



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO**
DR. EDUARDO LICEAGA



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
“DR EDUARDO LICEAGA”
DIVISIÓN DE ENSEÑANZA**

**“Toxicidad asociada a braquiterapia con técnica 2D vs 3D
en Cáncer cervicouterino.”**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN RADIOONCOLOGÍA**

PRESENTA:

DR. MARTIN EDUARDO HERVER VAZQUEZ

ASESOR:

DRA. MARÍA YICEL BAUTISTA HERNÁNDEZ

Cd. Mx. Septiembre, 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Contenido

RESUMEN ESTRUCTURADO.....	5
ANTECEDENTES	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
JUSTIFICACIÓN	10
HIPÓTESIS	11
OBJETIVOS	11
Objetivo general.....	11
Objetivos específicos.....	11
METODOLOGÍA.....	12
Tipo y diseño de estudio	12
Población.....	12
Tamaño de la muestra	12
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	12
Inclusión:	12
Exclusión.....	12
Criterios de eliminación.	13
Definición de las variables.....	13
Procedimiento	15
Análisis estadístico	15
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	16
ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.....	16
RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS	17
RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)	17
RECURSOS NECESARIOS	18
RESULTADOS	18
Resultados Braquiterapia.	20
Respuesta al tratamiento.....	22
Reporte de toxicidades	23
DISCUSIÓN.....	26
CONCLUSIONES.....	28
REFERENCIAS.....	30
ANEXOS	32

RESUMEN ESTRUCTURADO

Antecedentes: El cáncer de cuello uterino es el cuarto tipo de cáncer más frecuente en las mujeres de todo el mundo, con una incidencia estimada de 604 000 nuevos casos y 342 000 muertes en 2020. En torno al 90% de los nuevos casos y muertes en el ámbito mundial en 2020 tuvieron lugar en países de ingresos bajos y medianos. El uso de la braquiterapia como un componente integral del tratamiento a sido basado en múltiples estudios que demuestran un decremento marcado en las tasas de recurrencia local e incremento de la supervivencia global, con fallas pélvicas reportadas en hasta 35% de los casos para tumores mayores a 5 cm sin tratamiento de braquiterapia (2). Los pacientes seleccionados para tratamiento con braquiterapia pueden tener cualquier estadio de la enfermedad, usado como monoterapia en estadios tempranos de la enfermedad (IA-IB1), o como complemento de la tele terapia en estadios localmente avanzados (IB2-IVA).

Justificación: La experiencia en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga en relación con tratamientos de braquiterapia se remonta a la década de 1920, Iniciado con los agujas de radio para el tratamiento de pacientes con padecimientos ginecológicos, hasta la evolución a la braquiterapia en con aplicación de fuentes de cesio 137, utilizado en braquiterapia de baja tasa, para posteriormente iniciar la experiencia con 2d con iridio 192 con sistema de prescripción dosimétrico puntual mediante placas ortogonales para realizar una planeación de tratamiento en 2 dimensiones. Y finalmente se inicia desde hace 5 años con braquiterapia 3d a través de un tomógrafo para la adquisición de imágenes y la realización de una braquiterapia guiada con imagen.

Objetivos: Analizar las diferentes tasas de toxicidad de pacientes tratadas con braquiterapia 2D vs aquellas tratadas con técnica guiada por imagen. Observar y analizar si hay diferencias en las tasas de respuesta a tratamiento, control local.

Palabras clave: Hospital General de México, Cáncer Cervicouterino, Braquiterapia

Toxicidad asociada a braquiterapia con técnica 2D vs 3D en Cáncer cervicouterino

ANTECEDENTES

El cáncer de cuello uterino es el cuarto tipo de cáncer más frecuente en las mujeres de todo el mundo, con una incidencia estimada de 604 000 nuevos casos y 342 000 muertes en 2020. En torno al 90% de los nuevos casos y muertes en el ámbito mundial en 2020 tuvieron lugar en países de ingresos bajos y medianos. Dos tipos de virus de papiloma humano (16 y 18) provocan casi el 50% de las lesiones precancerosas, de las cuales hasta dos terceras partes presentan resolución espontánea. (1) El tratamiento es variable en relación con el estadio clínico de la enfermedad, siendo la cirugía en sus variantes (conización, traquelectomía, histerectomía) el método de elección para estadios tempranos, en relación a la progresión de la enfermedad o hallazgos postoperatorios considerados como factores de mal pronóstico cambian el enfoque del tratamiento introduciendo un abordaje que incluye un tratamiento concomitante entre radioterapia externa (teleterapia), braquiterapia en combinación con quimioterapia.

El uso de la braquiterapia como un componente integral del tratamiento a sido basado en múltiples estudios que demuestran un decremento marcado en las tasas de recurrencia local e incremento de la supervivencia global, con fallas pélvicas reportadas en hasta 35% de los casos para tumores mayores a 5 cm sin tratamiento de braquiterapia(2). Los pacientes seleccionados para tratamiento con braquiterapia pueden tener cualquier estadio de la enfermedad, usado como monoterapia en estadios tempranos de la enfermedad (IA-IB1), o como complemento de la tele terapia en estadios localmente avanzados (IB2-IVA). Es crítico alcanzar dosis altas en etapas localmente avanzadas (>85 Gy) en iniciales de 75 a 85 Gy en combinación de tele terapia y braquiterapia para tener un adecuado control tumoral y no se puede llegar a este nivel con un tratamiento individual.

La braquiterapia intracavitaria ginecológica es la más utilizada a nivel mundial. Se presenta una evolución constante desde la publicación del ICRU 38, en 1985, con conceptos que evolutivamente han sido adaptados a las nuevas guías. Al momento de la publicación del ICRU 38, no se contaba con los beneficios de las nuevas técnicas de

imagen volumétricas. En relación con la progresión de la disponibilidad de estos estudios, fueron publicadas las nuevas guías de tratamiento con recomendaciones y presentación de nuevas definiciones. GEC ESTRO, 2005, ICRU 89 2016.

Puede ser administrada en relación con la tasa de dosis, siendo baja tasa y alta tasa. La baja tasa ha tenido aplicación clínica por más de un siglo, con dosis definida de 0.4-2 Gy/hora, mientras que la alta tasa fue introducida para tratamientos durante los últimos 30 años, con dosis de más de 12 Gy/hora. Teniendo ventajas claras de la braquiterapia de alta tasa como la posibilidad de administrarse de forma ambulatoria, menos exposición al personal, mejor individualización en la posición de las fuentes y dosimetría, aunque con menor tiempo de experiencia en su utilización en comparación con la baja tasa con resultados clínicos extraordinarios en estudios aleatorizados que lo sustentan.

La técnica de dos dimensiones (2D) fue la primera y tradicionalmente utilizada, se basa en la verificación con radiografía postero anterior y lateral, y la prescripción de dosis en base al sistema puntual a puntos A de Manchester (Punto de prescripción de dosis)(derivado del tradicional sistema tradicional de Paris); ubicado 2 cm superior a la membrana mucosa, del fónix lateral en el eje del útero y 2 cm hacia lateral del canal central, donde se prescribe >40 Gy en una o dos aplicaciones en baja tasa y de 28 a 30 Gy en hasta 6 aplicaciones para alta tasa en equivalencia. De igual forma teniendo en cuenta los órganos de riesgo descritos para terapia intracavitaria ginecológica son vejiga, recto, uréteres y en algunas ocasiones colon sigmoides, siendo los dos primeros los que son descritos e incluidos dentro del sistema con puntos de referencia asignados. El punto de referencia de vejiga (punto V) se obtiene con la colocación de una sonda Foley, donde el balón se llena con 7 cm cúbicos de algún fluido radio opaco (solución baritada en la mayoría de los centros), el catéter es retraído en dirección uretral para acercar el balón a un punto de contacto. En la radiografía lateral el punto es obtenido dibujando una línea anteroposterior hacia el centro del balón y el punto es tomado en el entrecruzamiento de esta línea con la superficie posterior del balón. El punto de referencia rectal se obtiene en la radiografía con proyección lateral. Localizado a 5 mm atrás de la pared vaginal posterior, la cual es fácilmente localizable si es utilizado material radio opaco como medio de separación del aplicador y la pared (gasas humectadas con solución baritada) o colocación de sonda rectal con marcas radiopacas.

Acorde a lo descrito en el procedimiento estos puntos de referencia de los órganos de riesgo mencionados deben ser respetados y minimizar dosis a este sitio, en el campo de tratamiento o la curva conformacional de la dosis.

Siendo la tolerancia de estos ya descrita por QUANTEC en una relación volumétrica; siendo para vejiga el punto de tolerancia o dosis máxima de menos de 65 Gy, u 80% de la superficie del órgano recibiendo menos del 15% de la dosis prescrita, teniendo toxicidades hasta un grado 3 o mayor (Clasificado con sistema LENT SOMA) con síntomas que incluyen disuria, nicturia, incontinencia o cistitis crónica. La tolerancia para el recto puede ser referenciada con una dosis máxima alrededor de 78 Gy y restricciones volumétricas del 50% de la superficie del órgano con menos del 50% de la dosis prescrita o $V75 < 15\%$ de la dosis, y toxicidades variables en severidad pero proporcionales al aumento de la dosis, manifestándose clínicamente con incontinencia, variaciones en la frecuencia de las deposiciones y sangrado rectal. Debe ser tomado en cuenta que las anteriores cifras de tolerancia descritas incluyen de forma acumulativa dosis previas recibidas, en el caso de cánceres ginecológicos, la radioterapia de haz externo previo a la braquiterapia.

En tanto, la descripción previa hace referencia a este clásico sistema y la forma de otorgar una dosis biológicamente efectiva al remanente tumoral (o algunos casos enfermedad subclínica) cuidando órganos localizados en contigüidad. Manifestándose como un sistema con una referida baja precisión por la variabilidad de las curvas de dosis que se alcanza en los diferentes puntos, es un sistema utilizado y aceptado por el costo menor y requerimiento de menor infraestructura en múltiples centros de radioterapia de México y el mundo, de igual forma manteniéndose como estándar de tratamiento hasta esta fecha en base a que los grandes estudios realizados para braquiterapia intracavitaria ginecológica lo toman en cuenta y ha representado a pesar de las toxicidades reportadas, un parte aguas en el tratamiento previniendo recurrencias o alcanzando un control local excepcional.

Con el mejoramiento e incorporación estudios de imagen más sofisticados con mayor presencia en los centros oncológicos del país han sido actualizados los procedimientos de radioterapia de haz externo y braquiterapia; con adaptación de los mismos, guiándose bajo imágenes en 3 dimensiones (Tomografía, resonancia magnética e incluso PET/CT) para la prescripción de la dosis deseado y otorgando menor dosis bajo un sistema de planeación volumétrico, a los órganos de riesgo.

En 2016 fue publicado el ICRU 89 donde se incluyen las diferentes técnicas de imagen estableciendo un procedimiento guiado bajo el resultado de la resonancia magnética para la prescripción de dosis, traducido como braquiterapia guiada por imagen. Donde en lugar de un sistema puntual se delimitan diferentes volúmenes que incluyen una enfermedad macroscópicamente detectable (GTV) y márgenes del anterior que incluyen zonas de alto riesgo (enfermedad residual y tejido patológico adyacente, definido como CTV_{HR}) y zona de riesgo intermedio (que incluye la región afectada inicialmente por el tumor, es decir la extensión tumoral antes del tratamiento con teleterapia así como un margen de seguridad, definido como CTV_{IR}). Añadiéndose zonas de probable afectación por enfermedad subclínica o microscópica, definiéndose como bajo riesgo o CTV_{LR} .

Múltiples fraccionamientos son utilizados para la braquiterapia guiada por imagen, con variaciones dependientes del estadio clínico con dosis total de 28 a 32 Gy en 4 a 6 aplicaciones, en 2 aplicaciones por semana. Las restricciones para los órganos de riesgo incluyen una equivalencia utilizando la ecuación lineal cuadrática que da por resultado un punto límite de <100 Gy al recto, <120 Gy a la vejiga, <140 Gy a la superficie de mucosa vaginal (considerando dosis de EBRT más sobredosis con braquiterapia), tomando en cuenta la totalidad del órgano. Los volúmenes específicos de los órganos de riesgo para la planeación del tratamiento y su correlación con la dosis fueron introducidos las recomendaciones del segundo GEC ESTRO, resaltando la morbilidad relacionada a braquiterapia, analizando las dosis en pequeños volúmenes (1 cc, 2 cc) adyacentes a los aplicadores y consecuentemente receptores de dosis máxima. Estas restricciones dosis volumen fueron definidas inicialmente en base a evidencia clínica, por regla institucional o acorde a consideraciones específicas del paciente.

Sin embargo a través de las planeaciones individuales un set de parámetros han sido aceptados para el objetivo y los órganos de riesgo, siendo el $D_{90\%}$ para el CTV_{HR} de 7.4 Gy, D_{2cm^3} para el recto de 3.5 Gy, D_{2cm^3} sigmoides de 3.2 Gy, D_{2cm^3} vejiga de 5.5 Gy respectivamente para una fracción dentro de un tratamiento de 4 fracciones programadas.

En manifiesto a lo anteriormente descrito bajo este sistema de planeación volumétrico adaptado a una imagen en 3 dimensiones es posible delimitar, y delinear de forma precisa órganos de riesgo como vejiga, recto, y por lo tanto adaptar la curva de isodosis (con manipulación de las fuentes radioactivas ubicadas dentro de la sonda intrauterina)

para excluirlas del tratamiento o afectarlas al mínimo posible, lo que traducido clínicamente incluye en una menor tasa de efectos secundarios al tratamiento que la paciente experimentara durante su vida.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Hospital general de México en relación con el servicio de Oncología y sus unidades oncológicas son considerados como centro de referencia para cánceres ginecológicos por su alto volumen de pacientes y experiencia en el tratamiento. Específicamente en el área de braquiterapia se encuentra en una fase de transición donde hoy se otorgan tratamientos con técnica 2D (con técnica de rayos x como verificación) y 3D asistida por imagen (tomografía). Es necesario establecer el beneficio absoluto de la técnica en 3 dimensiones guiada por imagen que nos permite disminuir la toxicidad a los órganos de riesgo, favoreciendo la tolerancia al tratamiento, sin comprometer las dosis al volumen de tratamiento y garantizando el control de la enfermedad.

JUSTIFICACIÓN

La experiencia en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga en relación con tratamientos de braquiterapia se remonta a la década de 1920, Iniciado con las agujas de radio para el tratamiento de pacientes con padecimientos ginecológicos, hasta la evolución a la braquiterapia en con aplicación de fuentes de cesio 137, utilizado en braquiterapia de baja tasa, para posteriormente iniciar la experiencia con 2d con iridio 192 con sistema de prescripción dosimétrico puntual mediante placas ortogonales para realizar una planeación de tratamiento en 2 dimensiones. Y finalmente se inicia desde hace 5 años con braquiterapia 3d a través de un tomógrafo para la adquisición de imágenes y la realización de una braquiterapia guiada con imagen.

En relación con la terapia terapía intracavitaria para tumores ginecológicos es aún aceptable y prevalente a nivel mundial la utilización de técnicas no guiadas por imagen basadas en un sistema puntual, lo anterior por su disponibilidad en los diferentes centros, así como su relativo costo menor en comparación a lo requerido

infraestructuralmente para una técnica guiada por imagen. Es importante saber que desde la publicación de 1985 fue utilizado un sistema puntual, para dirigir la terapia en un intento de estandarizar un sistema que pudiera adaptarse a las diferencias y particularidades anatómicas de cada paciente; aunque lo anterior se considera efectivo en relación con la cobertura de dosis al primario y sitios de riesgo, es lógicamente inexacto en comparación a las nuevas tecnologías, pero de igual forma muestra en múltiples grados diferentes toxicidades en órganos de riesgo contiguos, hipotéticamente en mayor manera que los estudios guiados por imagen.

HIPÓTESIS

¿El tratamiento con braquiterapia en pacientes con cánceres ginecológicos con técnica 2D comprende una mayor toxicidad a órganos de riesgo, que el tratamiento con técnica 3D guiado por imagen?

OBJETIVOS

Objetivo general

Analizar las diferentes tasas de toxicidad de pacientes tratadas con braquiterapia 2D vs aquellas tratadas con técnica guiada por imagen.

Objetivos específicos

Observar y analizar si hay diferencias en las tasas de respuesta a tratamiento, control local.

METODOLOGÍA

Tipo y diseño de estudio

Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo.

Población

Expediente clínico (físico y electrónico) de pacientes de Hospital General de México Dr Eduardo Liceaga con diagnóstico de cáncer cervicouterino tratadas con braquiterapia en cualquiera de sus técnicas dos o tres dimensiones.

Tamaño de la muestra

Se solicitarán todos los expedientes desde enero de 2015 a diciembre 2020 de pacientes diagnosticadas con cáncer cervicouterino que recibieron tratamiento en la Unidad de Oncología registrados en el departamento de archivo clínico del Hospital General de México "Dr Eduardo Liceaga".

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Inclusión:

Pacientes mayores de 18 años

Pacientes con diagnóstico confirmatorio histopatológico de cáncer cervicouterino.

Pacientes tratadas con técnica de braquiterapia 2D o 3D baja o alta tasa de dosis

Exclusión.

Expediente clínico o digital incompleto.

Diagnósticos histopatológicos diferentes previamente a los descritos.

Tratamiento de braquiterapia suspendido por cualquier razón.

Criterios de eliminación.

Pacientes con expediente del servicio de Oncología del Hospital General de México que no acudieron, a cita de primera vez en el servicio de radioterapia.

Definición de las variables

Tabla de operacionalización de las variables

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valores
Edad	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento hasta el momento de la intervención.	Cuantitativa discreta	Años	Numérico
Etapa clínica	Estimación de la extensión del cáncer en base a los resultados de exámenes médicos, estudios por imagen y biopsia del tumor.	Independiente	Grado	Numérico
Diagnostico	Identificación de la naturaleza de la enfermedad mediante pruebas y observación de sus signos o síntomas	Cualitativa nominal	Categorización diagnóstica: Reporte histopatológico, imagen, clínico.	Diagnostico de cáncer cervicouterino.
Tratamiento con radioterapia sola	Establecimiento de una monoterapia a base de fotones dirigidos por medio de un acelerador lineal	Cualitativa dicotómica	Categorización: Presente o no.	Positivo o negativo.
Tratamiento concomitante QT/RT	Presencia de tratamiento simultáneo entre radioterapia y un agente quimioterápico.	Cualitativa dicotómica	Categorización: Presente o no	Positivo o negativo
Dosis de radioterapia externa	Dosis administrada	Cuantitativa continua	Unidades Gray (Gy)	Numero (Gy)
Energía	Energía de aceleración de	Cuantitativa continua	Unidades Volts (V)	Numero Volts

	fotones seleccionada en la planeación.			
Esquema técnico de planeación de radioterapia de haz externo	Variación del tipo de planeación del tratamiento.	Cualitativa nominal	Categorización: IMRT/3D Conformal.	IMRT o 3D Conformal
Tiempo total de tratamiento	Paquete tiempo desde el inicio de la teleterapia hasta el termino de la braquiterapia	Cualitativa continua	Días	Numérico
Dosis de braquiterapia	Dosis administrada	Cualitativa continua	Unidades Gray (Gy)	Numérico (Gy)
Tiempo entre RT y braquiterapia	Temporalidad determinada desde la finalización de teleterapia hasta inicio de braquiterapia	Cualitativa continua	Dias	Numérico
Numero de sesiones de braquiterapia	Selección de esquema (fraccionamiento) del tratamiento con braquiterapia	Cualitativa continua	Fracciones (Numero de sesiones)	Numérico
Técnica 2D	Técnica realizada en dos dimensiones con placas ortogonales (Rayos X)	Cualitativa dicotomica	Categorización: Presente o no	Positivo o negativo
Técnica 3D	Técnica realizada en 3 dimensiones guiada por imagen TC /RM	Cualitativa dicotomica	Categorización: Presente o no	Positivo o negativo
Toxicidad aguda	Alteraciones ocurridas durante el tratamiento o antes de los 90 días de finalizado el tratamiento con radioterapia	Cualitativa ordinal	Esquema de puntuación de morbilidad por radiacion. Tabla 1	Numérico (Grado)
Toxicidad cronica	Alteraciones ocurridas después de los 90 días de finalizado el tratamiento con radioterapia o hasta meses o años.	Cualitativa ordinal	Esquema de puntuación de morbilidad por radiación. Tabla 2	Numérico (Grado)

Procedimiento

Se revisa los expedientes clínicos y los del sistema digital del programa de planeación Eclipse. V.13.5 para recopilar las variables del estudio y generar la base de datos al ingresarlos en el programa estadístico SPSS.V.25, considerando los criterios de inclusión y exclusión descritos. Las pacientes con diagnóstico de cancer cervicouterino fueron valorados en la consulta inicial determinando el tipo de tratamiento de braquiterapia que recibiría. El registro de la respuesta al tratamiento fue con el reporte de estudio de imagen y/o la revisión clínica que determina control de la enfermedad, y el registro de la toxicidad fue con la evaluación de la RTOG reportada para efectos agudos y la de CTCAE.V.3.0 para los efectos crónicos. El seguimiento fue captado del registro de expediente clínico desde la consulta de primera vez hasta la última cita de control.

Finalmente, se redactará la tesis para fines investigativos.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se lleva a cabo con evaluación de medidas de tendencia central y dispersión de variables cuantitativas, se realizan descriptivos y tablas de contingencia de variables cualitativas; la correlación de respuesta al tratamiento, así como toxicidad relacionada con el tratamiento fueron analizadas con la prueba de Chi², del programa SPSS. Statitics. V.25

Se representarán los mismos en tablas estadísticas y gráficas para luego ser discutidos y analizados con el asesor de tesis y así obtener los resultados y elaborar las conclusiones respectivas.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

ACTIVIDAD	JULIO	AGOSTO	SEPT	OCT	NOV
Búsqueda de información y revisión de la literatura.	XXXX				
Elaboración de marco teórico.	XXXX				
Elaboración del protocolo.		XXXX			
Colecta de datos de variables.		XXXX			
Análisis de Datos.			XXX X		
Presentación de resultados y conclusiones.			XXX X	XXX	XX X

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Investigación sin riesgo es un estudio basado en la recolección de registros de pacientes que acudieron al servicio de radioterapia para solicitar valoración de tratamiento y el cual se brindó por ser candidatos. Se llevará a cabo conforme a los aspectos éticos que rigen toda investigación teniendo como principal exponente la

declaración de Ginebra, el código internacional de ética médica y la ley general de Salud de los Estados Unidos Mexicanos. Se realizara de acuerdo al artículo 17 de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos (Título segundo Capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado). Por el tipo de estudio no será necesario solicitar a los pacientes consentimientos informados para obtener y analizar la información requerida. Dicha información se manejará con estricta confidencialidad.

Este estudio no presenta conflicto de intereses de ningún tipo.

RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

Con este estudio se espera demostrar que las técnicas de última generación guiadas por imagen para el tratamiento de mujeres con cáncer cervicouterino, con braquiterapia, reduce significativamente las tasas de toxicidad y por lo tanto deben ser consideradas como estándar del tratamiento. De igual forma demostrar que no se compromete el control local y por lo tanto la sobrevida a pesar de las restricciones de la dosis en las distintas zonas del tratamiento.

RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)

Recursos humanos:

Investigador y asesores

Recursos materiales:

Se ocuparán los recursos existentes en el Hospital, no se requerirá de ningún tipo de apoyo externo:

205 expedientes clínicos de sujetos de estudios, propiedad del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

Se solicitará la base de datos de pacientes de primera vez vistos en el servicio de Radioterapia en la unidad de Oncología de 2016 a 2020; Base de datos de la productividad en la unidad de radioterapia de los años 2016, 2017, 2018, 2019, 2020; Registro de pacientes tratados con braquiterapia de alta tasa en la unidad de radioterapia de los años 2016, 2017, 2018, 2019, 2020; Registro de pacientes tratados con radioterapia externa en la unidad de radioterapia de los años 2016, 2017, 2018, 2019, 2020.

RECURSOS NECESARIOS

No se requerirán de recursos extras además de los ya mencionados disponibles en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

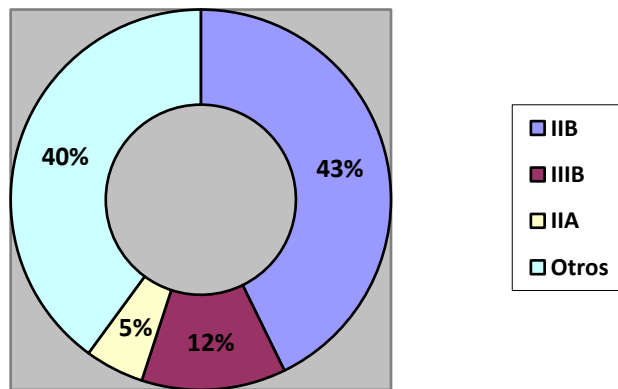
RESULTADOS

Se analizaron un total de 342 expedientes de pacientes mujeres con diagnóstico confirmado de forma histopatológica de cáncer cervicouterino, de los cuales se incluyeron 196 pacientes en el estudio (por, 146 tratados con técnica en 2 dimensiones, y 50 pacientes tratados con técnica en 3 dimensiones guiada por imagen. Se reclutaron

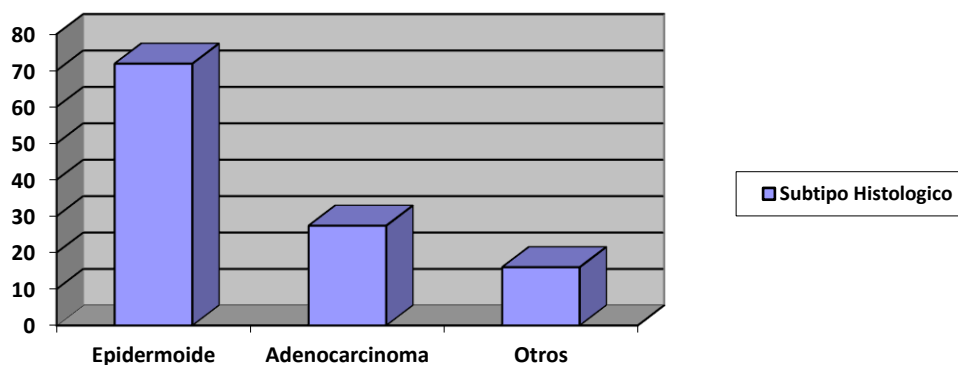
pacientes de forma retrospectiva, desde el año 2017 hasta el año 2021, con una media de seguimiento de 36 meses y mediana de 30 meses, rango de 6 meses a 60 meses.

De las 196 pacientes mujeres con diagnóstico histopatológico confirmado de cáncer cervicouterino. Se analizaron características demográficas, la edad media de diagnóstico fue de 54.63 años con rango de edad al diagnóstico de (38 a 67 años).

Fue analizada la etapa clínica de las pacientes encontrándose un predominio de etapa IIB en 84 pacientes constituyendo el 42.85% de los pacientes. En segundo lugar, se encuentran con el mismo número de pacientes estadio IIIB con 24 pacientes correspondiente al 12.24% de la cohorte total, y en tercer lugar pacientes con estadio IIA correspondiente 10 pacientes de la cohorte (5%). Mientras que 78 pacientes correspondientes a 39% de la cohorte presentaron en conjunto diversos estudios clínicos de la enfermedad. Figura 3.



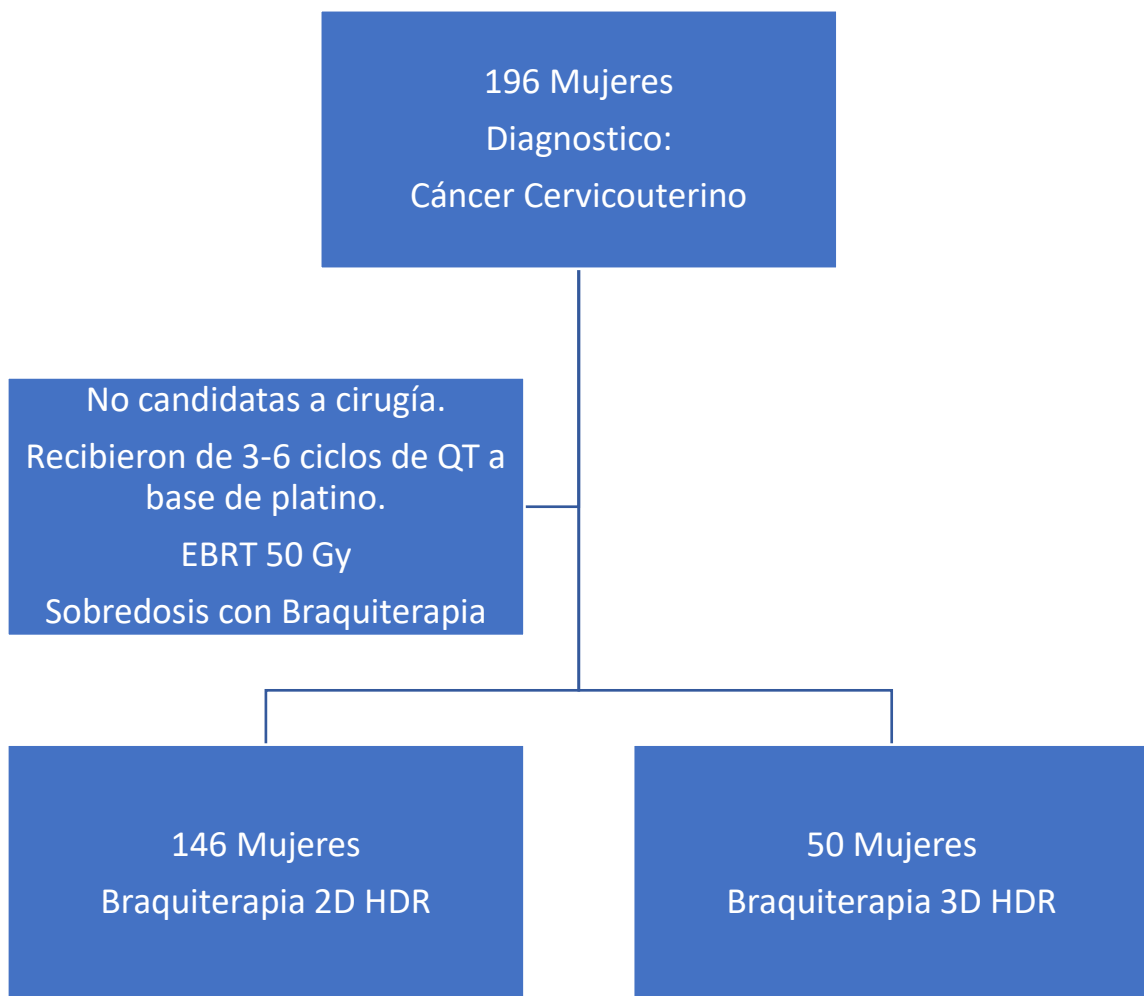
En relación con las variantes histológicas de los diferentes casos se encuentra una prevalencia mayoritaria de tipo epidermoide con 141 pacientes correspondiente a 71.93% de los casos. 23 casos correspondiente a 11.7% de la cohorte total. 32 pacientes presentaron otro tipo de histología que correspondía a 16.4% de los casos. Figura 4.



El 100% de los pacientes de esta cohorte fueron tratados con quimio – radioterapia concomitante tras considerarse no candidatos a un abordaje quirúrgico inicial. En relación con el tratamiento de quimioterapia, fueron otorgados de 3 a 6 ciclos a base de platino en los diferentes contextos de cada paciente. Y por parte de la radioterapia externa fueron otorgados en promedio dosis de 5000 cGy hasta en un 98% de los pacientes, con un rango de 4500 cGy, hasta 5040 cGy. Utilizándose técnica 3D conformal y 2D hasta en 96% de los pacientes estudiados, y técnica IMRT en 4% de los pacientes. Esto último con indicación específica de extensión del campo de tratamiento hasta abarcar relevos linfáticos par aorticos altos (altura de Vertebra torácica 10).

Resultados Braquiterapia.

Fueron analizados 196 pacientes con antecedente de Cáncer cervicouterino confirmado por resultado histopatológico, estadio clínico locoregionalmente avanzado que no permitía el abordaje quirúrgico, por lo cual su manejo con intento radical fue establecido con quimioterapia y radioterapia externa concomitante, para posteriormente recibir sobredosis al primario por medio de braquiterapia de alta tasa de dosis en dos modalidades. 146 pacientes fueron derivados al tratamiento con técnica en 2 dimensiones y 50 pacientes con técnica 3D guiada por imagen.



El tiempo promedio entre el inicio de radioterapia externa y la braquiterapia (o tiempo de prostración) fue de 60 días, excediendo el límite de 52 días establecido antes de la pérdida porcentual de control local establecido por Girinsky y colaboradores en 1993.¹⁵

En relación con el esquema de tratamiento indicado; en el grupo de pacientes con técnica 2D, un 96.6% recibieron 4 sesiones de braquiterapia de alta tasa, mientras

que 3.4% recibieron 3 sesiones. En el grupo de 3D el 100% de pacientes recibieron 4 sesiones. La dosis total prescrita de forma inicial fue de 22.48 Gy para alcanzar una equivalencia de 38.5 Gy de sobredosis al primario GTV o punto A en el caso de verificación en 2 dimensiones con placas de rayos X y alcanzar una dosis total recibida promedio de 88.5 Gy en combinación de radioterapia y braquiterapia. Las dosis por fracción planeadas fueron de 562 cGy, las cuales fueron disminuidas por motivo de toxicidad aguda en 10% de los pacientes en el grupo 2D hasta un mínimo de 421 cGy. En el grupo de 3D el promedio de dosis total fue de 2212 cGy, con un máximo de 2400 cGy y un mínimo de 1800 cGy. Con una disminución de la dosis planeada inicialmente en el 7% de los pacientes por distintos motivos en su mayoría en relación con toxicidad aguda. La cobertura de la dosis mínima aceptada fue de 95% al CTV de alto riesgo y al punto A en el caso de 2D, siendo en este último lo mínimo alcanzado en los registros de planeación 97%.

Respuesta al tratamiento.

Fue analizado este factor posterior a la finalización del tratamiento combinado inicial (Quimioterapia + Radioterapia), y la sobredosis con braquiterapia, reportándose como respuesta positiva al tratamiento a cualquier reducción tumoral (del residual si era el caso) o manteniéndose sin actividad. A lo anterior en el grupo de 2D esta meta se alcanzo en 89.9% de los pacientes, correspondiente a 131 pacientes, mientras que los 14 pacientes restantes no tuvieron respuesta al tratamiento. En el grupo 3D se alcanzó respuesta al tratamiento en el 98% de la cohorte, correspondiente a 49 pacientes, mientras que en 1 no se documentó reducción del residual.

En relación a las recurrencias reportadas en el grupo 2D se documento una tasa de 4.2% de la cohorte estudiada, referenciando a 6 pacientes de los cuales 3 presentaron actividad loco regional y 3 metástasis a distancia. En comparativa con el grupo 3D donde solo se documenta una tasa de recaída del 2%, o 1 paciente con recurrencia y presencia de metástasis a distancia.

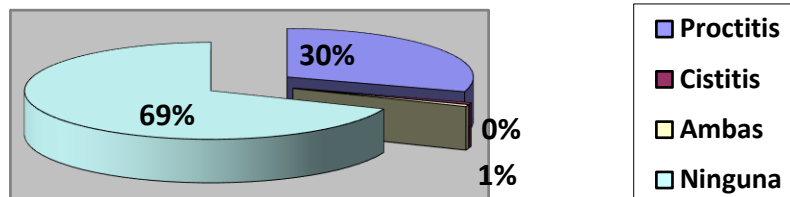
Reporte de toxicidades

En relación a las toxicidades reportadas es importante destacar que fueron analizadas en relación a la temporalidad, clasificándose como aguda (presentes en un periodo de 3 meses posterior al inicio de tratamiento con radioterapia) o crónicas (que se presentan posterior a los 3 meses de termino del tratamiento con radioterapia). De igual forma se categoriza con una graduación de 1 a 4 dependiendo de la severidad de los síntomas en relación a la escala LENT-SOMA. En el grupo de braquiterapia en 2 dimensiones, se documentaron 18 pacientes con toxicidad aguda, correspondiente al 12.6% de la cohorte de la cual, 14 tuvieron afectación genitourinaria, específicamente cistitis, 2 proctitis y 2 presentaron ambas. En relación al grado de las anteriores se predispone en la siguiente tabla.

Tabla descriptiva de toxicidades agudas.							
Paciente	Cistitis	Proctitis	Ambas	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
1	X			X			
2	X			X			
3	X			X			
4	X			x			
5	X			X			
6	X			X			
7	X			x			

Tabla descriptiva de toxicidades agudas.							
Paciente	Cistitis	Proctitis	Ambas	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
8	X			X			
9	X			X			
10	X			X			
11	X			x			
12	X			X			
13	X				X		
14	x			x			
15		X		X			
16		X		X			
17			X		X		
18			x	x			

En correspondencia a las toxicidades crónicas reportadas en este grupo de tratamiento se presentaron en 46 pacientes de la cohorte total. Con afectación al sistema gastrointestinal específicamente recto y parte baja del intestino grueso 44 pacientes (30% de la cohorte). Una paciente presente cistitis (0.6%) y una paciente presento ambas afectaciones. (0.6%).



En comparativa las toxicidades relacionadas a la técnica 3D fueron analizadas en la cohorte de 50 pacientes donde se encontraron afectación genitourinaria reportada como cistitis aguda en 9 pacientes correspondiente al 18% de la cohorte, todas en grado I, 5 pacientes con proctitis grado I sin necesidad de suspensión de la terapia en ninguna de las pacientes.

Tabla descriptiva de toxicidades agudas.							
Paciente	Cistitis	Proctitis	Ambas	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
1	X			X			
2	X			X			
3	X			X			
4	X			X			
5	X			X			
6	X			X			
7	X			X			
8	X			X			
9	X			X			
10		X		X			
11		X		X			
12		X		X			
13		X		X			
14		X		X			

Con relación a las toxicidades crónicas se documentan 4 pacientes correspondientes a 8% de la cohorte con proctitis crónica. 1 paciente con grado II, y 3 pacientes con grado I.

De forma general en ambas técnicas un total del 74% de la cohorte presentan sinequias vaginales reportadas en el seguimiento, hasta un 60% presentándose durante el primer año post tratamiento.

DISCUSIÓN

Se establece de forma general y en base a la literatura mundial reportada que hay una diferencia marcada en las dos técnicas de tratamiento. Sin embargo, la braquiterapia ginecológica a pesar de estos efectos adversos causales a su utilización es necesaria para mejorar el control local de los padecimientos ginecológicos, impactando de forma importante la sobrevivida global de las pacientes, cuando a estas no se les otorga este tipo de tratamientos.

En la experiencia de el Hospital General de Mexico, como bien es mencionado previamente, se establece una amplia experiencia en la colocación con asistencia de placas ortogonales y planificación manual para otorgar el tratamiento (técnica 2D). Reportando tasas de control local con excelentes resultados, y aunque sigue siendo una opción terapéutica en la mayoría de los centros de radioterapia del país, es importante resaltar que es causante de toxicidades relacionadas con el tratamiento.

En este punto se agrega que las pacientes del estudio y en el contexto de los algoritmos de tratamiento utilizados en este centro de referencia, fueron previamente tratadas con radioterapia externa con dosis que alcanzaron los 5000 cGy, por lo que las sobredosis alcanzadas con la braquiterapia se consideran acumulativas.

Acorde a lo previamente descrito el análisis denota que los estadios tratados en su mayoría fueron localmente avanzados sin posibilidad de resección quirúrgica, con histología epidermoide (que es correspondiente a la frecuencia de incidencia de la bibliografía mundial). Los resultados de control local alcanzados fueron adecuados con un éxito en 9 de 10 pacientes del grupo en 2 dimensiones comparado con prácticamente el 100% de la cohorte en el grupo 3D. Lo anterior es de relevancia ya que pese a la disparidad de los grupos, y la limitada infraestructura, aquellas pacientes tratadas en 2 dimensiones alcanzan el éxito del tratamiento que es la finalidad de esta sobredosis.

En la parte de toxicidades es valorable notar la diferencia en la presentación de las toxicidades, siendo la toxicidad aguda (aquella presente dentro de una temporalidad de 3 meses) la mas prevalente dentro del grupo tratado con una técnica de verificación en 3 dimensiones con porcentajes en comparativa de 12 vs 18%. En su mayoría siendo grado I y con afectación mayor a nivel genitourinario representado por cistitis aguda. En diferencia la toxicidad crónica teniendo como punto de corte aquella presente en mas de 3 meses y detectándose en su mayoría dentro del primer año de seguimiento una prevalencia marcada en aquellas pacientes tratadas con técnica de verificación en 2 dimensiones con porcentajes comparativos de 31 vs 8%. En su mayoría afectación a nivel gastrointestinal con manifestaciones clínicas relacionables con diarrea. De igual forma en el grupo 3D esta fue la manifestación mas frecuente. Siendo lo anterior una de las principales diferencias entre los dos grupos de tratamiento.

Como hallazgo incidental es de alto valor el reportar la presencia de adherencias vaginales o sinequias post tratamiento con radioterapia, las cuales son reportadas en las notas de seguimiento en pacientes de ambos grupos con un porcentaje de la población total de 74%. Lo cual es de suma importancia ya que se relaciona con uno de

los efectos adversos menos reportados en la bibliografía. Es demostrable que el anterior fenómeno clínico es debido por la cercanía a las fuentes de radiación utilizada (sea en alta tasa o baja tasa) con los diferentes radioisótopos utilizados. En esta parte la mucosa vaginal es altamente expuesta a las curvas de radiación máxima obteniendo gradientes por arriba del 110%. Sin embargo es altamente prevenible con un manejo post tratamiento en relación a mantener una adecuada lubricación, higiene, utilización de algún separador artificial o en cuyo caso mantener relaciones sexuales con método de barrera de forma cotidiana. Lo anterior es indicado a cada una de las pacientes posterior a los tratamientos con braquiterapia; y es vigilado en las consultas subsecuentes y revisiones ginecológicas.

CONCLUSIONES.

De forma general se concluye que como tema central de esta tesis las toxicidades, su forma de presentación y grado de afectación es diferenciable con respecto a la técnica utilizada en braquiterapia. Históricamente, en revisiones bibliográficas la inclusión de nuevas tecnologías, o imágenes en 3 dimensiones para delimitar el objetivo del tratamiento así como órganos de riesgo en contigüidad, han pasado desde su inclusión y comprobación con estudios de no inferioridad, hasta posteriormente una comparativa con mejoría en relación de las toxicidades.

En el contexto de este estudio fue analizado lo anterior teniendo resultados favorecedores en relación a la utilización mayormente segura de braquiterapia guiada por imagen (Tomografía computarizada) en el caso de nuestra institución, y aunque las guías sugieren como estudio de elección o gold standard la resonancia magnética, es de valor agregar que nuestro protocolo aseguro una menor toxicidad crónica o a largo plazo para las pacientes tratadas; todo lo anterior sin comprometer la dosis recibida al objetivo (en este caso el residual o cervix) manteniéndose tasas de respuesta excelentes.

Hablar de la técnica con verificación en 2 dimensiones con la asistencia de placas radiográficas ortogonales, es hablar de una técnica utilizada históricamente (por la trascendencia y tiempo de experiencia que se tiene), que garantiza resultados en relación con excelentes tasas de control local. Y es posible en la situación actual de la

radioterapia en Mexico que la mayoría de los centros no cuenten con estudios de imagen avanzados disponibles para la verificación de las diferentes colocaciones. Por lo tanto, a pesar de que esta técnica puede condicionar mayor toxicidad a largo plazo para las pacientes, el beneficio supera el riesgo, y se determina como un método aun utilizable cuando no se cuente con la infraestructura disponible.

Por último cabe mencionar en relación a la alta tasa de adherencias vaginales detectadas en este estudio retrospectivo, hace falta un estudio con enfoque en este fenómeno, para determinar si es causado por falta de habito higiénico posterior, o directamente relacionado por alguna falla en la dosimetría, asi como los aplicadores.

Es de interés determinar entonces que la braquiterapia en 3D, realizada en el Hospital General de México, es una opción viable de alto valor que garantiza un control local satisfactorio, de igual forma disminuyendo la tasa de toxicidad crónica con una mejor calidad de vida para el paciente.

REFERENCIAS

1. "Cáncer Cervicouterino." *World Health Organization*, World Health Organization, <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>.
2. Perez, Carlos A, et al. "Tumor Size, Irradiation Dose, and Long-Term Outcome of Carcinoma of Uterine Cervix." *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, vol. 41, no. 2, 1998, pp. 307–317.
3. "ICRU Report 38, Dose and Volume Specification for Reporting Intracavitary Therapy in Gynecology." *ICRU*, Mar. 1985, <https://www.icru.org/report/dose-and-volume-specification-for-reporting-intracavitary-therapy-in-gynecology-report-38/>.
4. "ICRU Report 89, Prescribing, Recording, and Reporting Brachytherapy for Cancer of the Cervix." *ICRU*, 2016, <https://www.icru.org/report/icru-report-89-prescribing-recording-and-reporting-brachytherapy-for-cancer-of-the-cervix/>.
5. "ICRU Report 50, Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy." *ICRU*, 1 Sept. 1993, <https://www.icru.org/report/prescribing-recording-and-reporting-photon-beam-therapy-report-50/>.
6. Datta NR, Srivastava A, Maria Das KJ, et al. Comparative assessment of doses to tumor, rectum, and bladder as evaluated by orthogonal radiographs vs. computer enhanced computed tomography-based intracavitary brachytherapy in cervical cancer. *Brachytherapy* 2006;5:223–229
7. Lang S, Nulens A, Briot E, et al. Intercomparison of treatment concepts for MR image assisted brachytherapy of cervical carcinoma based on GYN GEC-ESTRO recommendations. *Radiother and Oncol* 2006;78:185-93.
8. DeWitt K, Hsu J, Speight J, et al. 3D inverse treatment planning for the tandem and ovoid applicator in cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1270-74.
9. Bautista-Hernández, Yicel, et al. "Braquiterapia De Alta Tasa De Dosis En Cáncer Cérvico-Uterino; Experiencia En El Servicio De Radio-Oncología Del Hospital General De México." *Gaceta Mexicana De Oncología*, Elsevier, 1 July 2011, <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-braquiterapia-alta-tasa-dosis-cancer-X1665920111278381>.

10. Chacón-Anaya, Silvia C., et al. “Análisis Dosimétrico Entre Puntos ‘a’ De Mánchester y Volumen Blanco Clínico De Alto Riesgo En Braquiterapia 3d Guiada Por Imagen Para El Cáncer Cervicouterino.” *Gaceta Mexicana De Oncología*, Sociedad Mexicana De Oncología A.C., Apr. 2021.
11. Nag S, Erickson B, et al. Recomendaciones de la sociedad Americana de Braquiterapia, para la Braquiterapia de alta tasa de dosis para carcinoma de cérvix. *IJROBP* 2000;48:201-212
12. Ferrigno R, Ribero P, Novaes S, Cassio A. High-dose rate brachytherapy in the treatment of uterine cervix cancer. Analysis of dose effectiveness and late complications. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Physics.* 2001; 50: 1123-35
13. Clark B, Souhami L, Roman T, Chappell R. The prediction of late rectal complications in patients treated with high-dose rate brachytherapy for carcinoma on the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Physics* 1997;38:989-93.
14. Petereit D, Sarkaria J, Potter D. High-dose- rate versus low-dose rate brachytherapy in the treatment of cervical cancer: analysis of tumor recurrence- the University of Winsconsin experience. *I J Radiat Oncol Biol Physics* 1999;45: 1267-7412.
15. Girinsky T, Rey A, Overall Treatment time in Advanced Cervical Carcinomas: A critical parameter in treatment outcome, *Int Radiation Oncol Biol Physics*, Vol 27, 1993: 1051-1056.

ANEXOS

Tabla 1. Cuadro comparativo.

Cuadro comparativo de técnicas de braquiterapia		
Característica	2D	3D
Referencia de prescripción	Sistema puntual. Con Objetivo de dosis prescrita a los puntos A de Manchester (previamente descrita) y puntos B.	Sistema volumétrico guiado por imagen. Se establece volúmenes dependientes del riesgo de residual o sospecha de enfermedad subclínica (alto, intermedio o bajo riesgo)
Dosis	30 a 40 Gy en unas dos aplicaciones. Con objetivo de alcanzar dosis >85 Gy en combinación con tele terapia para alcanzar control local y disminuir tasa de falla.	Dependiente de la enfermedad del paciente con fraccionamientos de 28 a 42 Gy hasta en 7 fracciones.
Órganos de riesgo	Referenciados durante la planeación por puntos predispuestos geoméricamente en radiografía AP y Lateral (puntos de vejiga y recto)	Volúmenes de órgano delineado en 3 dimensiones con referencia en DVH para determinar dosis a 2 cm³ y dosis total al órgano.
Tipo de tratamiento	Internamiento del paciente durante la duración del tratamiento	Tratamiento ambulatorio, con aplicaciones hasta dos veces por semana.

	(temporalidad de hasta 48 a 50 hrs)	
Infraestructura (sistema de planeación y verificación)	Dispositivo de Rayos X, fluoroscopio, bunker, fuentes radioactivas que se colocan manualmente.	Tomografo simulador, Resonador magnético, PET/CT, bunker, equipo Gammamed alta tasa, fuentes activadas a distancia.

Figura 1. Braquiterapia 3D: Curvas de isodosis.

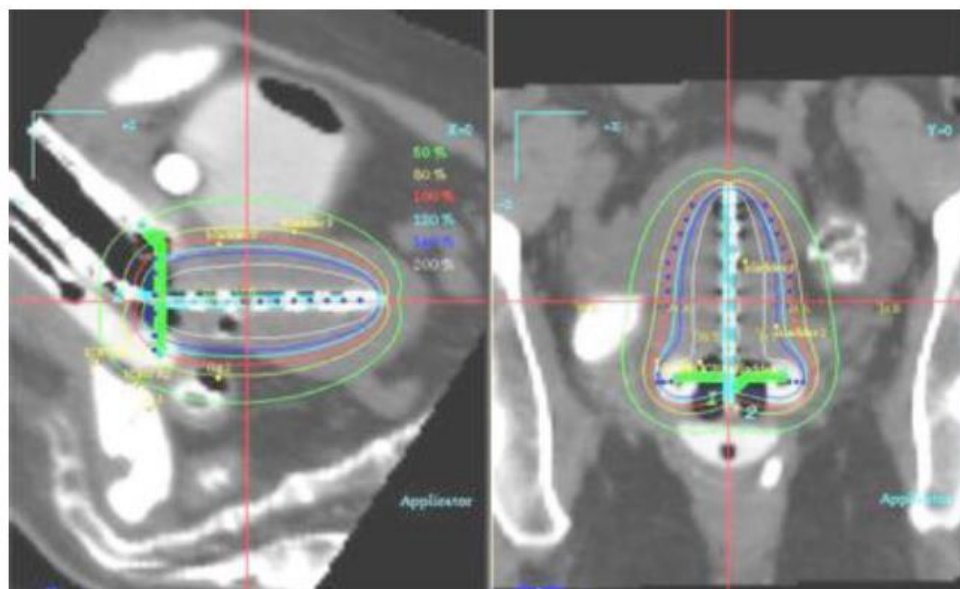


Figure 4.9. Computed tomography-based computerized treatment planning with the applicator in place, with associated isodoses in sagittal and coronal planes.

Figura 2. Puntos de referencia en 2D.

