

Aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie

(Prof. Dr. med. S. Rieken)

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Einfluss der Rektum- und Blasenfüllung
sowie der Applikatorposition auf die
Rektumdosis bei der vaginalen
Brachytherapie des Endometriumkarzinoms.
Ein Vergleich der in vivo gemessenen und
mittels Planungssystem kalkulierten Dosis.**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Pia Franziska Luise Bergau, geb. Kohlbecker

aus Berlin

Göttingen 2020

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer/in: Prof. Dr. med. A. Hille
Ko-Betreuer/in: Prof. Dr. med. G. Emons

Prüfungskommission

Referent/in: Prof. Dr. med. A. Hille
Ko-Referent/in:
Drittreferent/in:

Datum der mündlichen Prüfung:

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Einfluss der Rektum- und Blasenfüllung sowie der Applikatorposition auf die Rektumdosis bei der vaginalen Brachytherapie des Endometriumkarzinoms. Ein Vergleich der in vivo gemessenen und mittels Planungssystem kalkulierten Dosis" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	2
1. Einleitung	3
1.1 Epidemiologie	3
1.2 Einteilung und Klassifikation.....	3
1.3 Therapie.....	5
1.4 Brachytherapie.....	7
1.5 Zielsetzung und Fragestellung	9
2. Materialien und Methoden	10
2.1. Patientinnenkollektiv	10
2.2 Durchführung der Untersuchung	10
2.3 CT-basierte Planung der Therapie.....	11
2.4 Statistische Analyse.....	14
3. Ergebnisse und zusammenfassende Diskussion	15
4. Zusammenfassung.....	23
5. Literaturverzeichnis	24
6. Kopie der Publikation.....	27

Abkürzungsverzeichnis

CT	Computertomographie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
EC	Endometriumkarzinom
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
Gy	Gray
HDR	high dose rate
IVD	In vivo Dosimetrie
OAR	organs at risk
PTV	planning target volume
pTNM	pathologisches Klassifikationsschema zur Einteilung maligner Tumoren (Tumor, Nodus, Metastase)
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
VCBT	vaginal cuff brachytherapy

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie

Das Endometriumkarzinom (EC) zählt zu den häufigsten gynäkologischen Tumorentitäten. Mit einer weltweiten Inzidenzrate von 9,7 % stellt sie sogar die vierthäufigste Neoplasie des weiblichen Geschlechts dar. Das Risiko an einem EC zu erkranken erhöht sich mit steigendem Alter, zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind die Patientinnen meist zwischen 75 und 79 Jahre alt (Bray et al. 2018; Bray et al. 2005; Zhang et al. 2019). Weitere gesicherte Risikofaktoren sind eine chronische Tamoxifeneinnahme, Adipositas sowie die Östrogenmonotherapie (DKG 2018).

Aufgrund der aus diesen Zahlen resultierenden hohen klinischen Relevanz besteht ein stetig wachsender Informationsbedarf hinsichtlich Diagnostik und Therapie des EC.

1.2 Einteilung und Klassifikation

Das EC wird eingeteilt in ein Typ-I-(in der Regel östrogenrezeptorpositiv) und ein Typ-II-(in der Regel östrogenrezeptornegativ) Karzinom. Bei dem Typ-I-Karzinom handelt es sich histologisch zum größten Teil um endometrioide und muzinöse Adenokarzinome, wohingegen unter dem Typ-II-Karzinom diverse auch nicht-endometrioide Karzinome und undifferenzierte Tumoren subsummiert werden.

Die Klassifikation der Tumoren erfolgt nach dem pTNM-Schema (Tab. 1).

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Endometriumkarzinoms (nach (DKG 2018))

TNM-Kategorie	FIGO-Stadium	Definition
Tx		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		Kein Anhalt für Primärtumor
T1	I	Begrenzt auf Corpus Uteri
T1a	IA	Begrenzt auf Endometrium oder < 50 % Myometriuminfiltration
T1b	IB	> 50 % des Myometriums
T2	II	Zervixstroma
T3 und/oder N1	III	Lokale/regionäre Ausbreitung
T3a	IIIA	Befall von Serosa und Adnexe
T3b	IIIB	Vaginal- oder Parametrienbefall
N1	IIIC	Befall von Becken- und/oder paraaortalen Lymphknoten
	IIIC1	Befall von Beckenlymphknoten
	IIIC2	Befall von paraaortalen Lymphknoten
T4	IVA	Infiltration Blasen- und/oder Rektumschleimhaut
M1	IVB	Fernmetastasen

1.3 Therapie

Die operative Sanierung des befallenen Gebietes stellt die Grundlage der Therapie des EC dar. Sonderfälle ausgenommen besteht diese in aller Regel aus einer totalen Hysterektomie mit beidseitiger Adnexentfernung (Amant et al. 2005; Emons et al. 2019).

In der aktuellen S3-Leitlinie wird eine adjuvante Strahlentherapie bei Typ-I-Tumoren ab dem Stadium pT1a, pNX/0 ohne Befall des Myometriums, G3 empfohlen. Hierfür kommt, basierend auf Ergebnissen großer randomisierter Studien, die vaginale Brachytherapie im Gegensatz zur perkutanen Strahlentherapie bevorzugt zum Einsatz (Tab. 2) (DKG 2018; Nout et al. 2010; Wortman et al. 2018)

Tabelle 2: Stadienadaptierte Strahlentherapie des Typ-I-Endometriumkarzinoms (nach (Vordermark und Emons 2019); LVSI = Lymphgefäßinvasion)

TNM-Kategorie	Empfehlung zur adjuvanten Strahlentherapie
pT1a pNx/0	G1 - 2: keine Therapie Ohne Myometriumbefall, G3: vaginale Brachytherapie kann durchgeführt werden Mit Myometriumbefall, G3: vaginale Brachytherapie
pT1b pNx/0	G1 - 2: vaginale Brachytherapie G3 (pN0): vaginale Brachytherapie G3 (pNx): vaginale Brachytherapie oder perkutane Strahlentherapie
pT1 pNx jeglichen Gradings mit substanzieller LVSI	Vaginale Brachytherapie oder perkutane Strahlentherapie
pT2 pNx/0	pN0: vaginale Brachytherapie pNx: vaginale Brachytherapie oder perkutane Strahlentherapie
pT3–4 oder pN1 (jeweils M0)	Perkutane Strahlentherapie kann zusätzlich zur Chemotherapie zur Verbesserung der lokalen Kontrolle durchgeführt werden

In fortgeschrittenen Stadien wird in aller Regel auch eine adjuvante Chemotherapie appliziert. Typ-II-Tumore sollten wie Typ-I-Tumore desselben Stadiums mit Grading G3 bewertet werden. Die Brachytherapie dient in erster Linie zur Senkung des lokalen Rezidivrisikos, ein möglicher Effekt auf die Mortalität wird in der Literatur diskutiert (Rydzewski et al. 2016).

1.4 Brachytherapie

Etabliertes Verfahren für die adjuvante Brachytherapie ist die intravaginale Applikation eines radioaktiven Nuklids mittels spezieller Applikatoren (VCBT = vaginal cuff brachytherapy) (Creutzberg und Nout 2011), an der Universitätsmedizin Göttingen wird hierfür ein CT-kompatibler Applikator verwendet. Das künstlich erzeugte Radionuklid *Iridium-192* (^{192}Ir ; Halbwertszeit 74.2 Tage) ist das Nuklid, welches am häufigsten für die VCBT eingesetzt wird, so auch in der UMG. In der Regel kommt das „high-dose-rate (HDR)-afterloading-Verfahren“ zum Einsatz. Dies bedeutet, dass nach Einführung eines vaginalen Applikators und einer Lagekontrolle per bildgebender Verfahren, das radioaktive Nuklid ferngesteuert in dem Applikator positioniert wird. Hierbei wird die Einzeldosis innerhalb kurzer Zeit appliziert (HDR = high-dose-rate). Anschließend wird die Strahlungsquelle wieder entfernt. Durch das Afterloadingverfahren wird eine relevante Strahlenexposition des Personals vermieden (Williamson 2006). Für ein optimales Ergebnis und um Nebenwirkungen zu vermeiden ist es Voraussetzung, dass der Applikator während des gesamten Bestrahlungsvorganges in stabiler Position verbleibt, also kein „shifting“ erfolgt. Dieses kann vor allem durch Umlagerungsmaßnahmen nach der Lagekontrolle und noch vor Einführen der Strahlenquelle geschehen. Um dieses Risiko zu minimieren verwenden wir in der UMG einen speziellen Untersuchungstisch („T-Tisch“, GfM

Weiterstadt, Gross-Gerau, Germany). Dieser Behandlungstisch erlaubt das kräftefreie Positionieren der Patientin mittels Wechselplatte auf die CT-Liege und zurück. Der T-Tisch wird zunächst seitwärts zur CT-Liege ausgerichtet, durch Angleichen der Tischhöhen kann die Patientin mit einer speziellen herausnehmbaren Platte auf die CT-Liege überführt werden. Die erneute Umlagerung der Patientin von der CT-Liege zum T-Tisch ist analog.

Die Bestrahlung kann zu lokalen Reaktionen führen. Jedoch können auch die Organe, die in anatomischer Nähe zum Bestrahlungsgebiet liegen, u.U. signifikanten Strahlendosen ausgesetzt sein, was Funktionseinschränkungen oder akute Entzündungsreaktionen ebendieser zur Folge haben kann (Georg et al. 2012). Die Blase und das Rektum sind die Risikoorgane („organs-at-risk“ = OAR), die in der Planung einer VCBT Berücksichtigung finden müssen.

Zum Schutz der OAR existieren verschiedene Methoden, die individuelle Organdosis während des Bestrahlungsvorganges zu messen. Die in-vivo-Dosimetrie (IVD) stellt eine valide Methode dar, um die Dosis, die am Rektum während der VCBT ankommt, messen zu können (Kertzscher et al. 2014; Tanderup et al. 2013). In der Regel werden hierfür Halbleiterdetektoren verwendet, durch die die tatsächliche Strahlendosis erfasst werden kann. Für die IVD des Rektums verwenden wir das VIVODOS-System (VIVODOS 12, PTW, Freiburg, Deutschland). Dieses besteht aus einer flexiblen Halbleitersonde, die mit 5 Dioden, welche in einem fixen Abstand von 10 mm zueinander ausgerichtet sind, ausgestattet ist. Die verschiedenen Organdosen können auch vor jeder Bestrahlung anhand des zugrundeliegenden CT-Bildes in der Planungsphase errechnet werden.

1.5 Zielsetzung und Fragestellung

In der Literatur gibt es vermehrte Berichte über Inkonsistenzen zwischen den Dosen der OAR, welche mittels Planung errechnet wurden und den tatsächlich gemessenen Dosen per IVD (Allahverdi et al. 2012; Sha et al. 2011). Gründe hierfür könnte ein shifting des Applikators durch die Umlagerung der Patientin vom CT-Tisch zum Behandlungstisch sein, Streifenartefakte des Applikators im erstellten CT, welche die exakte Darstellung der OAR erschweren könnten oder auch die Zeitspanne zwischen Planung und Behandlung (Allahverdi et al. 2012; Kertzschner et al. 2014).

Darüber hinaus besteht keine eindeutige Klarheit, ob die Füllung von Rektum und Blase einen Effekt auf die Dosis der entsprechenden Organe besitzt (Kim et al. 2010; Sebastià Sabater et al. 2016).

Primäres Ziel der vorliegenden Studie war es, den Einfluss der rektalen und vesicalen Füllung auf die Dosis der jeweiligen Organe zu evaluieren.

Zusätzlich sollte überprüft werden, ob durch eine Optimierung der folgend aufgeführten Untersuchungsbedingungen:

1. Verwenden eines speziellen Tisches mit Vermeidung der Umlagerung der Patientin
2. Vermeiden von Artefakten durch Verwendung CT-kompatibler Applikatoren
3. kurze Zeitspanne zwischen Einlage des Applikators, Durchführung des Kontroll - CT's und Durchführung der Therapie

eine Vergleichbarkeit zwischen der geplanten Dosis und der rektal ermittelten Dosis hergestellt werden kann.

2. Materialien und Methoden

2.1. Patientinnenkollektiv

Nach Überprüfung und Bewilligung des Forschungsvorhabens durch die Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen (Antragsnr. 3/12/18) überprüften wir unsere Datenbank hinsichtlich Patientinnen, die zwischen den Jahren 2016 und 2018 an der Universitätsklinik Göttingen eine adjuvante VCBT nach operativer Resektion eines Endometriumkarzinoms erhielten. Die Daten wurden berücksichtigt, sofern ein vollständiger CT-Datensatz vorhanden war. Auf diese Weise identifizierten wir 20 Patientinnen, die zur weiteren Auswertung geeignet waren.

2.2 Durchführung der Untersuchung

Alle Patientinnen erhielten planmäßig 4 Sitzungen, bei denen jeweils 5 Gy appliziert wurden. Alle Therapien erfolgten ambulant, Anweisungen zur Blasen- und/oder Darmentleerung vor der Therapie wurden nicht gegeben.

Zu Beginn jeder ersten Sitzung erfolgte eine vollständige gynäkologische Untersuchung, bei der Länge und Durchmesser der Vaginalmanschette und der passende Vaginalapplikator bestimmt wurden. Der größte Applikator, der bei Einlage in die Vagina möglich war, wurde ausgewählt, um Lufteinschlüsse zwischen Vagina und Applikator zu vermeiden. Die Dosis wurde spezifiziert auf 5 mm Gewebetiefe. Anhand von Standardisodosenpläne wurden die oberen zwei Drittel der Vagina bestrahlt.

Sämtliche verwendete Applikatoren waren CT-kompatibel (Elekta, Nucletron, Stockholm, Schweden). Mit Positionierung des Applikators erfolgte ebenfalls das Einbringen der flexiblen Rektumsonde.

Anschließend erfolgte die CT-Untersuchung des Beckens (Brilliance CT Big Bore Oncology, Philips, Amsterdam Niederlande) zur Verifizierung der Applikatorposition und zum Ausschluss von Lufteinschlüssen (Cameron et al. 2008; Onal et al. 2015). Die CT-Untersuchung erfolgte mit einer Schichtdicke von 5 mm. Die Applikatorposition wurde definiert als 1 = parallel zur kraniokaudalen Achse, 2 = Applikator zur Blase gerichtet, 3= Applikator zum Rektum gerichtet. Die Distanz des Applikators zur Rektumsonde wurde dichotomisiert gemessen mit einem Trennwert von 0,5 cm. Nach Überprüfung des CT-Scans erfolgte die VCBT.

Die Bestrahlung erfolgte mit einer ¹⁹²Ir-Quelle in Afterloadingtechnik unter Nutzung eines ferngesteuerten Applikators (Nucletron microSelectron HDR®, Elekta, Stockholm, Schweden).

2.3 CT-basierte Planung der Therapie

Für die Studie wurde nachträglich eine CT-basierte Planung durchgeführt. Details können der Publikation entnommen werden (Bergau et al. 2020). Die vollständigen CT-Datensätze aus den 80 einzelnen Scans wurden abgerufen und in unser Behandlungsplanungssystem (TPS; Oncentra® Version 4.3; Elekta, Stockholm, Schweden) übertragen. Die komplette Blase, das Rektum und die Rektalsonde wurden eingezeichnet. Das Rektum wurde 1 cm oberhalb der Applikatorspitze und 1,5 cm unterhalb der letzten aktivierten Position definiert. Es wurden Dosis-Volumen-Histogramme (DVHs) des Planungszielvolumens (PTV) und des Rektums nach der Implantation erstellt (Abbildung 1).

Die Software ermöglicht, anhand einer drei-dimensionalen CT-Rekonstruktion des Bestrahlungsvolumens und des Applikators u.a. die Dosis angrenzender Organe zu errechnen. Die Risikoorgane wurden im CT-Bild entsprechend konturiert. Die Dosis, die in den konturierten Organen während der Bestrahlung ankam, konnte dann anhand sogenannter Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) errechnet werden. Einschränkend gilt hier, dass nur die theoretische Dosis erfasst wird, anatomische Veränderungen des Applikators durch shifting oder Lageänderung der Patientin finden hierbei keine Berücksichtigung.

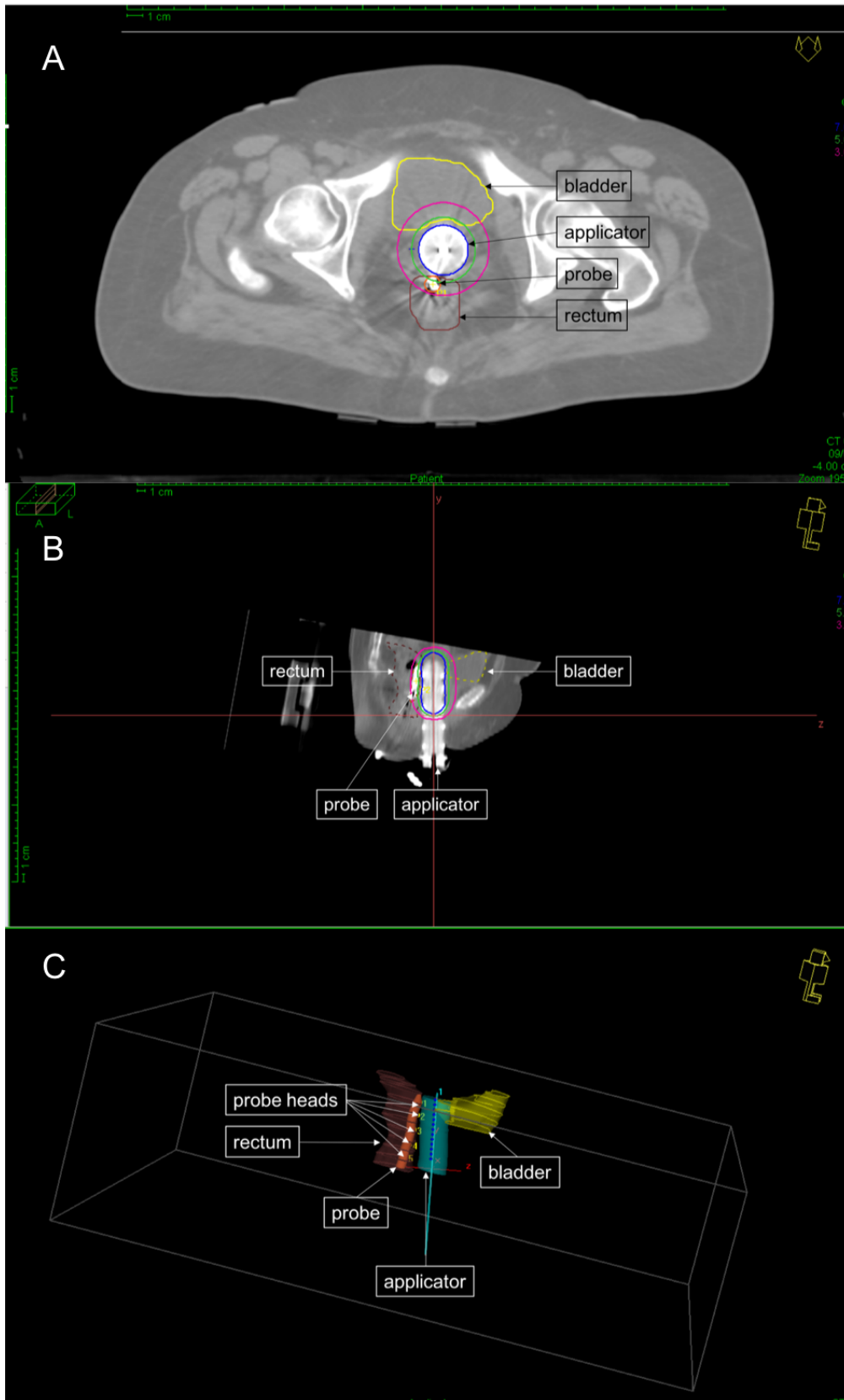


Abbildung 1: A: Computertomographie (CT) des Beckens (Transversalschnitt). Eingezeichnet sind die Konturen der Blase („bladder“=gelb) und des Rektums („rectum“=rot). Die Kreise um den Applikator („applicator“) zeigen die errechneten Isodosen an. Die Sonde („probe“) für die in-vivo Dosimetrie (IVD) ist ebenfalls dargestellt. B: CT des Beckens im Sagittalschnitt. Hier kann die Orientierung des

Applikators zu den anliegenden Organen bestimmt werden. C: 3d-Rekonstruktion des Applikators, der OAR und der Sonde. Anhand der Rekonstruktion kann die Entfernung der einzelnen Sondenmesspunkte („probe heads“) zum Applikator errechnet werden (Bergau et al. 2020).

2.4 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Statistiksoftware R (Bates et al. 2015). Das Signifikanzniveau wurde für alle statistischen Tests auf $\alpha = 5\%$ gesetzt. Die p-Werte wurden für Mehrfachtests nach dem Holms Verfahren adjustiert. Eine Varianzanalyse (ANOVA) wurde durchgeführt, um zwischen intra- und interindividuellen Variationen der Strahlendosen zu unterscheiden. Effekte der Applikatorposition und der Rektal- bzw. Blasenfüllung auf die Dosis wurde durch den Mann-Whitney-U- oder Kruskal-Wallis-Test untersucht. Intraindividuelle Unterschiede bezogen auf die einzelnen Strahlentherapiesitzungen wurden statistisch durch den Wilcoxon-Signed-Rank-Test ausgewertet.

3. Ergebnisse und zusammenfassende Diskussion

Im gesamten Betrachtungszeitraum wurden insgesamt 80 Prozeduren von 20 Patientinnen in die Studie aufgenommen und ausgewertet. Patientendetails können der Tabelle 3 und der Publikation (Bergau et al. 2020) entnommen werden.

Tabelle 3: Patientencharakteristika (metrische Werte angegeben in Mittelwert \pm Standardabweichung; nach (Bergau et al. 2020)).

Alter	67 \pm 8 Jahre
BMI	30 \pm 10
Hysterektomie	
• vaginal	2 (10 %)
• laparoskopisch	12 (60 %)
• abdominal	6 (30 %)
Histologie	
• Adenokarzinom	19 (95 %)
• Müller'scher Mischtumor	1 (5 %)

Als häufigste therapieassoziierte Nebenwirkungen bei der gynäkologischen Brachytherapie stehen die Toxizitäten an Darm und Blase im Fokus (Georg et al. 2012; Horeweg et al. 2019; Ujaimi et al. 2017; Zakariaee et al. 2016). Daher wurden 80 Computertomographien, die nach intravaginaler Einlage eines speziellen Therapieapplikators zwischen 2016 und 2018 in der Klinik für Strahlentherapie an der UMG durchgeführt wurden, retrospektiv auf Parameter untersucht, die einen Einfluss auf die Dosisbelastung dieser Organe haben können.

Die Messung der Strahlendosis, welche das Rektum während der Durchführung der Brachytherapie erreichte, wurde mittels in-vivo-Dosimetrie gemessen und im nächsten Schritt retrospektiv mit der im Planungssystem am Computer errechneten Dosis verglichen.

Das Besondere an dieser Auswertung im Vergleich zur bestehenden Literatur ist die Verwendung eines speziellen Untersuchungstisches, der die Umlagerung der Patientin zwischen Applikatoreinlage, CT und anschließender Bestrahlung bei absoluter Immobilität der Einheit zwischen Patientin und Applikator gewährleistet. Zusätzlich bestehen durch optimale Wege in der Abteilung ein kurzer zeitlicher Abstand zwischen Applikatoreinlage, Kontroll-CT und Durchführung der Therapie. Weiterhin wurde ein CT-kompatibler Therapieapplikator verwendet, Die wichtigsten Ergebnisse dieser Studie sind im Folgenden beschrieben und im Kontext der aktuellen Literatur bewertet.

1. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen berechneten und gemessenen Rektumdosen in unserer Studie.

Die mittlere maximale Rektumdosis betrug über den gesamten Behandlungszeitraum $3,95 \pm 1,02$ Gy kalkuliert und $3,79 \pm 0,80$ Gy gemessen (p =nicht signifikant). Die mittlere Differenz zwischen der kalkulierten und gemessenen Dosis aller 80 Applikationen betrug $0,09$ Gy ($p=0,952$) und war somit nicht signifikant (Abbildung 2).

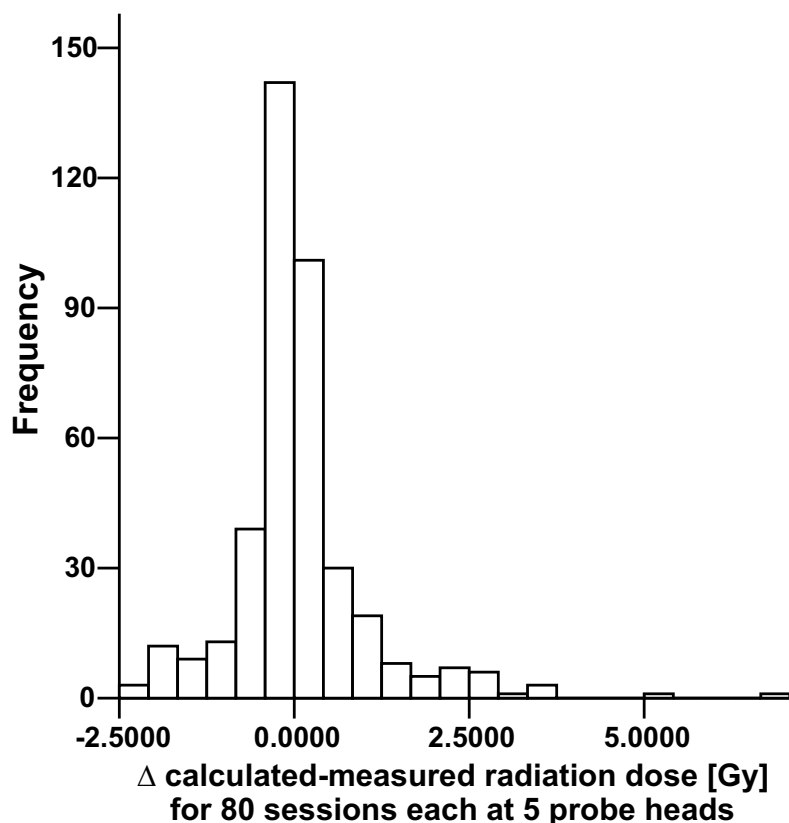


Abbildung 2: Darstellung der Differenzen zwischen kalkulierter und gemessener radiologischer Dosis über insgesamt 400 Messungen (5 Sondenpositionen über 80 Applikationen). Negative Werte auf der x-Achse zeigen höhere gemessene Werte an, wohingegen die positiven Werte für eine höhere kalkulierte Dosis stehen. Zusammenfassend zeigt sich eine Kumulation mittig, was einem nicht signifikanten Unterschied beider Messmethoden entspricht (nach (Bergau et al. 2020)).

In der Literatur werden signifikante Unterschiede zwischen der berechneten und der gemessenen IVD bei Patientinnen, die eine VCBT erhielten, insbesondere wenn eine längere Planungsphase erforderlich war, berichtet (Carrara et al. 2017). Die Autoren gingen ferner davon aus, dass längere Zeiträume zwischen CT-Scan und Therapie die Wahrscheinlichkeit einer Dislokation des Applikators innerhalb der Vagina erhöhen könnten. Wir nehmen an, dass der bei uns verwendete besondere Tisch, der die Umlagerung der Patientin zwischen Applikatoreinlage, CT und

anschließender Bestrahlung bei absoluter Immobilität der Einheit zwischen Patientin und Applikator gewährleistet, dazu beitragen könnte, ein Verschieben des Applikators zu verhindern und somit die gute Korrelation zwischen berechneter und tatsächlich gemessener Rektumdosis erklärt.

In einer Studie von Allahverdi et al. (Allahverdi et al. 2012) wurde die gleiche Rektalsonde verwendet wie in der vorliegenden Studie. Hier wurde jedoch über Schwierigkeiten berichtet, kritische Strukturen im CT ausreichend zu beurteilen, da diese durch Streifenartefakte des metallischen Applikators verfälscht wurden. Auch in dieser Studie wurde die Differenz zwischen gemessener und geplanter Rektumdosis einer möglichen Dislokation des Applikators innerhalb der Vagina zugeschrieben.

Durch unser besonderes Protokoll zur Therapiedurchführung mit speziellem Tisch und kurzen Zeitabständen, ist das Risiko einer solchen Applikator-Dislokation minimiert. Durch die Verwendung von nicht-metallischen Applikatoren traten bei uns keine entsprechenden Artefakte auf.

2. Es wurde keine statistisch signifikante Korrelation zwischen Rektalfüllung und Rektaldosen beobachtet, weder bei der Behandlungsplanung noch der IVD.

Das mittlere Rektumvolumen betrug $119 \pm 57 \text{ cm}^3$, das mittlere Blasenvolumen $109 \pm 63 \text{ cm}^3$. Das Rektumvolumen blieb während des gesamten Untersuchungszeitraum konstant, wohingegen das Blasenvolumen eine intrapersonale Variation von 56 % zeigte. Weder die Rektum- noch die Blasenfüllung konnte die Orientierung des Applikatorzylinders (zum Rektum, parallel, zur Blase) beeinflussen ($p=0,6$). Ebenso zeigte sich kein Einfluss der Rektumfüllung auf die maximale Dosis, weder errechnet noch kalkuliert ($r=0,04$, $p=0,7$; bzw. $r=0,09$, $p=0,4$; Abbildung 3A und 3B).

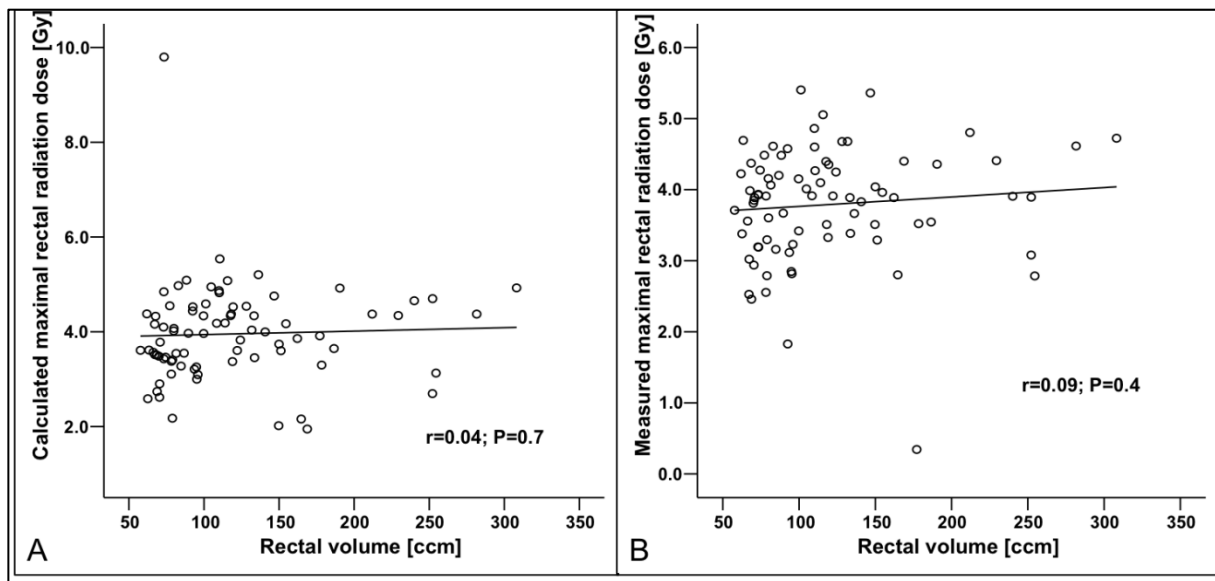


Abbildung 3: Korrelation zwischen dem Rektumvolumen und der maximalen kalkulierten (A) und gemessenen (B) Rektumdosis. Es zeigt sich kein signifikanter Einfluss des Rektumvolumens auf die Strahlendosis (nach (Bergau et al. 2020)).

Die Rolle des Rektalvolumens während der Bestrahlung wird in der Literatur ebenfalls kontrovers diskutiert. Sabater et al. (S. Sabater et al. 2015) beschrieben einen positiven Zusammenhang zwischen dem Rektalvolumen und der resultierenden Rektaldosis. Die gleiche Arbeitsgruppe konnte den Einfluss des Rektumvolumens auf die Dosis im Verlauf in einer weiteren Studie jedoch nicht bestätigen (Sebastià Sabater et al. 2016). In dieser Studie wurden die Patientinnen vor der Brachytherapie randomisiert in einen Therapiearm mit Klistier vor der Therapie oder in einen Therapiearm ohne Darmsäuberungsmaßnahmen. Die Verringerung des Rektalvolumens war nicht mit einer Verringerung der Rektaldosis verbunden, was auch die Ergebnisse unserer Studie bestätigen.

Zusätzlich zu den berechneten Dosen verwendeten wir die IVD, um die Wirkung von VCBT auf das Rektum zu überprüfen. Beide Messungen zeigten keine signifikante Wechselwirkung zwischen der Rektalfüllung und der Rektaldosis, was einen Zusammenhang unwahrscheinlich macht. Infolgedessen hat die explizite Säuberung

des Darms, z.B. durch eine Einlaufinfusion vor der VCBT, keinen Einfluss auf die Strahlendosis. Daher ist in diesem therapeutischen Umfeld eine Darmsäuberung nach aktuellem Stand der Wissenschaft entbehrlich.

3. Eine vermehrte Blasenfüllung führte in zwei von fünf Regionen zu einer geringeren Belastung des Rektums mit Strahlung, wobei die mittleren Expositionsniveaus sowohl durch IVD als auch durch Berechnung der vorherigen Behandlung bewertet wurden.

Das Blasenvolumen zeigte eine inverse Korrelation mit der gemessenen und kalkulierten Rektumdosis an den Sondenmesspunkten 3 und 4 (Abbildung 4A und 4B).

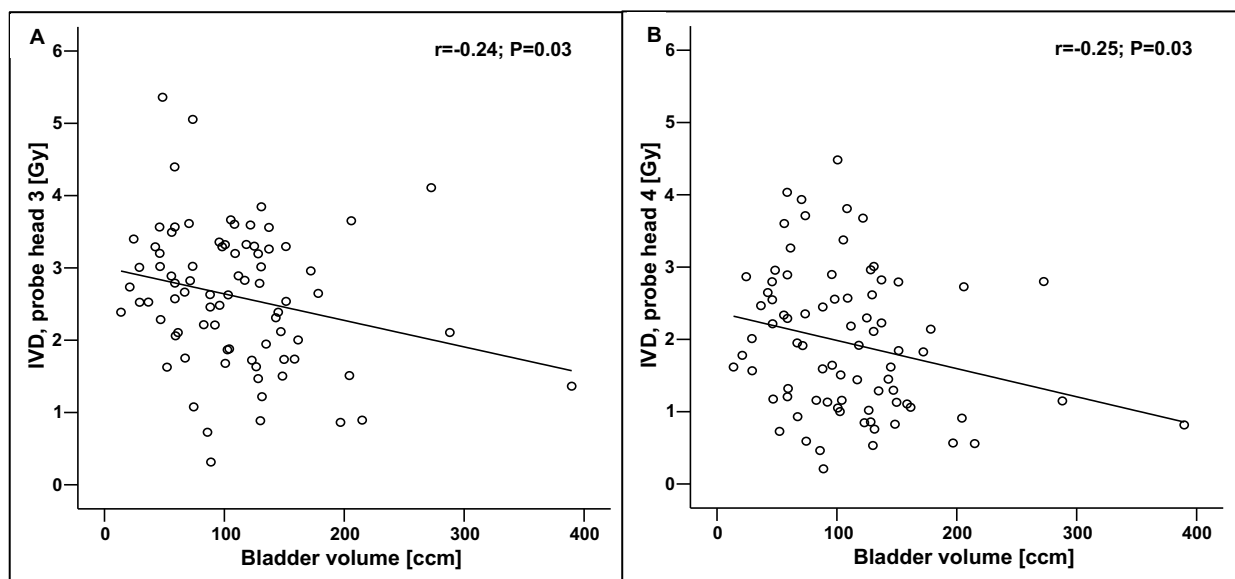


Abbildung 4: Korrelation der Blasenfüllung mit der gemessenen Dosis an den Sonden 3 (A) und 4 (B). An diesen beiden Stellen zeigt sich eine signifikante inverse Korrelation.

Eine größere Blasenfüllung führt möglicherweise durch eine vermehrte Rektumdehnung mit Volumenerhöhung zu niedrigeren Rektumdosen. Auch die Blasenfüllung während der VCBT war Gegenstand verschiedener Studien in der

Vergangenheit (Cengiz et al. 2008; Kim et al. 2010; Nesseler et al. 2017). Alle Studien bestätigten einen signifikanten Effekt der Blasenfüllung auf die Rektaldosis. Erhöhte Blasenvolumina waren mit verringerten Rektaldosen verbunden und umgekehrt. Dieser Effekt war in unserer Studie reproduzierbar und wir validierten diese Beobachtung durch zusätzliche Messung der tatsächlichen Dosis im Rektum via IVD. Die Mechanismen, wie sich die Blasenfüllung auf die Rektumexposition bei VCBT auswirkt, sind noch nicht vollständig geklärt. Es wird diskutiert, dass eine volle Blase zu einer Verschiebung des Darms führt, wodurch eine vergrößerte Ausdehnung des Rektums mit Volumenerhöhung und konsekutiver Dosisminderung verursacht wird.

Basierend auf unseren Ergebnissen könnte ein höheres Blasenvolumen für VCBT empfohlen werden.

Da jedoch keine Daten für eine invasive IVD in der Blase vorliegen, insbesondere weil dadurch das Risiko einer Infektion vorliegt, ist nicht klar, welcher Füllstatus am besten geeignet ist, um die Strahlenbelastung dieses Organs zu minimieren.

Daher könnten zukünftige Studien eine IVD der Harnblase umfassen, um optimale Bedingungen für die Blasenfüllung bei VCBT definieren zu können, müssen aber das Risiko einer iatrogen verursachten Infektion dazu abwägen. Eine andere Möglichkeit zur Ermittlung der optimalen Blasenfüllung könnte darin bestehen, große Patientinnenkollektive mit variablen Blasenfüllungen zu analysieren.

4. Die Lage des Applikators war ein wichtiger Faktor für die Dosis am Rektum. In 33% der Fälle war der Applikator zum Rektum orientiert, in 47% zur Blase und in 20% parallel. Die niedrigste rektale Dosisbelastung konnte durch einen Vaginalapplikator erreicht werden, der im Vergleich zu blasen- oder rektalorientierten Positionen parallel zum Rektum zeigte, wobei die rektal

orientierte Position auch zu erhöhten maximalen rektalen Dosen führte. Im Vergleich zur parallelen Lage, führte die rektumorientierte Lage sowohl zu einer Erhöhung der berechneten als auch der gemessenen Dosis (Abbildung 5A und 5B).

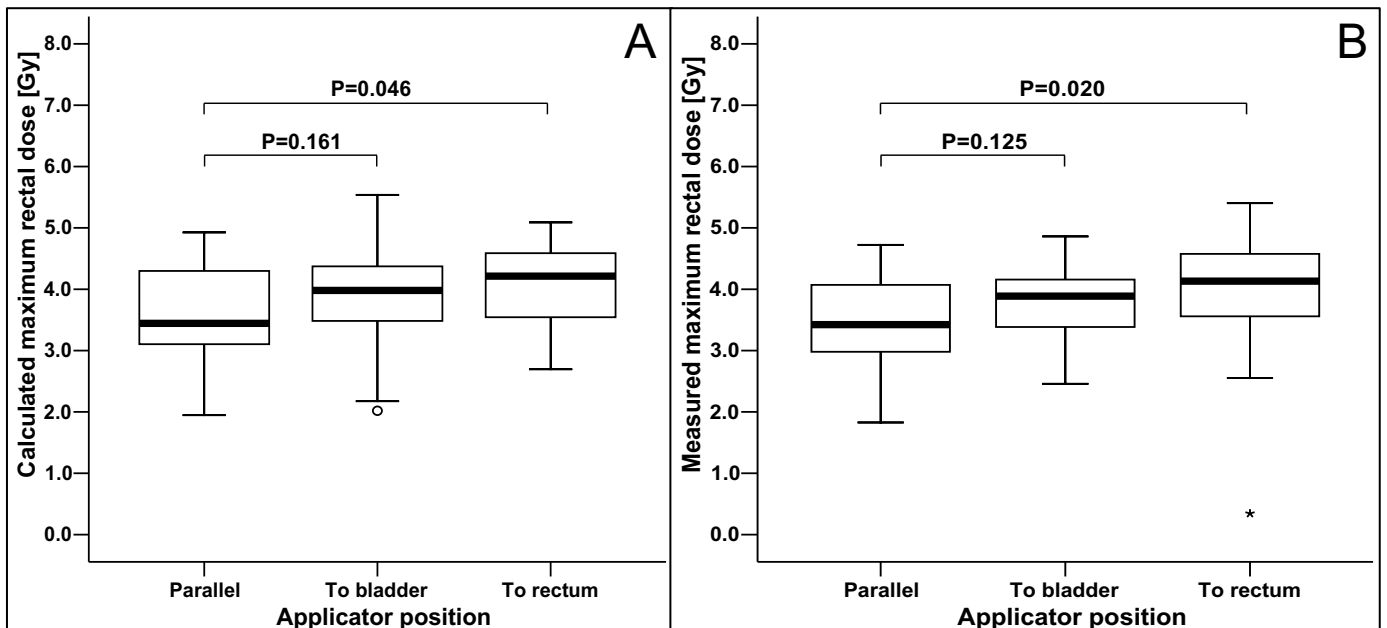


Abbildung 5: Boxplot der kalkulierten (A) und gemessenen (B) maximalen Dosis in Abhängigkeit von der Applikatorposition.

Auch andere Arbeiten haben einen Zusammenhang zwischen der Ausrichtung des Applikators zur Rektaldosis gesehen (S. Sabater et al. 2015). Eine Neigung des Applikators zum Rektum führt möglicherweise zu einer höheren und eine parallele Lage zum Rektum zur niedrigsten Rektumdosis. Allerdings konnte, wie unter Punkt 1. beschrieben, keine statistisch signifikante Korrelation zwischen Rektalfüllung und Rektaldosen beobachtet werden, so dass der Einfluss der Rektumfüllung auf die Applikatororientierung zum Rektum, parallel oder zur Blase unklar bleibt. Zusätzlich konnte sowohl unsere Analyse, wie unter Punkt 3. beschrieben, als auch die Literatur (Cengiz et al. 2008; Kim et al. 2010; Nesseler et al. 2017) einen signifikanten Effekt

der Blasenfüllung auf die Rektaldosis zeigen. Erhöhte Blasen volumina waren mit verringerten Rektaldosen verbunden und umgekehrt. Somit kann ein höheres Blasen volumen nicht dazu führen, dass der Applikator zum Rektum tendiert.

Die Applikatorlage in der craniocaudalen Ausrichtung ist durch den Therapeuten beeinflussbar, die Ausrichtung zur Blase oder zum Rektum kaum.

Der T-Tisch kann eine stabile Position des Applikators beim Wechsel vom Untersuchung/Behandlungstisch und zurück zur CT-Liege ermöglichen und somit auf diese Weise zu einer höheren Patientensicherheit beitragen.

4. Zusammenfassung

Diese Dosimetriestudie zeigt, dass die Rektumdosis nicht durch die Rektumfüllung, jedoch durch das Blasen volumen und die Orientierung des Applikators beeinflusst wird. Aus diesen Ergebnissen ergibt sich als klinische Konsequenz, dass keine Darmvorbereitung vor VCBT notwendig ist.

Eine Applikatorlage in paralleler Position zum Rektum ist für die Darmbelastung von Vorteil, kann aber durch den Therapeuten nicht aktiv beeinflusst werden. Daher sollten alle Maßnahmen darauf zielen, wenigstens eine Dislokation des Applikators während der Therapie zu vermeiden. Durch unser besonderes Protokoll zur Therapiedurchführung mit speziellem Tisch und kurzen Zeitabständen, ist das Risiko einer solchen Applikator - Dislokation minimiert. Die potentiell vorteiligen Auswirkungen eines erhöhten Blasen volumens zur Reduzierung der Rektumdosis sollten sorgfältig gegen eine potenziell erhöhte Exposition der Blase abgewogen werden und bedürfen weiterer Analysen unter optimalen Therapiebedingungen.

5. Literaturverzeichnis

- Allahverdi M, Sarkhosh M, Aghili M, Jaber R, Adelnia A, Geraily G (2012): Evaluation of treatment planning system of brachytherapy according to dose to the rectum delivered Radiat Prot Dosimetry 150, 312-315
- Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I (2005): Endometrial cancer The Lancet 366, 491-505
- Bates D, Mächler M, Bolker B, Walker S (2015): Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4 Journal of Statistical Software 67
- Bergau PFL, Schirmer MA, Leha A, Leu M, Emons G, Hess CF, Hille A (2020): The impact of rectal/bladder filling and applicator positioning on in vivo rectal dosimetry in vaginal cuff brachytherapy using an enhanced therapy setting Brachytherapy 19, 168-175
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018): Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries CA Cancer J Clin 68, 394-424
- Bray F, Loos AH, Oostindier M, Weiderpass E (2005): Geographic and temporal variations in cancer of the corpus uteri: incidence and mortality in pre- and postmenopausal women in Europe Int J Cancer 117, 123-131
- Cameron AL, Cornes P, Al-Booz H (2008): Brachytherapy in endometrial cancer: quantification of air gaps around a vaginal cylinder Brachytherapy 7, 355-358
- Carrara M, Cusumano D, Giandini T, Tenconi C, Mazzarella E, Grisotto S, Massari E, Mazzeo D, Cerrotta A, Pappalardi B, et al. (2017): Comparison of different treatment planning optimization methods for vaginal HDR brachytherapy with multichannel applicators: A reduction of the high doses to the vaginal mucosa is possible Phys Med 44, 58-65
- Cengiz M, Gurdalli S, Selek U, Yildiz F, Saglam Y, Ozyar E, Atahan IL (2008): Effect of bladder distension on dose distribution of intracavitary brachytherapy for cervical cancer: three-dimensional computed tomography plan evaluation Int J Radiat Oncol Biol Phys 70, 464-468
- Creutzberg CL, Nout RA (2011): The role of radiotherapy in endometrial cancer: current evidence and trends Curr Oncol Rep 13, 472-478
- DKG (2018): Endometriumkarzinom. S3 Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/>
- Emons G, Steiner E, Vordermark D (2019): Wichtigste Ergebnisse der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom“ best practice onkologie 14, 114-120

Georg P, Potter R, Georg D, Lang S, Dimopoulos JC, Sturdza AE, Berger D, Kirisits C, Dorr W (2012): Dose effect relationship for late side effects of the rectum and urinary bladder in magnetic resonance image-guided adaptive cervix cancer brachytherapy *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82, 653-657

Horeweg N, Creutzberg CL, Rijkmans EC, Laman MS, Velema LA, Coen V, Stam TC, Kerkhof EM, Kroep JR, de Kroon CD, et al. (2019): Efficacy and toxicity of chemoradiation with image-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer *Int J Gynecol Cancer*

Kertzsch G, Rosenfeld A, Beddar S, Tanderup K, Cygler JE (2014): In vivo dosimetry: trends and prospects for brachytherapy *The British journal of radiology* 87, 20140206-20140206

Kim RY, Shen S, Lin HY, Spencer SA, De Los Santos J (2010): Effects of bladder distension on organs at risk in 3D image-based planning of intracavitary brachytherapy for cervical cancer *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76, 485-489

Nesseler JP, Charra-Brunaud C, Salleron J, Py JF, Huertas A, Meknaci E, Courrech F, Peiffert D, Renard-Oldrini S (2017): Effect of bladder distension on doses to organs at risk in Pulsed-Dose-Rate 3D image-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer *Brachytherapy* 16, 976-980

Nout RA, Smit VT, Putter H, Jurgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, van der Steen-Banasik EM, Mens JW, Slot A, Kroese MC, et al. (2010): Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial *Lancet* 375, 816-823

Onal C, Guler OC, Dolek Y (2015): The impact of air pockets around the vaginal cylinder on vaginal vault brachytherapy *Br J Radiol* 88, 20140694

Rydzewski NR, Strohl AE, Donnelly ED, Kanis MJ, Lurain JR, Nieves-Neira W, Strauss JB (2016): Receipt of vaginal brachytherapy is associated with improved survival in women with stage I endometrioid adenocarcinoma of the uterus: A National Cancer Data Base study *Cancer* 122, 3724-3731

Sabater S, Andrés I, Gascon M, Roviro A, Sevillano M, Berenguer R, Camacho-Lopez C, Aguayo M, Villas MV, Arenas MJSuO (2016): Effect of rectal enemas on rectal dosimetric parameters during high-dose-rate vaginal cuff brachytherapy 192, 248-253

Sabater S, Arenas M, Berenguer R, Machin-Hamalainen S, Andres I, Sevillano MM, Jimenez-Jimenez E, Martos A, Lopez-Honrubia V, Fernandez-Lopez J (2015): Dosimetric analysis of rectal filling on rectal doses during vaginal cuff brachytherapy *Brachytherapy* 14, 458-463

Sha RL, Reddy PY, Rao R, Muralidhar KR, Kudchadker RJ (2011): Evaluation of rectal dose during high-dose-rate intracavitary brachytherapy for cervical carcinoma *Med Dosim* 36, 377-382

Tanderup K, Beddar S, Andersen CE, Kertzscher G, Cygler JE (2013): In vivo dosimetry in brachytherapy *Medical Physics* 40, 070902

Ujaimi R, Milosevic M, Fyles A, Beiki-Ardakani A, Carlone M, Jiang H, Lindsay P, Xie J, Gerber R, Croke J, et al. (2017): Intermediate dose-volume parameters and the development of late rectal toxicity after MRI-guided brachytherapy for locally advanced cervix cancer *Brachytherapy* 16, 968-975 e962

Vordermark D, Emons G (2019): Strahlentherapie des Endometriumkarzinoms: S3-Leitlinie 2018 und neue Studiendaten *Der Gynäkologe* 52, 910-917

Williamson JF (2006): Brachytherapy technology and physics practice since 1950: a half-century of progress *Phys Med Biol* 51, R303-325

Wortman BG, Creutzberg CL, Putter H, Jurgentliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens L, van der Steen-Banasik EM, Mens JWM, Slot A, Kroese MCS, et al. (2018): Ten-year results of the PORTEC-2 trial for high-intermediate risk endometrial carcinoma: improving patient selection for adjuvant therapy *Br J Cancer* 119, 1067-1074

Zakariaee R, Hamarneh G, Brown CJ, Gaudet M, Aquino-Parsons C, Spadinger I (2016): Bladder accumulated dose in image-guided high-dose-rate brachytherapy for locally advanced cervical cancer and its relation to urinary toxicity *Phys Med Biol* 61, 8408-8424

Zhang S, Gong TT, Liu FH, Jiang YT, Sun H, Ma XX, Zhao YH, Wu QJ (2019): Global, Regional, and National Burden of Endometrial Cancer, 1990-2017: Results From the Global Burden of Disease Study, 2017 *Front Oncol* 9, 1440

6. Kopie der Publikation

Bergau PFL, Schirmer MA, Leha A, Leu M, Emons G, Hess CF, Hille A (2019): The impact of rectal/bladder filling and applicator positioning on in vivo rectal dosimetry in vaginal cuff brachytherapy using an enhanced therapy setting. *Brachytherapy* 19, 168-175

Innerhalb der Dissertation Seite 28 - 35



The impact of rectal/bladder filling and applicator positioning on *in vivo* rectal dosimetry in vaginal cuff brachytherapy using an enhanced therapy setting

Pia Franziska Luise Bergau¹, Markus A. Schirmer¹, Andreas Leha², Martin Leu¹,
Günter Emons³, Clemens F. Hess¹, Andrea Hille^{1,*}

¹Department of Radiotherapy and Radiation Oncology, University Medical Center Goettingen, Goettingen, Germany

²Department of Medical Statistics, University Medical Center Goettingen, Goettingen, Germany

³Department of Gynecology and Obstetrics, University Medical Center Goettingen, Goettingen, Germany

ABSTRACT

PURPOSE: The impact of rectal filling and bladder volume on *in vivo* rectal dosimetry (IVD) in vaginal cuff brachytherapy (VCBT) is unknown. The purpose of this study was to compare rectal doses from IVD with those calculated from treatment planning and to identify influencing factors.

MATERIALS AND METHODS: We collected data of 80 VCBT sessions, four for each of 20 patients. Each was retrospectively compared with doses determined by the treatment planning system. Factors potentially predicting the IVD rectum dose were analyzed.

RESULTS: For a series of 80 brachytherapy applications, the calculated mean dose to the rectum was 2.52 Gy. The mean difference between all calculated and measured doses for the 80 applications with five probe positions each was 0.09 Gy ($p = 0.952$) proving high overall accordance between IVD and calculated doses at the rectum. The mean volume of the rectum was $119 \pm 57 \text{ cm}^3$.

The rectal volume was not statistically significantly associated with the IVD or the calculated rectum doses. At the third and fourth rectal probe position in craniocaudal ordering, increased filling of the urinary bladder resulted in decreased measured and calculated doses ($p < 0.05$ for both). A rectum pointing position of the applicator significantly increased the maximum rectum dose compared with a bladder-oriented position ($p < 0.05$).

CONCLUSIONS: IVD provided valuable data for rectal exposure in VCBT. Increased bladder filling and vaginal applicator positioning off the rectum elicited related with less rectal radiation exposure, whereas rectal filling did not. Further confirmation including assessment of IVD in bladder is pending to define optimal dosimetric conditions in VCBT. © 2019 Published by Elsevier Inc. on behalf of American Brachytherapy Society.

Keywords:

Vaginal cuff brachytherapy; Endometrial cancer; Intracavitary therapy; *In vivo* dosimetry; Bladder volume

Introduction

Endometrial carcinoma (EC) accounts for the most common gynecological tumor entities. As the fourth most common female neoplasm in Western countries, it has a major impact on individual life expectancy as well as on the public health care systems (1). Early surgical treatment is considered to be the cornerstone of treatment in patients suffering from EC (2). An adjuvant vaginal cuff brachytherapy (VCBT) is routinely implemented in the individual

therapy plan, even in early stages of EC (3). In this context, the VCBT using intravaginal applicators has been established as a standard approach especially in high-risk patients (4), to reduce the risk of local recurrence. Although VCBT alone is associated with fewer side effects compared with external beam radiotherapy, adjacent organs may be affected by the radiation (5, 6), thus necessitating monitoring of these organs at risk (OARs). Bladder and rectum are considered to be OARs during VCBT. Measurement of

Received 21 August 2019; received in revised form 19 November 2019; accepted 23 November 2019.

Financial disclosure: The authors report no proprietary or commercial interest in any product mentioned or concept discussed in this article.

* Corresponding author. Department of Radiotherapy and Radiation Oncology, University Medical Center Goettingen, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Goettingen, Germany. Tel.: +49551396182; fax: +495513966192.

E-mail address: ahille@med.uni-goettingen.de (A. Hille).

1538-4721/\$ - see front matter © 2019 Published by Elsevier Inc. on behalf of American Brachytherapy Society.

<https://doi.org/10.1016/j.brachy.2019.11.009>

the rectal dose is crucial, especially in patients receiving EBT in addition to VCBT. Furthermore, it can be used to assess the quality of VCBT. For this purpose, *in vivo* dosimetry (IVD) is a valid method to determine the rectum dose during VCBT (7). There are several systems to perform IVD of the rectum (8, 9). However, various research groups reported inconsistencies regarding the calculated dose and values gathered from IVD (9, 10). Dislocation of the applicator during patients movements, streak artifacts caused by the applicators during computed tomography (CT) or the time span between planning and treatment are possible explanations for these differences (9, 11).

In our center, patients are scheduled for four sessions of VCBT with application of 5 Gy during each session. We used a special system to minimize patient movements.

The purpose of this study was to compare the actual dose to the rectum during treatment with the calculated dose from treatment planning and to analyze the impact of the natural rectal filling and bladder volume on the measured and calculated doses under optimized treatment options.

Materials and methods

We reviewed data from 20 consecutive patients, receiving adjuvant VCBT due to EC at the Medical University Center of Goettingen between 2016 and 2018. Patients were included if they had a full CT data set. Patients with orthogonal film documentation (e.g., due to CT maintenance) were excluded. After hysterectomy, all patients received VCBT four times with 5 Gy at 0.5 cm depth. The surgical intervention was conducted laparoscopically in 60%, abdominal in 30% and vaginal in 10%, respectively. Pelvic lymphadenectomy ± para-aortic lymphadenectomy was performed in 65% of patients. Patients' characteristics are described in Table 1.

All procedures were carried out on an outpatient basis. Before VCBT, all patients were examined by an experienced gynecologist. The length and diameter of the vaginal cuff was determined and a compatible vaginal applicator was inserted and secured. For delivery of irradiation, we used the largest cylinder that fitted comfortably into the

vagina to prevent air gaps that compromise the vaginal coverage (12, 13). The applicators (Elekta, Nucletron, Stockholm, Sweden) were CT-compatible to avoid streak artifacts. The IVD of the rectum was ensured using a flexible rectum probe (VIVODOS 12, PTW, Freiburg, Germany). The probe used is a semiconductor diode with 7 mm outer diameter and five diodes spaced by 10 mm offering several advantages, especially the on-line read-out and the simple instrumentation in the elderly patients. The rectal probe was placed in the rectum at the time of insertion of the brachytherapy applicator and removed after treatment. We reported the single and maximum rectum doses measured with the probe at five points. Owing to the ambulatory setting of VCBT with limited monitoring, intestinal evacuation before treatment was not mandatory.

Following these steps, the patient was moved to the CT. Since 2009, we use a special "T table" (GfM Weiterstadt, Gross-Gerau, Germany) that can be linked with the CT table for transferring the patient between the systems without patient movements. The T-table is first moved sideways to the target system. By aligning the table heights and the lateral adjustment of the table, the patient is transferred to the system with the special removable plate. The retransmission of the patient from the CT couch to the Brachy T table is analogous. CT scans (Brilliance CT, Big Bore Oncology, Philips, Amsterdam, the Netherlands) were routinely performed before each session. CT images of the pelvis were acquired with a slice thickness of 5 mm. All images were carefully examined for airgaps around the vaginal cylinder. The orientation of the vaginal applicator relative to the patient's craniocaudal axis and the distance between rectum probe and applicator was documented as well. Hence, the applicator position was defined as 1 = parallel to the craniocaudal axis, 2 = applicator pointing to the bladder, and 3 = applicator pointing to the rectum. The distance of the applicator to the rectal probe was dichotomized with a cutoff value of 0.5 cm. All CTs were classified according to this scheme.

After the scan, VCBT was performed. For irradiation, a Nucletron microSelectron-HDR remote afterloader device (Nucletron microSelectron HDR, Elekta, Stockholm, Sweden) utilizing an Iridium-192 source was used. Dosage was specified to 5 mm depths. The upper two-thirds of the vaginal length were irradiated. All patients were treated according to a standardized radiation plan.

For study purposes, the full CT data sets consisting of the 80 individual scans were retrieved from the electronic records and transferred to our treatment planning system (TPS; Oncentra Version 4.3; Elekta, Stockholm, Sweden). Owing to the postoperative nature of VCBT, only OARs as well as the rectal probe were delineated. Delineation was performed and validated by two independent physicians (Figs. 1–3). Regarding the bladder, the entire volume was delineated. The rectum was defined from 1 cm above the cylinder tip to 1.5 cm below the last activated dwell source position. Postimplant dose-volume histograms of

Table 1
Important clinical patient characteristics and their distribution within the cohort

Characteristics	
Age (y)	67 ± 8
BMI	30 ± 6
Vaginal hysterectomy	2 (10%)
Laparoscopic hysterectomy	12 (60%)
Abdominal hysterectomy	6 (30%)
Histology	
Adenocarcinoma	19 (95%)
Malignant mixed Mullerian tumor	1 (5%)

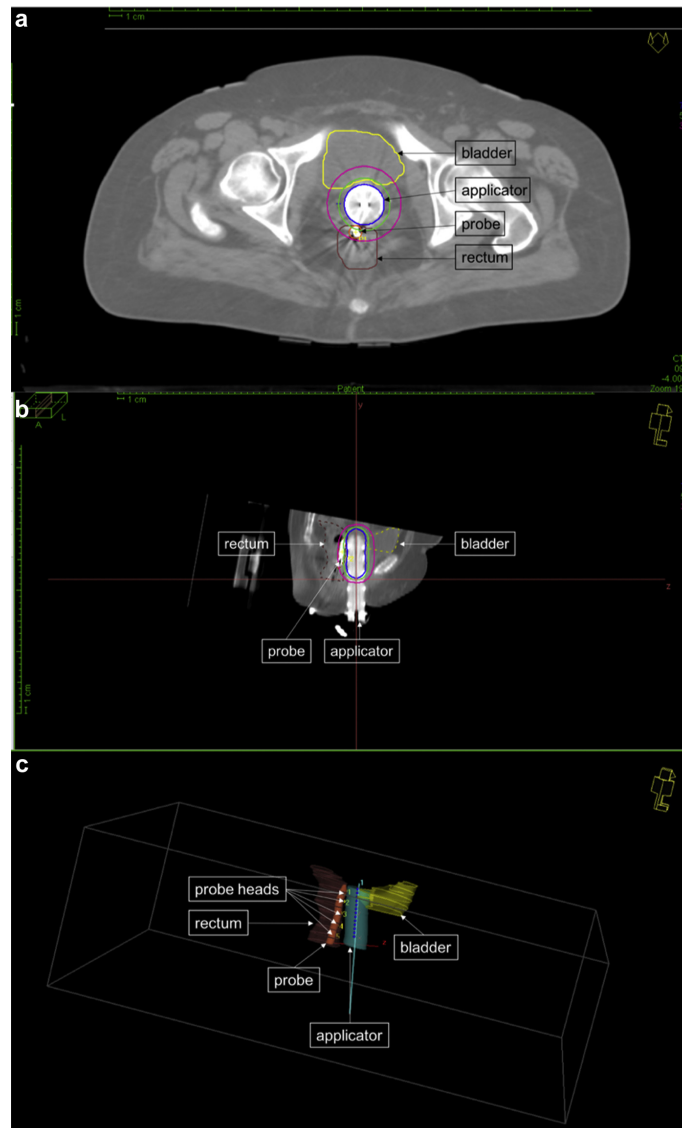


Fig. 1. (a): Axial CT image showing the delineation of organs at risk, vaginal applicator, and the isodoses as documented on the right hand side. (b): Sagittal CT image showing the delineation of organs at risk, vaginal applicator, and the isodoses as documented on the right hand side. (c): 3D image showing the delineation of organs at risk, vaginal applicator, and rectum probe and their anatomical correlation. CT = computed tomography.

the planning target volume and rectum were generated; minimum doses to the most exposed 5, 2, 1, and 0.1 cubic centimeters of the rectum (D_{5cc} , D_{2cc} , D_{1cc} , $D_{0.1cc}$) as well as the rectal volume receiving 100% of the intended dose (V_{100}) were filed for comparison.

Statistical analysis

Linear mixed effect models with time (AL), probe head, and the potentially predictive factor as covariables and adjusted for the repeated measures per patient were fit to

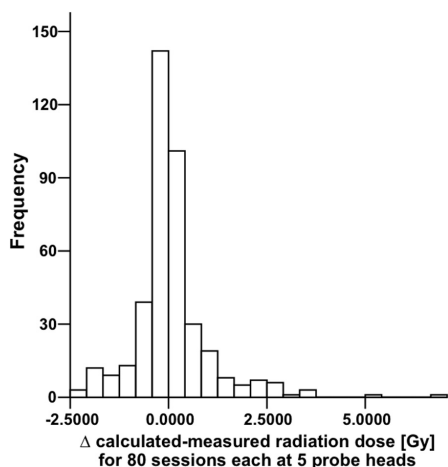


Fig. 2. Histogram depicting differences between calculated and measured radiation doses encompassing 400 comparisons (five probe positions across 80 applications). Negative values on the x-axis denote higher measured data, whereas positive indicate higher calculated than measured doses.

each outcome. The associations between the potentially predictive factors and each outcome were tested for significance using likelihood ratio tests vs. the reduced model. For each significant association, the model coefficients with 95% confidence interval were reported. The linear effect model has been added to the [supplemental material](#). The significance level was set to $\alpha = 5\%$ for all statistical tests. p -Values were adjusted for multiple testing using Holm's procedure. All analyses were performed with the statistic software R (version 3.5.1; R Core Team 2018) using the R-package lme4 (version 1.1.19; (14)) for the linear

mixed effect modeling. One-way analysis of variance (ANOVA) was conducted to differentiate between intraindividual and interindividual variations in radiation doses. Impact of vaginal applicator positioning or its distance to the rectal probe on rectal or urinary bladder filling was assessed by Mann–Whitney U or Kruskal–Wallis test for two or more manifestations of the independent variable, respectively. Intraindividual time courses of rectal or bladder filling between the first and each of the three subsequent brachytherapy sessions and comparisons between calculated and measured dose assessments at each of the single probe positions were statistically evaluated by Wilcoxon signed-rank test.

Results

Rectal dosimetry: Variations in measured and calculated values

Treatment was performed with largest cylinders that fitted comfortably into the vagina, a diameter of 3.0 cm in 14 patients (70%), 3.5 cm in four patients (20%), and 2.5 cm in two patients (10%). Within the treatment course of 20 patients, we did not observe a statistically significant deviation neither of the measured nor the calculated maximum doses determined from the five probe head positions between the first and each of the three consecutive therapy sessions. For the entire series of 80 brachytherapy applications, the mean calculated dose to the rectum was 2.52 Gy. The mean difference between all calculated and measured doses for the 80 applications with five probe positions each was 0.09 Gy ($p = 0.952$). Considering instead absolute amounts of differences, calculation and measurement deviated by 0.59 Gy in mean (range 0.00–6.74 Gy). Mean and standard deviations of calculated rectal doses for D_{5cc} , D_{2cc} , D_{1cc} , and $D_{0.1cc}$ were 4.57 ± 0.50 , 5.45 ± 0.47 , 5.94 ± 0.58 , and 7.40 ± 1.27 , respectively.

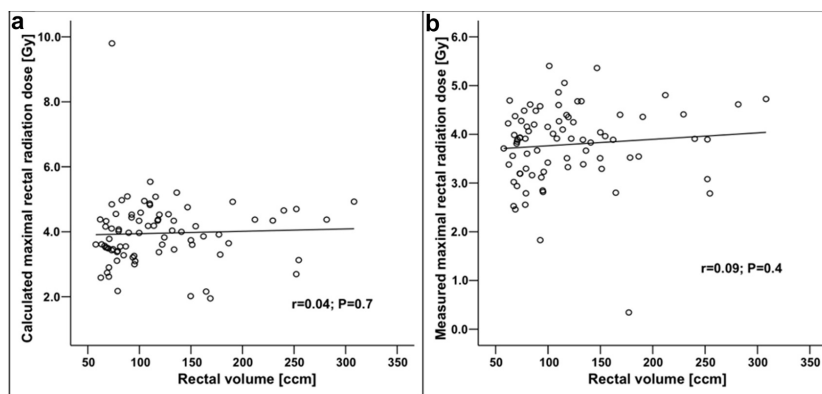


Fig. 3. Scatterplots visualizing the correlation between the rectal volume and the rectal radiation dose (a, for calculated, b, for measured doses).

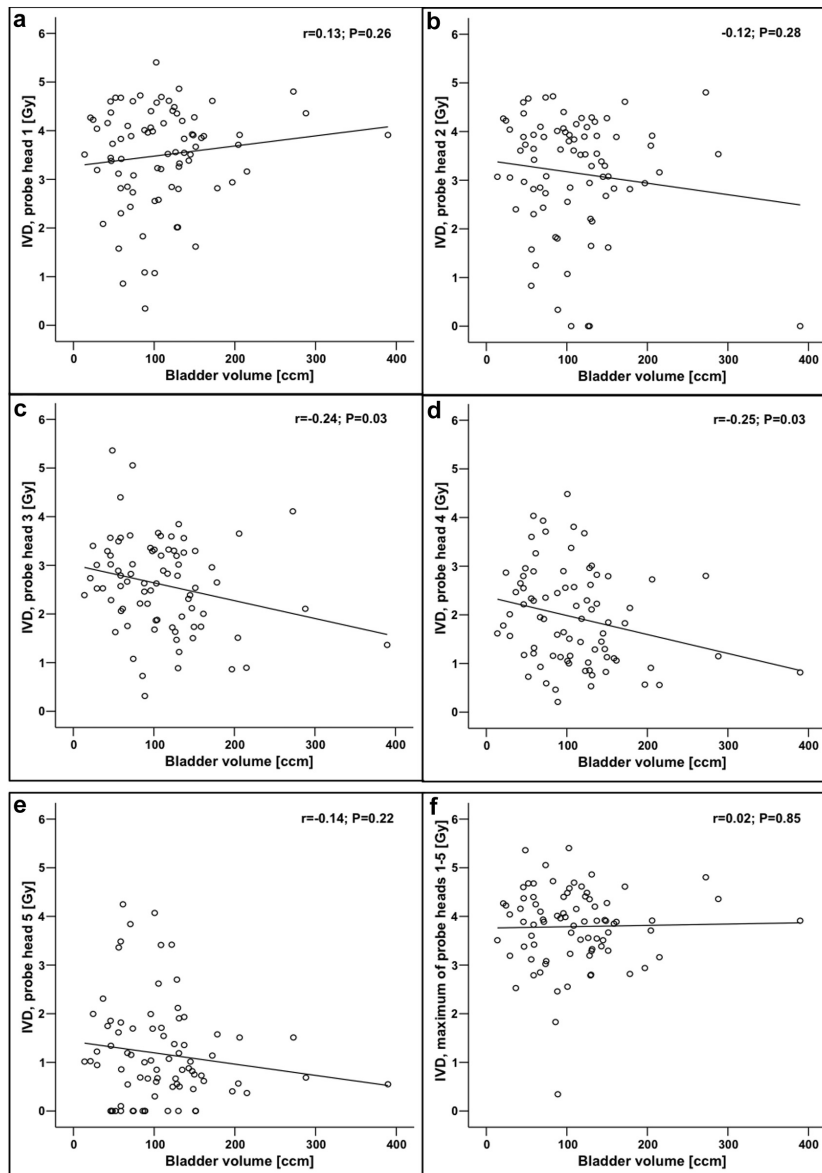


Fig. 4. Scatterplots illustrating correlations between bladder volume and IVD at the specified probe head positions (a–e) as well as in regard to the maximum measured data over all five probe heads (f). IVD = *in vivo* rectal dosimetry.

For the 80 brachytherapy applications, the mean of the maximum doses to the rectum was $3.95 \text{ Gy} \pm 1.02 \text{ SD}$ (range 1.95–9.80 Gy) as calculated and $3.79 \text{ Gy} \pm 0.80 \text{ SD}$ (0.34–5.40 Gy) as measured. The mean absolute

difference between the maximum calculated and measured doses for each of the 80 brachytherapy sessions was $0.61 \text{ Gy} \pm 0.91 \text{ SD}$ (range 0.01–6.61 Gy). When specified to each of the five probe positions, the deviations between

calculation and measurement across 80 applications are shown in Fig. 4. The respective absolute mean deviation over these 400 pairwise comparisons amounted to $0.59 \text{ Gy} \pm 0.77 \text{ SD}$ (range 0.001–6.74 Gy). ANOVA demonstrated an intrapersonal variance fraction of 49%, 60%, and 69% for the maximum dose of the five dose probe positions as measured, calculated, and as difference between calculation and measurement, respectively. Likewise, when considering the sum of the maximum dose at each probe position instead of the maximum of all positions, the respective ratios were 38%, 61%, and 72%. These data indicate that intraindividual variation in radiation dose is actually lower than calculated, in particular, if rectal regions with lower dose exposition are included. Thus, patient-related characteristics which are individually invariant during the brachytherapy course might be underestimated in treatment planning.

Intraindividual and interindividual variations in rectal and urinary bladder filling and relation to vaginal applicator and rectal probe positioning

The mean volume of the rectum was $119 \text{ cm}^3 \pm 57 \text{ SD}$ (range 58–308 cm^3). Referred to the first treatment of each patient, there was no statistically significant change of the rectum volume at the three subsequent applications (all p pairwise > 0.3). ANOVA elicited 20% of rectal volume variance as intrapersonal and 80% as interpersonal. The mean volume of the urinary bladder was determined as $109 \text{ cm}^3 \pm 63 \text{ SD}$ (range 14–390 cm^3). In contrast to the rectal filling, we observed 56% of variation across the 80 treatment sessions to be intrapersonal.

There was no significant association between the rectal or the bladder volume and the positioning of the vaginal applicator (parallel, pointing toward the bladder, or toward

the rectum, both $p = 0.6$, Kruskal–Wallis test). The distance between the vaginal applicator and the probe placed into the rectum ($\leq 0.5 \text{ cm}$ vs. $> 0.5 \text{ cm}$) was not statistically significantly related to the rectal ($p = 0.2$, Mann–Whitney U Test) or the bladder ($p = 0.7$) volume.

Testing for impact on rectal dosimetry: Rectum and bladder filling, positioning of vaginal applicator, and distance to rectal probe

Maximum calculated and measured rectal doses at each of the 80 applications were not significantly impacted by rectal filling ($r = 0.04$; $p = 0.7$ and $r = 0.09$; $p = 0.4$, respectively [Figs. 3a and 3b]). When considering all 400 measured data points at the five probe heads, no relation was observed with the volume of the rectum ($r = -0.01$; $p = 0.86$).

Likewise, there was no impact of the rectal filling on the dosimetric parameters adjusted for the five probe positions regardless of considering the calculated or the measured doses (assessed by linear mixed effect models, see Supplemental Tables 1 and 2).

Interestingly, bladder filling was inversely correlated with IVD and calculated rectal doses at probe heads three and four referred to probe head 1 (linear mixed effect models, see Supplemental Tables 3 and 4). In univariable analysis, increased bladder filling was associated with decreased rectal IVD at probe heads three and four (Fig. 4), but not with the maximum exposure for which correlation with IVD values decreased from probe head 1 to 5 (Supplemental Fig. 1). For all 400 IVD measurements regardless of probe head position, a trend to an inverse relation with bladder filling was also seen ($r = -0.10$; $p = 0.06$).

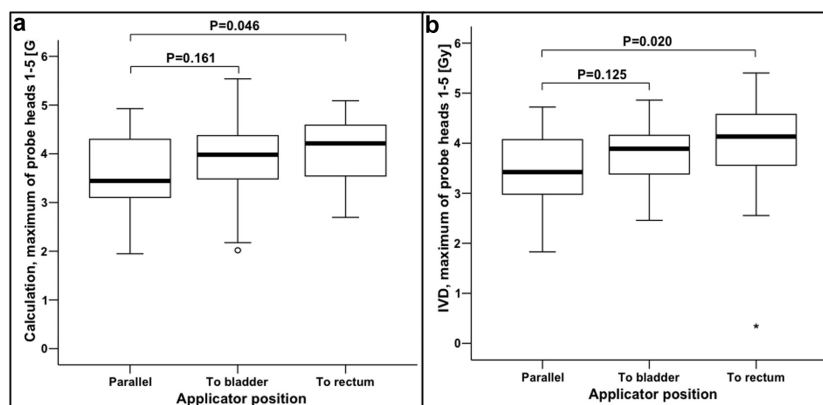


Fig. 5. Box plots visualizing the impact of applicator orientation on the maximum of the calculated (a) and the measured (b) radiation doses.

As expected, dosimetric values declined as distance of vaginal applicator and rectal probe rose. For the 16 applications with a distance >0.5 cm, the maximum calculated radiation dose was lower compared with the shorter spacing at ≤ 0.5 cm (mean $3.03 \pm \text{SD } 0.58$ Gy vs. 4.18 ± 0.98 Gy, $p < 0.001$). The respective values for the maximum measured dose amounted to 3.34 ± 0.64 Gy vs. 3.90 ± 0.80 Gy ($p = 0.002$).

Another potential confounder could be the orientation of the vaginal applicator. The applicator pointed to the rectum in 26 cases (33%), to the bladder in 38 cases (47%), and in 16 (20%), the applicator was oriented parallel to the rectum. Considering the latter as reference, an increase of both calculated (mean $4.08 \pm \text{SD } 0.65$ Gy vs. $3.56 \pm \text{SD } 0.88$ Gy; $p = 0.046$) and measured (3.99 ± 1.01 Gy vs. $3.46 \pm \text{SD } 0.75$ Gy; $p = 0.020$) maximum rectal doses was observed when the applicator pointed toward the rectum. When oriented toward the bladder, less distinct relations with IVD were noticed (Figs. 5a and 5b).

As patient baseline parameters, potential effects of age and body mass index on dosimetry were also assessed. Both did not exhibit any impact.

Discussion

In this retrospective analysis of 80 VCBT procedures, we sought to determine parameters influencing the rectum dose using an enhanced protocol. The main findings of this study are as follows:

1. Increased bladder filling resulted in lower rectal irradiation in two of five regions with intermediate exposure levels assessed both by IVD and prior treatment calculation. The lower rectal doses might be explained by better distension of the rectum achieved with increased bladder filling.
2. Lowest rectal dose exposure could be achieved by a vaginal applicator pointing parallel to the rectum in comparison to bladder- or rectum-oriented positions with the latter also resulted in increased maximum rectal doses.
3. No statistically significant correlation was observed between rectal filling and rectal doses, neither according to treatment planning nor IVD.
4. There was no statistically significant difference between calculated and measured rectum doses.

Some of these findings have already been discussed in literature before. However, this study confirms important issues, nonetheless valuable enhancing knowledges in view of optimized IVD with minimized patient movement, avoidance of streak artifacts due to use of a metal-free applicator, and instant treatment following planning.

The study of Allahverdi *et al.* (9), which reported measurements with the same rectal probe we used in our study, reported about difficult delineation of critical structures and

reconstruction of the applicators using the CT images due to streak artifacts produced by the used metal applicators. This problem is not an issue when using CT-compatible applicators as we did in our study. The possibility of patient's movement with possible shift of applicator in the time between imaging and treatment was minimized by the aforementioned T table.

Several studies have already been published focusing on effectors of the rectal dose. Sabater *et al.* (15), for instance, described a positive correlation of the rectal volume and the rectal dose. They further verified the cylinder orientation toward the rectum as a significant factor increasing the rectal dose. The same authors, however, could not reproduce the effect of the rectal volume in a prospective study, in which patients were administered enemas after an index procedure (16). In that study, the reduction of the rectal volume was not associated with a decrease of the rectal dose, in line with our findings. In addition to the calculated doses, we utilized IVD to verify the effect of VCBT on the rectum. Both measurements showed no significant interaction between the rectal filling and the rectal dose which makes a connection unlikely. As a consequence, preparation of the intestines, for example, enema infusion before VCBT, might not have any effect on the radiation dose and therefore might be dispensable in this therapeutic setting.

Carrara *et al.* (17) reported significant differences between the calculated and the measured *in vitro* dose in patients receiving VCBT due to EC, especially when a prolonged planning phase is required. They further assumed that longer periods between CT-scan and therapy itself might increase the chance of applicator shifting within the vagina. In our study, the calculated and the IVD dose showed a decent correlation. We hypothesize that the T table, allowing patient relocation without any movements, might help to avert applicator shifting. This aspect is of particular interest because according to our results and the literature (Sabater, 2015), a tilted applicator position toward the rectum might potentially lead to a higher rectum dose. The T table enhances a stable position of the applicator between CT-guided verification of the parallel or bladder oriented position and the VCBT itself.

The bladder distension during VCBT was a subject of various studies in the past (18–20). All studies confirmed a significant effect of bladder filling on the rectal dose. Increased bladder volumes were associated with decreased rectal doses and *vice versa*. This effect was reproducible in our study, in which we extend the former findings reported for calculated doses by actually measured values using IVD. The mechanisms how bladder filling affects rectum exposure in VCBT are still not entirely clear. It is discussed that a full bladder leads to a shift of the intestines, thereby causing an enlarged distension of the rectum. Based on the current results, a higher bladder volume could be recommended for VCBT.

According to our findings, increased bladder filling might actually lower rectum irradiation doses, at least in

some areas. However, as lacking data of a more invasive IVD in bladder (along with risks for urinary infections) it is not clear which filling status is most appropriate to minimize radiation exposure to this organ. Thus, future studies comprising IVD of both the urinary bladder and the rectum should define optimal bladder filling conditions in VCBT. By contrast, rectum filling did not seem to be a relevant issue, now clearly demonstrated by IVD. A parallel orientation of the vaginal applicator appears to be intended rather than orientation toward the bladder or the rectum.

Conclusion

This dosimetry study shows that there is no statistically significant difference between calculated and measured doses. The rectum dose is influenced by the bladder volume and the applicator position, whereas no correlation with rectum volume was found. Movement of the applicator during treatment should be avoided. Preparation of the intestines before VCBT might not have any effect on the rectum dose. Possibly beneficial effects of increased bladder volume to reduce the rectum dose should be carefully pondered against potentially enhanced bladder exposure.

Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2019.11.009>.

References

- [1] Bray F, Loos AH, Oostindier M, et al. Geographic and temporal variations in cancer of the corpus uteri: incidence and mortality in pre- and postmenopausal women in Europe. *Int J Cancer* 2005;117:123–131.
- [2] Amant F, Moerman P, Neven P, et al. Endometrial cancer. *Lancet* 2005;366:491–505.
- [3] Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, et al. Uterine neoplasms, version 1.2018, NCCN clinical practice guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc New* 2018;16:170–199.
- [4] Creutzberg CL, Nout RA. The role of radiotherapy in endometrial cancer: current evidence and trends. *Curr Oncol Rep* 2011;13:472–478.
- [5] Nout RA, Smit VT, Putter H, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2010;375:816–823.
- [6] Georg P, Potter R, Georg D, et al. Dose effect relationship for late side effects of the rectum and urinary bladder in magnetic resonance image-guided adaptive cervix cancer brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:653–657.
- [7] Tanderup K, Beddar S, Andersen CE, et al. In vivo dosimetry in brachytherapy. *Med Phys* 2013;40:070902.
- [8] Zaman ZK, Ung NM, Malik RA, et al. Comparison of planned and measured rectal dose in-vivo during high dose rate Cobalt-60 brachytherapy of cervical cancer. *Phys Med* 2014;30:980–984.
- [9] Allahverdi M, Sarkhosh M, Aghili M, et al. Evaluation of treatment planning system of brachytherapy according to dose to the rectum delivered. *Radiat Prot Dosimetry* 2012;150:312–315.
- [10] Sha RL, Reddy PY, Rao R, et al. Evaluation of rectal dose during high-dose-rate intracavitary brachytherapy for cervical carcinoma. *Med Dosim* 2011;36:377–382.
- [11] Kertzschner G, Rosenfeld A, Beddar S, et al. In vivo dosimetry: trends and prospects for brachytherapy. *Br J Radiol* 2014;87:20140206.
- [12] Cameron AL, Cornes P, Al-Booz H. Brachytherapy in endometrial cancer: quantification of air gaps around a vaginal cylinder. *Brachytherapy* 2008;7:355–358.
- [13] Onal C, Guler OC, Dolek Y. The impact of air pockets around the vaginal cylinder on vaginal vault brachytherapy. *Br J Radiol* 2015;88:20140694.
- [14] Bates D, Mächler M, Bolker B, et al. Fitting linear mixed-effects models Using lme4. *J Stat Softw* 2015;67(1):1–48.
- [15] Sabater S, Arenas M, Berenguer R, et al. Dosimetric analysis of rectal filling on rectal doses during vaginal cuff brachytherapy. *Brachytherapy* 2015;14:458–463.
- [16] Sabater S, Andrés I, Gascon M, et al. Effect of rectal enemas on rectal dosimetric parameters during high-dose-rate vaginal cuff brachytherapy. *Strahlenther Onkol* 2016;192:248–253.
- [17] Carrara M, Romanyukha A, Tenconi C, et al. Clinical application of MOSkin dosimeters to rectal wall in vivo dosimetry in gynecological HDR brachytherapy. *Phys Med* 2017;41:5–12.
- [18] Nesslerer JP, Charra-Brunaud C, Salleron J, et al. Effect of bladder distension on doses to organs at risk in Pulsed-Dose-Rate 3D image-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer. *Brachytherapy* 2017;16:976–980.
- [19] Cengiz M, Gurdalli S, Selek U, et al. Effect of bladder distension on dose distribution of intracavitary brachytherapy for cervical cancer: three-dimensional computed tomography plan evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:464–468.
- [20] Kim RY, Shen S, Lin HY, et al. Effects of bladder distension on organs at risk in 3D image-based planning of intracavitary brachytherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:485–489.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. A. Hille und meinem Ko-Betreuer Herrn Prof. Dr. G. Emons insbesondere für die Bereitstellung des Themas und die immer freundliche, hilfsbereite und sehr gute wissenschaftliche Betreuung während meiner Doktorarbeit.

Lebenslauf

Geboren wurde ich am 18.09.1985 in Berlin, Charlottenburg. Nach dem Besuch der Grundschule (08/1992-07/1998: Grundschule am Windmühlenberg, Berlin) besuchte ich das Gymnasium Lily-Braun-Oberschule, Berlin, welches ich im Sommer 2005 mit dem Abitur abschloss. Meine universitäre Ausbildung begann ich im Sommersemester 2006 an der University of Florida, Gainesville Florida, USA. Hier absolvierte ich ein Psychologiestudium, welches ich 08/2009 mit dem Bachelor abschloss. Anschließend begann ich mein Studium der Humanmedizin an der Universität Göttingen im Wintersemester 2009/2010. Im Sommersemester 2011 absolvierte ich erfolgreich das erste Staatsexamen und schloss das Studium mit dem zweiten Staatsexamen im Wintersemester 2015 erfolgreich ab. Anschließend arbeitete ich ab 02/2016 als Assistenzärztin in der Abteilung für Hämatologie und Onkologie an der UMG und wechselte im September 2017 in die Abteilung für Strahlentherapie und Radioonkologie der UMG. Ich bin verheiratet und habe zwei Söhne.