

# Brachytherapie des Zervixkarzinoms: Was ist, wenn Standardapplikatoren nicht ausreichen?

*Special Cases bei der Brachytherapie des lokal fortgeschrittenen Karzinoms*

**Die Brachytherapie des Zervixkarzinoms ist wieder ein fester Bestandteil der definitiven Behandlung. Es gibt diverse Standardapplikatoren für die intrauterine und interstitielle HDR-Brachytherapie. Jedoch gibt es auch lokal fortgeschrittene Tumorgeschehen, die eine individuelle interstitielle Dosisverteilung erfordern und trotzdem einem radikalen Therapiekonzept entsprechen.**

KRISTINA LÖSSL

SZO 2021; 2: 28–31.



Kristina Lössl

Die kombinierte Radiotherapie insbesondere unter Einschluss der intrauterinen Brachytherapie ist seit vielen Jahrzehnten die Standardbehandlung nicht nur des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms. Bereits aus der Literatur um 1920 wird die Einlage des Radiums bei gynäkologischen Tumoren beschrieben. Die veröffentlichten Studienergebnisse der 1970er-Jahre zeigten eine signifikante Reduktion der lokalen, pelvinen Rezidive durch den Einsatz der intrauterinen Brachytherapie. Seit Ende der 1990er wurde die Behandlung dann zur kombinierten Radiochemotherapie, und mit steigendem Einsatz der perkutanen Hochpräzisionstechniken wurde ein Rückgang der zusätzlichen Brachytherapie verzeichnet. In der neuen ESTRO-ESGO-ESP-Guideline (1) sowie der Neuauflage der deutschen S3-Leitlinie (2) fand die intrauterine Brachytherapie nun wieder ihren zentralen Platz. Das ist wohl letztendlich der Tatsache zu verdanken, dass das Weglassen beziehungsweise das Ersetzen der Brachytherapie durch perkutane Verfahren in den USA und Kanada gezeigt hatte, dass dadurch neben einer Verschlechterung der lokoregionären Kontrolle auch das Gesamtüberleben (Overall Survival; OS) abnahm (3). Im Folgenden soll trotz des zeitlich grösseren Parts der perkutanen Radiochemotherapie bei der Behandlung

des Zervixkarzinoms nur auf die Brachytherapie eingegangen werden und hierbei insbesondere die Betonung auf den nicht standardmässigen Fällen liegen.

## Historie der Brachytherapie beim Zervixkarzinom

Über viele Jahre galt für die Brachytherapie des Zervixkarzinoms die Dosispezifikation von 1985, der ICRU\*-Report 38, mit der Verschreibung der Dosis auf den Punkt A und B (siehe Abbildung 1a). Der Punkt A sollte an der Zervixoberfläche im Parametrium sein, der Punkt B liegt an der Beckenwand im Bereich der obturatorischen Lymphknoten. Es ergab sich ein Bestrahlungsvolumen, das mit einem Standardplan behandelt und über orthogonale Röntgenbilder dokumentiert wurde. Dabei blieb unberücksichtigt, wie gross die Zervix und damit das Tumorgeschehen zum Zeitpunkt der Brachytherapie war, was zu Über- oder auch Unterdosierungen führen konnte. Dank der unermüdlichen wissenschaftlichen Tätigkeit der europäischen, gynäkologischen Brachytherapie-Arbeitsgruppe (GEC-ESTRO-Gyn-Workinggroup) fand eine deutliche technische Verbesserung der HDR (Hochdosis-Rate)-Brachytherapie statt. Durch die Integration der MR-Bildgebung in die Bestrahlungsplanung (Image Guided Brachytherapy), den Einsatz der zusätzlichen interstitiellen Brachytherapie, die breite Auswertung der retrospektiven wie prospektiven (EMBRACE) Daten und die Optimierung der Dosispezifikationen (ICRU) konnten diese Bemühungen auch anderen Institutionen helfen, die lokoregionäre Kontrolle deutlich zu verbessern und gleichzeitig die Nebenwirkungen zu reduzieren (4).

### ABSTRACT

#### Brachytherapy of cervical carcinoma: what if standard applicators are not sufficient?

Special cases in brachytherapy of locally advanced carcinoma. Intrauterine and interstitial HDR-brachytherapy is still a main part in the radiotherapy treatment of locally advanced cervical cancer. During the last 15 years, there was an enormous technological change in the treatment planning for brachytherapy. This current article describes the «not-standard-treatment-plannings» with interstitial image guidance.

**Keywords:** Brachytherapy, Cervical Carcinoma, HDR-brachytherapy

1. \*ICRU = International Commission on Radiation Units & Measurements

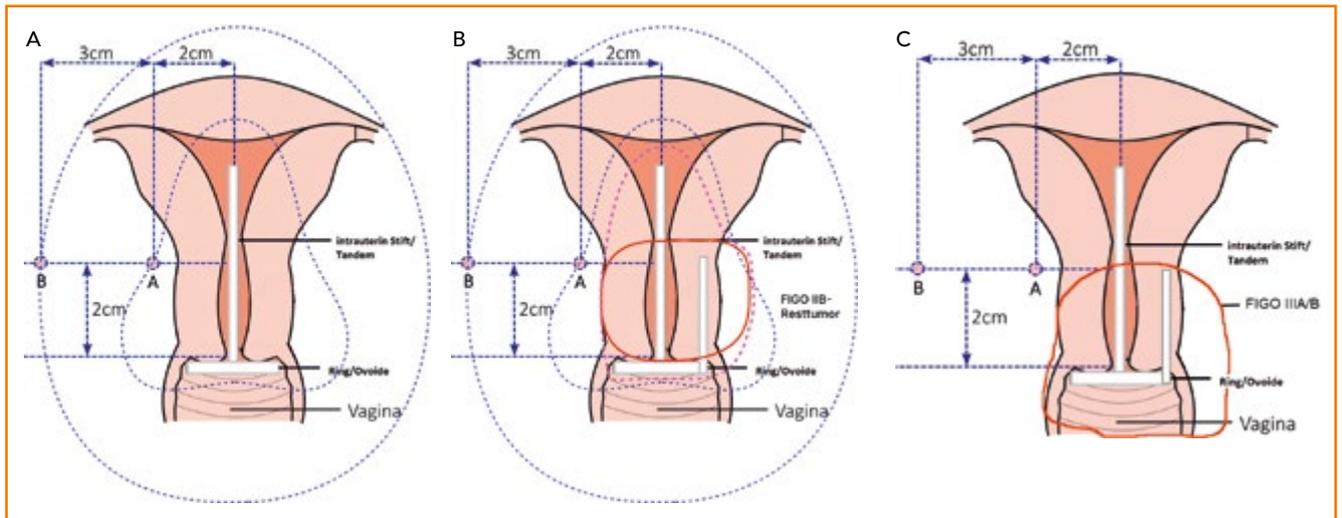


Abbildung 1: A: Schematische Darstellung des Intrauterinapplikators (Ring/Ovoide + Stift/Tandem) im Bereich der Portio, Dosisverschreibung der Bestrahlung auf Punkt A und B (Erklärung im Text), verschriebene Dosis im Verlauf der gestrichelten Linie. B: Dosisoptimierung nach der GEC-ESTRO-Guideline (siehe Text) durch zusätzliche interstitielle Applikatoren (am rechten Rand des Ringes), Dosisverschreibung unter Berücksichtigung des Tumors zum Zeitpunkt der Brachytherapie (BT). Rote Linie = Tumorgeschehen zum Zeitpunkt der BT, blaugestrichelte Linie = alte Dosisverschreibung, pink-gestrichelte Linie = aktuelle Dosisverschreibung. C: Ring/Stift- mit interstitiellem Applikator, rote Linie = Tumor zum Zeitpunkt der BT, mit Ausdehnung in den Vaginalbereich.

### Standardsituation

Die vom Gynäkologen neudiagnostizierten Gebärmutterhalstumorerkrankungen werden üblicherweise zunächst ab einem FIGO-Stadium IB mittels PET-CT und pelvinem MRI auf ihren Ausbreitungszustand untersucht. Die meisten primär in der Radio-Onkologie behandelten Patientinnen weisen ein auf die Zervix begrenztes (cT1b) Tumorgeschehen mit Lymphknotenmetastasen (FIGO III C1-2, Klassifikation von 2018) auf, oder der Tumor infiltrierte die Parametrien (cT2b) (mit und ohne Lymphknotenmetastasen). In diesen vermeintlichen Standardsituationen wird zunächst eine perkutane, lokoregionäre Radiochemotherapie durchgeführt. Die anschliessende lokale Aufsättigung des Primärtumors erfolgt dann mittels Brachytherapie. Die oben genannten Fortschritte in der gynäkologischen Brachytherapie wurden erleichtert durch kommerziell erhältliche Standardapplikatoren. In *Abbildung 2* ist der Fortschritt anhand der verschiedenen Applikatoren dargestellt. Reichte noch vor 15 Jahren für eine Dosisverschreibung auf Punkt A und B ein Applikator gemäss *Abbildung 2A*, so ist heute analog der GEC-ESTRO-Brachytherapie-Guideline (5) eine Volumendosisverschreibung auf das Resttumorgeschehen zum Zeitpunkt der Brachytherapie vorgesehen (siehe *Abbildung 1B*). Hierfür wird eine erneute MRI vor der Brachytherapie zur Volumen- und Applikatordefinition erforderlich sowie optimalerweise eine Bildgebung (CT +/- MRI) während der Bestrahlungsplanung, also mit liegendem Applikator. Hierfür benötigt man nun einen CT- und MRI-tauglichen Applikator (siehe *Abbildung 2B-D*), gegebenenfalls mit zusätzlichen interstitiellen Applikatoren (*Abbildung 2C*, oder möglich bei *2D*).

### Vorgehen bei Blasen- oder Rektuminfiltration

Aber wie sieht der Behandlungsplan in einer ausgedehnteren Primärtumorsituation aus? Ist die Blasen- und Rektuminfiltration – was eine FIGO-IVA-Klassifikation darstellt, eine primär nicht mehr kurative Situation – keine Indikation für eine Brachytherapie?

Diese Frage kann man damit beantworten, dass keine lokale Tumorsituation eine Brachytherapie ausschliesst (6). Ein Standardapplikator, wenn auch mit interstitieller Dosisverteilung (*Abbildung 2*), sowie eine Standardfraktionierung (4 x 7 Gy, 1–2 x /Woche) ist hier jedoch nicht möglich (7). Um eine individuelle

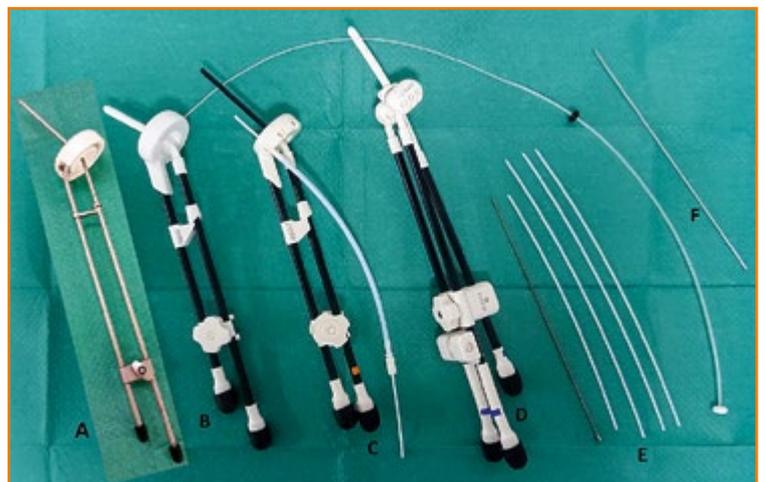


Abbildung 2: Applikatoren für die intrauterine HDR-Brachytherapie: A = Ring-Stift-Applikator vor der Ära der bildgestützten Bestrahlungsplanung, B = CT-/MRI-kompatibler Ring-Stift-Applikator, C = CT-/MRI-Ring-Stift-Applikator mit Möglichkeit für interstitielle Dosisoptimierung, D = CT-/MRI-Ovoid-Stift-Applikator mit Möglichkeit zur interstitiellen Behandlung, E = Proguide interstitielle Tubes für individuelle (Frei-Hand-) Implantate in 20 und 24 cm Länge, F = Flexible-Implant-Tube mit Insertionsnadel (z.B. für Vulva-Implantate).

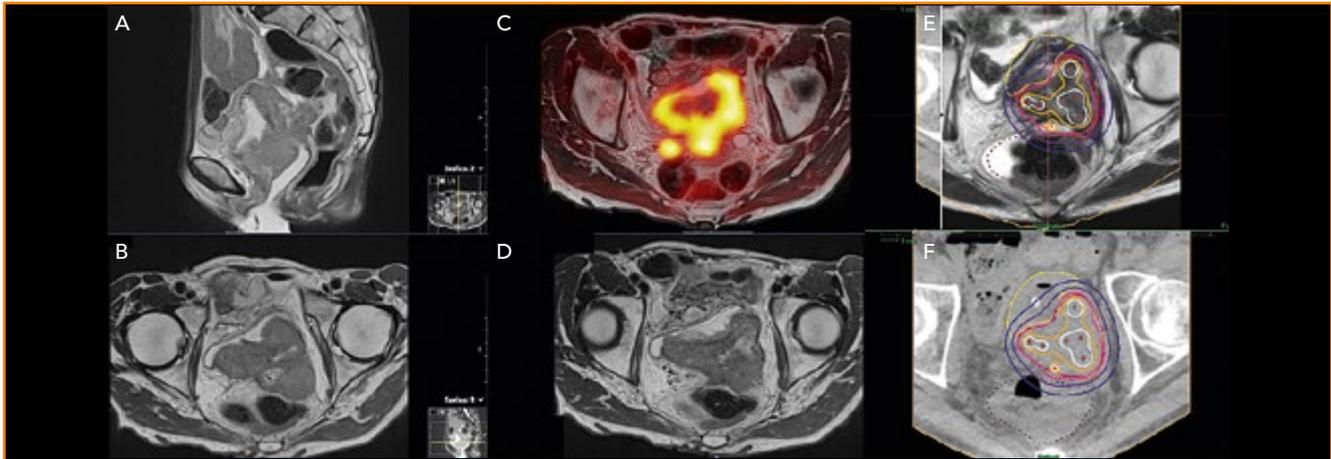


Abbildung 3: Patientin mit Zervixkarzinom und Blaseninfiltration (FIGO IVA): A: sagittales MRI zum Diagnosezeitpunkt; B, D: transversale MRI-Ansicht, T1, T2; C: transversales MRI mit PET-CT gekoppelt, ausgedehnter zentral nekrotischer Befall mit gestautem rechten Ureter; E, F: transversales Planungs-CT der Brachytherapie mit 7 interstitiellen Applikatoren sowie der Dosisverteilung (weiss = 200%, orange = 150%, pink = 100%, lila = 70%, blau = 50% der verschriebenen Dosis), oben mit gekoppeltem MRI.

Dosisverteilung für einen irregulären Tumorrest zu erzielen, braucht es mehrere Applikatoren, auf die diese Dosis verteilt werden kann, und um gleichzeitig die Dosis an den Risikoorganen zu reduzieren. Wenn wir in der oben genannten Standardsituation bei der Volumen-basierten Brachytherapie-Planung darauf achten, dass Dosis-Constraints für die Risikoorgane wie Blase und Rektum eingehalten werden können, muss bei deren Befall zumindest in der Tumor-betroffenen Region eine ausreichend hohe Dosis erzielt und akzeptiert werden. Hohe Einzeldosen wie 7 Gy beinhalten jedoch das Risiko, dass es bei einem Tumorrückgang zu einer Fistelung kommen kann. Einheitliche Empfehlungen zur Fraktionierung gibt es nicht. Die Amerikanische Brachytherapie Gesellschaft stellt in ihrer Guideline zur HDR-Brachytherapie des Zervixkarzinoms die häufigsten in der Literatur bis dahin beschriebenen Schemata zusammen (7, 8).

**Fallvorstellung: 68-jährige Patientin mit sehr ausgedehntem Zervixkarzinom**

Abbildung 3 zeigt die Bilder einer 68-jährigen Patientin mit initial sehr ausgedehntem Zervixkarzinom (FIGO IVA), mit breiter Infiltration der Blasenhinterwand, Ureterstauung beidseits und dessen Verschluss rechts, mehrere pelvine und para-aortale Lymphknotenmetastasen. Sie erhielt, nach Nephrostomie links, eine kombinierte platinhaltige Radiochemotherapie bis 50 Gy, Einzeldosis 1,8 Gy, sowie eine Aufsättigung der Lymphknotenmetastasen bis 60 Gy. Anschliessend erfolgte zur weiteren Bestrahlung des Primärtumors eine interstitielle HDR-Brachytherapie mit Implantation von 7 beziehungsweise 9 Plastiktubes, je 5 × 3 Gy, 2 × /Tag. Sind trotz ausgedehnten Tumorgeschehens Zervikal-kanal und Uterus erhalten, sollte versucht werden, zentral mittels eines intrauterinen Stifts einen wesentlichen Teil der Brachytherapiedosis zu applizieren. Das war in diesem Fall nicht möglich.

**Ausgedehnter Vaginalbefall**

Eine weitere Schwierigkeit stellt eine tiefe Infiltration des Tumorgeschehens in den kaudalen vaginalbereich dar. Sobald der vaginale Befall durch die übliche Dosisverteilung des Rings oder der Ovoide nicht abgedeckt werden kann, ist eine spezifische Scheidenbrachytherapie gefragt. Ist die Vagina zudem tiefer als 0,5 cm im umgebenden Gewebe infiltriert, erfordert dies ebenfalls eine interstitielle Behandlung (8). Auch hier werden von der ABS-Fraktionierungsschemata nach deren Literaturrecherche vorgeschlagen.

Erschwerend kann bei einem ausgedehnten vaginalen Befall hinzukommen, dass durch die bereits applizierte perkutane Radiotherapie der gesamte Scheidenbereich induriert ist und ein Applikator, ähnlich wie in Abbildung 2B–D ersichtlich, nicht korrekt vor den Muttermund zu platzieren ist. In solchen Situationen kann man auf individuelle Freihandimplantate zurückgreifen (Abbildung 2E). Diese Problematik kann ebenfalls bei einer Virgo- oder Nullipara-Patientin aufkommen. Auch hier kann sich die Schwierigkeit ergeben, den kleinsten Standardapplikator korrekt zu benutzen.

**Fallvorstellung: 74-jährige Patientin mit invasivem Plattenepithelkarzinom der Zervix**

Die Abbildung 4 zeigt die Aufnahmen einer 74-jährigen Patientin mit invasivem Plattenepithelkarzinom der Zervix. Die Patientin stellte sich mit einer anämisierenden vaginalen Blutung vor. Nach notfallmässiger Versorgung wurde das komplette Staging durchgeführt. Das Tumorgeschehen infiltrierte die vaginalvorderwand bis zur Urethramündung/Vulva. Im Bereich der Parametrien erreichte der Tumor insbesondere linksseitig die Beckenwand und ummauerte den Ureter. Die dorsale Handblasenwand war infiltrierte, ohne dass ein Blasenbefall vorlag. Weiterhin bestanden diverse Lymphknotenmetastasen bis in die para-aortale Region. Die Behandlung bestand aus einer kombinierten

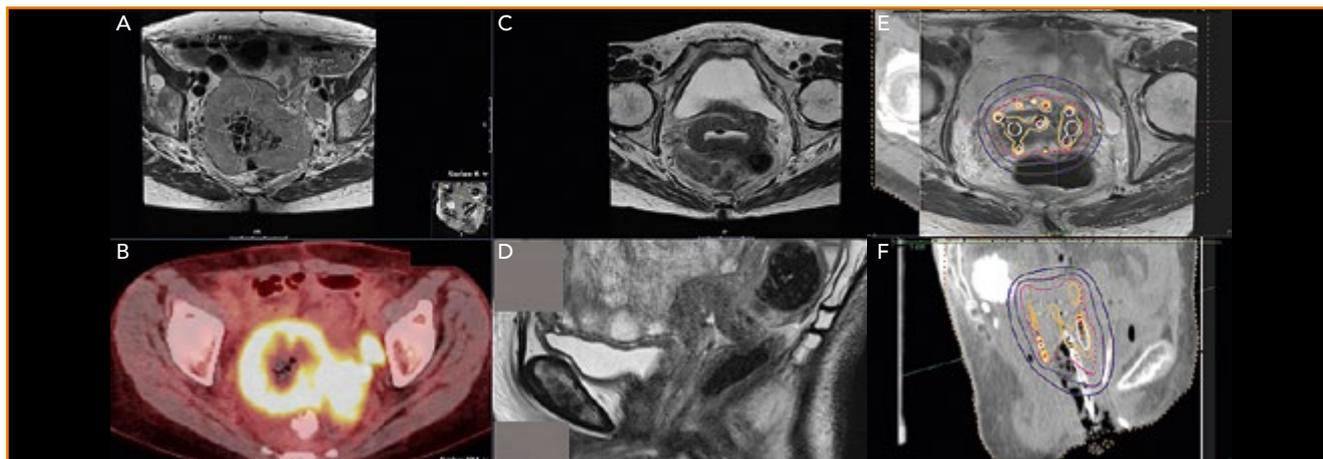


Abbildung 4: Patientin mit Zervixkarzinom und tiefer vaginaler Infiltration, Befall der Parametrien, links bis zur Beckenwand sowie Lymphknotenmetastasen (FIGO IIIC2). A: transversales MRI zum Diagnosezeitpunkt; B: PET-CT zum Diagnosezeitpunkt; C, D: MRI transversal und sagittal vor Brachytherapie; E, F: transversales und sagittales Planungs-CT der Brachytherapie mit intrauterin Tube und 11 interstitiellen Applikatoren sowie der Dosisverteilung (weiss = 200%, orange = 150%, pink = 100%, lila = 70 %, blau = 50 % der verschriebenen Dosis), oben mit gekoppeltem MRI. Alle Abbildungen: Lössl.

Radiochemotherapie. Bestrahlt wurde in intensitätsmodulierter Technik pelvin und para-aortal bis zu einer Dosis von 50,4 Gy (Einzeldosis täglich 1,8 Gy), mit einem simultan integrierten Boost auf die befallenen Lymphknoten mit einer Dosis von 2 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 60 Gy. Anschliessend erhielt die Patientin eine intrauterine sowie interstitielle HDR-Brachytherapie (Abbildungen 4E und 4F) in 2 Sitzungen, je mit 5 Fraktionen à 3 Gy, 2x/Tag. Knapp ein Jahr nach der Erstdiagnose sind asymptomatische Lungenmetastasen aufgetreten, die durch eine systemische Therapie kontrolliert wurden. Lokoregionär (pelvin und para-aortal) besteht 18 Monate nach der Diagnose kein Hinweis für ein Resttumorgeschehen.

Ob man bei dieser Patientin initial bei der grossen Tumormasse von einem «kurativen» Setting sprechen konnte, steht sicherlich zur Diskussion. Aufgrund der drohenden Blasen- und Rektumfiltration wäre aber wahrscheinlich eine Fistelung und vielleicht eine Kloake keine optimale Vorstellung gewesen. Eine vordere und hintere Exenteratio wäre mit einer weit aus höheren Morbidität verbunden, welche die Patientin zum Zeitpunkt der Diagnose aufgrund des reduzierten Allgemeinzustands auch nicht toleriert hätte.

In weniger weit fortgeschrittenen Situationen kann auch eine primäre Vulva- oder vaginale Metastase dazu führen, dass eine individuelle intrauterine und interstitielle Brachytherapie notwendig sein kann. Hier kann zum Beispiel der Standardapplikator mit einzelnen interstitiellen Applikatoren (Abbildung 2E, 2F) kombiniert werden.

### Weitere Einsatzbereiche

Weitere regelmässige Einsatzbereiche der interstitiellen HDR-Brachytherapie bestehen in unserem Kollektiv aus primären oder sekundären Vaginalkarzinomen sowie Vulvakarzinomen. Mit Lymphknotenmetasta-

sen oder grossen Primärtumoren kann durch eine kombinierte Radio-Chemo-Brachytherapie eine ausgedehnte Operation (Exenteratio) mit anschliessender Radiotherapie vermieden werden.

Die Therapieentscheidungen bei diesen «Special Cases» in der gynäkologischen Onkologie setzen ein gut eingespieltes Team nicht nur in der Radio-Onkologie (Ärzte, Physiker, Radiologiefachpersonen, Pflege), sondern auch auf Ebene des Tumorboards voraus. Das Vorgehen sollte nach dem Staging vor der Therapie mit allen Spezialisten besprochen werden und eine individualisierte Therapie möglichst zügig eingeleitet werden. Insbesondere unter der Radio-Chemo-Brachytherapie sollte vor allem auf die Supportivtherapie und die lokale Pflege geachtet werden, dies kann den Heilungsprozess günstig beeinflussen.

PD Dr. med. Kristina Lössl  
Stv. Chefärztin  
Klinik und Poliklinik für Radio-Onkologie  
Inselspital / Universität Bern  
3010 Bern  
E-Mail: kristina.loessl@insel.ch

Interessenkonflikte: Keine

Literaturverzeichnis in der Onlineversion des Beitrags

## Merkmale

- Die Brachytherapie ist ein entscheidender Part in der kurativen Behandlung des Zervixkarzinoms.
- Die Brachytherapie wird als bildgestützte Therapie durchgeführt und an das Volumen zum Zeitpunkt der Brachytherapie angepasst (= image guided adaptive brachytherapy).
- Auch lokal weit fortgeschrittene Tumore, die infiltrierend in die umgebenden Strukturen wachsen, sind mit einer kombinierten intrauterinen und interstitiellen Brachytherapie zu behandeln.
- Insbesondere für die komplexe Behandlung und Nachbetreuung gynäkologischer Tumore mittels individueller interstitieller Implantate bedarf es eines gut eingespielten Teams nicht nur in der Radio-Onkologie.