale.

		NB (n = 31)	DIBH (n = 517)
Alter	Mittel	65	58
	Min	30	27
	Max	80	90
Geschlecht	Männlich	0	2
	Weiblich	31	515
OP	AD	7	11
	Ablatio	3	27
	Sentinel	31	506
	BET	28	490
	Remodellierung	2	
Beidseitig		3	12
T	T1 (pT1 / pT1mi/ypT1)	24	349
	T2 (pT2 / ypT2)	1	76
	T3 (pT3 / ypT3)	2	8
	T4 (pT4 / ypT4)	0	3
	Tis (pTis/ypTis)	1	47
	ypT0	2	30
	ypTx	1	4
N	pN0 / ypN0	18	398
	N1 (N1 / N1a/N1mi)	9	79
	N2 (N2a)	1	2
	N3 (N3a)	1	4
	Nx	1	4
	Keine Daten	1	30
Grading	G1	4	77
	G2	20	271
	G3	4	123
	Keine Daten	3	46
Herceptin	Ja	3	47
	Nein	22	458
	Keine Daten	6	12
HRT	Ja	26	5
	Nein	5	458
	Keine Daten	0	17
CHT	Ja	5	99
	Nein	26	402
	Keine Daten	0	16
RTOG	RTOG1	22	331
	RTOG2	6	150
	RTOG3	2	29
	Keine Reaktion	1	7

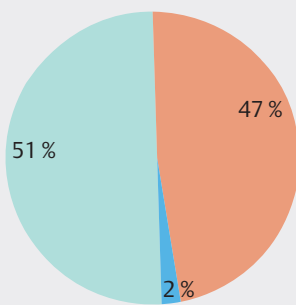
► **Tab. 1** (Fortsetzung)

		NB (n = 31)	DIBH (n = 517)
CTCAE	CTCAE1	16	65
	CTCAE2	1	38
	G3–5	0	0
	Keine Reaktion	14	414

HRT = Hormontherapie; CHT = Chemotherapie; RTOG = Radiation Therapy Oncology Group/The European Organisation for Research; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Dosis (GY)

■ Gesamtdosis 40.05 Gy ■ Gesamtdosis 42.5 Gy ■ Gesamtdosis 50 Gy



► **Abb. 4** Dosiswerte bei drei verschiedenen Strahlentherapiemata.

Plan auswählen zu können, entschieden wir uns dafür, pro Patient mindestens sechs Pläne anzufertigen (Spanne 4–12 Pläne), einige davon mit freier Atmung (NB). In der DIBH-Kohorte betrug die Dmean an der linken Lunge 6,91 Gy (Spanne 1,44–12,4 Gy). 75 % der Patienten erreichten eine Dmean von unter 8,41 Gy. Wir werteten auch die NB-Pläne aus. In dieser Analyse lag die Dmean an der linken Lunge bei 8,92 Gy (Spanne 5,23–16,9 Gy). Dies zeigt, dass die Dmean an der ipsilateralen Lunge mit der DIBH-Technik um ca. 2 Gray gesenkt werden konnte.

Der hohe Maximalwert in der DIBH-Gruppe trat bei einer Patientin mit Linksherzinsuffizienz, einer sehr großen Brust (V 2032,91 cm³) und positiven Lymphknoten (5/12) auf, die eine Bestrahlung der gesamten Brust plus Lymphknotenbestrahlung erhielt. Für diese Patientin wurden 12 verschiedene Behandlungspläne erstellt, von denen drei die normale Atmung vorsahen, um einen Vergleich mit den DIBH-Plänen zu ermöglichen. Die Dmean an der linken Lunge war mit den NB-Plänen deutlich höher (der beste NB-Plan war mit einer Dmean an der linken Lunge von 16,9 Gy verbunden), sodass wir die Dosis an der linken Lunge selbst in diesem speziellen Fall um ca. 4,5 Gy senken konnten. Die Behandlung wurde gut vertragen. Anschließend fand in den ersten 24 Monaten vierteljährlich eine engmaschige Nachsorge statt.

Während dieser Zeit entwickelte die Patientin weder eine Strahlentpneumonitis noch eine Lungenfibrose.

Darüber hinaus führte die DIBH-Technik verglichen mit NB zu einer Reduktion der Dmean am Herzen. In der DIBH-Kohorte betrug die Dmean am Herzen 1,17 Gy (Spanne 0,12–3,19 Gy). 75 % der Patienten erreichten eine Dmean von unter 1,55 Gy. Die NB-Pläne waren mit einer Dmean am Herzen von 2,31 Gy (Spanne 0,71–4,21 Gy) verbunden, was bedeutet, dass die Dmean am Herzen mit der DIBH-Technik im Einklang mit der Literatur [16, 39, 54–58] halbiert werden konnte. Die maximale Herzdistanz (maximale bestrahlte Herzdicke) während der Bestrahlung betrug in den meisten unserer DIBH-Brustkrebs-Fälle weniger als 1 cm (Spanne 0,8–1,2 cm) und mit den NB-Plänen meist weniger als 2 cm (Spanne 1,1–3,2 cm).

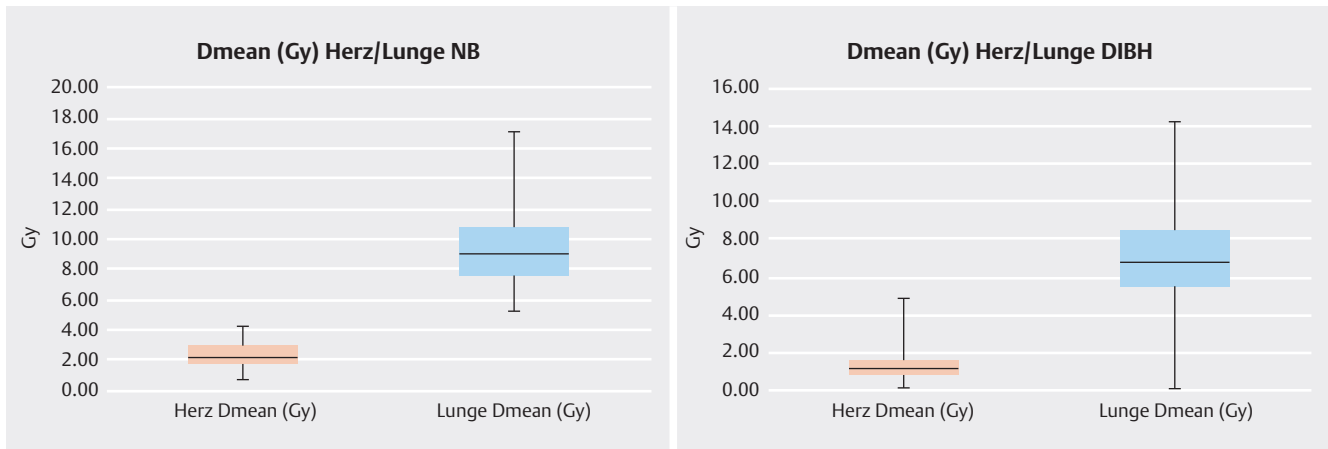
Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Dmean am Herzen verglichen mit der NB-Technik um 45,4 % und die Dmean an der linken Lunge um 22,5 % reduziert werden konnten (► **Abb. 5**).

Technische Probleme

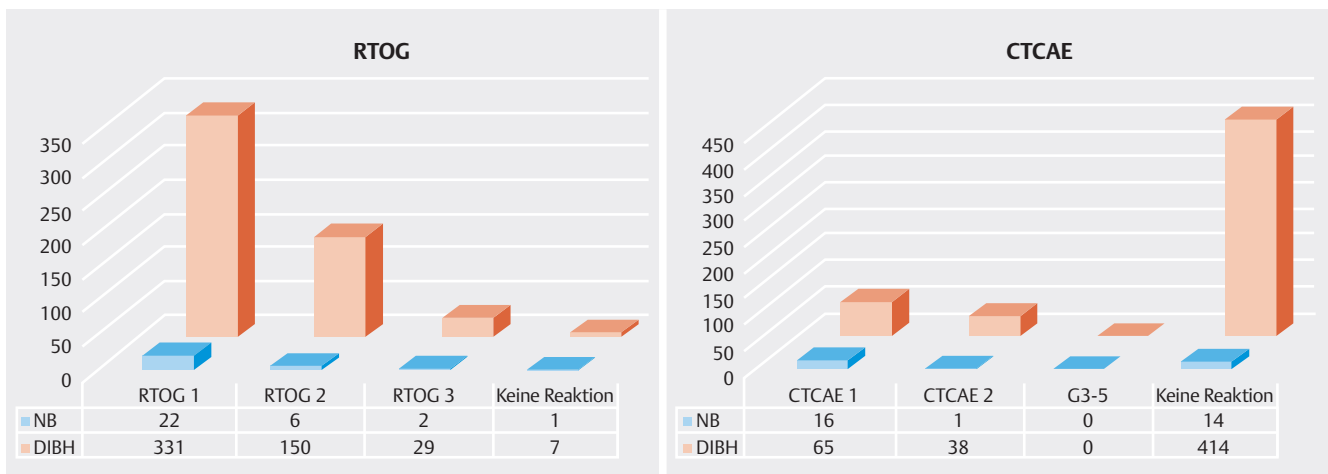
In unserer Reihe war diese innovative Technik mit verschiedenen Problemen konfrontiert, die die Atmung (z. B. Bauchatmung, nervöse Atmung, Atemprobleme), die kognitive Situation der Patienten (z. B. Gedächtnisleistung, Gedächtnisverlust, Demenz u. v. m.) und Sprachbarrieren betrafen. Auch der Markerblock verursachte mitunter Probleme (z. B. fehlendes Signal, Block liegt im Behandlungsfeld). Im klinischen Alltag war die Technik mit einer höheren Arbeitsbelastung, der Übernahme zusätzlicher Verantwortung für die Sonderarbeitsgruppe, hohem Zeitaufwand und wahrscheinlich auch zusätzlichen Kosten verbunden. Ausgehend von unserem Zeitplan ermittelten wir einen zusätzlichen Zeitaufwand von bis zu 40 Minuten (Spanne 32–52 Min.) bei Durchführung der virtuellen Simulation. Außerdem wurden im klinischen Alltag pro Patient aufgrund der Atemanweisungen und der komplexen Vorbereitung bis zu 10 Minuten zusätzlich für die Behandlung benötigt. Somit war die Technik zwar zeitaufwendig und setzte die Mitarbeit der Patienten und technische Kompetenz voraus, führte jedoch eindeutig zu einer geringeren Dosisbelastung am Herzen und an der linken Lunge. Ähnliche Ergebnisse sind in der Literatur beschrieben [20, 42, 47].

Follow-up

Das Follow-up dauerte bis Juni 2019. Zu diesem Zeitpunkt waren alle Patienten noch am Leben. Die Dauer des Follow-ups betrug für alle Patienten im Median 52 Monate (Spanne 7–73 Monate). Zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurden keine relevanten Unterschiede festgestellt. Die Nebenwirkungen wurden entsprechend der Radiation Therapy Oncology Group/The European Organisation for Research [37] klassifiziert. Dabei bestand ein geringfügiger Unterschied zwischen beiden Studienarmen: Im NB-Arm traten weniger Hautreaktionen des RTOG-Grades 2 auf (NB:DIBH = 19,4 %:29 %). Davon abgesehen war die Zahl der Nebenwirkungen vergleichbar (RTOG 1: 70,8 % vs. 64 %, RTOG 3: 6,6 % vs. 5,6 %, keine Reaktion: 3,2 % vs. 1,4 %). Die Spättoxizitätsraten entsprechend den Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.03 (darunter Teleangiektasien, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Hautatrophie, Hyperpig-



► **Abb. 5** Dmean für Herz und linke Lunge (Vergleich NB vs. DIBH) – Dmean-Reduktion am Herzen um 45,4%, an der ipsilateralen Lunge um 22,5%.



► **Abb. 6** Vergleich zwischen DIBH- und NB-Patienten: akute Nebenwirkungen gemäß RTOG-Klassifikation, späte Nebenwirkungen gemäß CTCAE-Kriterien.

mentierung der Haut, Juckreiz, Verhärtung der Haut, Hautulzera-tion) waren ähnlich verteilt. Bei Patienten, die eine systemische Therapie mit Chemotherapie und Trastuzumab erhielten, beobachteten wir jedoch eine höhere Rate von Teleangiectasien. Außerdem traten im NB-Arm 4-mal mehr CTCAE-1-Ereignisse auf (51,6% vs. 12,67%). Eine mögliche Erklärung dafür könnte sein, dass bei 82% der NB-Patienten das hypofraktionierte Protokoll angewendet wurde. In keinem der beiden Arme traten späte Nebenwirkungen des Grades 3–5 auf. Ein ausführlicher Vergleich der gruppenspezifischen Toxizitätsergebnisse ist in ► **Tab. 1**, ► **Abb. 6** dargestellt.

Diskussion

Kardiotoxizität nach Brustkrebs [16, 34, 48, 52], Lungenkrebs [53, 54] und mediastinalem Lymphom [49, 50, 59] ist die am häufigsten verzeichnete strahleninduzierte Komplikation [51]. Häufige klinische Komplikationen sind eine asymptomatische Perikarditis, kongestive Herzinsuffizienz und Herzinfarkt. Ärzte müssen diesen

Komplikationen besondere Aufmerksamkeit schenken, doch die Behandlung mit Anthrazyklin [60–62] ist ein weiterer wesentlicher Risikofaktor für eine zusätzliche Kardiotoxizität während der Strahlentherapie mit einem synergetischen Effekt. Anthrazyklin, andere kardiotoxische Chemotherapeutika, Immuntherapien [63–65] und zielgerichtete Therapien [66, 67] sollten nur mit großer Vorsicht und erst nach sorgfältiger Therapieplanung und -optimierung angewendet werden [1, 30, 40].

Es liegt eine Fülle von Daten aus retrospektiven Studien und Planungsstudien vor, die bei Behandlung von linksseitigem Brustkrebs mit der DIBH-Technik eine geringere Dosisbelastung am Herzen und an den Koronararterien belegen [10, 14, 15]. Zudem korrelieren die im Planungszielvolumen (Planning Target Volume, PTV) verabreichte Gesamtdosis, die Dosis pro Fraktion und das bestrahlte Volumen mit dem Kardiotoxizitätsrisiko. Zu beachten ist, dass bei Verordnung einer Dosis von mehr als 30 Gy das Volumen des Herzens, das eine Dosis von 35 Gy erhält, bei weniger als 30% liegen muss und die Dosis pro Fraktion nicht mehr als 2 Gy betragen sollte, wie frühere Studien bestätigt haben [30]. Einerseits haben Darby et al. [16] eine Dosis-Wirkungs-Beziehung auf-

gezeigt, bei der das relative Risiko schwerwiegender akuter koronarer Ereignisse über 20 Jahre um 7,4% pro Gray mittlerer Dosisbelastung am Herzen anstieg (95%-Konfidenzintervall, KI: 2,9–14,5; $p < 0,001$). Andererseits beobachteten Van den Bogaard et al. [58] über 9 Jahre der Strahlentherapie einen relativen Anstieg der kumulativen Inzidenz akuter koronarer Ereignisse um 16,5% pro Gray mittlerer Dosisbelastung am Herzen (Hazard Ratio, HR: 1,165; 95%-KI für HR: 1,006–1,350; $p = 0,042$).

Moderne Bestrahlungstechniken scheinen mit einem begrenzten Risiko von Herzkomplicationen assoziiert zu sein. Taylor et al. [21, 56, 57] führten eine mehrere Jahrzehnte umfassende vergleichende Analyse der mittleren Dosisbelastungen am Herzen bei linksseitiger tangentialer Bestrahlung von Herzstrukturen durch und beschrieben Reduktionen der mittleren Dosisbelastung am Herzen von 13,3 Gy in den 1970ern auf 4,7 Gy in den 1990ern und 2,3 Gy im Jahr 2006, die auf wesentliche Weiterentwicklungen der Bestrahlungstechniken zurückzuführen waren. Bei linksseitiger Brustbestrahlung reduziert die Deep-Inspiration-Breath-Hold-Technik die Dosisbelastung am Herzen und am Ramus interventricularis anterior, doch es liegen nur wenige Informationen darüber vor, welche Patienten am meisten von DIBH profitieren. Die Ergebnisse unserer Studie sind vergleichbar mit veröffentlichten retrospektiven Studien und Planungsstudien, in denen die DIBH-Technik die Dmean am Herzen und die RIVA-Dosisbelastung senkte [2, 4, 8, 10, 14, 15, 41]. Auf der Grundlage der vorliegenden Daten empfiehlt die Expertengruppe Brustkrebs der DEGRO eine Dmean am Herzen $< 2,5$ Gy [55]. Zudem zeigte die Studie von Yeung et al. [39], dass alle Patienten, die eine Bestrahlung der gesamten Brust mit der DIBH-Technik erhielten, eine Dmean am Herzen < 4 Gy erzielten und weniger Herzprobleme hatten. Bemerkenswert ist, dass in unserer Reihe alle DIBH-Patienten eine Dmean am Herzen $< 1,2$ Gy und nahezu alle NB-Patienten eine Dmean am Herzen $< 2,3$ Gy erreichten, was bedeutet, dass unsere Daten den Empfehlungen der DEGRO entsprechen.

Die Protonentherapie ist eine weitere Methode der Brustbestrahlung, die angewendet wird, um die Strahlenbelastung des Herzens zu senken, und die dazu die dosimetrischen Eigenschaften von Protonen ausnutzt. Aktuelle Protonentherapie-Reihen haben bemerkenswert niedrige kardiale Dosiswerte gezeigt [43]. Vergleiche von Protonentherapien mit freier Atmung und Photonentherapien mit DIBH haben gezeigt, dass beide Techniken mit bemerkenswert niedrigen Dosisbelastungen am Herzen verbunden sind, wobei Protonenpläne jedoch zu den niedrigsten mittleren Dosiswerten am Herzen und niedrigeren Dosiswerten am RIVA zu führen scheinen [44, 45]. Für Klarheit könnte die PCORIRADCOMP-Studie sorgen [46]. In diese Studie sollen 1716 Patienten aufgenommen werden, die eine Bestrahlung der Brust oder Brustwand sowie der Mammaria-interna-Lymphknoten erhalten und nach dem Zufallsprinzip entweder der Strahlentherapie mit Protonen oder mit Photonen zugewiesen werden. Die primären Endpunkte der Studie sind kardiale Ereignisse sowie Ereignisse der Krebskontrolle.

Als Limitationen unserer Analyse sind das retrospektive Design, die fehlende Randomisierung und mit Blick auf die Rezidivwahrscheinlichkeit das Follow-up zu nennen. Möglicherweise konnte mit den geringen Stichprobengrößen in dieser retrospektiven Analyse nicht die statistische Teststärke zum Nachweis eines sig-

nifikanten Effekts erreicht werden. Weitere prospektive Studien mit umfangreicherer Stichprobengröße sind nötig, um zu klären, ob zwischen NB und DIBH ein statistischer Unterschied besteht, und um im Rahmen der Brustbestrahlung Dosisgrenzwerte für Herzstrukturen zu bestimmen.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Deep-Inspiration-Breath-Hold(DIBH)-Technik in Kombination mit der Surface Guided Radiation Therapy (SGRT) eine relativ einfache Methode mit hoher Akzeptanz bei den Patienten darstellt, die am gesamten Behandlungsprozess aktiv mitwirken können. Mit einer geeigneten Patientenauswahl und angemessenem Training ist die Anwendung der Behandlung akzeptabel und praktikabel. Die DIBH-Technik kombiniert mit SGRT sollte bei allen Patienten in Betracht gezogen werden, die aufgrund von linksseitigem Brustkrebs eine Strahlentherapie erhalten. Patienten mit einer Bestrahlung der Brust/Brustwand plus Lymphknotenbestrahlung scheinen am meisten davon zu profitieren. In unserer Kohorte hat sich die Kombination aus DIBH und SGRT als reproduzierbar und stabil erwiesen.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Corradini S, Ballhausen H, Weingandt H et al. Left-sided breast cancer and risks of secondary lung cancer and ischemic heart disease. *Strahlenther Onkol* 2018; 194: 196–205
- [2] Conway JL, Conroy L, Harper L et al. Deep inspiration breath-hold produces a clinically meaningful reduction in ipsilateral lung dose during locoregional radiation therapy for some women with right-sided breast cancer. *Pract Radiat Oncol* 2017; 7: 147–153
- [3] Darapu A, Balakrishnan R, Sebastian P et al. Is the Deep Inspiration Breath-Hold Technique Superior to the Free Breathing Technique in Cardiac and Lung Sparing while treating both Left-Sided Post-Mastectomy Chest Wall and Supraclavicular Regions. *Case rep Oncol* 2017; 10: 37–51
- [4] Lawler G, Leech M. Dose Sparing Potential of Deep Inspiration Breath-hold Technique for Left Breast Cancer Radiotherapy Organs-at-risk. *Anticancer Res* 2017; 37: 883–890
- [5] Jensen CA, Skottner N, Frengen J et al. Development of a deep inspiration breath-hold system for radiotherapy utilizing a laser distance measurer. *J Appl Clin Med Phys* 2017; 18: 260–264
- [6] Koivumäki T, Tujunen J, Virén T et al. Geometrical uncertainty of heart position in deep-inspiration breath hold radiotherapy of left-sided breast cancer patients. *Acta Oncol* 2017; 56: 879–883
- [7] Rice L, Goldsmith C, Grenne MMI et al. An effective deep-inspiration breath-hold radiotherapy technique for left-breast cancer: impact of post-mastectomy treatment, nodal coverage, and dose schedule on organs at risk. *Breast Cancer* 2017; 9: 437–446
- [8] Sakka M, Kunzelmann L, Metzger M et al. Cardiac dose-sparing effects of deep-inspiration breath-hold in left breast irradiation. *Strahlenther Onkol* 2017; 193: 800–811
- [9] Hepp R, Ammerpohl M, Morgenstern C et al. Deep inspiration breath-hold (DIBH) radiotherapy in left-sided breast cancer. *Strahlenther Onkol* 2015; 191: 710–716

- [10] Latty D, Stuart KE, Wang W et al. Review of deep inspiration breath-hold techniques for the treatment of breast cancer. *J Med Radiat Sci* 2015; 62: 74–81
- [11] Rice L, Harris S, Green MML et al. Deep inspiration breath-hold (DIBH) technique applied in right breast radiotherapy to minimize liver radiation. *BJR case reports* 2015; 1: 20150038
- [12] Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 307–316
- [13] Thorsen LB, Berg M, Brodersen HJ et al. Improved survival with internal mammary node irradiation: a prospective study on 3072 breast cancer patients. *Radiother Oncol* 2014; 111: 67–68
- [14] Bruzzaniti V, Abate A, Pinnarò P et al. Dosimetric and clinical advantages of deep inspiration breath-Hold (DIBH) during radiotherapy of breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2013; 32: 88
- [15] Nissen HD, Appelt AL. Improved heart, lung and target dose with deep inspiration breath hold in a large clinical series of breast cancer patients. *Radiother Oncol* 2013; 106: 28–32
- [16] Darby SC, Ewertz M, McGale P et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 987–998
- [17] Haviland JS, Owen JR, Dewar JA et al. 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; 14: 1086–1094
- [18] Bouillon K, Haddy N, Delaloge S et al. Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 445–452
- [19] Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 513–520
- [20] Stranzl H, Zurl B. Postoperative irradiation of left-sided breast cancer patients and cardiac toxicity. Dose deep inspiration breath-hold (DIBH) technique protect the heart? *Strahlenther Onkol* 2008; 184: 354–358
- [21] Taylor CW, Nisbet A, McGale P et al. Cardiac exposures in breast cancer radiotherapy 1950s-1990s. *IJRB* 2007; 69: 1484–1495
- [22] Correa CR, Litt HI, Hwang WT et al. Coronary artery findings after left-sided compared with right-sided radiation treatment for early stage breast cancer. *JCO* 2007; 25: 3031–3037
- [23] Clarke M, Collins R, Darby S et al. 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 randomized trials. *Lancet* 2005; 366: 2087–2106
- [24] Rutqvist LE, Johansson H. Mortality by laterality of the primary tumour among 55000 breast cancer patients from the Swedish Cancer Registry. *Br J Cancer* 1990; 61: 866–868
- [25] Schratte-Sehn AU, Schurawitzki H, Zach M et al. High-resolution computed tomography of the lungs in irradiated breast cancer patients. *Radiother Oncol* 1993; 27: 198–202
- [26] <https://www.varian.com/de/products/radiotherapy/real-time-tracking-motion-management/real-time-position-management>
- [27] C-RAD. Catalyst HD. Im Internet (Stand: 19.12.2019): <https://c-rad.se/product/catalyst-hd>
- [28] http://embed.widencdn.net/pdf/view/varian/02uaz1vhfj/PerfectPitch6DOF_ProductBrief_10264B_1013.pdf?u=wefire
- [29] START Trialists' Group. et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2018; 371: 1098–1107
- [30] Doyen J, Giraud P, Belkacemi Y. Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy: cardiac structures. *Cancer Radiother* 2010; 14: 319–326
- [31] Thill M, Liedtke C, Müller V et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2018. *Breast Care (Basel)* 2018; 13: 209–215. doi:10.1159/000489331
- [32] AWMF. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (Version 4.1, 20189). Im Internet (Stand: 19.12.2019): <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html>
- [33] White J, Tai A, Arthur D. Breast Cancer Atlas for Radiation Therapy Planning: Consensus Definitions RTOG (Radiation Therapy Oncology Group). www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases
- [34] Darby S, McGale P, Correa C et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 1707–1716
- [35] Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EGA et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 1098–1107
- [36] Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EGA et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 331–341
- [37] Lopez E, Núñez MI, Guerrero MR et al. Breast Cancer Acute Radiotherapy Morbidity Evaluated by Different Scoring Systems. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 73: 127–134
- [38] Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010). Im Internet (Stand: 19.12.2019): https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf
- [39] Yeung R, Conroy L, Long K et al. Cardiac dose reduction with deep inspiration breath hold for left-sided breast cancer radiotherapy patients with and without regional nodal irradiation. *Radiol Oncol* 2015; 10: 200. doi:10.1186/s13014-015-0511-8
- [40] Mamounas EP, Bandos H, White JR et al. NRG Oncology/NSABP B-51/ RTOG 1304: Phase III trial to determine if chest wall and regional nodal radiotherapy (CWRNRT) post mastectomy (Mx) or the addition of RNRT to whole breast RT post breast-conserving surgery (BCS) reduces invasive breast cancer recurrence-free interval (IBCR-FI) in patients (pts) with pathologically positive axillary (PPAx) nodes who are ypN0 after neoadjuvant chemotherapy (NC). *JCO*.2019.37.15_suppl.TPS600
- [41] Hayden AJ, Rains M, Tiver K. Deep inspiration breath hold technique reduces heart dose from radiotherapy for left-sided breast cancer with deep breath-holding. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2012; 56: 464–472
- [42] Bergom C, Currey A, Desai N et al. Deep Inspiration Breath Hold: Techniques and Advantages for Cardiac Sparing During Breast Cancer Irradiation. *Front Oncol* 2018; 8: 87. doi:10.3389/fonc.2018.00087
- [43] Bradley JA, Dagan R, Ho MW et al. Initial report of a prospective dosimetric and clinical feasibility trial demonstrates the potential of protons to increase the therapeutic ratio in breast cancer compared with photons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 95: 411–421
- [44] Lin LL, Vennarini S, Dimofte A et al. Proton beam versus photon beam dose to the heart and left anterior descending artery for left-sided breast cancer. *Acta Oncol* 2015; 54: 1032–1039
- [45] Patel SA, Lu HM, Nyamwanda JA et al. Postmastectomy radiation therapy technique and cardiopulmonary sparing: a dosimetric comparative analysis between photons and protons with free breathing versus deep inspiration breath hold. *Pract Radiat Oncol* 2017; 7: e377–e384
- [46] MacDonald SM. Proton therapy for breast cancer: getting to the heart of the matter. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 95: 46–48
- [47] Tanguturi SK, Lyatskaya Y, Chen Y et al. Prospective assessment of deep inspiration breath-hold using 3-dimensional surface tracking for irradiation of left-sided breast cancer. *Pract Radiat Oncol* 2015; 5: 358–365

- [48] Henson KE, McGale P, Taylor C et al. Radiation-related mortality from heart disease and lung cancer more than 20 years after radiotherapy for breast cancer. *Br J Cancer* 2013; 108: 179–182
- [49] Mill WB, Baglan RJ, Kurichety P et al. Symptomatic radiation-induced pericarditis in Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10: 2061–2065
- [50] Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, Klokman WJ et al. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3431–3439
- [51] Schultz-Hector S, Trott KR. Radiation-induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 10–18
- [52] Nitsche M, Pahl R, Huber K et al. Cardiac Toxicity after Radiotherapy for Breast Cancer: Myths and Facts. *Breast Care (Basel)* 2015; 10: 131–135
- [53] Wang K, Eblan MJ, Deal AM et al. Cardiac Toxicity After Radiotherapy for Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: Pooled Analysis of Dose-Escalation Trials Delivering 70 to 90 Gy. *J Clin Oncol* 2017; 35: 1387–1394
- [54] Ming X, Feng Y, Yang C et al. Radiation-induced heart disease in lung cancer radiotherapy – A dosimetric update. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e5051
- [55] Piroth MD, Baumann R, Budach W et al. Heart toxicity from breast cancer radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2019; 195: 1–12
- [56] Taylor CW, Nisbet A, McGale P et al. Cardiac doses from Swedish breast cancer radiotherapy since the 1950s. *Radiother Oncol* 2009; 90: 127–135
- [57] Taylor CW, Povall JM, McGale P et al. Cardiac dose from tangential breast cancer radiotherapy in the year 2006. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 501–507
- [58] Van den Bogaard VAB, Ta BDP, van der Schaaf A et al. Validation and modification of a prediction model for acute cardiac events in patients with breast cancer treated with radiotherapy based on three-dimensional dose distributions to cardiac substructures. *J Clin Oncol* 2017; 35: 1171–1178
- [59] Hahn E, Jiang H, Ng A et al. Late Cardiac Toxicity After Mediastinal Radiation Therapy for Hodgkin Lymphoma: Contributions of Coronary Artery and Whole Heart Dose-Volume Variables to Risk Prediction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 98: 1116–1123
- [60] Veiga LHS, Curtis RE, Morton LM et al. Combined effect of radiotherapy and anthracyclines on risk of breast cancer among female childhood cancer survivors: A report from the Childhood Cancer Survivor Study (CCSS). *Im Internet (Stand: 19.12.2019): https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.10053*
- [61] Feijen EAML, Font-Gonzalez A, van der Pal HJH et al. Risk and Temporal Changes of Heart Failure Among 5-Year Childhood Cancer Survivors: a DCOG-LATER Study. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e009122
- [62] Berry GJ, Jordan M. Pathology of radiation and anthracycline cardiotoxicity. *Pediatric Blood and Cancer* 2005; 44: 630–637
- [63] Upadhrasta S, Elias H, Patel K et al. Managing cardiotoxicity associated with immune checkpoint inhibitors. *Chronic Dis Transl Med* 2019; 5: 6–14
- [64] Varricchi G, Galdiero MR, Marone G et al. Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open* 2017; 2: e000247
- [65] Tajiri K, Ieda M. Cardiac Complications in Immune Checkpoint Inhibition Therapy. *Front Cardiovasc Med* 2019; 6: 3
- [66] Chang HM, Okwuosa TM, Scarabelli T et al. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 2552–2565
- [67] Perez EA. Cardiac Toxicity of ErbB2-Targeted Therapies: What Do We Know? *Clinical Breast Cancer* 2008; 8 (Suppl. 3): 114–120