

Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. Michael Flentje

**Die Lagevariabilität des Ring-Stift-Applikators bei der
Brachytherapie zur
Primärbehandlung des Zervix-Karzinoms**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der

Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von

Karoline Popp

aus Emskirchen

Würzburg, Mai 2002

Referent: Prof. Dr. med M. Flentje

Korreferent: PD Dr. med P. Kristen

Dekan: Prof Dr. med V. ter Meulen

Tag der mündlichen Prüfung: 15 Januar 2003

Die Promovendin ist Ärztin im Praktikum

Meinen lieben Eltern

1.	Einleitung	1
1.1	Das Zervixkarzinom	1
1.1.1	Diagnostik	3
1.1.2	Metastasierung	4
1.1.3	Klinisches Staging und Therapieplanung	5
1.2	Operative Therapie	6
1.3	Chemotherapie	7
1.4	Strahlentherapie des Zervixkarzinoms	8
1.4.1	Historischer Rückblick	8
1.4.2	Indikation und Prognose	10
1.4.3	Teletherapie	11
1.4.4	Brachytherapie	13
1.4.5	Bestrahlungsplanung und Dosierung	15
1.4.6	Anpassung der Teletherapie an die Brachytherapie	19
2.	Material und Methoden	21
2.1	Patientengut	21
2.2	Würzburger Bestrahlungskonzept	23
2.3	Röntgenaufnahme und Dokumentation	26
2.4	Definition des knöchernen Referenzsystems	27
2.5	Auswertung der Messungen	29
3.	Ergebnisse	31
3.1	Verwendung der unterschiedlichen Applikatorgrößen	31
3.2	Lagevariabilität des Ring-Stift-Applikators relativ zu knöchernen Beckenstrukturen bei 92 Patientinnen (460 Applikationen)	33
3.3	Intraindividuelle Lagevariabilität des Applikators bei fünf Applikationen einer einzelnen Patientin	34
3.4	Lagevariabilität des Applikators bei den 4 folgenden Applikationen relativ zur Lage bei der 1. Applikation	36
3.5	Zusammenfassung und Vergleich der Ergebnisse	38
3.6	Winkel des Stiftapplikators relativ zu knöchernen Beckenstrukturen	41
3.7	FIGO-Stadium und Applikatorposition im Vergleich	45
4.	Diskussion	47
5.	Zusammenfassung	57
	Literaturverzeichnis	59

Abkürzungsverzeichnis

AL	Afterloading
ap	anterior-posterior
Appl.	Applikationen
ca	circa
CIN	Cervikale intraepitheliale Neoplasie
CIS	Carcinoma in situ
CT	Computertomographie
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
Gy	Gray
HDR	High- Dose- Rate
HPV	Human Papilloma Virus
LDR	Low-Dose-Rate
MRT	Magnetresonanztomographie
SD	Standardabweichung
MW	Mittelwert
MED	Median
MIN	Minimum
MAX	Maximum
Pat.	Patientinnen

1.EINLEITUNG

1.1. Das Zervixkarzinom

Das Zervixkarzinom stellt mit einer jährlichen Inzidenz von etwa 33/100 000 Frauen die fünfthäufigste Krebserkrankung weltweit und die zweithäufigste tumorbedingte Todesursache der Frau dar. Bei den Inzidenzraten von etwa einer halben Million jährlich weltweit bestehen große geographische Unterschiede mit einer niedrigen Inzidenz von 5/100000 in Israel und der höchsten mit 62/100000 in Kolumbien [Feige; 2001]. In den letzten Jahrzehnten war in der Bundesrepublik Deutschland eine Abnahme der Neuerkrankungen am Zervixkarzinom auf ca. 15/100000 zu verzeichnen, was vor allem an einer verbesserten Frühdiagnostik der Vorstadien liegt. Die Besonderheit des Zervixkarzinoms liegt in der optimalen Früherkennbarkeit im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen. Die Einführung von Screeningprogrammen konnte zwar die frühzeitige Diagnose sichern, jedoch die stadienbezogene Prognose nicht verbessern.

Das Carcinoma in situ betrifft altersspezifisch vor allem Frauen zwischen 20 und 40 Jahren, während das invasive Karzinom häufiger bei Frauen über dem 40. Lebensjahr auftritt. Man geht dabei davon aus, daß sich ein präinvasives Karzinom innerhalb von etwa 10 Jahren zu einem invasiven Tumor entwickelt. Das Erkrankungsalter liegt mit seinem Maximum zwischen dem 45. und 55. Lebensjahr [Pfleiderer; 2000].

Als Risikofaktoren gelten frühe Kohabitarche, Promiskuität, Zigarettenrauchen, niedriger sozioökonomischer Status, Immunsuppression und hohe Parität. Es geht hierbei um die Exposition der Zervix gegenüber örtlich wirkenden kanzerogenen oder kokanzerogenen Noxen. Neben den exogenen Noxen spielt die virale Genese eine entscheidende Rolle. Im Vordergrund der derzeitigen Untersuchungen steht die Assoziation zu einer Virusinfektion der HPV-Typen 16 und 18 [Koutsky; 1992]. 90% aller Biopsien von Zervixkarzinomen enthalten HPV 16, der zur Gruppe der sogenannten High-Risk-Typen der zahlreichen Untertypen dieses Virus zählt [Ho; 1994]. Dabei liegt nach neueren Untersuchungen bei 1-4% aller jüngeren Frauen (20-24 Jahre) eine viral

bedingte Gewebsveränderung und damit eine Form einer Präkanzerose vor, nur in einem Fall von 100 entwickelt sich jedoch daraus klinisch ein Karzinom. Die Latenzzeit zwischen Infektion und der Karzinomentstehung kann mehr als 20 Jahre betragen. Hinsichtlich der Klinik des Karzinoms stellt eine Infektion mit HPV auch insofern ein erhöhtes Risiko dar, da bei viruspositiven Tumoren häufiger mit Lymphknotenmetastasen zu rechnen ist [Cuzick; 1995].

Das Zervixkarzinom entsteht an der Transformationszone zwischen Platten- und Zylinderepithel, wobei es sich in 90-95% um Plattenepithelkarzinome, bei den übrigen um Adenokarzinome und sehr selten um mischzellige Karzinome handelt.

Entsprechend der Verschiebung der Transformationszone im Alter entstehen Karzinome bei älteren Frauen gehäuft endozervikal. Als präinvasive Vorstadien gelten die Dysplasie und das Carcinoma in situ, die unter dem Begriff der zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN) zusammengefaßt werden. Unter einer Dysplasie versteht man eine Abweichung der schichtbezogenen Zelldifferenzierung, die man in Abhängigkeit der zellulären Atypien und Mitosen in leichte, mittelschwere und schwere Dysplasien einteilt [Schmidt-Matthiesen;2000]. Falls die gesamte Epitheldicke betroffen ist, spricht man bereits vom Carcinoma in situ (CIS). Durchbricht das präkanzeröse Gewebe die Basalmembran und invadiert das Bindegewebe, spricht man klinisch von einem Karzinom, das bereits metastasierungsfähig ist [Creasman; 1995].

Das klinisch manifeste Karzinom tritt in unterschiedlichen Erscheinungsformen auf. Es kann zwischen Exophyten, die häufig oberflächlich ulzerieren, Endophyten, die intrazervikale Krater bilden und Zervixhöhlenkarzinomen, die die Zervix tonnenförmig auftreiben, unterschieden werden.

Die Stadieneinteilung des Zervix-Ca erfolgt klinisch nach FIGO (Tab.1) und pathologisch nach der TNM-Klassifikation.

Die präoperative Stadieneinteilung erfolgt demnach traditionell nach FIGO [Stepherd; 1996]. Da der Lymphknoten-Status jedoch einen wichtiger Faktor für die Wahl der Therapie und die Prognose darstellt, werden in der Regel weitere apparative Untersuchungen, wie früher die Lymphangiographie und heute vermehrt CT und MRT zur Evaluation des Lymphknotenbefalls eingesetzt. In

einigen Zentren wird sogar ein laparoskopisch unterstütztes Lymphknoten-Staging durchgeführt.

1.1.1 Diagnostik

Die ausführliche und genaue Diagnostik ist für die stadienabhängige Therapieentscheidung von sehr großer Bedeutung.

Als auffällige Befunde der Zervix gelten Erythro- und Leukoplakie, jodnegative Areale, sowie kolposkopische Befunde eines Mosaiks und einer Punktierung. Die Abstriche werden nach Papanicolaou befundet und sind Teil der Screeningprogramme.

Symptome eines Zervixkarzinoms können Kohabitationsblutung, sowie Zwischen-, Vor- und Nachblutungen sowie Blutungen nach der Menopause sein. Durch die Tumorausbreitung kann es bei Irritation des Plexus lumbosacralis zu Schmerzen in der Lendengegend kommen, die in die Unterbauch- oder Beckengegend ausstrahlen.

Bei ausführlicher gynäkologischer Untersuchung erfolgt zunächst eine Kolposkopie und ausführliche bimanuelle vaginale und rektale Palpation. Die Sicherung der Diagnose eines klinischen Karzinoms erfolgt durch Probeexzision, Bröckelentnahme eines sichtbaren karzinomatösen Gewebes oder durch Kürettage im Sinne einer fraktionierten Abrasio zur Gewebeentnahme von Zervix und Cavum [Baltzer; 1995].

Bei histologisch gesichertem Befund steht die Frage nach dem parametranen Befall, einer Beckenwandbeteiligung und dem Übergreifen auf Nachbarorgane im Vordergrund der nachfolgenden Untersuchungen. Hierzu erfolgen in Abhängigkeit vom klinischen Tumorstadium und nach vaginaler und rektaler Palpation eine Zystoskopie, Rektoskopie, ein i.v. Urogramm und wahlweise vaginale bzw. rektale Sonographie, ein Computertomogramm und/ oder eine Kernspintomographie (MRT) von Abdomen und Becken sowie eine Röntgenuntersuchung der Lunge. Dennoch entgeht die Beurteilung der pelvinen Lymphknoten zu einem gewissen Prozentsatz diesen Untersuchungsmöglichkeiten. Bei klinischer und therapeutischer Relevanz kann

eine Staginglaparotomie oder Laparoskopie mit histologischer Untersuchung der Lymphknoten erfolgen [Feige; 2001].

Die Bedeutung der Tumormarker beim primären Staging ist gering. Die Serumwerte des SCC-Antigens und des CEA, sowie des CA 125 beim Adenokarzinom, werden zur Verlaufskontrolle und bei Rezidivverdacht eingesetzt [Baltzer; 1995].

1.1.2 Metastasierung

Die Ausbreitung erfolgt kontinuierlich in die Umgebung auf die Parametrien bis zur Beckenwand sowie auf Blase und Rektum. Zusätzlich nimmt je nach Tumorstadium die Wahrscheinlichkeit einer diskontinuierlichen Ausbreitung auf dem Lymphweg zu und spielt eine wesentliche Rolle für Prognose und Therapie. Endozervikale Tumoren metastasieren in der Regel frühzeitiger als ein ektozervikales Karzinom. Der weitverzweigte Lymphabfluß der Zervix erfolgt zunächst in die parauterinen Lymphknoten, in die Lnn. iliaci interni und den medialen Teil der Lnn. iliaci externi. Diese pelvinen Lymphknotenstationen drainieren wiederum in die Gruppe der Lnn. iliaci communes und paraaortales. Schon bei 3 mm Eindringtiefe ist in 1,1 – 4,4% mit Lymphknotenbefall zu rechnen. Die Beckenwandlymphknoten können bereits befallen sein, auch wenn das Parametrium „palpatorisch frei“ ist und in der histologischen Untersuchung keine parametranen Karzinominseln nachweisbar sind. Die Streuung hängt von Histomorphologie, Invasionstiefe, der Wachstumsrichtung und vom Tumolvolumen ab [Burghardt; 1985]. Eine Zusammenstellung verschiedener Autoren zeigt, daß im Stadium Ib bereits in 12,4-26% pelvine Lymphknotenmetastasen vorhanden sind. Im Stadium IIa beträgt der Lymphknotenbefall bereits 20-50%, im Stadium IIb zwischen 16 und 36,5% und im Stadium III zwischen 35,8 und 50% [Shingelton und Orr; 1995]. Den paraaortalen Befall schätzt Fine im Stadium II bereits auf 24% und Stadium III auf 38% [Fine; 1995]. Hämatogene Fernmetastasen sind bei Erstdiagnose selten und treten im Stadium IV in Lunge, Leber und Knochen, seltener in Gehirn und Haut auf [Pfleiderer; 2000].

1.1.3 Klinisches Staging und Therapieplanung

FIGO-Klassifikation (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)

0			Carcinoma in situ, intraepitheliales Karzinom. Diese Fälle sollten nicht in Therapiestudien für invasive Karzinome eingeschlossen werden.
I			Invasives Karzinom, strikt auf die Cervix begrenzt. Ausdehnung auf das Corpus uteri sollte nicht beachtet werden
	Ia		Nur mikroskopisch erkennbares Karzinom. Alle sichtbaren, auch nur oberflächliche Läsionen sind Ib-Stadien. Die Invasion ist begrenzt auf eine maximale Stromainfiltration von 5mm in die Tiefe und 7mm in die Breite
		Ia1	Gemessene Invasionstiefe nicht mehr als 3mm und max. Ausdehnung in die Fläche nicht mehr als 7mm
		Ia2	Gemessene Invasionstiefe mehr als 3mm und weniger als 5mm, max. Ausdehnung in die Fläche nicht mehr als 7mm
	Ib		Klinisch sichtbare Läsion, auf die Cervix begrenzt oder präklinische Läsion die größer ist als Ia
		Ib1	Klinisch sichtbare Läsion kleiner als 4cm
		Ib2	Klinisch sichtbare Läsion größer als 4cm
II			Das Karzinom reicht über die Cervix hinaus, hat jedoch die Beckenwand nicht erreicht; das Karzinom geht auf die Vagina über, erreicht jedoch nicht das untere Drittel
	Ila		Kein eindeutiger Befall der Parametrien; Befall der Vagina, jedoch nicht des unteren Drittels
	Ilb		Befall der Parametrien, jedoch nicht bis zur Beckenwand
III			Das Karzinom reicht bis zur Beckenwand, bei der rektalen Untersuchung ist keine tumorfreie Zone zwischen Karzinom und Beckenwand. Der Tumor erreicht das untere Vaginaldrittel. Alle Fälle mit Hydronephrose oder stummer Niere mit Ausnahme einer bekannten anderen Ursache
	IIIa		Der Tumor reicht nicht bis an die Beckenwand, infiltriert jedoch das untere Vaginaldrittel
	IIIb		Der Tumor erreicht die Beckenwand oder Hydronephrose oder stumme Niere
IV			Das Karzinom reicht über das Becken hinaus oder infiltriert die Mucosa von Blase oder Rektum
	IVa		Infiltration oder Befall anderer Beckenorgane
	IVb		Befall/Absiedlung in Organe außerhalb des Beckens

Tab. 1 FIGO-Klassifikation (1997) des Zervixkarzinoms

Die erheblichen Diskrepanzen zwischen präoperativem klinischem Staging und Operationspräparat weisen auf die Schwierigkeit der exakten Stadieneinteilung nach FIGO zu Behandlungsbeginn hin. Nur in 61% der Fälle stimmte bei 980 operierten Patientinnen die präoperative Stadienzuordnung mit dem Operationspräparat überein [Baltzer; 1984]. Mit den dokumentierten Stadien werden besonders im Hinblick auf den Lymphknotenbefall in sich uneinheitliche Kollektive beschrieben [Feige; 2001]. Aus diesem Grund wird zunehmend zum operativen laparoskopischen Staging geraten oder sogar eine Staging-Laparotomie durchgeführt. Die Bemühungen um eine verbesserte präoperative Stadieneinteilung wäre nicht nur für die Therapieplanung, sondern auch zum Vergleich der Behandlungsergebnisse von operierten bzw. primär bestrahlten Patientinnen wünschenswert.

Die neueren Untersuchungen zeigen, daß die Prognose nicht allein durch eine Stadienzuweisung gestellt werden kann. Vielmehr sind es zusätzliche Prognosefaktoren wie Differenzierungsgrad des Tumors, histologischer Subtyp und die bereits erwähnte lymphogene Ausbreitung sowie die vaskuläre Invasion, die den Therapieerfolg beeinflussen. Anhand dieser Faktoren kann zudem ein individualisiertes tumorangepasstes Behandlungskonzept erstellt werden [Baltzer; 2000]

1.2 Operative Therapie

Beim Carcinoma in situ oder früher Stromainfiltration (Stadium I A1) ohne Beteiligung der Lymphgefäße ist in der Regel eine Konisation ausreichend. Bei den Stadien IB und II A ist die erweiterte Hysterektomie nach Wertheim-Meigs die Methode der Wahl. Entscheidend ist für die Resektion die Einhaltung eines freien Absetzungsrandes zur Beckenwand und zur Vagina. Es erfolgt eine Uterusexstirpation mit Entfernung der Scheidenmanschette unter Einschluß des kranialen Parakolpiums, beider Parametrien und der Ligamenta sacrouterina. Zusätzlich werden die pelvinen Lymphknoten aus der Fossa obturatoria und entlang der großen Beckengefäße entfernt und histologisch untersucht. Therapeutisch sollte eine Zahl von 17-20 Lymphknoten entfernt werden.

Eventuell erfolgt eine paraaortale Lymphonodektomie. [Feige; 2001]. Während beim Stadium IIA die Ausdehnung der Vaginalmanschette dem Befund angepaßt werden kann, bleibt das Stadium IIB hinsichtlich Therapieentscheidung schwierig zu beurteilen. Während diese Patientinnen in den USA ausnahmslos primär bestrahlt werden [Consensus Statement 1997], wird in Deutschland häufig ein operatives Vorgehen gewählt. Eine Staging-Laparotomie kann zur Therapieentscheidung beitragen. Wenn die paraaortalen und pelvinen Lymphknoten unauffällig sind und der zentrale Organapparat gut beweglich, kann nach Meinung der Operateure chirurgisch vorgegangen werden. Andernfalls sollten bei Zuweisung zur primären Radiotherapie die auffälligen Lymphknoten markiert werden und so die Planung der Bestrahlung erleichtern [Feige; 2001]. Im Einzelfall wird nach allgemeinem Gesundheitszustand, anästhesiologisch und internistischer Befundung und den Therapiemöglichkeit am Ort entschieden.

In jedem Fall sollte in diesem Stadium eine Therapiemodalität- entweder Operation oder Bestrahlung- angewendet werden, da beide für sich zu gleichwertigen Ergebnissen führen. Eine postoperative Bestrahlung oder Radiochemotherapie, z.B. bei positiven Lymphknoten, sollte zugunsten einer primären Radiochemotherapie vermieden werden, da sie die Ergebnisse einer adäquaten Primärtherapie nicht verbessert. Durch eine adjuvante Behandlung wird dagegen die Toxizität für die Patientin gesteigert und ihr die Option einer Salvage-Therapie im Rezidivfall genommen. Bei Verdacht auf Lymphknotenbefall bei explorativer Laparotomie sollte daher eine geplante Operation abgebrochen und eine primäre Radiochemotherapie eingeleitet werden.

1.3 Chemotherapie

Bislang galt eine Chemotherapie beim Zervixkarzinom als nicht wirksam. Aus heutiger Sicht gibt es durchaus effektive Zytostatika, die in den aktuelleren Behandlungsschemata berücksichtigt wurden. Hierbei kann die Chemotherapie als palliative Therapie, kombinierte Radiochemotherapie, neoadjuvante

Induktionstherapie oder adjuvante Therapie in Erwägung gezogen werden. Es handelt sich insbesondere um Platinverbindungen, die Ansprechraten reichen laut Literatur bis zu 50% [Keys; 1999, Würschmidt; 2000]

In neuesten Studien konnte ein Vorteil einer kombinierten Radio- / Chemotherapie gegenüber einer alleinigen Strahlentherapie gezeigt werden. Dies gilt insbesondere auch für die sog. High-risk-Typen des Zervixkarzinoms mit bislang schlechteren Behandlungsergebnissen [Peters; 2000]. Die Chemotherapeutika werden dabei als Radiosensitizer verwendet. Wirksame Regime sind Cisplatin / 5-Fluorouracil und Cisplatin Monotherapien mit Ansprechraten bis zu 95% [Feige; 2001].

1.4 Strahlentherapie des Zervixkarzinoms

Eine Strahlentherapie unter kurativem Ansatz verbindet immer eine perkutane Teletherapie mit einer intrakavitären Brachytherapie.

1.4.1 Historischer Rückblick

1895 entdeckte W.C.Röntgen in Würzburg „eine neue Art von Strahlen“, die er x-Strahlen nannte. Damit war nicht nur für die Röntgendiagnostik, sondern auch für die Strahlentherapie ein entscheidender Grundstein gelegt. Eine weitere wichtige Entdeckung, speziell für die gynäkologische Radiotherapie war das Radium, das zum ersten mal von Marie und Pierre Curie in Paris 1898 beschrieben wurde. Neben oberflächlichen Hauttumoren erschien das Zervix-Karzinom wegen seines anatomisch durch die Scheide leicht zugänglichen Sitzes besonders für die Radiumanwendung geeignet. Nach Bekanntwerden seiner tumorschädigenden Wirkung behandelte Döderlein 1903 als erster Uteruskarzinome mit Radium. Strebel führte die ersten manuellen Nachladeverfahren durch, indem er Radiumpräparate in intrakavitär applizierte Gummiröhrchen legte [Baier; 1990]. Bereits 1914 wurde über die Heilung eines Zervixkarzinoms mit einem 60 mg Radiumpräparat berichtet.

Auf dem Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie wurde 1913 die intrakavitäre Brachytherapie als gleichwertige Therapie zur Wertheim-

Operation eingeführt, nachdem vier deutsche Kliniken in Berlin, München, Greifswald und Freiburg von ihren Erfolgen berichtet hatten. Carl Josef Gauß kam 1928 als Direktor der Frauenklinik von Freiburg nach Würzburg und gründete eine gynäkologische Strahlentherapieabteilung zusammen mit dem Strahlenphysiker Neeff.

Im Jahre 1948 begann Karsten Rotte sein Medizinstudium an der Universität Würzburg und erkannte als Facharzt für Radiologie im Jahre 1970 die Bedeutung des HDR- Afterloadings für die gynäkologische Brachytherapie. Er begann 1971 mit dem Buchler-Afterloading-Gerät die Bestrahlung von Uteruskarzinomen trotz der weitverbreiteten Angst vor den neuen und bis dahin unerprobten Bestrahlung mit hoher Dosisrate. In Würzburg wurde schließlich im Juni 1974 eine internationale Tagung über die Methoden der Afterloading-Therapie abgehalten, wobei Rotte seine ersten Behandlungsergebnisse vorstellte [Baier; 1990]. In dieser ersten deutschen Veröffentlichung stellte er Daten vor, die zeigten, daß das HDR-Afterloading-Verfahren der bis dahin als Standard geltenden Radium-Therapie in Hinblick auf die Heilungsraten gleichwertig war, jedoch bei deutlich verbessertem Strahlenschutz für die Mitarbeiter und Patienten. Bis 1986 waren bereits 100 Afterloadinggeräte in der Bundesrepublik Deutschland vorhanden.

Das bis vor 20 Jahren für die intrakavitäre Brachytherapie am häufigsten verwendete radioaktive Isotop war das Radium 226, mit dem hervorragende Behandlungsergebnisse erreicht wurden. Es hatte allerdings mit der relativ hohen Strahlenbelastung für Ärzte und Pflegepersonal einen erheblichen Nachteil. Mit der Einführung des ersten Nachladegeräts durch Henschke 1960 konnte die Strahlenbelastung für das Personal weitgehend eliminiert und die Behandlungszeit verkürzt werden [Bates; 1989]. Zunächst wurde versucht, die Erfahrungen aus der Radiumära in der Afterloading-Technik zu übernehmen. Mit der Low-dose-rate Brachytherapie (LDR) wurde die Dosisleistung und Verteilung des Radium in etwa imitiert, die jedoch noch weiter von der Form des Applikators abhing. Durch die Entwicklung schrittbewegter Quellen wurde dann im HDR-Verfahren eine gewisse Modellierung der Dosisverteilung von der vom Applikator vorgegebenen Form möglich.

In verschiedenen Zentren wie z.B. Stockholm, Paris, Manchester, München und Würzburg wurden Dosisberechnungssysteme Applikatoren und Dosierungsschemata entwickelt [Mould; 1994], deren Grundsätze auch nach dem Übergang von der Radium-Ära auf die Afterlodung-Technik ihre Anwendung fanden.

1.4.2 Indikation und Prognose

Eine Indikation zur primären Strahlentherapie besteht zunächst beim fortgeschrittenen Zervixkarzinom und bei Patientinnen, die von vornherein aus gesundheitlichen Gründen von einer Operation ausgeschlossen werden. Aber auch in Frühstadien kann sie als gleichwertige Alternative zur Operation angeboten werden, insbesondere, wenn der Allgemeinzustand der Patientin beeinträchtigt ist.

Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen je nach Stadium zwischen 15 und 90% mit einer erheblichen Schwankungsbreite in Abhängigkeit von der Tumorausdehnung. Tumoren, die bereits in benachbarte Organe wie Rektum und Blase infiltriert sind, lassen nach 5 Jahren Überlebensraten um 20% erwarten (FIGO IV), wohingegen bei Karzinomen, die nur einen einseitigen, nicht bis zur Beckenwand reichenden Befall der Parametrien vorweisen (FIGO IIb), Überlebensraten von annähernd 80% erreichbar sind [Coia; 1990, Burghardt; 1993]. Dies zeigten auch die 1996 von Annweiler und Höckel zitierten Ergebnisse aus insgesamt 19 Publikationen. Sie ergeben zusammengefaßt eine Überlebensrate im Stadium I zwischen 71 und 94 %, im Stadium IIa zwischen 67 und 85 % sowie zwischen 40 und 72 % im Stadium IIb. Im Stadium III überlebten zwischen 27 und 62 % 5 Jahre, im Stadium IVa zwischen 20 und 47 % [Annweiler, Höckel; 1996]. Die Gründe für diese unterschiedlichen Behandlungsergebnisse können vielfältig sein. Zum einen gibt es Unterschiede bei der Stadienzuweisung und außerdem kommt es häufig zur ungünstigen Selektion der primär bestrahlten Patientinnen [Lanciano; 1992]. Hinzu kommen tumorbiologische Faktoren wie Tumolvolumen [Horiot; 1988], Sauerstoffgehalt [Mendenhall; 1984] und Histologie, die Einfluß auf den Therapieerfolg nehmen. Großen Einfluß auf die Behandlungsergebnisse

können Bestrahlungstechnik und Dosierung haben, die sich im Laufe der Entwicklung in verschiedenen Kliniken etabliert haben und den Vergleich der Behandlungsergebnisse erschweren [Hanks; 1983].

Die Haupttodesursache bleibt in der Mehrzahl der Fälle das Lokalrezidiv im Becken, das sich auch nach hochdosierter Bestrahlung entwickeln kann und häufiger bei initial großer Tumorausdehnung auftritt [Perez; 1995]. Bei Auftreten von Lokalrezidiven ist es naheliegend, nach Verbesserungsmöglichkeiten der Behandlungsstrategien zu suchen.

1.4.3 Teletherapie

Trotz der Vielzahl verschiedener Konzepte bestehen grundsätzlich zwei Strategien, auf die sich nahezu alle klinischen Protokolle der primären Bestrahlung beziehen. Zum einen wird die Beckenmitte mit dem Primärtumor von Beginn an vornehmlich mit einer Brachytherapiefolge abgedeckt, während die Teletherapie vor allem zur Bestrahlung der seitlichen Lymphabflußwege eingesetzt wird. Bei der anderen Methode wird das gesamte Becken perkutan bestrahlt und im Verlauf die Beckenmitte durch eine Brachytherapie mit entsprechend verminderter Dosis (sog. "Brachytherapie-Boost") aufgesättigt.

Mit der Teletherapie werden somit je nach Konzept das gesamte Becken oder nur die parametranen Anteile und das Lymphabflußgebiet behandelt. Anfangs kann eine tumorbedingte Fixierung des Uterus günstig beeinflusst werden und verbesserte anatomische Verhältnisse für die brachytherapeutische Applikation schaffen. Eventuell kann ein großer Primärtumor an der Zervix eingeschmolzen werden und der noch verbleibende Rest des Tumolvolumens für die Brachytherapie zugänglich werden.

Die Feldgrenzen der perkutanen Beckenbestrahlung richten sich neben Standardvorgaben auch nach dem individuellen Tumorbefallsmuster. Sie können am Therapiesimulator eingestellt werden. In den meisten Zentren wird mittlerweile eine individualisierte, computergestützte, dreidimensionale Bestrahlungsplanung eingesetzt. Für die Feldgrenzen bei der häufig verwendeten 4er-Box-Technik gilt:

- * craniale Feldgrenze: Oberkante LWK 5, bei V.a. Lymphknotenbefall in der Region d. Art. iliaca comm. bis LWK 4 (evtl. später Anschluß eines Paraaortalfeldes)
- * caudale Feldgrenze: Mitte Foramen obturatorium (obere zwei Drittel der Scheide, mit Metallstift oder Tampon markiert), mind. 4cm caudal des Tumorbefalls; bei Stadium IIIa die gesamte Scheide
- * seitliche Feldgrenze (appa): 2cm lateral der knöchernen Beckengrenze
- * dorsale Feldgrenze (seitl.): Os sacrum ab S2 oder S3, bei Verdacht auf dorsalen Tumorbefall Sacrumvorderkante
- * ventrale Feldgrenze (seitl.): Vorderkante Os pubis

In der 4-Felder Box-Technik wird das subkutane Gewebe geschont und das Becken homogen bestrahlt. Das Volumen der 100% Isodose kann im Vergleich zur Gegenfeldertechnik verhältnismäßig klein gehalten werden. Zur optimalen Schonung von gesundem Gewebe können Individualabsorber eingestellt und bei 3-D-Planung im Planungscomputer errechnet und angepaßt werden.

Neben der 4-Felder-Box wurde in Würzburg eine biaxiale Rotationsbestrahlung eingesetzt, die bewußt das Problem der zentralen Ausblockung umgeht. Durch ihren medialen Dosisabfall wird der zentrale Beckenbereich geschont und durch die intrakavitäre Bestrahlung behandelt. Hier wird daher die zentrale Dosis nicht als Boost, d.h. nach perkutaner Vorbestrahlung mit anschließender Ausblockung, gegeben, sondern fast ausschließlich brachytherapeutisch appliziert. Die kranio-kaudalen Feldgrenzen entsprechen denen der Boxtechnik. Die Feldbreite beträgt auf jeder Seite etwa 6-8 cm, je nach Breite des Beckens. Von ap betrachtet liegt die laterale Feldgrenze dann jeweils etwa 1,5 cm lateral der knöchernen Beckenwand. Die mediale Feldgrenze und damit die Lage der beiden Isozentren wird so gewählt, daß bei einem Blendendrehwinkel von etwa 11-13 Grad auf Höhe des Manchester-Punkt A die Feldgrenzen (50%-Isodosen) etwa 4 cm auseinanderliegen, auf Höhe der Portio sollen die 25%-Isodosen etwa 5 cm auseinanderliegen.

1.4.4 Brachytherapie

Die Brachytherapie als Kontakttherapie hat strahlenbiologische und strahlenphysikalische Vorteile. Gesundes Gewebe muß nicht durchstrahlt werden und der steile Dosisabfall schont das umliegende Gewebe [Nath; 1991]. Die Dosisinhomogenität der Brachytherapie führt bei einer optimierten Dosisverteilung zu höheren Tumordosen bei gleichzeitiger Reduktion der Belastung von Rektum und Harnblase. Dieser Vorteil tritt besonders bei einem überwiegenden Anteil der Brachytherapie am Gesamtkonzept in den Vordergrund. Glaser betont vor allem die günstigen Möglichkeiten der Reproduzierbarkeit der räumlichen Dosisverteilung während der kurzen Afterloadingtherapiezeit [Glaser; 1985]. Die Ausnutzung der genannten Vorteile der Brachytherapie setzen jedoch ein genaues Planungsvorgehen und eine exakte Applikatorpositionierung voraus.

Als Strahlenquellen kommen für das Afterloading Iridium 192, Kobalt 60 und Caesium 137 in Betracht. Von diesen drei Isotopen hat Iridium die kürzeste Halbwertszeit bei hoher spezifischer Aktivität von 22000 GBq/g (=600 Ci/g), außerdem ist die emittierte γ -Strahlung relativ niederenergetisch. Die Iridiumstrahler können mit einem kleinen Volumen hergestellt werden und die baulichen Strahlenschutzmaßnahmen sind geringer. Die kurze Halbwertszeit macht jedoch einen häufigeren Quellenwechsel nötig. Das heute meist verwendete Radionuklid für die gynäkologische Brachytherapie ist das Iridium 192 mit einer Quellenaktivität von 10 Curie (37 GBq) für eine HDR-Bestrahlung. Hinsichtlich der zeitlichen Dosisverteilung unterscheidet man zwischen Low-Dose-Rate (bis 2Gy/h), Medium-Dose-Rate (2-12 Gy/h) und High-Dose-Rate (bis 12 Gy/h). Die Differenzierung erfolgt jeweils nach der Dosisleistung (Dosis pro Zeiteinheit).

Die Brachytherapie war bis in die jüngere Vergangenheit eine Kontakttherapie mit niedriger Dosisleistung (LDR) wobei früher Radium, später Cäsium und Kobalt als Strahlenquellen verwendet wurden [Böttcher; 1990]. Beim LDR-Verfahren wird unter Ausnutzung des Protrahierungseffektes gleichmäßig über mehrere Tage hinweg die erforderliche Gesamtdosis verabreicht. Bei MDR und

HDR wird die Gesamtdosis in mehrere Fraktionen in Intervallen von 8-14 Tagen aufgeteilt. In Deutschland wurde das Low-Dosis Verfahren (bis zu 1 Gy/h) zumeist vom sogenannten High-Dosis-Rate Verfahren (mehr als 10 Gy/h) ersetzt, welches durch die Einführung von ferngesteuerten Nachladegeräten möglich wurde. Es fehlten jedoch anfangs die jahrzehntelangen klinischen Erfahrungen, die für LDR und MDR vorlagen [Glaser; 1985, Dutreix; 1992].

Nach Houdek zeichnet sich die HDR-Therapie gegenüber der LDR Therapie vor allem durch die verkürzte Liegezeit und einer durch mikroprozessorgesteuerte Quellenbewegung verbesserten Anpassungsmöglichkeit der Dosisverteilung an die jeweilige Tumorsituation aus [Houdek; 1991].

Den technischen Vorteilen des HDR wie der wesentlich kürzeren Bestrahlungszeit steht ein gravierender Nachteil gegenüber. Die Ausnützung der Reparaturfähigkeit der Normalgewebe bei einer niedrigen Dosisleistung wie im LDR kann nicht erfolgen. Deshalb kann die gleiche Ungenauigkeit in der Applikation wie bei der LDR beim Hochdosisverfahren zu drastischen Überdosierungen führen. Deshalb wurden gleichzeitig mit dem HDR Verfahren die Techniken der Applikatoreinlage, seine Fixierung und die bildgebende Dokumentation neu eingeführt [Houdek; 1991].

Die Diskussion über Protokolle bei der HDR Bestrahlung befaßt sich vor allem mit Dosierung und Fraktionierung und wird von Analysen der Tumorkontrollraten und therapiebedingten Nebenwirkungen bestimmt.

Die Anpassung der Bestrahlung an das Tumolvolumen erfordert aus diesen Gründen aufwendige Planungsuntersuchungen [Mizoe; 1990].



Abb.1 Ring- und Stift-Applikatoren für die intrakavitäre Brachytherapie mit einer ¹⁹²Iridium-HDR-Quelle. Der Stift wird in den Uterus eingelegt, der Ring umfaßt die Portio. Es stehen versch.Stiftlängen und Ringgrößen zur Verfügung, die frei miteinander kombiniert werden können

1.4.5 Bestrahlungsplanung und Dosierung

Der größte Teil der bisher fast 100 Jahre andauernden strahlentherapeutischen Erfahrung zur Behandlung des Kollumkarzinoms stammt aus der Radiumzeit. Die verwendeten Methoden waren das Stockholm-System, die Manchester-Methode und das Pariser System. Die mit diesen Techniken erworbene Erfahrung bildete die Grundlage der ICRU-Empfehlung [ICRU 38]. Die dort empfohlene Dosisspezifikation für die Punkte A und B des häufig verwendeten Manchester –Systems wurden weltweit beim Übergang von den LDR zu den HDR-Techniken übernommen. Im Manchester-System sind die Punkte A und B anatomisch wie folgt definiert:

Punkt A: 2 cm lateral vom zentralen Uteruskanal und 2 cm kranial von der Mucosamembran des lateralen Scheidenfornix auf der Achse des Uterus

Punkt B: 5 cm lateral der Mittellinie auf der transversalen Achse durch den Punkt A, demnach in gleicher Höhe wie Punkt A und 3 cm lateral davon

In Anlehnung an ICRU 38 wird darüber hinaus die Dosis an organspezifischen Referenzpunkten von Blase und Rektum sowie knöchernen Strukturen gemessen. Diese Referenzpunkte gelten als einfache und in Röntgenaufnahmen lokalisierbare anatomische Punkte. Verlässliche Dosisangaben in unmittelbarer Nähe der Applikatoren sind häufig nicht möglich. Obwohl es bereits in einigen Zentren die Möglichkeit CT und MRT-gestützter Bestrahlungsplanung gibt, werden zur Brachytherapieplanung und Kontrolle der Applikatorlage in der Regel orthogonale Röntgenaufnahmen angefertigt. Applikatorsystem, Blasen- und Rektummeßsonde sowie die von der ICRU geforderten Referenzpunkte werden bestimmt und über ein optisches System in den Planungsrechner eingegeben. Dieser kann die Lage der Meß- und Referenzpunkte im Verhältnis zur Dosisverteilung darstellen und die zu erwartenden Risikoorganbelastungen berechnen. An dieser Stelle besteht die Möglichkeit, die Dosisverteilung zu optimieren oder gegebenenfalls die verordnete Dosis zu modifizieren.

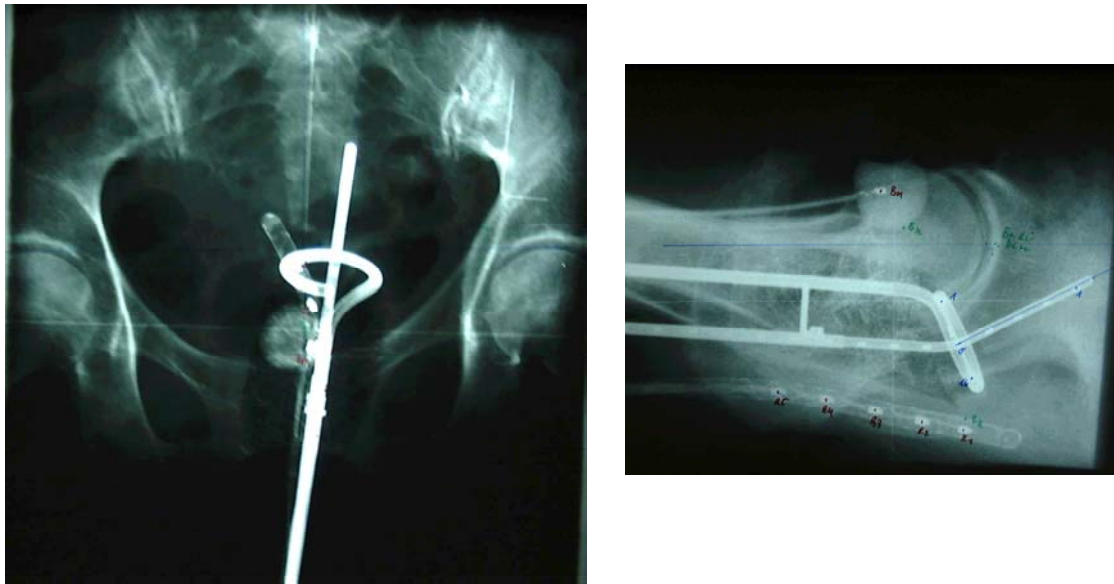


Abb. 2: Konventionelle Röntgenbilder mit liegendem Ring-Stift-Applikator.ap und seitliche Aufnahme mit eingezeichneten Dosisreferenzpunkten, Blasenballon und Rektumsonde sind gut erkennbar

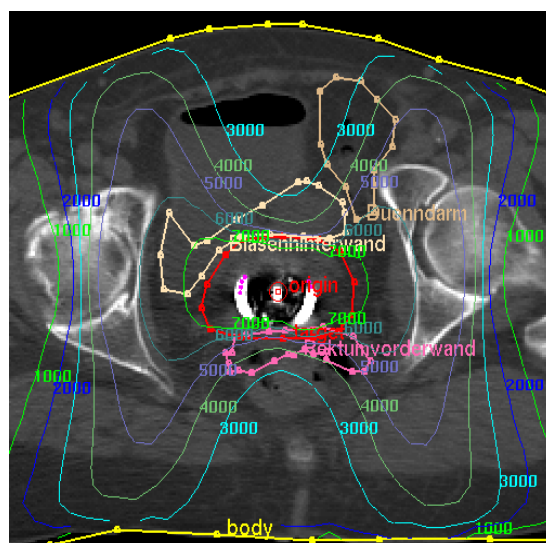


Abb. 3

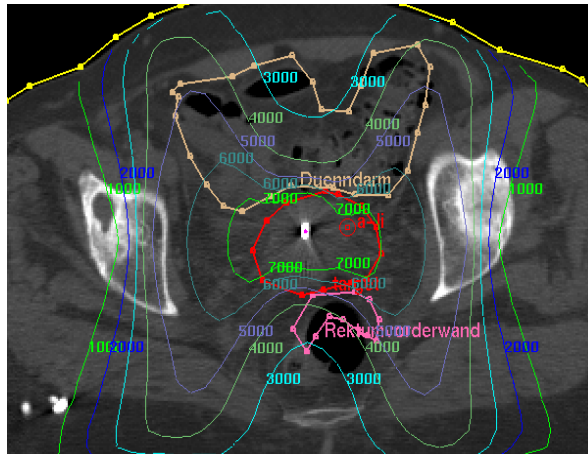


Abb. 4 auf Höhe Punkt A

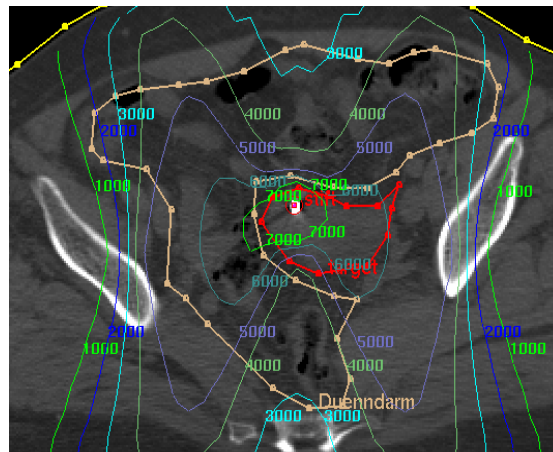


Abb. 5 auf Höhe Applikatortip

Abb.3-5 CT-Rekonstruktion der Dosisverteilung in coronaler Ebene bei intrauterin liegendem Ring-/Stift-Applikator (Metallversion wie in Abb.1) Hier ist die anatomische Beziehung des Uterus zu den übrigen Organen wie Blase, Rektum und Dünndarm sowie die Lage des Applikators im Uterus gut zu erkennen. Dies ist die Voraussetzung für ein 3D-geplantes Dosismatching von Tele- und Brachytherapie und bestmögliche Schonung der Risikoorgane.

1.4.6 Anpassung der Teletherapie an die Brachytherapie

Optimierung bedeutet nicht nur eine Anpassung der Dosisverteilung an das Zielvolumen, sondern auch weitmögliche Schonung der Risikoorgane. Dies kann zunächst durch die Wahl der Applikatorgröße und -form erfolgen. Die räumliche und zeitliche Dosisverteilung von Tele- und Brachytherapie sind bei kombinierter Behandlung einander genau anzupassen.

Durch die Applikation von Strahlenträgern bei der Brachytherapie verändert sich das Patientenmodell im Vergleich zur perkutanen Therapie in der Nähe der Applikatoren. Der Uterus wird komprimiert, Blase und Rektum gedehnt oder verlagert. Bisher gibt es kein allgemein akzeptiertes Verfahren, um diesen Sachverhalt rechnerisch zu korrigieren.

Hierbei gilt es besonders Über- und Unterdosierungen in den Grenzbereichen beider Bestrahlungsformen zu vermeiden. Voraussetzung für den Erfolg dieser Anpassung ist eine exakte Tumorausbreitungsdiagnostik und eine genaue Bestimmung des endokavitär hochbelasteten Volumens, welches zwischen den einzelnen Fraktionen variiert. So ergibt sich die Dosisverteilung als Summe von bis zu fünf Einzeldosen und ist daher nicht von vorne herein kalkulierbar [Fletcher; 1980]. Einige Autoren berichteten bereits über eine Bestrahlungsplanung mittels MRT, das die Lage des Applikators genauer aufzeigen kann [Russel ; 1991, Schoepel; 1992, Thomas; 1997].

In der Praxis ist die Dosisanpassung von Brachytherapie und Teletherapie besonders bei der Verwendung einer 4er Box-Technik bei der perkutanen Bestrahlung wichtig, da hier zur Schonung des zentralen Bereiches mit den Risikoorganen Blase und Rektum ein Mittelblock eingesetzt werden muß. Die Anpassung der Überlagerung von Brachytherapie und Teletherapie wird in der Literatur mit unterschiedlichen Ansatzpunkten behandelt [Datta; 1997, Wolfson; 1997, Datta; 2001]

Ein Problem der Ausblockung des zentralen Gebietes stellen die lateralen Dosispitzen dar [Baier; 1992]. Die Technik der Ausblockung kann bei einer Verschiebung des externen Feldes im Gegensatz zur Brachytherapie von nur 1 cm bereits zu extremen Dosisenken führen. Demnach ist auch nach Meinung

von Baier die Ausblockung nur aufgrund der Applikatorgeometrie als unzureichend zu bewerten. Durch unbedachtes Ausblocken könnten sogar die Vorteile der Brachytherapie verlorengehen.

Der Einsatz eines zentralen Mittelblockes zur Schonung des endokavitär hochbelasteten Areals erfolgt schon im Rahmen der Teletherapie, häufig bereits nach der ersten intrakavitären Bestrahlung. Dieser Block soll dabei nicht nur das Brachytherapiedosisvolumen der ersten Applikation, sondern die Summe aller Einzelfractionen der Kontaktbestrahlung berücksichtigen. Eine kritische Diskussion der Ausblockung und der Fehlermöglichkeiten findet sich bei Kim et al und Bonin [Kim 1995, Bonin 1996].

Da die Lage des Applikators in der Brachytherapie repräsentativ für die Dosisverteilung ist, wäre die Kenntnis der Applikatorlage im Verlauf der Behandlung sowie eine generelle und individuelle Lagevariabilität von großem Wert bei der Auswahl eines geeigneten Mittelblockes. Zusätzlich könnte die Lagebeschreibung des Applikators relativ zu knöchernen Beckenstrukturen die Anpassung der Bestrahlungsdosen aus Tele- und Brachytherapie erleichtern und damit eine optimierte Strahlenbehandlung ermöglichen.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war daher, die generelle Lage der HDR-Brachytherapie- Applikatoren relativ zum knöchernen Beckensystem zu beschreiben und die individuelle Variabilität zu analysieren. Darüber hinaus sollte untersucht werden, mit welcher Lagevariabilität der Arzt bei Kenntnis der 1. Applikation im Hinblick auf eine Ausblendung bei der Teletherapie rechnen muß.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Patientengut

In der Klinik für Strahlentherapie der Universitätsklinik Würzburg wurden in der Zeit von 1985–1997 insgesamt 206 Patientinnen mit histologisch nachgewiesenem Zervixkarzinom primär bestrahlt. Alle Patientinnen erhielten eine kombinierte Tele- und Brachytherapie. Aus diesem Kollektiv wurden zunächst 96 Patientinnen ausgewählt, deren Brachytherapie aus exakt 5 intrakavitären Einlagen eines Ring-Stift-Applikators bestand. Von diesen lagen bei 92 Patientinnen die brachytherapeutischen Planungsunterlagen mit den jeweiligen Röntgenaufnahmen vollständig vor.

In der Vorbereitung erfolgte ein komplettes Staging. Die Anfertigung einer Röntgen-Thorax-Aufnahme diente zum Ausschluß von Lungenfiliae und Feststellung der Narkosefähigkeit. Der Ausschluß von Leberfiliae, paraaortalen Lymphknoten sowie einem Harnleiter- oder Nierenstau erfolgte mittels Oberbauchsonographie oder im Rahmen eines abdominalen Computertomogrammes. Die Zystoskopie und Rektoskopie sollten Hinweise auf eine mögliche Tumorf infiltration ins umliegende Gewebe geben. Die laborchemische Untersuchung erfaßte neben Tumormarkern insbesondere den Hämoglobingehalt vor Behandlung, welcher zur Vermeidung einer Tumorphoxie nicht unter 10 mg / dl liegen sollte.

Gemäß der an der Klinik etablierten Standardtechnik wurden im Abstand von 10 Tagen 5 intrakavitäre Bestrahlungen im HDR-Afterloadingverfahren durchgeführt. Dabei wurden mit einem Ring/Stift-Applikator (Iridium192, HDR, 370GBq) jeweils 8,5 Gy bezogen auf den Manchesterpunkt A appliziert.

Die Stadieneinteilung erfolgte nach der FIGO-Klassifikation (rev. Fassung 1994). Danach befanden sich 2 Patientinnen (2%) im Stadium I a und 14 Patientinnen (15%) im Stadium I b, 10 Patientinnen (10%) im Stadium II a, 45 Patientinnen (49%) im Stadium II b, 2 (2%) im Stadium III a, 14 (15%) im Stadium III b und insgesamt 5 Patientinnen (5%) im Stadium IV a. Histologisch handelte es sich bei 75 Patientinnen um ein Plattenepithelkarzinom (82%).

Außerdem fanden sich 13 Adenokarzinome (14%) und 4 gemischtzellige Tumoren (4%).

Das Grading wurde bei 9 Fällen (10%) mit G1 als gut differenziert und bei 50 Fällen (54%) mit G2 als mäßig differenziert beschrieben. Bei 28 (30%) Patientinnen fand sich nach Beurteilung mit G3 bezeichnetes, wenig differenziertes Tumorgewebe. Bei 6 (6%) Fällen wurde das Grading nicht dokumentiert.

Die Altersverteilung der primär bestrahlten Patientinnen lag zwischen 30 und 89 Jahren mit einem Durchschnittsalter bei 56 Jahren. Der Karnofsky-Index zu Beginn der Therapie lag im Durchschnitt bei 70%. Von den 92 Patientinnen lebten zum Zeitpunkt der Untersuchungen noch 56 (61%), 36 (39%) waren bereits verstorben. Die Patientinnen,- Tumor- und Behandlungscharakteristiken sind in Tabelle 2 dargestellt.

<u>Alter</u>	
Median/Mittelwert	55
Durchschnitt	27-83
<u>Karnofsky-Index vor Behandlung</u>	
Median/Mittelwert	70
Durchschnitt	40-70
<u>Stadium (FIGO)</u>	n=92 (100%)
IA	n=2 (2%)
IB	n=14 (15%)
IIA	n=10 (11%)
IIB	n=45 (49%)
IIIA	n=2 (2%)
IIIB	n=14 (15%)
IVA	n=5 (5%)
<u>Histologie</u>	
Plattenepithelkarzinom	82%
Adeno-C	14%
Gemischtzelliges CA	4%
<u>Grading</u>	
1	10%
2	54%
3	30%
unbekannt	6%

<u>Strahlentherapie</u>	
Perkutane Bestrahlung (Biaxiale bisegment. Rotation)	50Gy/ 2 Gy Isozentrum
Intrakavitäre Bestrahlung(Ring-Stift)	5x 8,5 Gy Manchester Punkt A

2.2 Würzburger Bestrahlungskonzept

Das Würzburger Konzept mit einer Kombination aus Tele- und (HDR) Brachytherapie bestand darin, daß die Brachytherapie nicht als Boost verabreicht wurde, sondern als Hauptbehandlungsmodalität bei den Zervix-Tumoren die maximal applizierbare Dosis am Tumor anstrebte.

Die perkutane Bestrahlung erfolgte am Linearbeschleuniger mit einer Photonenenergie von 10 MV und einer Dosis von 50 Gy in einer Fraktionierung von 5 mal 1,8-2 Gy pro Woche. Es erfolgte jeweils eine CT-gestützte biaxiale, bisegmentale Pendelung mit Blendendrehwinkel. Das Zielvolumen umfaßte somit das pelvine Lymphabflußgebiet (Nn.I.iliaci communes, ilicali interni et externi, obturatorii).

Die obere Feldgrenze bildeten LWK 4 / 5, bei Lymphknotenbefall im Bereich der A. iliaca communis auf Höhe der Aortenbifurkation.

Die untere Feldgrenze lag im unteren Drittel des Foramen Obturatorium, jedoch mindestens 4 cm kaudal des Tumors, im Stadium III a wurde die gesamte Vagina eingeschlossen.

Der mediale Feldrand wurde durch den Blendendrehwinkel so gelegt, daß der Abstand der 50% Isodosen auf Höhe von Punkt A 4 cm, der Abstand der 25% Isodosen auf Höhe der Portio 5 cm betrug.

Die lateralen Feldgrenzen und damit die Feldbreite wurden so gewählt, daß die 80%-Isodose etwa auf Mitte der Hüftköpfe lag. Von ap betrachtet lag die laterale Feldgrenze jeweils etwa 1,5 cm lateral von der knöchernen Beckenwand.

Die typische Feldkonfiguration war somit 16-18 cm lang, 6-8 cm breit und beinhaltet einen Blendendrehwinkel von 11-13 Grad. Jedes Isozentrum wurde

mit 2 Rotationssegmenten (0-30 Grad und 150-180 Grad links bzw. 0-330 Grad und 210-180 Grad rechts) bestrahlt.

Durch diese Art der Dosisausparung war eine Ausblockung nicht erforderlich. Dafür mußte darauf geachtet werden, daß die Haupttumormasse im zentralen Becken durch das Afterloading vollständig erfaßt wurde.

Die Brachytherapie wurde bereits zu Beginn der Strahlentherapie eingesetzt und umfaßte 5 Ring-Stift-Applikationen mit jeweils 8,5 Gy auf Manchesterpunkt A mit einer Iridium-192-Quelle (370 GBq) oder Cobalt-60-HDR-Quelle. Von diesen 42,5 Gy / PtA erreichten etwa 15-20 % die Referenzpunkte der Beckenwand, so daß die Gesamtdosis dort etwa 56-58 Gy betrug. Am Punkt A wurde eine Dosis von 67,5 Gy (42,5 Gy und 50% TT~25 Gy) erreicht.

Die Applikationen erfolgten in Intubationsnarkose oder Spinalanästhesie im Abstand von 10 Tagen, die Teletherapie wurde an 5 Tagen pro Woche simultan verabreicht.

Die in Würzburg gebräuchlichen Ring-Stift-Applikatoren bestehen aus 5 verschiedenen Stiftlängen von 20,30,40,50 und 60 mm und 3 Ringgrößen mit einem Durchmesser von 26, 30 und 34 mm. Die Ring-und Stiftgrößen konnten jeweils frei miteinander kombiniert werden. Eine Auswahl dieser Applikatoren mit fixer Geometrie erfolgte jeweils anhand der anatomischen Gegebenheiten und hinsichtlich des geplanten Behandlungsvolumens.

Die Flexion des Uterus wurde durch die Winkelung der Ring-Stift-Ebene von 30° berücksichtigt. Zur Vermeidung einer zu hohen Kontaktdosis bestand die Möglichkeit, für Ring und Stift Kunststoffkappen mit einer Dicke von ca. 2 mm zu verwenden. Die daraus resultierende Distanzierung des Rings von der Portioebene wurde bei der Bestrahlungsplanung rechnerisch berücksichtigt.

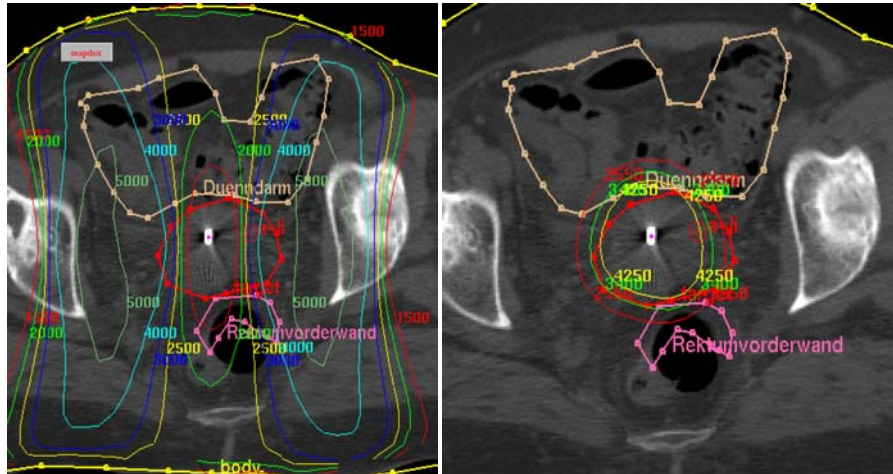


Abb 6

Abb 6: Anpassung der Dosisverteilungen bei Tele- und Brachytherapie

Zusätzlich erfolgte die Einführung einer Meßsonde mit Hilfe eines zweilumigen Blasenkatheters (18-20 Char), der in einem Kanal mit 7 ml Kontrastmittellösung geblockt wurde. Im zweiten Kanal befand sich eine Meßsonde, mit der die Blasendosis während der Bestrahlung gemessen wurde.

Ähnlich erfolgte die Dosismessung über eine Rektumsonde, die fünf Meßkammern enthielt und mit der die Rektumdosen bei der Bestrahlung in vitro gemessen wurden. Zusätzlich wurde die Dosis rechnerisch entsprechend ICRU 38 bestimmt.

Die Applikation umfaßte eine ausführliche gynäkologische Untersuchung mit Abschätzung der Tumorausdehnung, der Uterusgröße und anatomischen Verhältnisse. Gegebenenfalls wurde unter Sonographie-Kontrolle sondiert. Die Uterussondenlänge half bei der Auswahl der jeweiligen Stifflänge, die immer etwas kürzer als die Sondenlänge gewählt wurde, um eine Perforation zu vermeiden.

Nach Dilatation des Zervikalkanals bis Hegar 7 wurde der Ring-Stift-Applikator eingeführt und der Ring vor Portio und den Tumor plaziert. Die Größe des

verwendeten Ringes richtete sich nach der Tumorgroße, dem parametranen und vaginalen Befall. Ziel war, den Tumor durch den Ring vollständig zu erfassen. Anschließend wurde die Scheide mit Mullbinden straff austamponiert, um einen größtmöglichen Abstand des gesunden Gewebes vom Applikator zu erhalten. Außerdem diente die Tamponade der Fixierung des Applikators.

2.3 Röntgenaufnahme und Dokumentation

Zur Bestrahlungsplanung (92 Pat. mit 5Appl.) wurden isozentrische orthogonale Röntgenaufnahmen von ap (0°) und seitlich (270°) angefertigt ($92 \times 5 \times 2 = 920$). Anhand dieser Aufnahmen konnte durch Division mit dem Vergrößerungsfaktor ein Vergleich der einzelnen Messungen erfolgen. Um vergleichbare Werte trotz unterschiedliche Applikatorgrößen (Stiftlänge und Ringdurchmesser) zu erhalten, wurde der Ursprung (Origin) des Ring- Stift-Applikators als repräsentativer Punkt für die Applikatorposition gewählt. Dieser liegt nach Definition an der Kreuzung von Ringebene und Stiftachse und sollte als Punkt der höchsten Dosis möglichst genau in Zervixmitte liegen. Die Applikatorgrößen wurden je nach Uteruslänge und Tumorgroße individuell vor jeder Einzelbehandlung ausgewählt.

Die Lage der Applikatorspitze variierte somit mit unterschiedlicher Stiftlänge, wurde aber markiert, um eine Beurteilung der Applikatorneigung (Winkelbestimmung) im Becken zu ermöglichen.

Zusätzlich erfolgte eine Auswertung der Häufigkeit der verwendeten Stiftlängen und Ringgrößen bei insgesamt 92 bestrahlten Patientinnen mit 5 Ring-Stift-Applikationen.

Die Messungen erfolgten zunächst relativ zum knöchernen Referenzsystem des Beckens und im folgenden durch Subtraktion von den Ausgangswerten der individuellen Applikatorposition bei der 1. Einlage.

Dabei wurde der Applikatorursprung und die Applikatorspitze auf ap und seitlicher Aufnahme markiert und die Koordinaten jeweils in kraniokaudaler, seitlicher und ventrodorsaler Richtung dokumentiert. Es ergaben sich negative

Werte für kaudale und linksseitige Lage von den jeweiligen Referenzlinien und positive Werte für kraniale und rechtsseitige Lage.

Anschließend konnten die Positionsunterschiede des Applikators zwischen den einzelnen Applikationen durch Subtraktion in kraniokaudaler, seitlicher und ventrodorsaler Richtung berechnet werden.

2.4 Definition des knöchernen Referenzsystems

Die Applikatorlage sollte anhand gut identifizierbarer Strukturen des knöchernen Beckens und virtuellen Verbindungslinien dieser Strukturen analysiert werden.

Die Achse des Bezugssystems zur kraniokaudalen Lagebestimmung bildete die Verbindungslinie beider Hüftpfannen (entspricht x-Achse).

Als Bezugslinie für laterale Abweichungen diente die Beckenmitte als halber Abstand des knöchernen Beckens (entspricht y-Achse)

Auf den seitlichen Aufnahmen erfolgte jeweils ausgehend von der Hüftkopfmittellinie die Beschreibung der Applikator- und Sondenposition in ventraler und dorsaler Richtung (entspricht z-Achse). Falls beide Hüftköpfe nicht deckungsgleich abgebildet waren, wurde die Mitte beider zentralen Punkte gewählt (Abb 7).

Zusätzlich wurde für jede Röntgenaufnahme der jeweilige Film-Focus-Abstand notiert. Aus diesem berechnete sich der jeweilige Vergrößerungsfaktor.

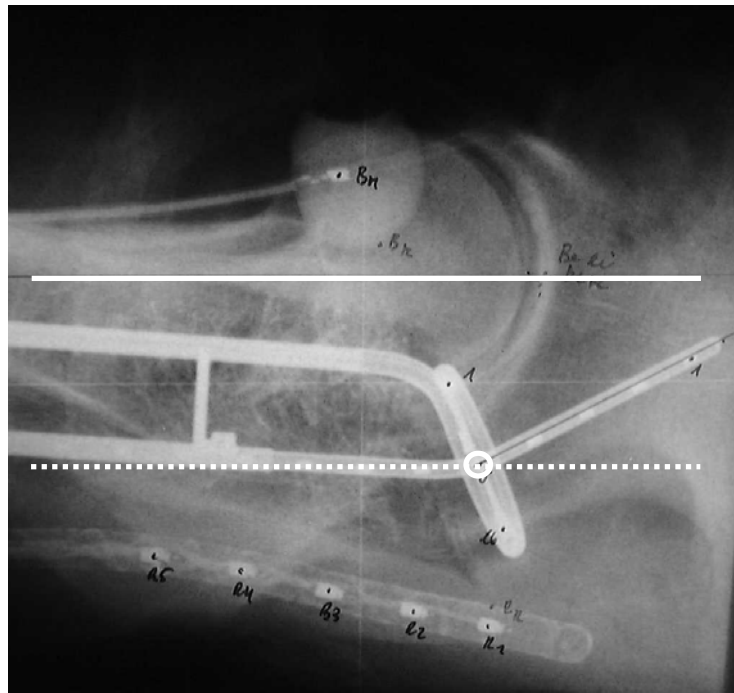
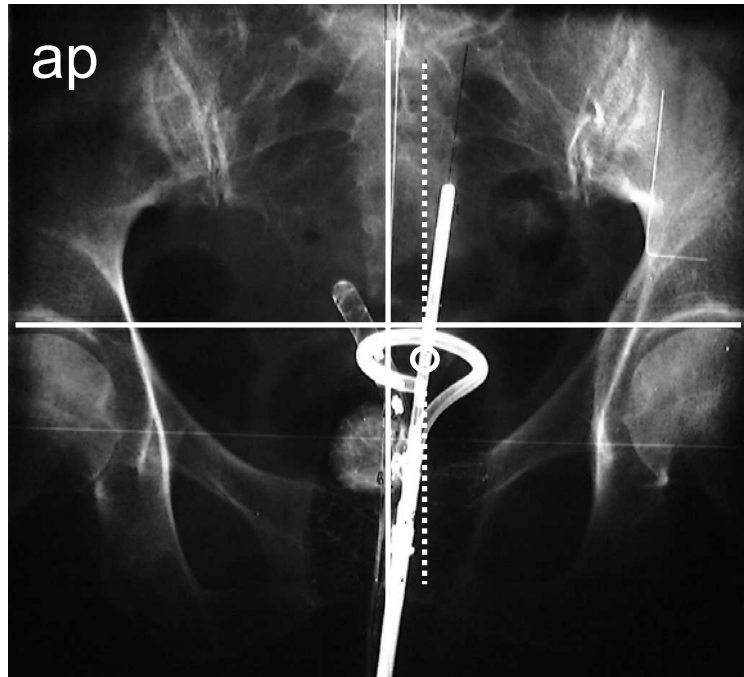


Abb 7: Orthogonale Röntgenaufnahmen nach Einlage eines intrakavitären Ring-/Stift-Applikators zur HDR-Brachytherapie. Die Aufnahmen dienen der Bestrahlungsplanung und zeigen den Applikator im Verhältnis zur Blasen- und Rektum-Meßsonde. Die Referenzlinien zur Messung der Applikatorlagevariabilität sind auf der ap-Aufnahme an der Hüftkopfoberkante sowie auf der seitlichen Aufnahme in Hüftkopfmitte markiert.

2.5 Auswertung der Messungen

Zunächst wurde die Lagevariabilität des Ring- Stift Applikators relativ zu knöchernen Strukturen bei allen 92 Patientinnen und somit insgesamt 460 Applikationen bestimmt.

Dabei erfolgte eine Angabe in Millimeter [mm] relativ zu den Referenzlinien des knöchernen Beckens. Dabei ging es um die allgemein mögliche Position des Applikators ohne individuelle Besonderheiten.

Anschließend wurde die Lagevariabilität des Applikators bei allen Patientinnen (92 Patientinnen, jeweils 5 Applikationen) zwischen den 5 Applikationen einer Behandlungsfolge untersucht. Anhand der Subtraktion der maximalen und minimalen Werte in drei Richtungen (z.B. kranialster Wert minus kaudalster Wert) zeigte sich die maximale Lagevariabilität im Verlauf von 5 Applikationen. Diese Berechnung ließ die Lokalisation des Applikators im Becken unberücksichtigt und konnte somit nur eine Aussage über die individuellen Lagevariabilitäten einzelner Behandlungsverläufe machen.

Im dritten Teil erfolgte die Berechnung der Applikatorlagevariabilität bei bekannter Ausgangslage der ersten Ring-Stift-Applikation. Die Angaben erfolgten in mm bei Applikation 2-4 jeweils relativ zu den gemessenen Koordinaten bei der 1. Applikation. In diesem Fall sollte durch die bekannte Ausgangslage des Applikators im Becken bei der ersten Applikation herausgefunden werden, ob diese repräsentativ für alle weiteren Applikationen ist.

Weiterhin erfolgte ein Vergleich der 4. Mit der 5. Applikation, um zu prüfen, ob z.B. eine vermehrte Mobilität des Uterus durch Tumoreinschmelzung am Behandlungsende Einfluß auf die Lagevariabilität des Applikators nimmt.

Die Bestimmung der Winkel des Applikatorsystems erfolgte in Bezug zur Körpermittellinie in der ap Aufnahme und einer Angabe in Grad nach links oder rechts. Ausgehend von der Stiftachse als Verbindung zwischen Applikatorspitze und Ursprung wurde ebenso der Winkel zu einer horizontalen Hilfslinie in seitlicher Aufnahme gemessen.

Die Applikatorposition könnte auch vom Tumorstadium nach FIGO beeinflusst werden. So wäre eine seitliche Positionierung durch ein verkürztes Parametrium denkbar oder eine allgemein vermehrte Beweglichkeit bei kleinen Tumoren. Dieser Zusammenhang sollte durch den Vergleich der Lagevariabilitäten (SD der 3 Richtungen) und FIGO- Stadien erfolgen. Die Datenerfassung und Berechnung der statistischen daten erfolgte mit MS Excel (vs 97), sowie Statistica (vs 5.5).

3 ERGEBNISSE

3.1 Verwendung der unterschiedlichen Applikatorgrößen

Die Auswertung der verwendeten Applikatorsysteme erfolgte bei allen 92 Patientinnen.

Die verwendeten Ringgrößen waren 26, 30 und 34 mm, die Stiftlänge betrug 20, 30, 40, 50 oder 60 mm.

Eine identische Ring-Stift-Kombination bei allen 5 Applikationen wurde bei 28% aller Patientinnen verwendet.

Bei 63 (68%) aller Patientinnen war die Ringgröße aller Applikationen gleich, bei 5 (5%) differierte der Ring bei einer Applikation um 4 mm, bei 16 Patientinnen (17%) um 8 mm. Bei insgesamt 4 Patientinnen (4%) variierte die Ringgröße bei mehr als einer Applikation, bei 4 Patientinnen bei mehr als 2 Applikationen (Abb 8).

Die Stiftlänge war bei 34 Frauen (37%) im Therapieverlauf jeweils unverändert, bei 11 (12%) zeigte eine Applikation, bei 12 (13%) zwei Applikationen eine Stiftlängendifferenz von 10 mm. Bei 17 Patientinnen (18%) differierte die Stiftlänge um mehr als 20 mm, bei 8 (9%) wurde bei einer Applikation eine mehr als 20 mm variierende Stiftlänge gewählt (Abb 9).

Ring-Stift-Kombinationen bei 92 x 5 (n=460) Applikationen

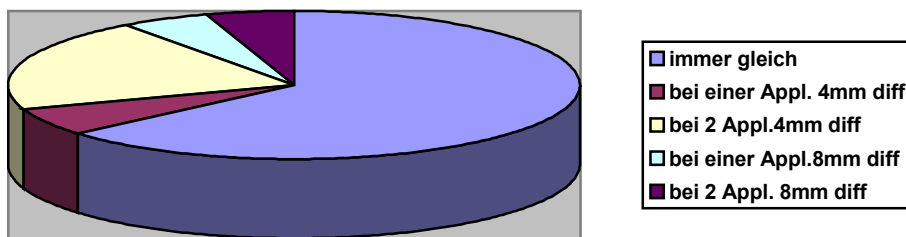


Abb 8: Ringdurchmesser (26, 30 und 34mm)

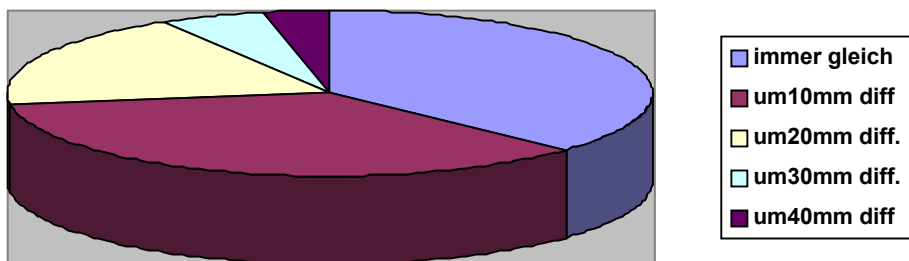


Abb 9: Stiftlänge (20, 30, 40, 50 und 60 mm)

3.2 Lagevariabilität des Ring-Stift-Applikators relativ zu knöchernen Beckenstrukturen bei 92 Patientinnen (460 Applikationen)

Der Applikatorursprung (Origin) variierte bei allen 92 Patientinnen mit je 5 Applikationen (n=460) in kraniokaudaler Richtung um 78 mm. Er lag dabei maximal 23 mm kranial der Hüftkopfebene (x-Achse) und maximal 55 mm kaudal davon. Im Median und Mittelwert lag er bei der ersten Applikation 13/ 14 mm kaudal der x-Achse mit einer Standardabweichung von 14 mm.

Die laterale Applikatorposition ausgehend von der Körpermitte als halber Abstand der Verbindungslinie der Hüftköpfe (y-Achse) betrug maximal 23 mm nach rechts und 27 mm nach links (Variabilität 50 mm) mit einem Median und Mittelwert von 1 mm. Als Standardabweichung aller Messungen der lateralen Position ergab sich 6 mm.

In ventrodorsaler Richtung (z-Achse) lag der Origin bei allen Patientinnen im Mittel 26 mm mit einer Lokalisationsdifferenz zwischen 6 und 39 mm jeweils dorsal der Verbindungslinie beider Hüftkopfmittelpunkte mit einer Standardabweichung von 9 mm. (Tabelle 3)

Damit lag der Applikatorursprung typischerweise 13 mm kaudal der Verbindungslinie der Hüftkopfoberkanten, etwa in Mitte des Beckens und in der seitlichen Aufnahme 23 mm dorsal der Hüftkopfmitte.

	kraniokaudal		lateral		ventrodorsal	
	kranial	kaudal	rechts	links	ventral	dorsal
MAX	23	-55	23	-27	-6	-53
MW		-13	1			-26
MED		-14	1			-26
SD		14		6		8

Tab 3: Lage des Applikatorursprungs bei 92 Patientinnen relativ zu knöchernen Referenzstrukturen

3.3 Intraindividuelle Lagevariabilität des Applikators bei fünf Applikationen einer einzelnen Patientin

Die Lagevariabilität wiederholter Applikationen bei einzelnen Patientinnen wurde im Vergleich der zum knöchernen Referenzsystem gemessenen Werte ermittelt. Somit erhielt man die maximale individuelle Lagevariabilität des Applikatorursprungs bei einer einzelnen Patientin im Behandlungsverlauf von jeweils fünf Ring-Stift-Einlagen ohne Berücksichtigung der Abfolge der Applikationen. Mit dieser Untersuchung sollte analysiert werden, ob sich die Lagevariabilität des Applikators bei individueller Betrachtung reduziert.

Die Lage des Origin variierte in longitudinaler Achse zwischen 5 Applikationen maximal 36 und minimal 2 mm. Median und Mittelwert ergaben 13 und 14 mm (SD 6mm).

In mediolateraler Achse (y-Achse) lag der Betrag der maximalen Abweichung bei 23 mm, minimal bei 2 mm. Median und Mittelwert der lateralen Lagedifferenzen betragen 6 mm mit einer Standardabweichung von 3 mm.

Die ventrodorsale Messung zeigte eine Variabilität der Originlage (z-Achse), die im Verlauf von 5 Einlagen zwischen 34 und 2 mm variierte mit einem medianen Unterschied von 9 mm und einem Mittelwert von 10 mm. Die Standardabweichung lag in dieser Richtungsabweichung bei 6 mm (Tabelle 4).

[mm]	kraniokaudal	lateral	ventrodorsal
MAX	36	23	34
MIN	2	2	2
MW	14	6	10
MED	13	6	9
SD	6	3	6

Tab 4: Lage des Applikatorursprungs bei individuellen Patientinnen (n=92)
im Verlauf von 5 Applikationen (mm)

Bei 50 (54%) aller Patientinnen lag eine SD bei 5 Applikationen in kraniokaudaler Richtung unter 5 mm, lateral bei 90 (98%) und ventrodorsal bei 70 (76%). Nur bei 3 (3%) aller Patientinnen fand sich eine SD größer 10 mm in kraniokaudaler und ventrodorsaler Richtung (Tabelle 5).

SD	0-5 mm	5-10mm	>10mm
kraniokaudal	50 (54,3%)	39 (42,4%)	3 (3,3%)
lateral	90 (97,8%)	2 (2,2%)	-
ventrodorsal	70 (76,0%)	19 (20,7%)	3 (3,3%)

Tab 5: Standardabweichung der Applikatorlage im Verlauf von 5 Applikationen
(Anzahl Patientinnen, Abweichung in mm)

3.4 Lagevariabilität des Applikators bei den 4 folgenden Applikationen relativ zur Lage bei der 1. Applikation

Anschließend sollte untersucht werden, ob sich durch die Kenntnis der Applikatorlage beim 1. Afterloading die Lagevariabilität weiter reduzieren läßt. Dabei wurde die Ausgangslage des Applikators im 1. Afterloading als Referenz für die Messungen der weiteren Applikationen verwendet.

In longitudinaler Messung fand sich ausgehend von der ersten Applikation maximal ein Unterschied von 36 mm, minimal von 0 mm. Median und Mittelwert betragen 7 und 8 mm (SD 7mm). Lateral betrug die Differenz maximal 23 mm mit einem Median und Mittelwert von 3 mm (SD 3mm). Ventrodorsal wurde die größte Lagedifferenz mit 27 mm, die kleinste mit 0 mm und einem Median und Mittelwert von 4 bzw 5 mm errechnet (SD 5mm) (Tabelle 6)

Bei Betrachtung der ersten beiden Applikationen errechneten sich folgende Ergebnisse (Tabelle 7):

Bei 64 (70%) aller Patientinnen betrug die kraniokaudale Lagevariabilität zwischen den ersten beiden Applikationen weniger als 10 mm, bei 26 (28%) maximal 20 mm. Nur bei zwei Patientinnen ergab sich bei den kraniokaudalen Koordinaten eine Differenz von mehr als 20 mm.

Bei 90 (98%) von 92 Patientinnen ließ sich eine seitliche Lagedifferenz zwischen den ersten beiden Afterloading-Sitzungen von weniger als 10 mm verzeichnen.

Bei den ventrodorsalen Messungen unterschieden sich die Koordinaten der ersten beiden Applikationen um maximal 17 mm, die Standardabweichung betrug 4 mm. Bei 80 (87%) von 92 Patientinnen lag die gemessene Abweichung zur ersten Applikation in dieser Richtung unter 10 mm, bei 12 Patientinnen (13%) zwischen 10 und 20 mm.

	[mm]	1.AL vs 2.AL	1.AL vs 3.AL	1.AL vs 4.AL	1.AL vs 5.AL	4.AL vs 5.AL
Kranio - kaudal	Variabilität					
	max	23	26	24	36	21
	min	0	0	0	0	0
	Median	5	5	6	7	4
	Mittelwert	7	7	7	8	5
	SD	5	6	6	6	5
lateral	Variabilität					
	max	16	12	23	11	20
	min	0	0	0	0	0
	Median	2	4	2	2	2
	Mittelwert	3	4	2	3	2
	SD	3	3	3	2	3
Ventro - dorsal	Variabilität					
	max	17	27	27	23	21
	min	0	0	0	0	0
	Median	3	4	4	4	3
	Mittelwert	4	6	5	5	3
	SD	4	5	5	5	4

Tab 6: Lagevariabilität des Applikators relativ zur 1.Applikation.

Die Bestimmung der Applikatolage erfolgte bei den 4 folgenden Applikationen jeweils relativ zur den gemessenen Koordinaten der Ausgangslage des Applikatorursprungs bei der ersten Applikation

	< 5 mm	<10 mm	<15 mm	< 20 mm	< 25 mm
kraniokaudal	40 (43%)	24(26%)	20(22%)	6(6%)	2(2%)
lateral	85(92%)	4(4%)	1(1%)	1(1%)	-
ventrodorsal	55(60%)	25(27%)	8(9%)	4(4%)	-

Tab 7: Abweichung der Applikatorpositionierung bei der zweiten Applikation relativ zur ersten Applikation (Anzahl Patientinnen, Abweichung in mm)

3.5 Zusammenfassung und Vergleich der Lagevariabilitäten

Die Positionsunterschiede der gemessenen Werte für den Applikatorursprung in kranio-kaudaler Ebene betragen maximal 78 mm in Betrachtung aller 92 Patientinnen mit je 5 Applikationen. In seitlicher Richtung wurde im Vergleich aller Patientinnen ein maximaler Unterschied der Applikatorpositionierung von 50 mm, in ventrodorsaler Richtung von 47 mm beobachtet.

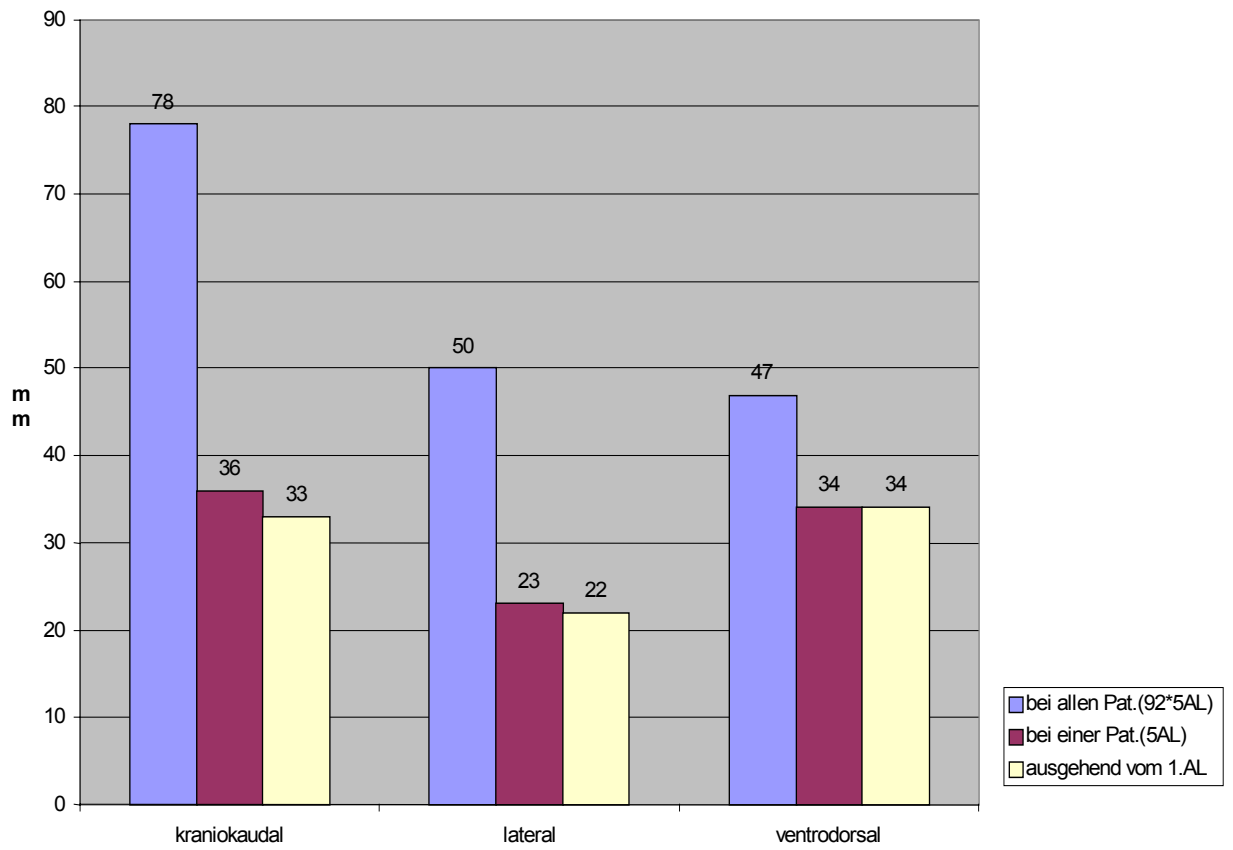
Im Vergleich dazu betrug im Verlauf der 5 Applikationen bei einzelnen Patientinnen der maximale kraniokaudale Positionsunterschied 36 mm, in mediolateraler Richtung 23 mm und in ventrodorsaler Richtung 34 mm.

Ausgehend von der ersten Applikation fand sich kaum eine weitere Reduzierung der Variabilität mit 33 mm in kraniokaudaler Messung, 22 mm in seitlicher und 34 mm in der ventrodorsalen Richtung. (Tabelle 8, Abb 10)

	[mm]	alle Applikationen (n=460)	5 Applikationen bei einer Patientin (n=92)	4 Applikationen relativ zur 1. Applikation
KRANIOKAUDAL	kranial	23		
	kaudal	-55		
	Variabilität	78		
	-max		36	33
	-min		2	1
	Median	-13	13	11
	Mittelwert	-14	14	12
	SD	14	6	6
LATERAL	rechts	23		
	links	-27		
	Variabilität	50		
	-max		23	22
	-min		2	1
	Median	1	6	6
	Mittelwert	1	6	7
	SD	6	3	5
VENTRODORSAL	ventral	-6		
	dorsal	-53		
	Variabilität	47		
	-max		34	34
	-min		2	2
	Median	-26	9	8
	Mittelwert	-26	10	9
	SD	9	6	6

Tab 8 :Vergleich der Lagevariabilität

Abb 10: Originvariabilität im Vergleich



3.6 Winkel des Stiftapplikators relativ zu knöchernen Beckenstrukturen

Gemessen wurde der Winkel des Stiftapplikators nach lateral, ausgehend von der Längsachse des knöchernen Beckens zur Applikatorachse als Verbindungslinie von Applikatorursprung und Applikatorspitze. Dabei wurde die Beckenlängsachse jeweils parallel verschoben und durch den Applikatorursprung gelegt. Die Messungen des ventrodorsalen Winkels bezogen sich in den seitlichen Röntgenaufnahmen auf eine Horizontale durch den Applikatorursprung relativ zur Applikatorachse.

Die Lage bei der ersten Applikation zeigt Tabelle 9.

[Grad]	lateral	ventral
MAX	10 nach links	46
MIN	16 nach rechts	9
MED	0	30
MW	-1,3	29,3
SD	6,4	8,1

Tab 9: Winkel des Applikarorstiftes lateral (ap-Aufnahme) und ventral (seitliche Aufnahme) bei der ersten Applikation (in Grad)

Bei Betrachtung aller Applikationen ergaben sich folgende Ergebnisse (Tabelle. 10)

Die lateralen Winkel reichten von maximal 19° nach links bis 27° nach rechts (Variabilität 47°). Der Median lag bei 0°, der Mittelwert bei 0,8° nach links mit einer SD von 7,4° bei allen 460 Applikationen. In ventrodorsaler Richtung ergab die Messung einen maximalen Winkel von 50° nach ventral (minimal 1°), wobei Median und Mittelwert (30° und 28,8°) exakt dem in unserer Klinik verwendeten Ring-Stift-Applikator mit einem Winkel von 30° entsprachen. Die Standardabweichung der Winkelmessungen nach ventral lag bei 8°.

	[Grad]	alle Applikationen (n=460)	5 Applikationen bei einer Patientin (n=92)	4 Applikationen relativ zur 1. Applikation
LATERAL	rechts	27		
	links	-19		
	Variabilität	46		
	-max		29	26
	-min		3	2
	Median	0	10	8
	Mittelwert	-1	11	9
	SD	7	5	5
VENTRODORSAL	Ventral max	50		
	Ventral min	1		
	dorsal	nicht		
	Variabilität	49		
	-max		25	25
	-min		3	3
	Median	30	11	9
	Mittelwert	29	12	10
	SD	8	5	5

Tab 10: Winkel des Stiftapplikators relativ zu knöchernen Beckenstrukturen. Die Messungen erfolgten relativ zur Beckenmitte im ap-Bild (lateraler Winkel) und relativ zur Hüftkopfmittellinie im seitlichen Bild (ventrodorsaler Winkel).

Die Ergebnisse zeigen einen Vergleich der gemessenen Winkel bei allen Patientinnen, im Verlauf von 5 Applikationen und ausgehend von der 1. Applikation.

Während einer Behandlungsfolge von 5 Applikationen betrug die laterale Differenz des Applikatorwinkels bei einer Patientin maximal 29° und minimal 3°. Median und Mittelwert errechneten sich mit 9,5° und 11° und einer SD von

5,4°. In ventrodorsaler Richtung lag der Winkel bei 5 Applikationen zwischen 3° und 25° mit Median und Mittelwert 11 und 11,8° (SD 4,7°).

Relativ zur ersten Applikation unterschied sich der laterale Winkel maximal um 26° und minimal um 2°. Median und Mittelwert reduzierten sich auf 8° bzw 9° mit einer SD bei 4,9°. Bei der ventrodorsalen Messung variierte der Winkel zwischen 3° und 25°, im Median und Mittelwert 9° und 10° bei einer SD von 4°.

Insgesamt beobachtete man häufiger Abweichungen nach rechts (n=45), bei 11 Patientinnen befand sich die Stiftachse exakt in Körpermitte, bei 36 Patientinnen ein Winkel nach links.

Bei allen Applikationen insgesamt betrachtet fanden sich bei der 1. Applikation maximale Unterschiede des lateralen Winkels von 46°, im Verlauf von 5 Applikationen maximale Unterschiede von 26°. Im Verlauf der 5 Applikationen lagen die individuellen Unterschiede des Winkels der Stiftachse im Mittel bei 11° (3-29°) mit einer Standardabweichung von 5°.

Im seitlichen Bild betragen die nach ventral gemessenen Winkel der Stiftlänge ausgehend von der Horizontalen durch den Applikatorursprung bei allen Patientinnen im Mittel bei 29° (1-50°, SD: 8°).

Im Verlauf von 5 Applikationen wurde eine mittlere Differenz des ventral gemessenen Winkels von 12° (3-25°, SD 5°) errechnet.

Im Vergleich des Winkels der beiden ersten Applikationen pro Patientin differierte dieser im Mittel nur um 6°, lediglich bei 11 Patientinnen war ein Unterschied von mehr als 10° zu verzeichnen (SD 4°)

Seitliche Abweichung (in Grad)	1.AL Anz.Pat.	2.AL Anz.Pat.	3.AL Anz.Pat.	4.AL Anz.Pat.	5.AL Anz.Pat.	Summe (n=460)
0°	11	14	7	11	15	58 (12,6%)
1°-5°	44	39	39	37	41	200(43,5%)
6°-10°	28	24	28	26	22	128(27,8%)
11°-20°	9	15	18	17	13	72 (15,7%)
über 20°	-	-	-	1	1	2 (0,4%)

Tab 11: Winkel seitlich (rechts/links) : Applikatorstift zur Körpermittellinie

Winkel (in Grad)	1.AL Anz.Pat.	2.AL Anz.Pat.	3.AL Anz.Pat.	4.AL Anz.Pat.	5.AL Anz.Pat.	Summe (n=460)
0°-10°	1	1	-	-	1	3 (0,7%)
11-20°	12	17	15	10	10	64 (13,9%)
21-30°	38	36	38	33	39	184 (40%)
31-40°	35	34	35	43	37	184 (40%)
41-50°	6	4	4	6	5	25 (5,4%)

Tab 12: Winkel nach ventral : Applikatorstift zur Körperlängsachse im seitlichen Röntgenbild

3.7 FIGO-Stadium und Applikatorposition im Vergleich

3.7.1 FIGO und Standardabweichung der Applikatorposition (Origin) kraniokaudal (Anzahl der Patientinnen und prozentualer Anzeil an 92)

Eine signifikante Korrelation der Lagevariabilität des Ring-Stift-Applikators mit den FIGO-Stadien konnte aufgrund der geringen Patientenzahlen nicht gezeigt werden. In den Stadien I und II ließ sich bei 56% bzw. 49% der Fälle eine Standardabweichung der Applikatorpositionierung in kraniokaudaler Richtung unter 5 mm nachweisen, im Stadium III lag dieser Anteil bei 62,5%, im Stadium IV sogar bei 80%. In ventrodorsaler Richtung waren die Varibiltäten zwischen den FIGO-Klassen annähernd gleich verteilt (Tab 13-15).

FIGO	SD < 5 mm	5 mm- 10 mm	> 10 mm
I (n=16)	9 (56%)	6 (38%)	1 (6%)
II (n=55)	27 (49%)	27 (49%)	1 (2%)
III (n=16)	10 (63%)	5 (31%)	1 (6%)
IV (n=5)	4 (80%)	1 (20%)	-

Tab 13: FIGO und SD kraniokaudal

3.7.2 FIGO und Standardabweichung der Applikatorposition lateral
(Anzahl der Patientinnen und prozentualer Anzeil an 92)

FIGO	SD < 5 mm	5 mm – 10 mm	> 10 mm
I (n=16)	16 (100%)	-	-
II (n=55)	53 (96%)	2 (4%)	-
III (n=16)	16 (100%)	-	-
IV (n=5)	5 (100%)	-	-

Tab 14: FIGO und SD lateral

3.7.3 FIGO und Standardabweichung der Applikatorposition ventrodorsal
(Anzahl der Patientinnen und prozentualer Anzeil an 92)

FIGO	SD < 5 mm	5 mm-10 mm	>10 mm
I (n=16)	11 (69%)	4 (25%)	1 (6%)
II (n=55)	45 (82%)	9 (16%)	1 (2%)
III (n=16)	10 (63%)	5 (31%)	1 (6%)
IV (n=5)	4 (80%)	1 (20%)	-

Tab 15: FIGO und SD ventrodorsal

4 DISKUSSION

Die Bedeutung der Applikatorlage für den Erfolg einer Bestrahlung besonders bei einer kombinierten Brachy- und Teletherapie wurde bereits von anderen Autoren erörtert. Durch Feldüberlagerungen kann es dabei zu Überdosierung, durch unbedachtes Ausblocken zu gefährlichen Dosislücken kommen. Bei den Untersuchungen von Perez fiel zum Beispiel auf, daß die Rezidive bei 849 Patientinnen sehr gut mit einer inakkuraten Applikatorpositionierung bei der intrakavitären Bestrahlung korrelierten [Perez; 1983]. Corn et al. analysierte verschiedene Faktoren wie Alter, Tumorstadium, Bestrahlungstechnik und ihre Auswirkung auf die Behandlungsergebnisse beim Zervixkarzinom. Dabei ergab sich die adäquate Implantation des Strahlenträgers als prognostisch wichtigster Faktor der lokalen Tumorkontrolle [Corn; 1994].

Bei der Bestrahlungsplanung der Teletherapie in Anpassung an die Brachytherapie wurde deutlich, daß die Applikation des Strahlenträgers jeweils zu unterschiedlichen Dosisvolumina führte. Schmidt et al folgerten aus ihren Untersuchungen, daß die Lagevariabilität des Uterus bei endokavitären Einlagen besonders relevant wird, falls eine Aussparung hochbelasteter Regionen bei der perkutanen Therapie vorgenommen werden soll. Die maximale Portioverschiebung in kranialer Richtung mit liegendem Applikator betrug bei 4% der untersuchten Patientinnen 8-10 cm, bei 21 % 4-6 cm, bei 43% 2-4 cm und bei 25% 0-2 cm. Die Werte wurden aus dem Vergleich einer CT-Konturrekonstruktion mit den Röntgenaufnahmen ermittelt [Schmidt; 1986]. Die Applikatorlage ist jedoch nicht nur von der anatomischen Lage des Uterus abhängig, sondern sie wird auch durch tumoröse Veränderungen der Zervix in fortgeschrittenen Tumorstadien beeinflusst. Der individuelle Portiodurchmesser kann bei Patientinnen im gleichen Tumorstadium zu erheblichen Unterschieden der anatomischen Verhältnisse im Tumorgebiet führen. Die Voraussetzungen zur Sondierung des Zervikalkanals sind durch unterschiedliche Uteruslänge, durch Verklebungen und Gewebeschmelzung nicht immer gleich. Insbesondere durch Parametrieninfiltration und Beckenwandbefall kann der Uterus z.B. zu einer Seite hin verzogen sein (Hackl; 1982).

Bei der vorliegenden Untersuchung fand sich bei 460 Applikationen eine maximale Lagevariabilität des Applikators, die in kraniokaudaler Richtung 78 mm, lateral 50 mm und ventrodorsal 50 mm betrug.

Die individuelle maximale Variabilität bei 5 Applikationen ergab nur etwa die Hälfte, nämlich 36 mm kraniokaudal, 23 mm lateral und 34 mm ventrodorsal, mit einem Median / Mittelwert von 13/14 mm, 6/6 mm und 9/10 mm. Die Standardabweichung errechnete sich auf 6 mm kraniokaudal, 3 mm lateral und 6 mm in ventrodorsaler Richtung.

Bei Bahenas Untersuchungen der Lagevariabilität der Applikatorposition bei 18 Patientinnen mittels orthogonalen Aufnahmetechnik ergab sich eine vergleichbare Standardabweichung, die bei 6,5mm, 5,9mm und 7,7mm in den Richtungen kraniokaudal, lateral und ventrodorsal lag [Bahena; 1998].

Faktoren wie Applikatorgröße und Tumorstadium zeigten in den vorliegenden Untersuchungen keinen Zusammenhang mit den gemessenen Werten der Applikatorvariabilität. Auch eine durch Tumoransprechen auf die Radiotherapie eventuell vermehrte Beweglichkeit des Uterus am Ende der Behandlungsfolge hatte keinen Einfluß auf die Applikatorlage. Dies zeigte der Vergleich der ersten mit den vier folgenden sowie der 4. mit der 5. Applikation. Bahena et al hingegen beschrieben, daß die Applikatorlage bei den ersten 2 Applikationen stärker variierte als bei den 4 folgenden und bei der Patientinnengruppe mit fortgeschrittenem Tumorstadium um Faktor 2 mehr differierte als bei frühen Tumorstadien [Bahena; 1998].

Die Applikatorlage wurde von Pham et al bei der intrakavitären Bestrahlung ebenfalls in Bezug zu knöchernen Beckenstrukturen und zusätzlich die Dosen an Risikoorganen bestimmt. Die durchschnittliche ventrodorsale Differenz betrug 5 mm, wobei es doppelt so häufig zu einer Abweichung (ausgehend von der ersten Applikation) nach ventral als dorsal kam. Die Dosischwankung an der Blase betrug 17,4 % und korrelierte mit den nach ventral gemessenen Applikatorlokalisationen [Pham; 1998].

Hoskin untersuchte die Reproduzierbarkeit der Applikatorlage bei zwei intrakavitären Bestrahlungen bei 15 Patientinnen. Seine Messungen erfolgten jedoch durch Bestimmung des Abstandes von Promontorium und

Applikatorspitze und des Winkels zwischen Applikatorachse und einer Verbindungslinie am Unterrand der Hüftgelenke. Der Abstand zum Promontorium als knöchernen Referenzpunkt variierte im Median um 6,5 mm (0-18 mm) der Winkel der Applikatorachse in ap Projektion von 83°-112° (Median 90°) und zwischen den Applikationen mit einer Differenz von 0-17° (Median 7°). Neben der Tatsache daß bei Hoskin et al ein anderes Referenzsystem als in der vorliegenden Untersuchung gewählt wurde, ist die Variabilität des Applikators wesentlich geringer (mediane Variabilität kraniokaudal 13 mm versus 6,5 mm). Die Winkelmessung des Applikatorsystems stimmt mit unseren Ergebnissen überein (90° entspricht 0° in unserem Referenzsystem) [Hoskin; 1996]. Die unterschiedlichen Ergebnisse könnten Folge der wesentlich geringere Fallzahl sein (15 Patientinnen/ 30 Applikationen versus 92 Patientinnen/ 460 Applikationen), denn die Wahrscheinlichkeit einer größeren Variabilität der Applikatorlage wächst mit der Anzahl der Applikationen. Dieser Unterschied unterstreicht die Notwendigkeit einer Untersuchung mit hoher Fallzahl, um die Applikatorvariabilität nicht zu unterschätzen.

Den Einfluß anatomischer Unterschiede auf die Dosisreferenzpunkte der gynäkologischen Brachytherapie untersuchte Grigsby et al [Grigsby; 1993]. Es wurden 40 Fälle analysiert, die jeweils mit einer perkutanen Bestrahlung und 2 intrakavitären Bestrahlungen (Fletcher-Suit-Tandem) behandelt wurden. Die Positionsunterschiede der ICRU-Referenzpunkte A, B und P, sowie die Blasen- und Rektumreferenzpunkte wurden mittels Röntgenaufnahmen der konventionellen Planung untersucht. In kraniokaudaler und lateraler Richtung war die Referenzlinie mit der in der vorliegenden Untersuchung identisch, in der seitlichen Aufnahme wurde bei Grigsby der Mittelpunkt zwischen Promontorium und Symphyse gewählt. Grigsby et al fanden heraus, daß die Koordinaten der Referenzpunkte bei individuellen Patientinnen von 0-6 mm variierten. Eine Vektoranalyse zeigte eine Verlagerung nach kaudal oder posterior im Becken, was mit unserer Beobachtung übereinstimmt. Für eine individuelle Patientin betrug der minimale Unterschied der Lage der Referenzpunkte 0 mm, der maximale 26 mm. Diese Werte ließen sich ebenfalls mit unserem Vergleich der

ersten und zweiten Applikation bestätigen. Die Autoren kalkulierten dadurch entstehende Dosisunterschiede von -33% bis zu $+35\%$ in Bezug auf die Referenzpunkte im Vergleich zum vorausgehenden LDR-Afterloading. Sie fanden ebenso keinen Zusammenhang der Ergebnisse mit dem jeweiligen Tumorstadium, beschrieben jedoch den zeitlichen Abstand zwischen den Applikationen als ursächlichen Faktor für die Größe der Positionsunterschiede. Es stellt sich nun die Frage, welche Folgen sich aus der Applikatorlage ergeben können und welche Konsequenz dies auf die Planung einer Ausblockung hat. Im Behandlungsverlauf von 5 Ring-Stift-Einlagen lag der Applikator im Mittel (Mittelwert \pm Standardabweichung) $12\text{ mm} \pm 6\text{ mm}$ kraniokaudal, $7\text{ mm} \pm 5\text{ mm}$ lateral und $9\text{ mm} \pm 6\text{ mm}$ ventrodorsal in Bezug zur den anderen Applikationen bei einer individuellen Patientin. Dies ergibt insgesamt eine Variabilität der Applikatorlage von 24 mm kraniokaudal, 17 mm lateral und 21 mm ventrodorsal. In diesem Bereich befinden sich also 95% aller gemessenen Applikationen (2 SD entsprechend $95,44\%$).

Hierbei ist jedoch zu bemerken, daß im Hinblick auf eine individuelle Therapieplanung im Sinne eines 3-D-Dosismatchings oder eines individuellen Mittelblocks bei der perkutanen Bestrahlung die Applikatorlage wichtiger ist als die Standardabweichung bei wiederholten Applikationen. Deshalb zeigt uns die maximale Variabilität der Applikatorposition nicht nur, wie die Applikatorlage bei einem Kollektiv von 92 Patientinnen variierte, sondern reflektiert gleichzeitig die maximal möglichen Unterschiede der Applikatorlage bei einer einzelnen Patientin.

Den Einfluß einer lateralen Abweichung der Applikatorachse und seinem Winkel zur Beckenmittellinie und die Anwendung eines Mittelblockes (standardisiert versus angepaßt) untersuchte Wolfson et al. Analysiert wurde die Applikatorposition bei 18 Patientinnen mit einem standardisierten Mittelblock (rechteckig), 5 Patientinnen mit individuellem Block (in Bezug auf die Dosis im Punkt A bei der intrakavitären Bestrahlung) und 9 Patientinnen ohne Mittelblock. Dabei wurde jeweils der Abstand zu Punkt A gemessen, der je nach Applikatorlage im Feld der Ausblockung lag oder außerhalb des Blockes. Für alle 32 Patientinnen fanden sich ausgehend von der Mittellinie Abweichungen

nach rechts zwischen 0 und 23 mm (Median 4 mm) und nach links zwischen 0 und 28 mm (Median 3 mm). Diese Beobachtung wird durch die Ergebnissen der vorliegenden Arbeit mit maximaler Abweichung nach rechts von 23 mm und nach links von 27 mm bei Betrachtung aller 460 Applikationen bestätigt.

Der Winkel der Applikatorachse in Bezug zu einer vertikalen Bezugslinie in Beckenmitte betrug zwischen 0 und 23° (Median 5°), was ebenfalls den Ergebnissen mit 27° nach rechts und 19° nach links (Median 7°) entspricht. Die Dosisabweichung im "Punkt A" reichte dabei von 5-23% (Median 15%) bei den 11 Fällen mit der Abweichung zur rechten Seite und zwischen 6 und 29% (Median 12.5%) bei den Fällen nach links. Der Anteil der Patientinnen mit seitlichen Verlagerungen betrug bei der Gruppe mit Standardblock 61% und bei Verwendung eines individuellen Blockes 86%. In der Klinik der Autoren wurde auf Grund dieser Ergebnisse und aus Erfahrung, daß bei Verwendung eines Standardblockes eine Dosisüberschreitung von über 10% an Punkt A resultieren kann, die standardisierte Ausblockung zugunsten einer individuellen Blockform verlassen.

Ebenso propagierten Avadhani et al einen individuellen Mittelblock., nachdem sie an Punkt A Dosisüberschreitungen von bis zu 12 Gy entdeckten, die bei standardisierter Ausblockung bereits durch eine Lateralverschiebung des Applikators von nur 10 mm hervorgerufen werden konnten [Avadhani; 1999]. Über die Größenordnung der zwangsläufigen Unterdosierung auf der Gegenseite werden keine Angaben gemacht. Dieser Faktor könnte jedoch ebenfalls klinische Relevanz erreichen.

Datta et al verglichen einen Standard-Mittelblock (SMLS) mit individualisierten Ausblockungstechniken (IMLS) in Bezug auf die Geometrie des Uterus und die Homogenität der Dosisverteilung an Punkt A bei 20 Patientinnen. Die Dosisprofile der IMLS wurden mit denen eines 5 cm breiten SMLS verglichen und ergaben eine Abhängigkeit von der topographischen Lage des Punkts A in Bezug zur Mittellinie. Mit IMLS variierte die Dosis am Punkt A rechts (AR) und links (AL) der 10 Gy Isodosislinie zwischen 21,7-38,87% (30,01+/-4,87) und 22,42-35,72% (28,12+/-3,79). Mit SMLS hingegen variierte die Dosis von 22,03% bis zu 77,26% (34,55+/-15,94) am Punkt A rechts und von 20,59% bis

zu 96,2% (46,93+/-28,15) am Punkt A links, was zu einer beträchtlichen Dosisinhomogenität führte. Daraus folgerten die Autoren, daß in jedem Fall der individuellen Block in Hinblick auf das Ziel einer homogenen Dosisverteilung von Vorteil sei.

Im allgemeinen zeigt sich eine Entwicklung der Behandlungsstrategien, die eine individuelle Bestrahlungsplanung den starren Dosierungsschemata vorzieht und die in erster Linie stadienangepaßten Therapierichtlinien zum großen Teil verlassen hat. Hinsichtlich der schlechteren Behandlungserfolge vor allem bei den sogenannten Bulky-Tumoren ließ sich in den letzten Jahren ein Vorteil der kombinierten Radio-Chemotherapie erkennen. Eine Zusammenfassung der unterschiedlichen Behandlungsstrategien und Chemotherpieansätze findet sich bei Coucke et al [Coucke; 2000].

Die aktuelle primäre Bestrahlung des Zervixkarzinoms der Würzburger Klinik für Strahlentherapie umfaßt ebenfalls eine kombinierte Radiochemotherapie.

Dabei wird die Teletherapie mit einer 4 Felder-Box bis 40 Gy (5x2Gy) oder 41 Gy (5x1,8Gy) mit einer Cisplatin-Therapie (40mg/m² i.v.) 1x pro Woche (an den Tagen 1,6,11,16,21,26) kombiniert. Ab 40 Gy kommt bis zu einer Gesamtdosis von 50 Gy ein individueller appa-Block zum Einsatz und eventuell erfolgt eine parametranne Boost-Bestrahlung bis 60 Gy. Die Brachytherapie erfolgt dreimalig (an den Tagen 22, 29 und 31) mit jeweils 8,5 Gy auf Punkt A.

Entsprechend den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit wird ein individueller Mittelblock verwendet, der sich an der Applikatorgröße und -lage der ersten Brachytherapie orientiert. Die Blockform entspricht der der 8,5 Gy-Referenz-Isodose des verwendeten Ring-Stift-Applikators plus 2 SD der individuellen Lagevariabilität, d.h. den 12 mm kraniokaudal und 10 mm lateral. Die Variabilität ventrodorsal ist bei appa- Ausblockung von untergeordneter Bedeutung.

In Zukunft ist eine genauere Dosisanpassung der Tele- und Brachytherapie im Sinne eines 3-D Matchings geplant, die jedoch eine Planung der Brachytherapie mit CT und / oder MRI voraussetzt. Das dabei erforderliche CT bei der 3D-Planung jeder einzelnen Brachytherapie steht seit Januar 2002 zur Verfügung.

Zusammenfassung

Die primäre Strahlentherapie des Zervix-Karzinoms unter kurativer Absicht besteht immer aus einer Kombination aus Tele- und Brachytherapie. Hierzu ist eine möglichst optimale räumliche Abstimmung der Bestrahlungsvolumina erforderlich: einerseits müssen Dosisüberschneidungen in den Risikoorganen wie Blase, Rektum oder Harnleitern zur Vermeidung von Nebenwirkungen minimiert werden, andererseits kann durch Dosislücken die Tumorkontroll-Wahrscheinlichkeit und damit die Heilungschance der Patientin reduziert werden.

Der Einsatz einer modernen, CT- oder MRT-gestützten Bestrahlungsplanung ermöglicht eine individuelle, an der Tumorausdehnung und der Anatomie der Patientin orientierten Strahlentherapie. Diese besteht aus einer perkutanen, homogenen Bestrahlung des Beckens sowie der intrauterinen Bestrahlung im Afterloading-Verfahren, bei der im Verlauf das Brachytherapie-Volumen aus dem Teletherapie-Volumen ausgeblendet werden muß. Aus strahlenbiologischen Gründen ist dabei die Ausblendung des Brachytherapie-Volumens zeitlich vor Beginn oder zumindest vor Abschluß der intrauterinen Bestrahlung erforderlich. Aus diesem Grund ist die prospektive Kenntnis der möglichen Variabilität der Applikatorlage und der damit verbundenen räumlichen Dosisverteilung von großer Bedeutung. In der vorliegenden Arbeit wurde daher die Applikatorlage und ihre Variabilität bei 92 Patientinnen mit jeweils fünf intrauterinen Bestrahlungen retrospektiv untersucht.

Mit Hilfe orthogonaler Röntgenaufnahmen von ventral und seitlich wurde die Applikatorlage relativ zu einem knöchernen Referenzsystem des Beckens bestehend aus der Hüftpfannenebene (kraniokaudal), der Beckenmitte (lateral) sowie einer horizontalen Ebene durch die Mitte der Hüftköpfe (ventrodorsal) dreidimensional bestimmt. Der Applikator bestand bei allen Patientinnen aus einem Ring- (26, 30, 34mm) und einem Stift (20,30,40,50,60mm), deren verschiedene Größen frei kombiniert werden konnten. Repräsentativ zur Bestimmung der Applikatorlage wurde der Applikatorursprung, d.h. der Schnittpunkt aus Ring- und Stiftebene gewählt.

Geprüft wurden 1. die Häufigkeit der Verwendung der gleichen Applikatorkombination bei einer Patientin, 2. die Variabilität des Applikatorursprungs interindividuell (d.h. mit welcher Applikatorlage muß ohne Kenntnis der individuellen Lage generell gerechnet werden), 3. die Applikatorlage intraindividuell relativ zur 1. Applikation (d.h. wie variiert die Applikatorlage unter Kenntnis der individuellen Lage) und 4. wie variabel ist die individuelle Applikatorlage unabhängig von einer bestimmten Applikation.

Eine identische Ring-/Stiftkombination bei allen 5 intrauterinen Applikationen wurde nur bei 28% aller Patientinnen verwendet. Der Ringdurchmesser war bei 68% und die Stiftlänge bei 37% aller Applikationen gleich. Bei allen anderen Applikationen wurden die Applikatorkomponenten mindestens einmal gewechselt.

Der Applikatorursprung lag im Mittel 14mm kaudal der Hüftpfannenebene (55mm kaudal bis 23mm kranial, SD 14mm), 1mm rechts der Beckenmitte (27mm links bis 23mm rechts, SD 6mm) und 26mm dorsal der Hüftkopfmittle (6-53mm dorsal, SD 8mm). Daraus resultiert eine interindividuelle Lagevariabilität von im Mittel 41mm (0-78mm, SD 14mm) in kraniokaudaler Richtung, 28mm (0-50mm, SD 6mm) in lateraler Richtung und von 20mm (0-47mm, SD 9mm) in ventrodorsaler Richtung.

Intraindividuell unter Bezug (Kenntnis) der Applikatorlage bei der 1. Einlage betrug die Variabilität im Mittel 12mm (1-33mm, SD 6mm) in kraniokaudaler Richtung, 7mm (1-22mm, SD 5mm) in lateraler Richtung und 9mm (2-34mm, SD 6mm) in ventrodorsaler Richtung.

Insgesamt betrug die intraindividuelle Variabilität der Applikatorlage unabhängig von einer bestimmten Applikation im Mittel 14mm (2-36mm, SD 6mm) in kraniokaudaler Richtung, 6mm (2-23mm, SD 3mm) in lateraler Richtung und 10mm (2-34mm, SD 6mm) in ventrodorsaler Richtung.

Zusammenfassend ergab die Analyse, dass interindividuell mit einer erheblichen Lagevariabilität des Applikatorsystems gerechnet werden muß, die durch Kenntnis der Applikatorlage zumindest des ersten Afterloadings

„individualisiert“ und damit deutlich reduziert werden kann. Unter Vernachlässigung weiterer Einflussfaktoren wie Gewebekompression und Verlagerung durch die intrauterine Applikation führen die Messungen der vorliegenden Arbeit zu dem Ergebnis, dass die erste Brachytherapie-Applikation kurz vor der geplanten Ausblendung des Brachytherapie-Volumens aus dem der Teletherapie erfolgen sollte. Die Größe des Blockes richtet sich dann nach der Größe der Referenzisodose des Applikatorsystems mit einem Sicherheitsabstand von 2 SD in jeder Richtung, d.h. 24mm in kraniokaudaler und 14mm in lateraler Richtung. Da die Ausblendung ventrodorsal erfolgt, ist die Berücksichtigung der Lagevariabilität in dieser Richtung von untergeordneter Bedeutung.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Annweiler H, Sack H (1996): Cervix Uteri in: Scherer E Sack H (eds) Strahlentherapie:Radiologische Onkologie, Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 589-627
2. Avadhani JS, Deshpande DD, Pradhan AS, Viswanathan PS, Shrivastava SK, Dinshaw KA (1996): Design and comparison of wedge shaped midline block with rectangular block used in early stage cervical cancers, Radiother. Oncol; 172; 677-80
3. Bahena JH, Martinez A, Yan D, Mele E, Edmunson G, Brown D, Hardy M, Brabbins D, Gustafson G (1998): Spatial reproducibility of the ring and tandem high-dose rate cervix applicator, IntJ Radiat Oncol Biol Phys 4,pp13-19
4. Baier K, Herbolzheimer H, Sauer O (Hrsg) (1990):Interdisziplinäre Behandlungsformen beim Mammakarzinom und bei gynäkologischen Malignomen, Würzburg, Bonitas-Bauer
5. Baier K, Sauer O, Rotte K (1992): From Radium to remote Afterloading: German Gynecological Brachytherapy Experience 1903-1992 with special reference to Würzburg.in: International Brachytherapy. Programme & Abstracts 7th International Brachytherapy Working Conference Baltimore, USA. Nucletron 581-87
6. Baltzer J, Koepcke W, Lohe K, Kaufmann C, Ober KG, Zander J (1984): Die operative Behandlung des Zervixkarzinoms, Geburtsh. und Frauenheilk. 44, 279-285
7. Baltzer J, Meerpohl HG, Bahnsen J (1995): Praxis der gynäkologischen Onkologie, Konzepte für das diff. Vorgehen in Diagnostik, Therapie und Nachsorge
8. Baltzer J, Meerpohl HG, Bahnsen J (2000): Praxis der gynäkologischen Onkologie, Praxis der Frauenheilkunde Band III Thieme Stuttgart New York
9. Bates T (1989): Historical review and critical evaluation of intracavitary brachytherapy for carcinoma of the cervix from the clinical

- standpoint. In: Rotte K, Kiffer J. (eds.) Changes in Brachytherapy, Wachholz, Nürnberg
10. Bonin SR, Lanciano RM, Corn BW, Hogan WM, Hartz WH, Hanks GE (1996) : Bony Landmarks are not an Adequate Substitute for Lymphangiography in Defining Pelvic Lymph Node Location for the Treatment of Cervical Cancer with Radiotherapy Int.J.Radiation Oncology Biol.Phys, Vol.34 No 1 p 167-172
 11. Böttcher HD (1990): Zur gegenwärtigen Situation der gynäkologischen Strahlentherapie. In: Baier, Herbolsheimer, Sauer (Hrsg.): Interdisziplinäre Behandlungsformen beim Mammakarzinom und bei gynäkologischen Malignomen, Würzburg, Bonitas-Bauer
 12. Burghardt E (1993): Cervical cancer results clinical cancer in : Surgical Gynecologic Oncology. Thieme Stuttgart
 13. Burghardt E, Pickl H, Haas J (1985): Prognostische Faktoren und operative Behandlung des Zervixkarzinoms. In Burghardt E: Spezielle Gynäkologie und Geburtshilfe mit Andrologie und Neonatologie Springer Berlin
 14. Consensus statement (1997). National Institutes of Health consensus development conference statement on cervical cancer April 1-3, 1996. Gynecol Oncol 66: 351-61
 15. Corn BW, Hanlon AL, Pajak TF, Owen J, Hanks GE (1994): Technically accurate intracavitary insertions improve pelvic control and survival among patients with locally advanced carcinoma of the uterine cervix, Gynecol Oncol Jun;53;294-300
 16. Creasman WT (1995) New gynecologic Cancer Staging, Gynecol Oncol 58,157-158
 17. Cuzick J, Szarewski A, Terry G et al (1995) Human papillomavirus testing in primary cervical screening, Lancet 345,1533-1536
 18. Datta NR, Das KJ, Halder S, Ayyagari S (1997): Midline shield for radiation therapy of carcinoma of the uterine cervix. Should it be midline or individualized. Med Dosim 22,139-45
 19. Datta NR, Shaleen K, Koilpillai JM, Chandra MP, Shikha H, Sunder A (2001): Variations of intracavitary applicator geometry during multiple HDR

- brachytherapy insertions in carcinoma cervix and its influence on reporting as per ICRU report 38 Radiother.Oncol. 60,15-24
20. Dutreix J: Expression of the dose rate effect in clinical curie therapy, Radiother. Oncol.15 (1989) 15-37 Scalliet,P. High versus low dose rate brachytherapy treatments 11th Annual meeting ESTRO Malmö 1992
 21. Eifel PJ, Thames HD (1995): Has the influence of treatment duration on local control of carcinoma of the cervix been defined? Int J Radiat Oncol Biol Phys 32 (5) 1527-1529
 22. Feige A, Rempfen A, Würfel W, Jawny J, Caffier H: (2001) Frauenheilkunde, Urban und Fischer Verlag München Jena
 23. Fine BA, Hempling RE, Piver MS, Baker TR, McAuley M, Driscoll D (1995) Radiation morbidity in carcinoma of the cervix: impact of pretherapy surgical staging and previous surgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys 31: 717-723
 24. Fletcher GH (1980):Textbook of Radiotherapy.3rd ed. Lea and Febiger, Philadelphia 717-773
 25. Glaser et al (1985): Klinische Erfahrungen bei der Afterloading – Kurzzeittherapie im Vergleich zur konventionellen Brachytherapie bei der Behandlung gynäkologischer Tumoren Strahlentherapie 161, 459-475
 26. Grigsby Perry W, Georgiou A, Jeffrey F, Williamson PH and Perez Carlos A (1993): Anatomic Variation of Gynecologic Brachytherapy Prescription Points Int.J.Radiation Oncology Biol.Phys,Vol.27 p.725-729,
 27. Hackl A, Krispel F (1982): Einfluß der topographischen Lage des Uterus auf die Bestrahlung des Kollumkarzinoms Strahlentherapie156, 606-611
 28. Hanks GE, Herring DF, Kramer S (1983): Patterns of care outcome studies: Results of the national practice in cancer of the cervix. Cancer 51:959-967
 29. Ho GY, Burk RD, Fleming I, Klein RS (1994): Risk of genital human papillomavirus infection in women with human immunodeficiency virus-induced immunosuppression, Int J Cancer 56,788-792
 30. Höckel M, Knapstein PG (1996): Uterine Cervix in Multimodality Therapy in Gynecologic Oncology. Sevin BK, Knapstein PG, Köchli OR (eds). Thieme-Verlag Stuttgart, New York :82-134

31. Horiot JC, Pigneux J, Pourquier H, Schraub S, Achille E, Keiling R, Combes P, Rozan R, Vrousos C, Daly N (1988): Radiotherapy alone in carcinoma of the intact uterine cervix according to GH Fletcher guidelines: A French cooperate study of 1383 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14: 605-11
32. Hoskin PJ, Cook M, Bouscale D, Cansdale J (1996): Changes in applicator position with fractionated high dose rate gynaecological brachytherapy *Radiother Oncol* 40(1)59-62
33. Houdek PV et al (1991): Optimization of high dose rate cervix brachytherapy Part I Dose distribution, *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.*21p.31-35
34. International Commission on Radiation Units and Measurements (1985): Dose and Volume Specification for Reporting Intracavitary Therapy in Gynecology: Report No. 38. Bethesda, MD, International Commission on Radiation Units and Measurements, 1985
35. International Commission on Radiation Units and Measurements (1993): Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy: Report No. 50. Bethesda, MD, International Commission on Radiation Units and Measurements
36. Keys HM et al (1999): Cisplatin, radiation and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma *The N Engl Med* April 15
37. Kim Robert Y, Scott McGinnis, Spencer et al(1994) : Conventional Four-Field Pelvic radiotherapy Technique without Computed Tomography- Treatment planning in Cancer of the Cervix: Potential Geographic Miss and its Impact on Pelvic Control *Int.J.Radiation Oncology Biol.Phys*,Vol.30 No 1 p.140-145
38. Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW et al (1992): A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection, *N Engl J Med* 327,1272-1278
39. Lanciano RM, Won M, Hanks GE (1992): A reappraisal of the International Federation of Gynecology and Obstetrics staging system for cervical cancer. A study of patterns of care. *Cancer* 69(2): 482-87

40. Mendenhall WM, Thar TL, Bova FJ et al. (1984): Prognostic and treatment factors affecting pelvic control of stage Ib and IIa-b carcinoma of the intact uterine cervix treated with radiation therapy alone. *Cancer* 53: 2649-2654
41. Mizoe J. (1990): Analysis of the dose volume-histogramm in uterine cervical cancer by diagnostic CT . *Strahlenther. Onkol.* 166:279-284
42. Mould RF (1994): Radium brachytherapy:historical review in: *Brachytherapy from Radium to Optimization. Nucletron International B.V.*; 1-8
43. Nath R, Urdaneta, Bolanis, Peschel (1991): A dosimetry analysis of Morris, Fletcher and Henschke Systems for treatment of uterine cervix carcinoma, *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys* 21:995-1003
44. Perez CA, Breaux S, Madoc-Jones H (1983): Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of the uterine cervix. I. Analysis of tumor recurrence. *Cancer* 51:1393-1402
45. Perez CA, Grigsby PW, Camel HM (1995): Irradiation alone or combined with surgery in stage Ib, IIa and IIb carcinoma of uterine cervix: Update of a nonrandomized comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31: 703-716
46. Peters WA et al (2000): Concurrent Chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk-early-stage cancer of the cervix *J Clin oncol* 18(8), 1606-13
47. Pfleiderer A, Breckwoldt M, Martius G, (2000): *Gynäkologie und Geburtshilfe Thieme, Stuttgart New York*
48. Pham HT, Chen Y, Rouby E, Lustig RA, Wallner PE (1998): Changes in high-dose-rate tandem and ovoid applicator positions during treatment in an unfixed brachytherapy system, *Radiology* Feb,206(2) 525-31
49. Russel AH., Walter JP, Anderson MW and Zukowsky C (1991):Sagittal Magnetic Resonance Imaging in the Design of Lateral Radiation Treatment Portals for Patients with Locally Advanced Squamous Cancer of the Cervix *Int.J.Radiation Oncology Biol.Phys*,Vol.23, p.448-455
50. Schmidt B, Kölbel G, Hübener K-H (1986): Computertomographische Uteruslokalisation zur Optimierung der primären kombinierten

Strahlentherapie inoperabler Gebärmutterhalskrebse, Strahlentherapie
162469-477

51. Schmidt-Matthiesen H, Bastert G, Wallwiener D (2000): Gynäkologische Onkologie, 6.Auflage, Schattauer, Frankfurt am Main Heidelberg Tübingen
52. Schoepel SL, Ellis JH, LaVigne ML, Schea RA, Roberts JA (1992): Magnetic resonance imaging during intracavitary gynecologic brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 23(1): 169-174
53. Shingelton HM, Orr JW (1995): Cancer of the Cervix. Lippincott, Philadelphia
54. Shepherd JH (1996): Cervical and vulva cancer: Changes in FIGO definitions of staging, Br J Obstet Gynaecol 103,403-406
55. Thomas L, Chacon B, Kind M, Lasbareilles O et al (1997): Magnetic Resonance Imaging in the Treatment Planning of Radiation Therapy in Carcinoma of the Cervix treated with Four-Field Pelvic Technique Int.J.Radiation Oncology Biol.Phys,Vol 37 No.4 p 827-832,
56. Wolfson AH, Abdel-Wahab M, Markoe AM, Raub WJ Jr, Diaz D, Desmond JJ, Ting JY(1997): A quantitative assessment of standard vs. Customized midline shield construction for invasive cervical carcinoma; Int J Radiat Oncol Biol Phys Jan 1, 37
57. Wong LC, Ngan HY, Cheung AN, Cheng DK, Ng TY, Choy DT (1999): Chemoradiation and Adjuvant Chemotherapy in Cervical Cancer: J Clin Oncol Jul 17(7)2055
58. Würschmidt F (1999): Die kombinierte Radiochemotherapie beim fortgeschrittenen Zervixkarzinom Der Onkologe 5, 642-645 Springer Verlag

Abbildungsverzeichnis

Abb 1

Ring- und Stift-Applikatoren für die intrakavitäre Brachytherapie mit einer ¹⁹²Iridium-HDR-Quelle

Abb 2

Konventionelle Röntgenbilder mit liegendem Ring-Stift-Applikator

Abb 3-5

CT-Rekonstruktion der Dosisverteilung eines Ring-/Stiftapplikators und die Lage zu den Risikoorganen.

Abb 6

CT-Rekonstruktion der Dosisverteilungen von Tele-und Brachytherapie

Abb 7

Orthogonale Röntgenaufnahmen nach Einlage eines intrakavitären Ring-/Stift-Applikators zur HDR-Brachytherapie mit Markierung der Referenzlinien zur Messung der Applikatorlage.

Abb 8

Häufigkeit der verwendeten Stiftlängen

Abb 9

Häufigkeit der verwendeten Ringdurchmesser

Abb 10

Lagevariabilität des Ring-Stiftapplikators im Vergleich

Tabellenverzeichnis

- Tab 1** FIGO-Klassifikation
- Tab 2** Patientengut
- Tab 3** Applikatorvaraibilität bei allen Pat
- Tab 4** Applikatorvaraibilität bei jew. 5 Applikationen
- Tab 5** SD der Applikatorvaraibilität
- Tab 6** Applikatorvaraibilität relativ zur 1. Applikation
- Tab 7** SD der Applikatorvaraibilität relativ zur 1. Applikation
- Tab 8** Vergleich der Lagevariabilitäten
- Tab 9** Winkel des Stiftapplikators im knöchernen Becken
- Tab 10** Winkel seitlich (ap-Aufnahme)
- Tab 11** Winkel nach ventral (seitliche Aufnahme)
- Tab 12** Winkel nach ventral (Anzahl der Pat.)
- Tab 13** FIGO-Stadium und SD der Applikatorlage kraniokaudal
- Tab 14** FIGO-Stadium und SD der Applikatorlage lateral
- Tab 15** FIGO-Stadium und SD der Applikatorlage ventrodorsal

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med M. Flentje danke ich für die Überlassung des Themas und die Ermöglichung dieser Dissertation an seiner Klinik.

Mein besonderer Dank gilt OA Dr. J. Wulf für die engagierte Betreuung und seine stetige Unterstützung bei Erstellung meiner Arbeit und der Vorbereitung eines Vortrages für den Radioonkologie-Kongreß in Karlsruhe.

Besonders freue ich mich über einen ihm zu verdankenden guten Einblick in das Fach der Strahlentherapie, da er sich stets Zeit für meine Fragen nahm und mit vielen Ideen bei der Ausarbeitung des Themas half.

Weiterhin danke ich Herrn K. Baier, der mit Rat und Tat zur Seite stand, wenn es um die Datenbank und Computerangelegenheiten ging.

Herrn PD Dr. Kristen danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferates.

Schliesslich möchte ich Fabian Pohl und Timothy Aebi für Unterstützung und Geduld bei Formatierung und Druck dieser Arbeit ein herzliches Dankeschön sagen.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Karoline Popp
Geburtsdatum: 28.03.1975
Geburtsort: Fürth/ Bayern
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung

1981 –1985 Grundschole Emskirchen
1985 –1994 Humanistisches Friedrich-Alexander –Gymnasium
Neustadt an der Aisch

Studium

1995 – 2002 Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-
Universität in Würzburg
17.03.1997 Ärztliche Vorprüfung
24.03.1998 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
15.03.2001 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
08.05.2002 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Famulaturen/ PJ

09/1997 – 10/1997 Famulatur Geburtshilfe London, England
04/1998 Famulatur, Strahlentherapie Universitätsklinik Würzburg
08/1998 Famulatur Pädiatrie Hospital Maria Pia Porto, Portugal
08/1998- 10/1998 Famulatur Chirurgie, Universitätsklinik Joinville,
Brasilien
11/1998- 01/1999 Famulatur Infektiologie, Famulatur Notfallmedizin
Universitätsklinik Recife, Brasilien
04/2001-08/2001 PJ Gynäkologie u Geburtshilfe Kantonspital
Münsterlingen, Schweiz
08/2001-10/2001 PJ Chirurgie Coimbra , Portugal
11/2001-12/2001 PJ Chirurgie Universitätsklinik Würzburg
12/2001-03/2002 PJ Innere Medizin Missionsärztl.Klinik, Würzburg

Berufliche Ausbildung

Ab 01.09.2002 Assistenzärztin in Gynäkologie und Geburtshilfe im
Kantonspital Schaffhausen /Schweiz

Würzburg im Mai 2002

Karoline Popp