



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL
“IGNACIO GARCÍA TÉLLEZ”, MÉRIDA, YUCATÁN.

DOSIS BIOLÓGICAMENTE EQUIVALENTE DEL VOLUMEN BLANCO
CLÍNICO DE ALTO RIESGO POR TOMOGRAFIA EN PACIENTES CON
PRESCRIPCIÓN DE BRAQUITERAPIA A “PUNTOS A DE MANCHESTER” EN
CÁNCER CERVICOUTERINO.

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN RADIO ONCOLOGÍA

PRESENTA:

MC. TANIA ARGOTE HERNANDEZ

Facultad de Medicina



MÉRIDA, YUCATÁN, MÉXICO
2021.



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE CENTRO MÉDICO NACIONAL "IGNACIO
GARCÍA TÉLLEZ" MÉRIDA, YUCATÁN

DOSIS BIOLÓGICAMENTE EQUIVALENTE DEL VOLUMEN BLANCO CLÍNICO
DE ALTO RIESGO POR TOMOGRAFIA EN PACIENTES CON PRESCRIPCIÓN
DE BRAQUITERAPIA A "PUNTOS A DE MANCHESTER" EN CÁNCER
CERVICOUTERINO.

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN RADIO ONCOLOGÍA

PRESENTA:

MC. TANIA ARGOTE HERNANDEZ

ASESORES

DR. CARLOS ALEJANDRO MEDINA CAMPOS
ASESOR METODOLÓGICO

DRA. ANGÉLICA CAROLINA SANDOVAL MÉNDEZ
ASESOR TEMÁTICO

MÉRIDA, YUCATÁN, MÉXICO
2021.

Facultad de Medicina





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 está 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.



UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL
"IGNACIO GARCÍA TÉLLEZ" EN MÉRIDA, YUCATÁN

DOSIS BIOLÓGICAMENTE EQUIVALENTE DEL VOLUMEN BLANCO
CLÍNICO DE ALTO RIESGO POR TOMOGRAFIA EN PACIENTES CON
PREESCRIPCIÓN DE BRAQUITERAPIA A "PUNTOS A DE MANCHESTER" EN
CÁNCER CERVICOUTERINO.

DR. ROBERTO ABRAHAM BETANCOURT ORTIZ
DIRECTOR

DRA. CAROLINA ELIZABETH MEDINA ESCOBEDO
DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

DRA. REYNA GUADALUPE GAMBOA LEÓN
JEFE DE DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

DRA. PATRICIA BERENICE BOLADO GARCÍA
JEFE DE DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

DRA. AMELIA ESPERANZA SARICOLEA PUCH
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE
RADIO ONCOLOGÍA

DRA. ANGÉLICA CAROLINA SANDOVAL MÉNDEZ
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD DE
RADIO ONCOLOGÍA.

Dedicatoria:

Para mi hijo Vladimir

Que me dio la motivación para seguir adelante, brindándome un nuevo camino de aprendizaje y fortaleza.

Gracias por elegirme como tú madre, eres mi más preciado tesoro y parte esencial en mi vida.

Te amo

A Christopher

Porque me apoyaste siempre, en los momentos buenos y malos, enseñándome que vivir feliz es fácil.

Gracias por tu amistad, tu cariño y la presencia incondicional, tus valiosos consejos, paciencia y gentileza.

A mi madre y hermanos

Por estar conmigo siempre, demostrarme su cariño y apoyo incondicional.

A Maricel y Karla

Por que la amistad supera la distancia y permitirme hacerlas parte de mi vida y mi familia.

A mis amigos Yucatecos

Que me enseñaron a sentirme en familia lejos de casa.

Agradecimientos:

A la Directora de educación e investigación la Dra. Carolina Elizabeth Medina por su paciencia, confianza, amistad y orientación que me brindo en todo el posgrado, por su disponibilidad para escucharme y dar resolución a las situaciones difíciles, sin duda es admirable todo lo que hace.

Agradezco el apoyo y la confianza que me brindo mi tutora la Dra. Angélica Carolina Sandoval, que nos acogió en el curso de especialidad.

A la Dra. Amelia Esperanza Sarricolea que me enseñó de braquiterapia y las atenciones que tuvo en todo momento conmigo y su paciencia.

Al físico Toncha que me apoyo en el desarrollo de mi tesis con su disponibilidad para acceder a las fuentes de información y por el tiempo que invirtió para el desarrollo de mi tesis y la paciencia para explicarme.

A mi asesor en metodología Dr. Carlos Medina por su paciencia y atenciones para terminar a tiempo este trabajo

ÍNDICE GENERAL

I.	RESUMEN	4
II.	INTRODUCCIÓN.....	5
III.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	33
IV.	CONSIDERACIONES ETICAS.....	34
V.	RESULTADOS	35
VI.	DISCUSIÓN	38
VII.	CONCLUSIÓN	39
VIII.	REFERENCIAS.....	40
IX.	ANEXOS.....	48

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Distribución por etapas clinicas FIGO 2018 de cáncer cervicouterino	35
Tabla 2. Distribución histológica del cáncer cervicouterino	36
Tabla 3. Porcentajes histológicos por etapa clínica en cáncer cervicouterino	36
Tabla 4. Características dosimétricas de las variables en la población de estudio.....	37
Tabla 5. Características dosimétricas del EQD21 y el BED al CTV-HR2 de EBRT3 con braquiterapia por etapa clínica de CaCU	37

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS	SIGNIFICADO
2D	Dos dimensiones
3D	Tres dimensiones
BED	Dosis Biologica equivalente
BED	Dosis biológica efectiva
BQT	Braquiterapia
CACU	Cancer cérvico
CTV	Clinical target volume
DVH	Histograma dosis volumen
EBRT	External Beam Radiation Therapy
EC	Etapa clínica
EQD2	Dosis biológica equivalente a un fraccionamiento de 2 Gy
FIGO	Federacion Internacional de Ginecologia y Obstetricia
GTV	Gross Tumor Value
GY	Gray
HDR	Alta tasa de dosis
ICRU	Commission on Radiation Units and Measurements
ICBT	Braquiterapia intracavitaria
IGBWG	Braquiterapia guiada por imagen
IR	Iridio
LDR	Braquiterapia de baja tasa
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OAR	Órganos de riesgo
P-A	Para-aortic
PTV	Planning target volume
QT	Quimioterapia
RT	Radioterapia
RTE	Radioterapia externa
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group

DOSIS BIOLÓGICAMENTE EQUIVALENTE DEL VOLUMEN BLANCO CLÍNICO DE ALTO RIESGO POR TOMOGRAFIA EN PACIENTES CON PRESCRIPCIÓN DE BRAQUITERAPIA A “PUNTOS A DE MANCHESTER” EN CÁNCER CERVICOUTERINO.

Sandoval-Méndez A¹, Medina-Campos C², Argote-Hernández T³

¹Médico Radio Oncólogo, ²asesor metodológico, ³Residente de radio oncología.
Unidad Médica de Alta Especialidad “Ignacio García Téllez”, en Mérida, Yucatán

I. RESUMEN

Introducción: La braquiterapia (BQT) es un tratamiento integral complementario a la radioterapia externa, para el tratamiento definitivo en el cáncer cervicouterino (CaCU) locorregionalmente avanzado (LRA), es necesario evaluar la cobertura del volumen objetivo y la dosis recibida por los órganos de riesgo cuya dosis no siempre es alcanzada en detrimento del control locorregional.

Objetivo general: el objetivo de este estudio es medir la dosis biológicamente equivalente del Volumen blanco Clínico de alto riesgo (CTV-HR) por tomografía computarizada (TC), en pacientes con prescripción de braquiterapia a “puntos A de Manchester” en cáncer cervicouterino (CaCu).

Material y métodos: Estudio Retrospectivo, transversal, observacional, descriptivo.

Se recolectaron expedientes clínicos y digitales de pacientes con cáncer cervicouterino y enfermedad localmente avanzada que recibieron tratamiento con teleterapia y posteriormente braquiterapia de alta tasa de dosis, del periodo de marzo 2018 a Marzo del 2020 en 56 pacientes, a partir de las cuales se describieron características clínicas y demográficas, se identificaron la dosis recibida en Grays (Gy) de teleterapia, se determinó el porcentaje de cobertura al volumen objetivo clínico de alto riesgo (CTV-HR) y posteriormente la curva al 90% de distribución del mismo, así como la dosimetría a vejiga y recto mediante el histograma dosis volumen (DVH), posteriormente se hizo la conversión por la fórmula de BED (Dosis biológica equivalente) y EQD2 (Dosis biológica equivalente a 2 Gy). El estudio se realizó en la Unidad Médica de Alta Especialidad, la cual cuenta con los espacios para la realización de las actividades necesarias para el desarrollo de este trabajo.

Resultados: El resultado de las mediciones fue una edad media a los 45 años, 80% con histología epidermoide y con mayor frecuencia la etapa IIB. El BED presentó una media de 100.3 Gy para el CTV HR en la suma de EBRT y BQT, con un EQD2 de 83.6 Gy \pm 6.4 y un porcentaje de cobertura de dosis al CTV-HR del 92%. La dosis promedio a 2 cc de vejiga en EQD2 75.7 Gy y a recto de 74 Gy.

Conclusiones: La dosis biológica equivalente del volumen blanco clínico de alto riesgo medido por tomografía cuando se prescribe a puntos A de Manchester en CaCU fue de 41.7 \pm 7.1 Gy.

Palabras clave: Cáncer; Cervicouterino; Dosimetría; Braquiterapia.

II. INTRODUCCION

El cáncer cervicouterino (CaCu) se origina en la unión del epitelio columnar y escamoso del cuello de útero y es considerado un problema de salud pública a nivel mundial, ya que a pesar de los protocolos actuales de screening y tratamiento continúa siendo el cuarto cáncer más frecuente en mujeres excluyendo el cáncer de piel no melanoma. El 99% de los casos de CaCu están relacionados con la infección por el virus del papiloma humano de alto riesgo, que se transmite por contacto sexual. (1)

Desde finales del siglo XIX con el descubrimiento de los rayos X y la radioactividad, y su posterior aplicación en el tratamiento de tumores, la radioterapia de haz externo (EBRT) y braquiterapia (BQT) se han convertido en el estándar de tratamiento radical del cáncer cervicouterino localmente avanzado. (2)

La BQT se realiza aproximando al máximo las fuentes emisoras de radiación a los procesos neoplásicos. En el tratamiento del CaCu se realiza la BQT intracavitaria que consiste en colocar las fuentes de radiación en la cavidad uterina y vaginal.

Con el avance tecnológico y conforme se mejoraban los equipos de rayos X, en 1972 el británico Hounsfield presentó el primer tomógrafo computarizado, con notables ventajas en la planeación del tratamiento con Radioterapia, al pasar de imágenes de Rayos X en 2 dimensiones (2D) a imágenes digitales en 3D. El uso de la tomografía computarizada (TC) y posteriormente la resonancia magnética (RMN) han permitido el contorno de tumores y órganos sanos: vejiga, recto y sigmoides, con una técnica más precisa, segura y eficaz, ofreciendo mejoras en los parámetros de dosis-volumen y en el resultado clínico.

En este estudio se revisaron los expedientes clínicos y archivos digitales de pacientes con CaCu atendidas durante 2 años en el servicio de Radioterapia de la Unidad Medica de Alta Especialidad del Instituto Mexicano del Seguro Social en Mérida, Yucatán. Se estimó por

TC (tomografía computada) la dosis EQD2 (dosis equivalente a 2 Gy por fracción) en el volumen objetivo clínico de alto riesgo (CTV HR), alcanzado en braquiterapia (BQT) con prescripción a puntos A de Manchester.

Con el descubrimiento de los rayos X en 1895 por el físico alemán Wilhelm Conrad Roentgen, la radioactividad por el francés Henri Becquerel, y el radium en 1898 por Marie y Pierre Curie, se definieron claramente dos tipos de aplicaciones en medicina, el primero de ellos para el diagnóstico de enfermedades y el segundo para el tratamiento de tumores; al observar los efectos químicos, penetrantes y destructivos de la radiación al contacto con la piel. (2,3) Posteriormente otros médicos se preguntaron si estos posibles efectos podría erradicar el cáncer invasor aplicándolo en tumores infiltrantes cutáneos y en tumores uterinos. (2)

En el año 1919 el Instituto de Cáncer dirigido por Goustone Roussy en París y el Hospital Tenon por Robert Coliez y Lucien Mallet, establecieron las bases de la dosimetría espacial utilizando microcámaras de ionización y desarrollando la distribución de dosis por medio de curvas (curvas de isodosis).

En 1938 Margaret Tod y William Meredith promovieron la técnica denominada “Sistema de Mánchester” para el tratamiento del cáncer cervicouterino. Esta braquiterapia intracavitaria consiste en un dispositivo de irradiación compuesto por dos colpostatos vaginales, situados a la derecha e izquierda del saco vaginal y una sonda uterina, cargados posteriormente con fuentes radiactivas. La planeación del tratamiento se realiza con radiografías ortogonales de la pelvis (imágenes en 2 dimensiones) y la prescripción de la dosis con la determinación de los puntos A y B de Manchester, que se corresponden anatómicamente con el triángulo paracervical (cruce de la arteria uterina con el uréter) y con la parte lateral de los parametrios respectivamente, párametros recomendados por la Comisión Internacional de Unidades y Medidas Radiológicas en el informe 38 (ICRU-38 por sus siglas en inglés). (4,5).

Desde entonces la braquiterapia ha jugado un papel importante en el tratamiento del CaCu, permitiendo alcanzar dosis muy altas de radiación en la pelvis central, con dosis bajas en los órganos de riesgo. Actualmente la EBRT con quimioterapia concomitante, seguida de BQT es el estándar de tratamiento radical de CaCu estadio IB2 a IVA.

Posteriormente inicio la BQT guiada por imagen con el uso de la TC y la RMN para el contorneo de volúmenes tumorales y órganos de riesgo, por imágenes digitales reconstruidas en 3D, valorando de forma válida y confiable la extensión y configuración del tumor, la dosis recibida en el volumen tumoral (no en puntos anatómicos, como se hacía con las radiografías de pelvis en dos planos), los órganos de riesgo y una mayor certeza en la planificación del tratamiento, valorando la cobertura tumoral sin sobrepasar los constraints (restricción de dosis o dosis límite) de los órganos de riesgo, con mejores resultados en el control local y supervivencia general sin aumento de la toxicidad.

En el contorneo de volúmenes la RMN dada su capacidad de análisis de los tejidos blandos, ha mostrado superioridad a la TC, en la cual se presenta mayor incertidumbre en la delineación exacta del tumor y del volumen blanco; como lo evidencio Gerstner et al (6) en su estudio al comparar el tamaño tumoral cervicouterino contorneado en TC y RMN, siendo 1,2 veces mayor el tamaño en la TC. (6).

Por lo tanto las recomendaciones de la Sociedad Europea de radioterapia y Oncología ginecológica (GYN GEC ESTRO) se han basado en la RMN para definir el volumen blanco clínico de alto riesgo (CTV HR); que incluye el cuello uterino y la extensión tumoral extracervical en el momento de la braquiterapia, que se define teniendo en cuenta el examen clínico (visualización y palpación bimanual) y los hallazgos en la RMN al momento de la braquiterapia. A este CTV HR se prescribe la dosis de radiación total apropiada para la erradicación de la enfermedad macroscópica (7).

Sin embargo, la RMN es menos accesible que la TC, por su alto costo, debido a esto la mayoría de los servicios de Radioterapia que tienen braquiterapia solo cuentan con TC como estudio de imagen en sus instalaciones y se han basado en este estudio para el contorneo de volúmenes (8,9).

Los estudios publicados recientemente que han comparado el plan convencional con prescripción de dosis a los puntos A de Manchester y el plan 3D guiado por imagen, han mostrado sobreestimación de la dosis mínima administrada al volumen objetivo y subestimación de la dosis máxima a los órganos de riesgo (10,11,12).

EPIDEMIOLOGÍA.

El cáncer cervicouterino (CaCu) es un problema de salud pública a nivel mundial, a pesar de los protocolos actuales de screening y tratamiento continúa siendo el cuarto cáncer más frecuente de distribución mundial en mujeres excluyendo el cáncer de piel no melanoma. En 2018 la organización mundial de la salud reportó un estimado de 570 mil casos nuevos que representa el 6.6% de todos los casos de cáncer femenino en el mundo y 311000 muertes. El 90% de los decesos por CaCu ocurrieron en países subdesarrollados con altos índices de pobreza, lo cual condiciona el acceso limitado a los programas de detección y tratamiento oportuno, diagnosticando la enfermedad en etapas localmente avanzadas con una mayor tasa de mortalidad (1).

En América Latina presenta una alta incidencia, con 56187 casos nuevos en 2018 y 28318 muertes por CaCu, ocupando la tercera posición después de Asia y Africa (13). En México fueron diagnosticados aproximadamente 7869 casos nuevos de CaCu, con una tasa de incidencia de 12 por cada 100 mil mujeres por año, ubicándose como la tercera causa principal de cancer en mujeres después de cáncer de mama y cáncer de tiroides, y el tercer cáncer más frecuente en mujeres de 15 a 44 años, con un pico máximo de 40 a 49 años. En 2018 se estimaron 4121 muertes por CaCu por año, con una tasa de mortalidad de 6.3 por cada 100 mil mujeres por año, posicionándose como la segunda causa de muerte por cáncer despues de cáncer de mama en mujeres de 15 a 44 años (14).

Un estudio publicado por el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en 2015 reporta que en la península de Yucatán la tasa de mortalidad ajustada por edad fue de 6.20 por 100 mil mujeres derechohabientes de 25 años o más, que resulta superior a la media nacional de 5.4 por 100 mil mujeres derechohabientes cuya edad promedio sobrepasa los 25 años (15).

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.

En 2008 Harald Zur Hausen recibió el premio nobel por el descubrimiento del agente causal del cáncer cervical, identificado como el virus del papiloma humano (VPH). El VPH es un virus de ADN encapsulado que contiene genoma de ADN bicatenario de aproximadamente 7,800 pares de bases.

Actualmente se han identificado mas de 200 tipos de VPH y han sido clasificados en grupos de riesgo oncogénico. Los virus con riesgo oncogénico alto son 15 actualmente, VPH: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82. De estos el VPH 16 es responsable del 60% de los casos de cáncer cervical y el VPH 18 del otro 10% de los casos, otros tipos contribuyen con menos de un 5 % de los casos (16,17). El VPH llega a ser detectable en el 99% de las pacientes con CaCu (18)

El pico de prevalencia de VPH se encuentra hacia los 20 años y está relacionado con el comienzo de la actividad sexual, mientras que la disminución subsiguiente de la prevalencia en citologías cervicales de mujeres con resultados normales refleja la adquisición de inmunidad y las relaciones monógamas. La mayoría de las infecciones por VPH son transitorias y eliminadas por la respuesta inmunitaria en meses. Como media el 50% de las infecciones por VPH son eliminadas antes de 8 meses, y el 90% de las infecciones son eliminadas antes de 2 años. La duración de la infección está relacionada con el tipo de VPH, para los VPH con riesgo oncogénico alto la media es de 13 meses, y los VPH de riesgo oncogénico bajo de 8 meses. La infección persistente aumenta el riesgo de desarrollo de lesiones precancerosas cervicales y carcinoma (19).

En el fenómeno celular extrínseco de la carcinogénesis cervical inducida por el VPH es conocido que la mucosa genital tiene la capacidad de inducir y efectuar la respuesta inmunológica, sin embargo, el VPH al interferir con ambas capacidades explica la relación entre el control inmune del huesped y la latencia de la infección, así como la evolución a fase premaligna. La capacidad de diferentes VPH de alto riesgo para transformar epitelios

humanos se ha asociado principalmente con la expresión de dos productos genéticos virales específicos, E6 y E7. A nivel molecular, las proteínas víricas E6 y E7 interfieren con importantes mecanismos de control del ciclo celular, al interactuar directamente con p53 y pRB, favoreciendo la síntesis de ADN, interrumpiendo la parada del crecimiento, la apoptosis de las células con alteraciones genéticas y mantenimiento de estabilidad cromosómica (18).

Además de infectar a las células escamosas, los VPH pueden infectar también a las células glandulares o a las células neuroendocrinas presentes en la mucosa cervical y causar transformación maligna para originar adenocarcinomas, carcinomas adenoescamosos y neoplasias neuroendocrinas; sin embargo, estos subtipos histológicos son menos frecuentes ya que las células glandulares y neuroendocrinas no permiten una replicación eficaz de los VPH (16).

Los factores de riesgo para el cáncer cervical guardan relación con características tanto del huésped como del virus, dentro de los cuales se encuentran: exposición a VPH, oncogenicidad vírica, múltiples parejas sexuales, pareja con múltiples parejas sexuales previas o actuales, primera relación sexual a edad joven, multiparidad, inmunosupresión, ciertos subtipos HLA, exposición a otros carcinógenos (consumo de nicotina), uso de anticonceptivos (16).

HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD.

Basados en estudios epidemiológicos, virológicos, anatómicos patológicos y de biología molecular, el cáncer cervical es precedido por una serie de cambios celulares originados en la unión del epitelio columnar del endocervix y el epitelio escamoso del ectocervix. Esta unión escamosa-cilíndrica inicialmente sufre una eversión durante la pubertad, haciendo que el epitelio cilíndrico se haga visible en el exocervix uterino. Las células cilíndricas expuestas, posteriormente sufrirán una metaplasia escamosa y formarán una región denominada zona de transformación. Esta área de epitelio metaplásico escamoso inmaduro es muy vulnerable al establecimiento de infecciones.

El VPH infecta las células basales inmaduras del epitelio escamoso en áreas donde el epitelio superficial está dañado, por ejemplo, con roturas o las células escamosas metaplásicas inmaduras presentes en la unión escamocilíndrica ocasionando lesiones neoplásicas intraepiteliales cervicales (NIC).

El período entre la infección por VPH, la displasia y el carcinoma invasor es de larga evolución, puede ser de años a décadas. Este tiempo prolongado ha permitido a los programas de screening la detección temprana por métodos de tamizaje como la citología exo-endocervical, con una disminución de la mortalidad por CaCu hasta del 70% en países desarrollados (18).

Una vez que el cáncer atraviesa la membrana basal penetra al estroma cervical directamente o a través de los vasos sanguíneos. Los tumores invasivos pueden desarrollarse como crecimientos exofíticos que se proyectan desde el cuello uterino hacia la vagina o como lesiones endocervicales que pueden causar una expansión masiva del cuello uterino a pesar de un ectocervix aparentemente normal. Por extensión directa en dirección superior puede afectar el segmento uterino inferior, a nivel inferior infiltra la vagina y lateral hacia los ligamentos anchos (donde puede causar obstrucción ureteral) o posterolateralmente a los ligamentos uterosacros. Los tumores grandes, aunque pueden parecer fijos en el examen pélvico, la invasión real de la musculatura de la pared pélvica es poco frecuente. Aunque el cuello uterino está separado de la vejiga solo por una capa delgada de fascia y tejido conectivo, la afectación vesical extensa es poco frecuente y ocurre en <5% de los casos. El tumor también puede extenderse posteriormente al recto, aunque la afectación de la mucosa rectal es un hallazgo raro en la presentación inicial (20).

El cuello uterino tiene un rico suministro de vasos linfáticos que drenan a la capa mucosa, muscular y serosa, y se anastomosan con los vasos linfáticos del segmento uterino inferior. Los vasos linfáticos mas importantes del istmo uterino salen laterales y se dividen en 3 grupos (21). Las ramas superiores se originan en el cuello uterino anterior y lateral, siguen la arteria uterina, cruzan el uréter y terminan en los ganglios hipogástricos superiores. Las ramas medias drenan a los ganglios hipogástricos profundos (obturadores). Las ramas

inferiores siguen un curso posterior a los ganglios glúteos inferior, superior, ilíaco común, presacro y subaórtico. Los vasos linfáticos de la pared cervical posterior pueden drenar a los ganglios rectales superiores o pueden continuar hacia arriba en el espacio retrorrectal hasta los ganglios subaórticos que recubren el promontorio sacro. Los vasos linfáticos anteriores pasan entre el cuello uterino y la vejiga a lo largo de la arteria vesical superior y terminan en los ganglios ilíacos internos.

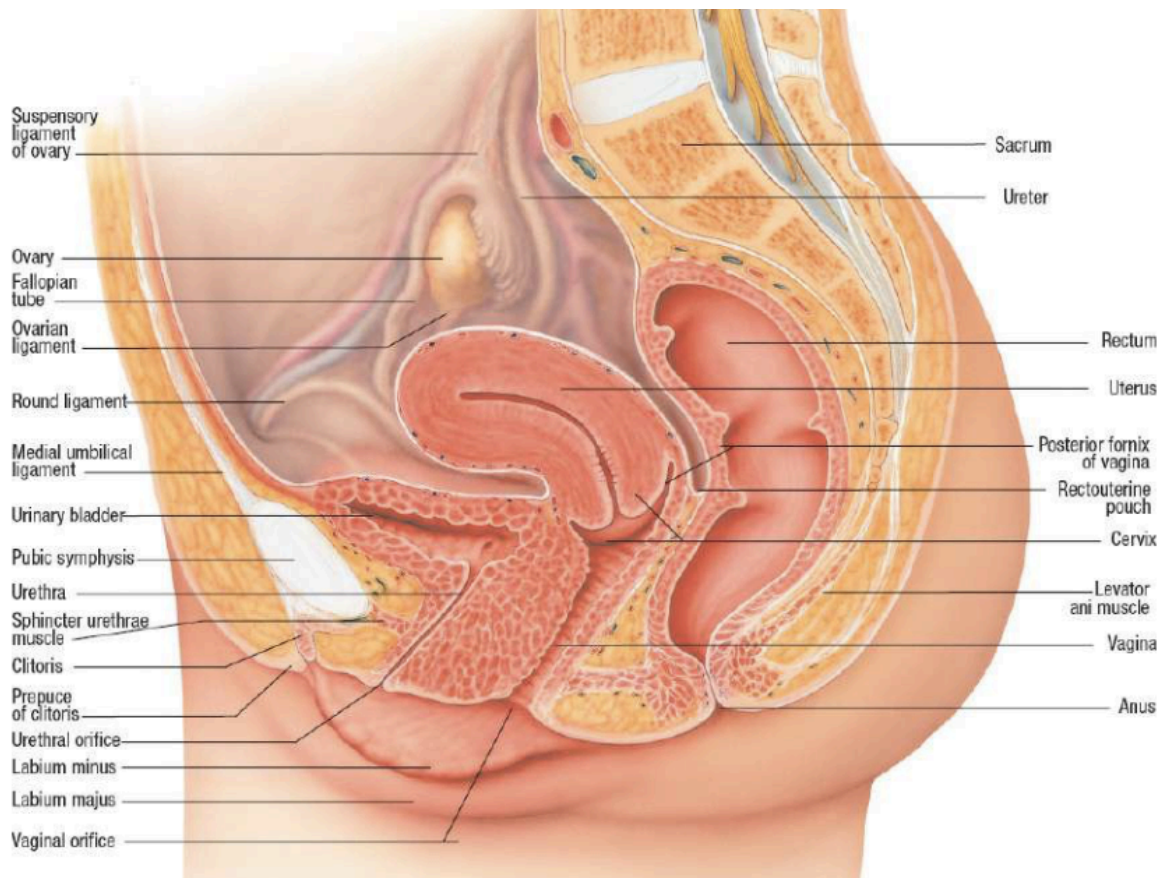


Figura 1. Diagrama anatómico esquemático de un corte sagital de la pelvis. (Perez CA, Brady LW. Perez and Brady's, Principles and practice of Radiation Oncology. Chapter 73: Uterine Cervix. Figura 73.1. Seventh Edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019. (20)

La incidencia de afectación de los ganglios pélvicos y paraaórticos se correlaciona con el estadio del tumor, el tamaño, el subtipo histológico, la profundidad de la invasión y la presencia de invasión linfovascular (ILV). El CaCu suele seguir un patrón relativamente ordenado de progresión metastásica escalonada, inicia en los ganglios linfáticos pélvicos, se extiende a los ganglios paraaórticos y posteriormente a sitios distante.

Los sitios más frecuentes de metastásis hematógenas a distancia son pulmón, ganglios supraclaviculares izquierdos y mediastínicos, hígado y hueso.

Neoplasia Intraepitelial Cervical

Las lesiones premalignas no invasivas referidas como Neoplasias intraepiteliales (NIC) o lesiones intraepiteliales escamosas (LIEs), se han clasificado dependiendo de las características y anormalidades histológicas en 3 grados: NIC I - displasia leve, NIC II - displasia moderada y NIC III - displasia grave y Carcinoma in situ.

En las extensiones citológicas, las lesiones precancerosas se separan solo en dos grupos: Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIEBG), que corresponden a NIC 1 o condilomas planos, y Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIEAG), que corresponden NIC II o III (22).

La LIEBG se asocia a infección productiva por VPH, pero no muestra alteración significativa del ciclo celular del huésped, La mayoría de las LIEBG remiten de forma espontánea y sólo un porcentaje pequeño progresa a LIEAG. La LIEBG no progresa directamente a carcinoma invasivo. Por estas razones la LIEBG no es tratada como una lesión premaligna. En la LIEAG existe una desregulación progresiva del ciclo celular por el VPH, lo que conduce a proliferación celular aumentada.

Entre el epitelio escamoso normal y la displasia de alto grado, ocurren un espectro de alteraciones morfológicas nucleares y del citoesqueleto celular. El diagnóstico de LIE se basa en la identificación de atipia coilocítica. Si las células escamosas atípicas inmaduras están confinadas al tercio inferior del epitelio la lesión es gradada como LIEBG, si se afectan los dos tercios del grosor epitelial se gradada como LIEAG (16).

Más del 80% de las LIEBG y el 100% de las LIEAG se asocian a VPH con riesgo oncogénico alto. El VPH 16 es el tipo de VPH que con más frecuencia se detecta de forma

aislada en las lesiones de ambas categorías. Aunque la mayoría de las LIEAG se desarrollan a partir de LIEBG, aproximadamente el 20% de los casos de LIEAG aparece de novo, sin LIEBG preexistentes (23). Las tasas de progresión no son en modo alguno uniformes y aunque algunos tipos de VPH en especial el VPH 16, se asocian a un riesgo aumentado, es difícil predecir la evolución de una paciente individual. Lo cual sugiere que el riesgo de desarrollo de lesiones precancerosas y cáncer depende principalmente del tipo de VPH, el estado inmunitario del huésped, y los factores medioambientales.

Carcinoma Cervical

El carcinoma epidermoide o escamoso es el subtipo histológico más común de CaCu y representa aproximadamente el 80% de los casos. Las LIEAG son precursoras inmediatas del carcinoma escamoso cervical.

El segundo subtipo histológico más común es el adenocarcinoma cervical que constituye el 15% de los casos de CaCu y se desarrolla a partir de una lesión precursora denominada adenocarcinoma in situ. El adenocarcinoma se clasifica en 5 subtipos: adenocarcinoma endocervical, adenocarcinoma endometrioide, carcinoma de células claras, carcinoma adenoideo quístico y carcinoma adenoescamoso. (24) Otros autores agregan las variedades; villoglandular, mucinoso, seroso, de tipo intestinal, en anillo de sello y el adenocarcinoma metastásico. (25)

Los carcinomas adenoescamosos y neuroendocrinos son raros y representan el 5% restante de los casos de CaCu.

Todos los tipos de tumores anteriores están causados por VPH con riesgo oncogénico alto. Los adenocarcinomas, carcinomas adenoescamosos y neuroendocrinos se presentan con mas frecuencia como enfermedad en fase avanzada, esto es debido a que la citología cervicovaginal resulta menos eficaz para detectar este tipo de tumores.

Las pacientes con tumores adenoescamosos y neuroendocrinos tienen un pronóstico menos favorable que aquellas con carcinomas epidermoides o adenocarcinomas.

A nivel histológico los carcinomas epidermoides están constituidos por nidos y lenguetas de epitelio escamoso maligno, queratinizante o no queratinizante, que infiltra el estroma cervical subyacente. Los adenocarcinomas se caracterizan por una proliferación del epitelio glandular constituida por células endocervicales malignas. Los carcinomas adenoescamosos son tumores compuestos de epitelios glandular maligno y escamoso maligno entremezclados. En los casos típicos los carcinomas cervicales neuroendocrinos tienen un aspecto similar al del carcinoma microcítico de pulmón, pero a diferencia de estos son positivos para VPH con riesgo oncogénico alto. (16)

Estadificación

Clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) 2019.

Etapa I Carcinoma estrictamente confinado a cervix	
IA	Carcinoma invasivo microscópico con una profundidad de invasión <5 mm. IA1: Invasión estromal menor o igual 3 mm de profundidad IA2; invasión estromal > 3 mm - 5 mm de profundidad.
IB	Carcinoma invasivo con invasión más profunda medida > 5 mm, limitada a cuello uterino. IB1; Carcinoma invasivo > 5 mm de profundidad de invasión estromal y < o igual a 2 cm su dimensión mayor. IB2: Carcinoma invasivo > a 2 cm y menor o igual a 4 cm en su dimensión mayor. IB3; Carcinoma invasor > 4 cm en su dimensión mayor.
Etapa II Carcinoma que invade más allá del útero, pero no más allá del tercio inferior de la vagina o la pared pélvica	
IIA	Se limita a los 2/3 superiores de la vagina, sin afección parametrial. IIA1; Carcinoma invasor < o igual a 4 cm en su dimensión mayor. IIA2; Carcinoma invasor > a 4 cm.
IIB	Con involucro parametrial pero no a pared pélvica.
Etapa III Carcinoma que involucra el tercio inferior de la vagina y/o se extiende hasta la pared pélvica y/o causa hidronefrosis o con lesión renal y/o involucro a ganglios linfáticos pélvicos y/o paraaórticos	
IIIA	Carcinoma que involucra el tercio inferior de la vagina, sin extensión a pared pélvica.
IIIB	Extensión a pared pélvica y/o hidronefrosis o falla renal (sin otra causa previa conocida)
IIIC	Involucro de ganglios pélvico y/o paraaórticos, sin importar el tamaño y extensión tumoral. IIIC1; Metástasis solo de ganglios pélvicos

IIIC2; Metastasis de ganglios paraaórticos	
Etapa IV	El carcinoma se extiende más allá de la pelvis verdadera o afecta mucosa de la vejiga o recto.
IVA	Extensión a órganos adyacentes
IVB	Extensión a órganos distantes

Tabla 1. Etapas Clínicas de Cáncer cervicouterino. (Berek JS, Matsuo K, Mikami M. Multidisciplinary perspectives on newly revised 2018 FIGO staging of cancer of the cervix uteri. J Gynecol Oncol.2019 Mar; 30(2): e40) (20).

Características clínicas

La enfermedad preinvasiva puede ser asintomática y suele detectarse durante el papanicolau (citología cervicovaginal) de rutina. El síntoma mas temprano del CaCu invasivo suele ser el sangrado vaginal anormal entre períodos menstruales, durante la relación sexual, después de la relación sexual o al hacer ejercicio. Asociado a dispareunia y secreción vaginal clara maloliente. El dolor pélvico puede ser el resultado de una enfermedad locorregionalmente invasiva o de una enfermedad pélvica inflamatoria coexistente. El dolor en el flanco puede ser debido a hidronefrosis por obstrucción ureteral y puede complicarse con pielonefritis y uremia. Los pacientes con tumores muy avanzados pueden presentar además hematuria o incontinencia por fistulas vesicovaginales causadas por extensión directa del tumor a la vejiga. La compresión externa del recto por un tumor primario masivo puede causar estreñimiento, pero la mucosa rectal rara vez está comprometida en el diagnóstico inicial (18).

Diagnóstico.

La larga evolución de la etapa preinvasiva del CaCu, la prevalencia relativamente alta de la enfermedad en poblaciones sin pruebas de tamizaje y la sensibilidad de la citología cervicovaginal hacen del CaCu un objetivo ideal para las pruebas de tamizaje. Los países con programas de detección establecidos, han evidenciado una disminución sustancial (>50%) en la incidencia de esta enfermedad (27). Las directrices para el tamizaje son las siguientes: se recomienda que el cribado comience a los 21 años. En mujeres de 21 a 29 años se recomienda la prueba de papanicolau cada 3 años. Entre los 30 y 65 años se recomienda tanto la prueba de papanicolau como la prueba de VPH cada 5 años. Si el

papanicolau es normal pero la prueba de VPH es positiva se recomienda volver a realizarse la prueba anual. Este intervalo de 5 años también es recomendable para mujeres con VIH, si los dos resultados son negativos. Las mujeres sometidas a una histerectomía total por enfermedades benignas y que no tienen antecedente de NIC de alto grado, pueden interrumpir la detección de rutina. Las mujeres mayores de 65 a 70 años que tienen 3 o más estudios negativos consecutivos y no han tenido resultados anormales en los últimos 10 años también puede interrumpir las pruebas de tamizaje.

Las mujeres previamente tratadas por NIC de alto grado o por cáncer deben seguir realizándose pruebas anuales durante al menos 20 años y exámenes periódicos de manera indefinida. El examen ginecológico anual es recomendado incluso si la citología de control no es realizada. Los frotis sin células endocervicales o metaplásicas son inadecuados y en tal caso, debería repetirse la citología. (28)

Los pacientes con hallazgos anormales en la citología, deben ser evaluadas con colposcopia y biopsia dirigida después de la aplicación de una solución de ácido acético al 3% que realza zonas acetoblancas características de displasia o carcinoma.

La evaluación clínica de pacientes con carcinoma invasivo se debe realizar en el consultorio una anamnesis, historia clínica detallada, examen físico y pélvico con inspección y palpación bimanual y rectovaginal, donde se examina la vulva, la vagina, el cuello uterino, los ovarios, el útero, el recto y la pelvis.

Los estudios de laboratorio estándar deben incluir: biometría hemática, pruebas de función renal, pruebas de función hepática, pruebas de coagulación y química sanguínea, prueba de VIH y prueba de embarazo. A todos los pacientes se recomienda realizar Radiografía de Tórax y si son estadio IB2 o superior se recomienda estudios de imagen de pelvis adicionales. La resonancia magnética (RMN) se puede utilizar para evaluar el tamaño y la extensión del tumor, así como invasión de parametrios, vejiga o recto. Se debe considerar la cistoscopia, proctoscopia, histeroscopia en pacientes con tumores voluminosos y con hallazgos de imagen que sugieran enfermedad invasiva. Los pacientes con estadio mayor a

IB1 requieren imágenes del tracto urinario, para su evaluación se puede realizar TC, RMN o pielograma intravenoso. La tomografía computarizada (TC) permite evaluar metastasis ganglionares, pero su precisión es subóptima porque no se detectan metastasis pequeñas y por que los pacientes con tumores voluminosos necróticos a menudo tienen ganglios linfáticos reactivos agrandados libres de enfermedad. La tomografía por emisión de positrones (PET) parece ser mas sensible (85-90%), especifico (95-100%) y no invasivo para evaluar los ganglios pélvicos y paraaórticos en pacientes con CaCu localmente avanzado (29, 30).

Los estudios que se incluyen para la estadificación FIGO son la radiografía de tórax, el enema de bario y pielograma intravenoso.

La TC, el PET, RMN, gamagrafía ósea, linfangiografía y laparotomía/laparoscopia no se utilizan para la estadificación, pero pueden obtenerse con fines de invasión parametrial, toma de decisiones de tratamiento y planificación. Sin embargo no influye en la estadificación FIGO.

Factores pronósticos

El pronóstico esta fuertemente influenciado por características tumorales como tamaño mayor o menor de 4 cm, el estadio FIGO, metástasis en ganglios linfáticos, histología, en pacientes llevadas a cirugía: invasión linfovascular, invasión estromal profunda, afectación de parámetros, (31) vascularización tumoral, marcadores tumorales como la expresión de ciclooxigenasa-2, expresión de galectina, mutación PIK3CA (exón 9 y 20) y características del paciente como nivel de hemoglobina, edad, y recuento de plaquetas (14).

Además del tamaño tumoral, el estadio FIGO se ha relacionado con supervivencia a 5 años, llegando a ser de 75 a 93% para estadio I, 65-70% para estadio II, 35-40 % para estadio III y de 0-10% para estadio IV (33).

La afectación del cuerpo uterino se ha asociado con mayor tasa de metástasis a distancia.

Según el tipo histológico los adenocarcinomas tienen peor pronóstico que los carcinomas escamo celulares, mayor incidencia de metástasis a distancia (probablemente asociado al grado tumoral) y peor sobrevida (32).

La metástasis de los ganglios linfáticos pélvicos es considerado uno de factores predictores mas importantes y se estima que el riesgo de involucro ganglionar aumenta con el tamaño tumoral, la presencia de invasión linfo-vascular, invasión estromal profunda y mayor estadio FIGO.

Cuando la invasión estromal es >3 mm el riesgo de involucro ganglionar pélvico es $<1\%$, para 3-5 mm: 1-8%, para 6-10 mm: 15% y para 10-20 mm: 25%. En el estadio I la tasa de metástasis pélvicas es: 1-5%, en estadio II: 30%, en estadio III: 50% y para estadio IV: 60% (33).

La tasa de supervivencia a 5 años informada en estudios publicados para pacientes con CaCu estadio IB tratadas con histerectomía radical con o sin radioterapia post operatoria es de 85-95% si no presentaban enfermedad ganglionar y 45-55% si presentaban metástasis ganglionares. Además, se ha relacionado también el tamaño de los ganglios linfáticos y el numero de ganglios afectados (14).

La presencia de ganglios paraaórticos positivos se correlaciona con el estadio FIGO, siendo de 0-8% para estadio I, 10-15% para estadio II, 30% para estadio III y 40 % para estadio IV.

Cuando las pacientes presentan ganglios paraaórticos y son tratadas con RT de campo extendido su sobrevida a 5 años varia de 10-50% dependiendo de la extensión de la enfermedad pélvica y para aórtica (33).

Las pacientes con CaCu localmente avanzado que presentan anemia se asocian a una mayor tasa de recurrencia locorregional por lo cual se recomienda una Hemoglobina mínimo de 10 mg/dl para el inicio y durante el tratamiento con RT.

Tratamiento del cáncer cervicouterino

El tratamiento en el CaCu es multidisciplinario y variable dependiendo de la etapa clínica y las condiciones de la enfermedad y la paciente: se determinan como etapas iniciales: IA y IBI, localmente avanzadas: IB2-IVA y etapas avanzadas IVB. (34)

Tratamiento de CaCU en etapa temprana

Las pacientes con CaCU etapa temprana, estadio FIGO IA, no candidatas para la resección quirúrgica, se puede tratar con braquiterapia sola de baja tasa de dosis (LDR) 65–75 Gy o braquiterapia (BQ) de alta tasa de dosis (HDR) 7 Gy por 5–6 fracciones (fx) para un total de 35-42 Gy, con control local (LC) del 97% (35).

La dosis total de BQT HDR, debe ser convertida a una dosis biológicamente equivalente de 2 Gy por fracción (EQD2) utilizando el modelo lineal cuadrático con alfa/beta de 3 Gy para los órganos de riesgo (vejiga y recto) y de 10 Gy para CTV HR.

- BQT HDR dosis de 7 Gy por 5–6 fracciones (fx), total de 35-42 Gy. (EQD2 $\alpha/\beta_{10} = 49.5 - 59.5$ Gy).

En los estudios que se han publicado no se evidencia diferencia significativa estadística en el control de la enfermedad y la supervivencia por causa específica a 5 años al comparar la braquiterapia de alta tasa (utilizando Cobalto 60 o Iridio 192) y baja tasa de dosis (cesio 137), aunque en algunos estudios refieren complicaciones moderadas a graves mayores en la HDR (10% frente a 4%).

En pacientes con CaCu etapa temprana, estadio FIGO IBI, no candidatas a tratamiento quirúrgico, se puede tratar con Radioterapia de haz externo (EBRT) a toda la pelvis con dosis de 45 Gy en 25 fx y BQT LDR 15-20 Gy por 2 fx para un total de 30-40 Gy o BQT HDR 6 Gy por 5 fx para un total de 30 Gy ó 7 Gy por 4 fx para un total de 28Gy (35).

En pacientes en etapa temprana candidatas a procedimiento quirúrgico con alguno de los siguientes hallazgos post operatorios de mal pronóstico: invasión linfovascular, invasión estromal en profundidad mayor a 1/3 o tamaño tumoral mayor a 4 cm se recomienda tratamiento adyuvante con EBRT pélvica que reduce en 47% el riesgo de recurrencia y aumenta de la supervivencia libre de progresión (36).

En pacientes en etapa temprana candidatas a procedimiento quirúrgico con alguno de los siguientes hallazgos post operatorios de mal pronóstico: margen quirúrgico positivo, ganglios pélvicos positivos, invasión a parametrio, se recomienda tratamiento adyuvante con EBRT pélvica concomitante con quimioterapia (QT) a base de cisplatino, dosis semanal de 40 mg/m² por 5 ciclos, que mejora la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global (37).

Tratamiento de CaCU en etapa localmente avanzada

En pacientes con enfermedad localmente avanzada, estadios de FIGO IB2, IIA2, y más alto, la EBRT a toda la pelvis concomitante con QT a base de cisplatino y BQT, se ha convertido en el estandar de tratamiento:

- La dosis de EBRT a toda la pelvis es de 45 Gy en 25 fx.
- BQT LDR 15-20 Gy por 2 fx, total de 30-40 Gy
o BQT HDR 6 Gy por 5 fx, total de 30 Gy (EQD2 $\alpha/\beta_{10}=40$ Gy) o 7 Gy por 4 fx para un total de 28Gy (EQD2 $\alpha/\beta_{10}=39.6$ Gy). (38).

A partir del estadio IIB, se recomienda dosis a ganglios pélvicos de 50-50.4 Gy.

En estadio IIIA valorar tratamiento a vagina y ganglios inguinales según extensión de la enfermedad.

En caso de afectación de ganglios paraaórticos se recomienda, EBRT de campo extendido con dosis de 45 Gy a paraaórticos en 25 fx (20).

Las dosis totales de total de EBRT y BQT recomendada es de 85 Gy (20).

La adición de la braquiterapia a la radioterapia externa mejora el control local pélvico y la supervivencia libre de enfermedad (24) y la adición de quimioterapia como radiosensibilizador resulta en una mejora de aproximadamente el 5% en la supervivencia general (25). Los protocolos actuales de CaCu del Grupo de Radioterapia Oncológica (RTOG) y del Grupo de Oncología Ginecológica (GOG) que utilizan quimioradioterapia definitiva recomiendan que el tratamiento se complete en 56 días (8 semanas) que es el tiempo de prostración, pasado este tiempo se ha demostrado la disminución del control tumoral pélvico en aproximadamente 0.3-1.6% por día (39).

Tratamiento de CaCU con braquiterapia

La palabra braquiterapia procede del griego brachys que significa "cerca". También llamada curiterapia es una modalidad de radioterapia que se realiza aproximando al máximo las fuentes emisoras de radiación a los procesos neoplásicos.

la braquiterapia requiere la colocación precisa de las fuentes radiactivas directamente en el lugar del tumor, afectando una zona muy localizada alrededor, por lo tanto, el tumor puede ser tratado con dosis muy altas de radiación localizada, mientras que se reduce la probabilidad de un daño innecesario a los tejidos sanos circundantes. Otra ventaja muy importante durante el tratamiento es que las fuentes de radiación conservan sus posiciones con relación al tumor en caso de que se presente algún movimiento del tejido.

Los tipos de braquiterapia en función de la localización se clasifican en intersticiales, intracavitarias, transluminales; los medios para controlar la dosis administrada (implantes temporales o permanentes); el origen de la tecnología de carga (manual o automática); y la tasa de dosis (baja, media o alta) (20).

Tipos de braquiterapia en función de la localización:

- **Intersticial:** Las fuentes radiactivas son colocadas directamente en el interior del tejido, atravesando el tumor o la zona a tratar. Se emplea principalmente en tumores de piel, mama ó tejidos blandos como los sarcomas. Actualmente la mayoría de los centros realizan esta aplicación con alta tasa de dosis.
- **Intracavitaria:** Se aplica este término a aquellos implantes en los cuales el material radiactivo queda colocado en el interior de cavidades naturales del organismo, en contacto con el tumor o la zona a irradiar. Se emplea en el cáncer ginecológico de endometrio, cérvix y vagina. El dispositivo de irradiación se compone de dos colpostatos, situados a la derecha e izquierda del saco vaginal y una sonda uterina, ó un cilindro vaginal. Utiliza distintos tipos de aplicadores rígidos o flexibles.
- **Endoluminal:** son implantes conformados por varias fuentes lineales contenidos en aplicadores que se insertan en un cuerpo lumen como los bronquios, el esófago, las vías biliares y a nivel endovascular (20).
- **Superficial:** se realiza colocando los elementos radioactivos en diferentes formas, moldes o placas sobre la piel.

Aplicadores

Se entienden por aplicadores las guías que contienen a las fuentes, estos pueden ser tanto metálicos como de plástico, son denominados según las localizaciones sondas, colpostatos y catéteres. Para cada localización cada fabricante tiene sus propios aplicadores, en ginecología son de uso muy extendido los de Flecher.

Braquiterapia de baja, media y alta tasa de dosis

Una forma de caracterizar las fuentes empleadas es en función de la tasa de dosis, esta es función de la actividad de cada fuente. Se clasifican en tres categorías: baja, media y alta tasa. Cuando la tasa de dosis varía entre 0.4 Gy/h y 2 Gy/h es baja, entre 2 y 12 Gy/h es

media y cuando es mayor de 12 Gy/h es alta. Las mas empleadas son las de baja y alta tasa. Las diferencias entre ambas son muy significativas y vienen derivadas de la duración del tratamiento. La irradiación de un tratamiento de baja tasa puede durar uno o mas días, y la misma se realiza de forma continua a lo largo del día. En consecuencia, un tratamiento de baja tasa requiere de una hospitalización en una habitación con un blindaje adecuado, y una vigilancia continua por parte de personal del Hospital con sus oportunas licencias de operador y supervisión. Los tratamientos de alta tasa duran del orden de unos pocos minutos. Se aplican una o varias sesiones a la semana durante varias semanas. Para la irradiación se necesita una única sala con sus correspondientes blindajes (20).

Fuentes empleadas

Existen numerosas fuentes que se emplean en braquiterapia, según la tasa de dosis.

Iridio 192: La energía media de emisión de radiación gamma es de 0.38 Mev y el periodo de semidesintegración es de 74.02 días. La fuente radiactiva esta contenida dentro de una funda metálica, de platino para las fuentes de baja tasa y de acero inoxidable para las de alta. Las fuentes de alta tasa de dosis consisten en la entrega de dosis a razón de 0,2 Gy/minuto (12 Gy/hora).

Cesio 137: Emite radiación gamma de energía media 0.662 Mev y radiación beta, esta es detenida por la funda de acero que contiene la fuente. La funda cumple también la función de asegurar la hermeticidad de la fuente a lo largo de la vida de esta. La vida media es 30.18 años. Las fuentes tienen formas esféricas o cilíndricas. En general para este tipo de fuente la actividad por centímetro de la fuente suele estar en torno a los 15 mCi/cm (555MBq/cm). La tasa de dosis es aproximadamente 0.4-0.6 gy/h (20).

Braquiterapia manual y automática

En la BQT manual las fuentes radiactivas son colocadas en el paciente de forma manual por el radio oncologo, existiendo una exposición a la radiación de los profesionales que interviene en el proceso.

En la BQT automática los catéteres son conectados a un contenedor que contiene la fuente radiactiva y es posicionada en los cateteres por medio de un sistema computarizado. En esta

forma de braquiterapia no existe exposición a la radiación por parte de los profesionales que intervienen en el proceso, reduciendo el número de accidentes o incidentes.

	LDR:	HDR:
Carga: Fuente radiactiva:	Manual Cs-137.	Por control remoto Ir-192
Intensidad de fuente radioactiva:	4 kU (1 Ci) Tasa de dosis: apróx. 0.4 -0.6 Gy/h.	42 kU (10 Ci) Tasa de dosis: apróx. 12 Gy/h.

Tabla 2: Tipos de braquiterapia y características de la fuente radiactiva (20).

Sistema de Manchester

En 1938 Margaret Tod y William Meredith desarrollaron esta técnica utilizando 2 a 4 tubos de 10 mg de radium dispuestos en tándem en una sonda intrauterina (según el tamaño del útero) junto a otros 3 tubos de 5 y 10 mg de radium, alojados en colpostatos con ovoides de goma o plástico. Los ovoides se mantenían en posición por medio de espaciadores.

En este sistema se implementó la prescripción de dosis puntual, utilizando radiografías ortogonales, una en el plano coronal y otra sagital, se establecieron los puntos A y B de Manchester y el punto ICRU 38 de vejiga y recto, representativos de estructuras anatómicas.

Los dos puntos A de Manchester, derecho y izquierdo, se corresponden anatómicamente con el triángulo paracervical (cruce de la arteria uterina con el uréter) y se supone que la zona delimitada entre los 2 contendría el cérvix con el volumen tumoral, recibiendo la dosis necesaria para erradicar la enfermedad macroscópica, Los puntos B de Manchester, derecho y izquierdo, se correponden con la parte lateral de los parametrios y representa los ganglios obturadores (4,5).

- El punto A se determino: "2 cm hacia arriba de una línea transversal trazada sobre la superficie superior de los colpostatos y la arandela y 2 cm lateral de la línea

longitudinal trazada sobre la sonda intrauterina, El punto B está a 5 cm de latitud desde la línea media al mismo nivel que el punto A (2 cm). El tiempo de aplicación se determinaba en función de la dosis recibida en dichos puntos. La dosis al punto B suele ser el 20% de la dosis al punto A utilizando un sistema tándem y ovoide (4,5).

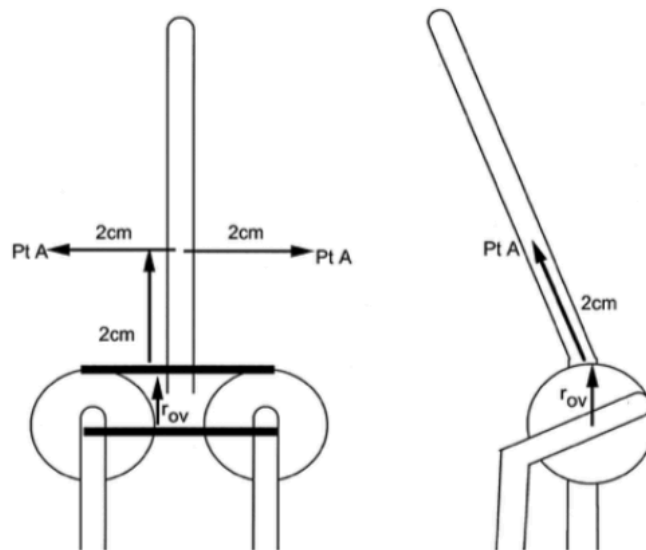


Figura 2. Punto A de Manchester: localizados 2 cm hacia arriba de una línea transversal trazada sobre la superficie superior de los colpostatos y 2 cm lateral de la línea longitudinal trazada sobre la sonda intrauterina. (Viswanathan AN, Thomadsen B. American Brachytherapy Society Cervical Cancer Recommendations Committee; ABS guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part I: General principles. Brachytherapy, Fig. 1. , 2012 Jan-Feb;11(1):33-46. . 2012. (35).

Punto ICRU 38 vejiga: se determinan en radiografías ortogonales: en la imagen sagital, se traza una línea anteroposterior a través del centro del globo vesical de la sonda Foley. El punto de referencia se toma en la superficie posterior del globo de esta línea. En la imagen coronal el punto de referencia se toma en el centro del globo. el globo de la sonda debe ser previamente lleno con 7 cc de líquido radioopaco (medio de contraste) y al colocar la sonda se debe realizar una tensión hacia abajo para que el gobo se ubique contra la uretra (5).

Punto ICRU 38 recto: en la imagen sagital, se dibuja una línea anteroposterior a la altura del borde inferior de la fuente intrauterina (o en la mitad de las fuentes intravaginales). Luego se visualiza la pared vaginal posterior, tomando como referencia una gasa radio opaca colocada durante la aplicación del dispositivo en la cavidad vaginal entre el cérvix y

la pared posterior de la vagina. El punto de referencia de recto se encuentra en esta línea a 5 mm por detrás de la pared vaginal posterior. En la imagen coronal, este punto de referencia se encuentra en el extremo inferior de la fuente intrauterina o en la mitad de las fuentes intravaginales (5).

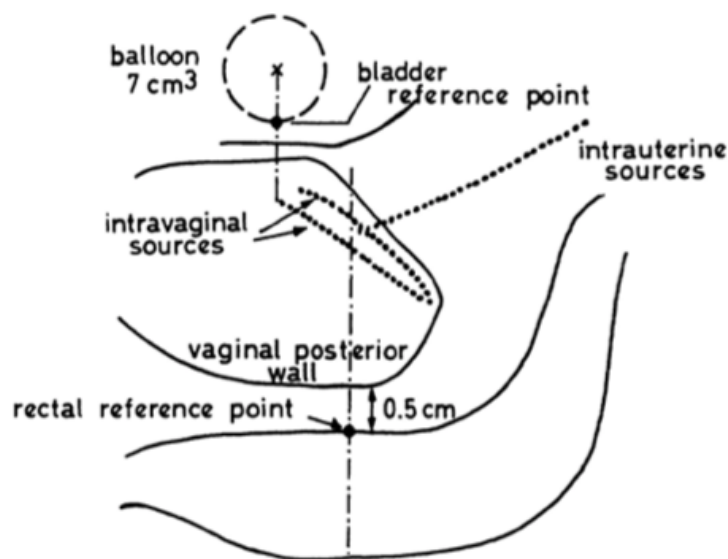


Figura 3. Determinación de los puntos de referencia para la vejiga y el recto (Chassagne y Horiot, 1977; ICRU 38, 1985) (5).

Braquiterapia guiada por imagen en 3d

El tratamiento de braquiterapia utiliza TC y RMN con imágenes digitales en 3D que permiten el contorno de los tejidos sanos y patológicos; delimitando volúmenes tumorales, definidos como volumen blanco y tejidos sanos como órganos de riesgo.

Para el contorno del volumen tumoral la RMN dada su capacidad de análisis de los tejidos blandos (con mejor delimitación del tumor y su extensión parametrial), ha mostrado superioridad a la TC, en la cual se presenta mayor incertidumbre en la delineación exacta del tumor y del volumen blanco.

Gerstner et al. (6) comparó el tamaño tumoral contorneado en imágenes de CT y RMN de las mismas pacientes, observando que el tamaño del tumor es 1,2 veces mayor en la TC (6).

Sin embargo, debido al difícil acceso a la RMN por su alto costo, la mayoría de los servicios de Radioterapia con braquiterapia solo cuentan con TC como estudio de imagen en sus instalaciones y se han basado en este estudio para el contorneo de volúmenes (8,9).

Las recomendaciones de la Sociedad Europea de radioterapia y Oncología ginecológica (GYN GEC ESTRO) han determinado basados en RMN los siguientes volúmenes de tratamiento (7):

- VOLUMEN TUMORAL GRUESO - DIAGNÓSTICO (GTV-D): incluye la extensión macroscópica del tumor en el momento del diagnóstico (basándose en el examen clínico (visualización y palpación) y los hallazgos en la RMN contrastada en secuencia FSE (fast spin echo) y T2, observando una masa con intensidad de señal alta en cérvix, cuerpo uterino, parametrio, vagina, vejiga y recto.
- VOLUMEN TUMORAL GRUESO - BRAQUITERAPIA (GTV-B): incluye la extensión macroscópica del tumor en el momento de la BQT (basándose en el examen clínico (visualización y palpación) y los hallazgos en la RMN contrastada.
- CTV DE ALTO RIESGO (CTV HR): incluye EL GTV-B, todo el cuello uterino y la extensión tumoral extracervical en el momento de la BQT, que se define teniendo en cuenta el examen clínico (visualización y palpación: zonas de induración) y los hallazgos en la RMN contrastada. Sin margen. A Este volumen se prescribe la dosis de radiación total apropiada para la erradicación de la enfermedad macroscópica (7).
- CTV DE RIESGO INTERMEDIO (CTV-IR): depende del tamaño tumoral residual y la respuesta a la EBRT; si la remisión es completa solo se contornea el tejido donde se encontraba inicialmente el volumen tumoral y el cérvix; si el residual es menor a 4 cm: se contornea el volumen tumoral inicial, el cérvix y un margen anteroposterior de 0.5 cm y cráneo caudal de 1 cm; si el residual era mayor a 4 cm se contornea: el volumen tumoral inicial, el volumen tumoral residual después de la radioterapia externa y un margen de 0.5 a 1.5 cm. (7).

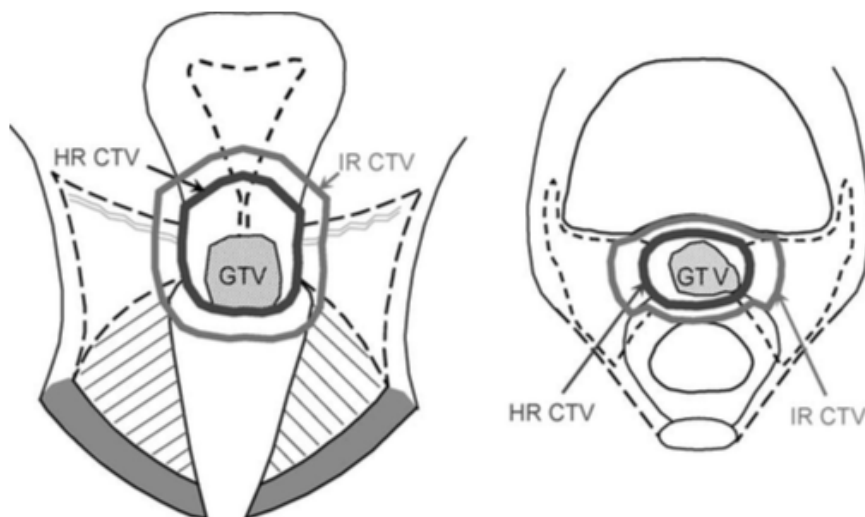


Figura 4. Diagrama anatómico esquemático de un corte coronal de la pelvis (a la izquierda) y axial (a la derecha), con cáncer cervical en etapa temprana: Volumen tumoral grueso (GTV), volumen tumoral clínico (CTV) de alto riesgo (HR) y riesgo intermedio (IR). (Haie-Meder C, Potter R, Van Limbergen E, et al. Recommendations from gynecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): Concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. Fig. 5. Radiother Oncol 2005; 74:235e245. (7).

DOSIS A ORGANOS DE RIESGO.

Las dosis de la Comisión Internacional de Unidades de Radiación (ICRU por sus siglas en ingles) son dosis puntuales máximas. Por los general en la planificación 2D la dosis máxima permitida en el punto recto es <72Gy. La dosis máxima en el punto vejiga es <80 Gy y la dosis máxima en vagina es < 120 Gy. Con la planificación 3D, los límites se basan en el volumen y se cuantifican como 2 cc, que se define como la dosis mínima de los 2 cc de tejido normal que recibe la dosis más alta. El límite de vejiga es D2cc <90 Gy equivalente a 2 Gy (EQD2), el límite recto y sigmoides es D2cc<75Gy EQD2 (35).

ORGANOS DE RIESGO EN CACU.	CONSTRAINS.
HDR: D2cc a sigmoides y a recto: D2cc a la vejiga (basada en MRI / CT).	<75 Gy <90 Gy
Insuficiencia ovárica Esterilización	5-10 Gy 2-3 Gy

Limite la mucosa vaginal superior la mucosa vaginal media la mucosa vaginal inferior	<120 Gy <80-90 Gy <60-70 Gy
Dosis vaginales que causan fibrosis y estenosis.	> 50-60 Gy
Útero	<100 Gy
Uréteres	<75 Gy.
Cabeza femoral:	Dosis máx <52 Gy, V35 <10%.
Recto:	V40 <40-60%, V50 <50%, V60 <35%, V65 <25%.
Vejiga:	V40 <40-60%, V45 <35%, V65 <50%.
Peritoneo:	V40 <30%.
Intestino delgado:	V35 <35%; dosis máx <56 Gy; V45 <195 cc.
Médula ósea:	V20 <75%, V10 <90%, V40 <37%.
Riñones bilaterales:	V16 <25%; riñón total media <15 Gy.
Hígado:	Dosis media <30 Gy.

Tabla 3. Constraints a organos de riesgo en Cáncer cervicouterino. (V40<40= volumen de tejido que recibe 40 Gy no supere el 40%) (Chai S, Hsu CJ, Eric K. Chapter 29: Cervical cancer. En Hansen, MD et al, Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology, 3rd Edition, San Francisco, Springer: 2018, Pag: 623-641) (40).

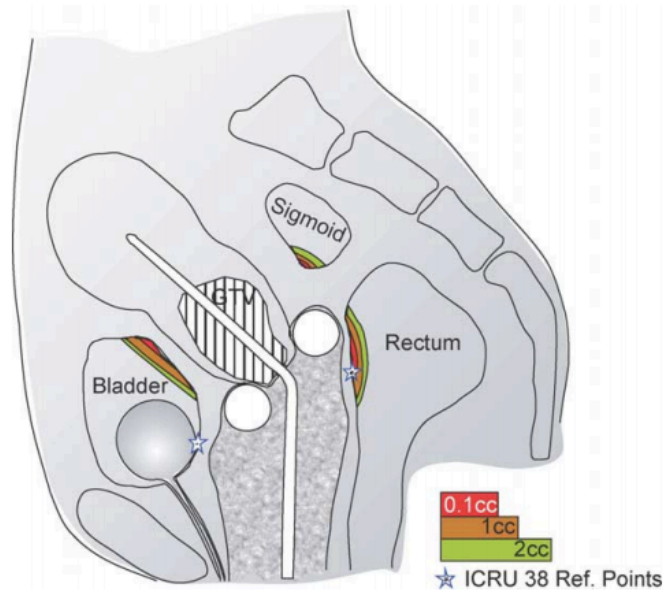


Figura 5. Diagrama anatómico esquemático de un corte sagital de la pelvis indicando el volumen de los tejidos sanos que reciben mas dosis de radiación. ((Potter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, Barillot I, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al. Recommendations from gynecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. Fig 6. Radiotherapy and Oncology 78 (2006) 67–77) (41).

COMPLICACIONES DE EBRT Y BQT EN CACU.		
Agudas:	Morbilidad HDR y LDR son equivalentes:	Tardías
Prurito. Descamación seca/ húmeda. Náuseas. Colitis. Cistitis. Vaginitis.	Perforación uterina (<3%). Laceración vaginal (<1%). Trombosis venosa profunda (<1%).	Estenosis vaginal. Estenosis ureteral (1-3%). Fístula vesicovaginal o rectovaginal (<2%). Obstrucción o perforación intestinal (<5%). Fractura del cuello femoral (<5%).

Tabla 4. Complicaciones del tratamiento con EBRT y BQT en Cáncer cervicouterino. (Chai S, Hsu CJ, Eric K. Chapter 29: Cervical cancer. En Hansen, MD et al, Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology, 3rd Edition, San Francisco, Springer: 2018, Pag: 623-641) (40).

El uso de TC y RMN con imágenes digitales en 3D ha mostrado en los estudios publicados reducción en la toxicidad al reducir la dosis a los órganos de riesgo, con excelentes tasas de

control local manteniendo la dosis terapeutica administrada al CTV HR y sin incremento en la recurrencia local en comparacion con los tratamientos planeados en 2D (7, 43).

Además, se ha observado una sobreestimación de la dosis mínima administrada al volumen objetivo y subestimación de la dosis máxima a los órganos de riesgo en los planes en 2D con prescripción a los puntos A de Manchester (10,11,12).

El cáncer cervicouterino ocupa el segundo lugar de neoplasias malignas y el primer lugar en la segunda a quinta década de la vida. Es la segunda causa de muerte por cáncer más común en México.

En mas de la mitad de los casos se presentan como una enfermedad loco-regional avanzada en el que el tratamiento radical estándar es la teleterapia y posterior braquiterapia. Históricamente dentro del tratamiento con braquiterapia se prescribe un tratamiento calculado a los puntos A de manchester a través de radiografía (método 2D), consiste en calcular la dosis de radiación a puntos estandarizados geométricamente. En la actualidad se cuenta con métodos mas sofisticados de planeación como la tomografía computarizada (método 3D) en donde se permite conocer y calcular la dosis de radiación al volumen tumoral y enfocar el tratamiento con mayor precisión. Esta modalidad de tratamiento se implementó en la UMAE del IMSS Yucatán en el 2018 y hasta el momento existe un vacío de conocimiento sobre la dosimetria por volumen de radiación que ha llegado al objetivo tumoral (dosis biológica equivalente) usando esta estrategia terapéutica.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

Previa aprobación del Comité Local de Investigación en Salud de la Unidad, se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo de las pacientes incluidas en el estudio, fueron aquellas que cumplieron los criterios de inclusión, tales como tener un diagnóstico histopatológico de carcinoma de cérvix, con estadio de la FIGO/NCCN 2018: IB2, IIA2-IVA, N0-1, M0, que recibieron teleterapia definitiva y fueron candidatas a tratamiento con braquiterapia de alta tasa posterior a teleterapia con dispositivo Fletcher y fueron planeadas con tomografía en todas las sesiones de braquiterapia.

Mediante el programa Excel office 365 se creó una base de datos con los resultados obtenidos del análisis de las planeaciones de las variables que fueron: edad, histología, etapa clínica, tamaño tumoral cervical, dosis de teleterapia, puntos A de Manchester, porcentaje de cobertura de dosis al CTV-HR, dosis recibida al CTV-HR en la D90, dosis recibida a órganos de riesgo vejiga y recto (según puntos ICRU 38) en EQD2 y el BED. Esta recolección de datos se realizó con la revisión de los expedientes físicos, digitalizados y el programa ECLIPSEclipse TPS™ en su versión 15 (Eclipse Treatment Planning System) y la red Aria (red oncológica de datos de pacientes y software) versión 15.6 y brachivision 3D versión 10 que se planearon con TC en cada una de las sesiones de tratamiento en las cuales realizó un contorno al CTV-HR y órganos de riesgo (vejiga y recto) donde posteriormente mediante la supervisión de un físico médico se calculó las dosis de radiación administradas a dichos objetivos de la dosis prescrita a los puntos A de Manchester. Se obtuvo la cobertura en porcentaje de radioterapia al volumen tumoral objetivo de alto riesgo (CTV HR) con la prescripción a puntos A de Manchester así como la dosis de radiación que llega a la curva del 90% del volumen tumoral (D90) planeada a puntos A de Manchester y se calculó cuánto de esa prescripción a esos puntos específicos llegó al volumen tumoral clínico de alto riesgo (CTV-HR) que se delimitó previamente. El contorno se realizó de acuerdo a las guías internacionales de radio-oncología para el adecuado contorno de estructuras en radio-oncología GYN GEC ESTRO y el cálculo de dosis fue siguiendo el modelo lineal cuadrático donde el cociente α/β fue de 10 para CTV-HR y para órganos de riesgo como lo es el recto y vejiga se utilizó el

cociente de 3, se obtubieron con la fórmula de $BED = n \times d (1 + (g \times d /(\alpha/\beta))$ y de $EQD2=BED/(1+2/\alpha/\beta)$ donde “n” es el numero de fracciones; “d” es la dosis por fracción; “g” es un factor que toma en cuenta la reparacion del daño subletal durante el tratamiento (es igual a 1).

Se sumaron las dosis de braquiterapia y teleterapia para obtener una dosis total con un BED y un EQD2 del volumen objetivo clínico de alto riesgo. Los resultados se presentan en tablas de acuerdo con el tipo de variable.

IV. CONSIDERACIONES ÉTICAS

En acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, el proyecto de investigación realizado fue considerado como: sin riesgo de acuerdo con dicho reglamento:

I. Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta;

Además el protocolo de investigación cumple con las consideraciones emitidas en el Código de Núremberg, la Declaración de Helsinki, promulgada en 1964 y sus diversas modificaciones incluyendo la actualización de Fortaleza, Brasil 2013, así como las pautas internacionales para la investigación médica con seres humanos, adoptadas por la OMS y el Consejo de Organizaciones Internacionales para Investigación con Seres Humanos; en México, cumple con lo establecido por la Ley General de Salud y el INAI, en Materia de Investigación para la Salud y Protección de Datos Personales.

V. RESULTADOS

Se documentaron los expedientes clínicos y digitales de 56 pacientes con CaCU LRA que recibieron tratamiento con braquiterapia de alta tasa. La edad de las pacientes tuvo una media de 45 años \pm 4. La distribución de las etapas clínicas del CaCU de la FIGO 2018 se muestra en la tabla 1, donde destaca la etapa IIB como la más frecuente (44.6%, n=25), seguida de la etapa IIIA (25% n=14).

Tabla 1
Distribución por etapas clínicas FIGO¹ 2018 de cáncer cervicouterino.

Etapa clínica FIGO ¹ 2018	n	%
IIA2	4	7.1
IIB	25	44.6
IIIA	14	25
IIIB	10	17.9
IVA	3	5.4
Total	56	100

¹Federación internacional de ginecología y obstetricia

La frecuencia de los tipos histológicos de cáncer, se muestran en la tabla 2, donde la más frecuente es la histología epidermoide con 80% del total. En relación con el tipo de histología por etapa clínica de acuerdo con la FIGO 2018, el mayor porcentaje de 35.7% de la histología epidermoide es etapa IIB, siendo esta la histología mas frecuente, seguida del adenocarcinoma con un 7% para etapa IIB (tabla 3).

Tabla 2.

Distribución histológica del cáncer cervicouterino

Histología	n	%
Epidermoide	45	80.4
Adenocarcinoma	8	14.3
Adenoescamoso	1	1.8
Otro	2	3.6
Total	56	100

TABLA 3.

Porcentajes histológicos por etapa clínica en cáncer cervicouterino

Histología	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	Total
Epidermoide	7.1	35.7	19.6	14.3	3.6	80.4
Adenocarcinoma	--	7.1	3.6	1.8	1.8	14.3
Adenoescamoso	--	1.8	--	--	--	1.8
Otro	--	--	1.8	1.8	--	3.6
Total	7.1	44.6	25	17.9	5.4	100

En relación con las características dosimétricas, se encontró que las variables de interés para el estudio como lo es el BED presento una media de 100.3 Gy para el CTV HR en la suma de EBRT y BQT, con un EQD2 de 83.6 Gy \pm 6.4 y un porcentaje de cobertura de dosis al CTV-HR del 92% (tabla 4).

TABLA 4.

Características dosimétricas de las variables en la población de estudio

Variable	Unidades Gray
EQD2 ¹ de EBRT ² + BQT ³ al CTV -HR ⁴	83.6 (6.4) ^Ω
BED ⁵ de EBRT ² + BQT ³ al CTV -HR ⁴	100.3 (7.6) ^Ω
Dosis a 2 cc en vejiga en EQD2	75.7 (9.4) ^Ω
Dosis a 2 cc en recto en EQD2	74 (10.7) ^Ω
EBRT ²	50 (45-50) ^μ
BED ⁵ a puntos A de Manchester	42.9 (32.6-48) ^μ
Porcentaje de cobertura al CTV-HR ⁴	92.1 (83.3-96.3)

¹Dosis equivalente biológicamente a la dada con 2 Gy. ²Radioterapia de haz externo.³Braquiterapia. ⁴Volumen tumoral objetivo de alto riesgo. ⁵Dosis biológica equivalente.⁶Dosis al 90% de la curva. ^ΩMedia y desviación estándar. ^μMediana e intervalo.

En cuanto a las características dosimétricas del BED y el EQD2 recibidas al CTV-HR de teleterapia mas braquiterapia por etapa clínica se tiene un EQD2 para etapas IIA2 y IIB de 84.8 y 84.1 Gy respectivamente y una desviación estandar de 5.8 y 5.9; y para las etapas IIIB y IVA una dosis de 72.64 y 69.34 con una desviación estandar de 9.75 y 8.8 respectivamente, en cuanto al BED se registro una dosis de 100 Gy en las etapas IIA2, IIB, IIIA y IIIB, siendo de 104 para la etapa IVA (tabla 5).

Tabla 5.

Características dosimétricas del EQD2¹ y el BED al CTV-HR² de EBRT³ con braquiterapia por etapa clínica de CaCU.

Etapa clínica FIGO ⁴ 2018	EQD2 (Gy) ^Ω	BED (Gy) ^Ω
IIA2	83.8 ± 5.8	100.5 ± 6.9
IIB	84.1 ± 5.9	100.9 ± 7.0
IIIA	83.79 ± 5.9	100.5 ± 7.1
IIIB	72.64 ± 9.75	100.3 ± 7.3
IVA	69.34 ± 8.8	104.08 ± 5.6

¹Dosis equivalente biologicamente a la dada con 2 Gy. ²Volumen tumoral objetivo de alto riesgo.³Radioterapia de haz externo. ⁴Federacion internacional de ginecología y obstetricia.^ΩMedia y desviación estándar

VI. DISCUSIÓN

El avance tecnológico en la radio oncología en los últimos años, específicamente en braquiterapia adaptativa guiada por imagen (IGABT) 3D donde el uso de la resonancia magnética juega un papel clave para el tratamiento, ha mostrado mejores resultados de cobertura y disminución de toxicidad dando paso a un nuevo camino de mejores resultados para las pacientes con CaCU (45, 46).

En presente estudio se obtuvo una edad media de presentación de 45 años, esta es una presentación mas baja comparada con estadística de países en desarrollo donde la media es de 50 años. (47,48,49,52). La histología mas frecuente es la epidermoide, seguida del adenocarcinoma similar a lo reportado en la literatura general (50,51,52)

La dosis de EBRT recibida en las pacientes de este estudio fue de 50 Gy (45-50 Gy) de acuerdo con lo establecido en la NCCN 2020. Este estudio demuestra la prescripción de dosis a puntos A de Manchester calculado en BED que fue de 50 Gy (con un intervalo de 45-50) y la posterior medida del CTV HR donde se logra alcanzar la meta del estudio EMBRACE II (51) para un adecuado porcentaje de cobertura y control tumoral local en la D90 minima de 90% y en este estudio se reporto una D90 de 92.1% (83.3-96.3). El resultado obtenido de dosis en EQD2 para organos de riesgo, como lo es vejiga y recto (puntos ICRU 38) fue de 75.7 y 74 Gy respectivamente con una dosis mayor de la esperada para recto, según el QUANTEC (52).

Actualmente la braquiterapia se usa con una variedad de tecnicas y preescricion en cuanto a fraccionamiento y dosis con buena respuesta en tumores pequeños. Los resultados obtenidos en este estudio fueron un EQD2 de $83.6 \text{ Gy} \pm 6$ para etapas IIB y IIIA que son las recomendada por la guias de la ABS, en cuanto a las etapas IIIB y IVA obtuvo una dosis de 72.64 Gy y 69.34 Gy siendo inferior a lo recomendado (35, 41,42). El resultado del BED fue de 41.7 ± 7.1 para CTV-HR en BQT y la suma de EBRT y BQT el BED obtenido fue de 100.3 ± 7.6 lograndose la dosis recomendada por la ABS que es de 95.7-107 (35).

En este estudio se describieron datos desconocidos al momento dentro de la institucion partiendo del punto de que no se preescribe a CTV-HR y que no se cuenta con

RM, a pesar de que la tomografía sobreestima el tamaño del cervix y del tumor se puede considerar el individualizar el tratamiento para pacientes seleccionadas que se beneficien de la prescripción a CTV HR ya que hay impacto en control local y sobrevida global, y disminución de dosis a órganos de riesgo, debido a que hay poca información a dosis biológica equivalente, este estudio puede ayudar a resolver e iniciar investigación de otras interrogantes complementarias.

VII. CONCLUSIÓN

La dosis biológica equivalente del volumen blanco clínico de alto riesgo medido por tomografía cuando se prescribe a puntos A de Manchester en CaCU fue de 41.7 ± 7.1 Gy. Lográndose dosis recomendadas por la ABS. Se recomienda realizar estudios descriptivos con mayor sujetos de estudios.

VIII. REFERENCIAS

1. World Health Organization. Cervical Cancer. [Internet]. 2018 [Consultado 30 Oct 2020] Disponible en: https://www.who.int/health-topics/cervical-cancer#tab=tab_1
2. Mazon JJ, Gerbaulet A. Le centenaire de la découverte du radium. *Cancer/Radiother* 1999; 3:19-29.
3. Curie P, Curie M, Bémont G, Becquerel H. Sur une nouvelle substance fortement radioactive contenue dans la pechblende. *Cr Acad Sci Paris* 1898; 127:1215-1217.
4. Tod M, Meredith WJ. Treatment of cancer of the cervix uteri a revised Manchester method. *Br J Radio* 1953; 26: 252-257.
5. Wyckoff HO, Allisy A, Caswell RS, Adams ED, Cowper G, Edholm P. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU REPORT 38. Dose and Volume Specification for reporting Intracavitary Therapy in Gynecology. Bethesda, Maryland. U.S.A. 1985.
6. Wachter-Gerstner N, Wachter S, Reinstadler E, Fellner C, Knocke TH, Potter R. The impact of sectional imaging on dose escalation in endocavitary HDR-brachytherapy of cervical cancer: Results of a prospective comparative trial. *Radiother Oncol* 2003;68:51–59.
7. Haie-Meder C, Potter R, Van Limbergen E, Briot E, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): Concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol* 2005;74:235e245.

8. Shin Kh, Kim Th, Cho Jk, Kim Jy, Park Sy, Park Sy, et al. Ct-Guided Intracavitary Radiotherapy For Cervical Cancer: Comparison Of Conventional Point A Plan With Clinical Target Volume-Based Three-Dimensional Plan Using Dose–Volume Parameters. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 64, No. 1, pp. 197–204, 2006.
9. Onal C, Arslan G, Topkan E, Pehlivan B, Yavuz M, Oymak E, et al. Comparison of conventional and CT-based planning for intracavitary brachytherapy for cervical cancer: target volume coverage and organs at risk doses. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 2009, 28:95.
10. Malyapa RS, Mutic S, Low DA, Zoberi I, Bosch WR, Laforest R, et al. Physiologic FDG-PET three-dimensional brachytherapy treatment plan for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:1140 –1146. 7.
11. Schoepfel SL, Ellis JH, Lavigne ML, Schea RA, Roberts JA. Magnetic resonance imaging during intracavitary gynecologic brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:169 –174. 8.
12. Wachter-Gerstner N, Wachter S, Reinstadler E, Fellner C, Knocke TH, Potter R. The impact of sectional imaging on dose escalation in endocavitary HDR-brachytherapy of cervical cancer: Results of a prospective comparative trial. *Radiother Oncol* 2003;68:51–59.
13. World Health Organization. Cervix Uteri. [Internet]. 2018. [Consultado 30 Oct 2020] Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/23-Cervix-uteri-fact-sheet.pdf>
14. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre) 2019: Human Papillomavirus and Related Diseases Report. [Internet]. 2019 [Consultado 30 Oct 2020] Disponible en: <https://hpvcentre.net/statistics/reports/MEX.pdf>.

15. Hernandez DM, Apresa T, Patlán RM. Panorama epidemiológico del cáncer cervicouterino. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2015;53 Supl 2:S154-61. 2015.
16. Ellenson LH, Pirog EC. Capítulo 22: Aparato Genital Femenino. Neoplasia intraepitelial cervical. Carcinoma Cervical. En Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. *Robbins y Cotran Patología estructural y funcional*, Octava edición. España: Elsevier Saunders; 2010. p. 1023-1029.
17. Muñoz N, Bosch X, de San Jose S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348:518-527. 2003.
18. Pejovic T, Birrer MJ, Anderson ML, Odunsi K. Chapter 71: Molecular Biology of Gynecological Cancers. En De Vita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, *Cancer Principles & Practice of oncology* 10th edition, United States of America: Wolters Kluwer; 2011. p.1509–1510. 2011.
19. Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau MC, Desy M, et al: Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis* 180:1415, 1999.
20. Viswanathan AN. Chapter 73: Uterine Cervix. En Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LW. *Perez and Brady's, Principles and practice of Radiation Oncology*. Seventh Edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019. p.1667-1796.
21. Klopp AH, Eifel PJ, Berek JS, Konstantinopoulos PA. Chapter 72: Cancer of the Cervix. En De Vita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, *Cancer Principles & Practice of oncology*. 10th edition, United States of America: Wolters Kluwer; 2011. p.1526–1553. 2011.

22. Manzo J, Jimenez R, Cruz A. Biología molecular del cancer cervicouterino. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2014; 13(Supl 4): 18-24.
23. Moscicki AB, Ellenberg JH, Crowley-Nowick P, Darragh TM, Xu J, Fahrat S. Risk of high grade squamous intraepithelial lesion in HIV-Infected adolescents. *J Infect Dis* 190: 1413, 2004.
24. Piver MS. Cáncer de cérvix en: *Diagnóstico y Tratamiento en Oncología Ginecológica*. 2ª edición. Madrid España: Editorial Marban; 2000. p. 111-140.
25. Cluggage WG. Endocervical glandular lesions: Controversial aspects and ancillary techniques. *J Clin Pathol* 2003 Mar; 56(3): 164-173.
26. Berek JS, Matsuo K, Mikami M. Multidisciplinary perspectives on newly revised 2018 FIGO staging of cancer of the cervix uteri. *J Gynecol Oncol*.2019 Mar; 30(2):e40.
27. ACOG Committee on Practice Bulletins – Gynecology, ACOG Practice Bulletin no. 109: Cervical cytology screening. *Obstret Gynecol* 2009; 114; 1409-1420. 2009.
28. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society for Colposcopy and Cervical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol* 2012; 137:516-542. 2012.
29. Bipat S, Glas AS, Van der Velden J, Zwinderman AH, Bossuyt PMM, Stoker J. Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2003; 91: 59-66. 2003.
30. Grigsby Pw. PET/CT imaging to guide cervical cancer therapy. *Future oncol* 2009;5:953-958. 2009.

31. Roman LD, Felix JC, Muderspach LI, Varkey T, Burnett AF, Qian D, et al. Influence of quantity of lymph vascular space invasion on the risk of nodal metastases in women with early - stage squamous cancer of the cervix. *Gynecol Oncol* 1998; 68:220-225.
32. Noh JM, Park W, Kim YS, Kim JY, Kim HJ, Kim J, et al. Comparison of clinical outcomes of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in uterine cervical cancer patients receiving surgical resection followed by radiotherapy: a multicenter retrospective study (KROG 13-10). *Gynecol Oncol* 2014; 132:618-623.
33. Erickson BA, Olawaiye A, Bermudez A, Grendys EC, Grigsby PW, Hagemann IS, et al. Chapter 52: Cervix Uteri. En Amin MB, Edge SB, Greene FI, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. *AJCC. American Joint Committee on Cancer. Cancer Staging Manual. Eighth Edition. Chicago: Springer; 2017. p. 649-659. 2017.*
34. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N. ESMO Guidelines Committee. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28.
35. Viswanathan AN, Thomadsen B. American Brachytherapy Society Cervical Cancer recommendations Committee; American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part I: General principles. *Brachytherapy*, 2012 Jan-Feb;11(1):33-46. . 2012.
36. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino R. A Randomized Trial of Pelvic Radiation Therapy versus No Further Therapy in Selected Patients with Stage IB Carcinoma of the Cervix after Radical Hysterectomy and Pelvic Lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *GOG 92. Gynecologic Oncology* 73, 177–183 (1999).
37. Peters WA, Liu PY, Barrett II RJ, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS et al. Concurrent Chemotherapy and Pelvic Radiation Therapy Compared With Pelvic Radiation Therapy

Alone as Adjuvant Therapy After Radical Surgery in High-Risk Early-Stage Cancer of the Cervix. GOG 109. May 2000 *Journal of clinical Oncology* 18(8):1606-13.

38. Montana GS, Hanlon AL, Brickner TJ, Owen JB, Hanks GE, Ling CC, et al. Carcinoma of the cervix: Patterns of care studies: Review of 1978, 1983, and 1988-1989 surveys. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:1481e1486.

39. Zaki M, Dominello M, Morris R, Miller S. Factors Predictive of Protracted Course of Radiation Therapy in Patients Treated with Definitive Chemoradiation for Cervical Cancer. *Cureus*. 2016 Apr; 8(4): e558.

40. Chai S, Hsu CJ, Eric K. Chapter 29: Cervical cancer. En Hansen, MD et al, *Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology*, 3rd Edition, San Francisco, Springer: 2018, Pag: 623-641.

41. Potter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, Barillot I, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiotherapy and Oncology* 78 (2006) 67–77.

42. Dimopoulos J, Petrow P, Tanderup K, Petric P, Berger D, Kirisits C, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (IV): Basic principles and parameters for MR imaging within the frame of image based adaptive cervix cancer brachytherapy. *Radiother Oncol* 2012; 103:113e122.

44. Dimopoulos JCA, Schard G, Berger D, Lang S, Goldner G, Helbich T, et al. Systematic evaluation of MRI findings in different stages of treatment of cervical cancer: Potential of MRI on delineation of target, pathoanatomic structures, and organs at risk. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;64:1380e1388.

45. Mahantshetty U, Swamidas J, Khanna N, Engineer R, Merchant NH, Shrivastava S. Magnetic Resonance Image-based Dose Volume Parameters and Clinical Outcome with High Dose Rate Brachytherapy in Cervical Cancers - A Validation of GYN GEC-ESTRO Brachytherapy Recommendations. *Clin Oncol* [Internet]. 2011;23(5):376–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2011.02.006>.
46. Pötter R, Dimopoulos J, Georg P, Lang S, Waldhäusl C, Wachter-Gerstner N, et al. Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer. *Radiother Oncol*. 2007;83(2):148–55.
47. Beavis AL, Gravitt PE, Rositch AF, et al.. Hysterectomy-corrected cervical cancer mortality rates reveal a larger racial disparity in the United States. *Cancer*. 2017;123(6):1044–50.
4. Stang A, Hawk H, Knowlton R, Gershman ST, Kuss O. Et al. Hysterectomy-corrected incidence rates of cervical and uterine cancers in Massachusetts, 1995 to 2010. *Ann Epidemiol* [Internet]. 2014;24(11):849–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annepidem.2014.07.018>.
48. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constone LS, Eisbruch A, et al. Use of Normal Tissue Complication Probability Models in the Clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 SUPPL.).
49. Kurma R, Norris H, Wilkinson E. Et al. Tumors of the cervix, vagina, and vulva. Atlas of tumor lesions is discussed. The authors are dismissive of pathology. *J Pathol*. 1993;171:245–8.
50. Adegoke O, Kulasingam S, Virnig B. Et al. Cervical cancer trends in the United States: A 35-year population-based analysis. *J Women’s Heal*. 2012;21(10):1031–7.
51. Pötter R, Tanderup K, Kirisits C, de Leeuw A, Kirchheiner K, Nout R, et al. The

EMBRACE II study: The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies. *Clin Transl Radiat Oncol* [Internet]. 2018;9:48–60. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2018.01.001>.

52. Smith HO, Tiffany MF, Qualls CR, Key CR. Et al. The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States - A 24-year population-based study. *Gynecol Oncol*. 2000;78(2):97–105.

IX. ANEXOS:

DOSIS BIOLÓGICAMENTE EQUIVALENTE DEL VOLUMEN BLANCO CLÍNICO DE ALTO RIESGO POR TOMOGRAFIA EN PACIENTES CON PRESCRIPCIÓN DE BRAQUITERAPIA A “PUNTOS A DE MANCHESTER” EN CÁNCER CERVICOUTERINO.

Sandoval-Méndez A¹, Medina-Campos C², Argote-Hernández T³
¹Médico Radio Oncólogo, ²asesor metodológico, ³Residente de radio oncología.
Unidad Médica de Alta Especialidad “Ignacio García Téllez”, en Mérida, Yucatán

RESUMEN DE VARIABLES

Anexo 1. Resumen de las variables de estudio.

Nombre de la variable	Tipo de Variable	Escala de medición	Unidad de medición
Edad	Cuantitativa continua.	Intervalo	Años
Histología	Cualitativa	Nominal politómica	Epidermoide Adenocarcinoma Adenoescamoso
Estadio Clínico	Cualitativa	Nominal politómica	IB2 IIA: IIA1, IIA2 IIB IIIA IIIB IVA
Tamaño del tumor cervical	Cuantitativa continua	Intervalo	Cm3
Dosis de teleterapia	Cuantitativa continua	Intervalo	Gy
Puntos A de Manchester	Cuantitativa, continua	Intervalo	Gy
Porcentaje de cobertura de dosis al CTV-HR	Cuantitativa, continua	Intervalo	%
Dosis de CTV-HR al D90	Cuantitativa continua.	Intervalo	Gy
Dosis recibida a Organos de riesgo(vejiga y recto)	Cuantitativa continua	Intervalo	Gy
EQD2	Cuantitativa continua	Intervalo	Gy
BED	Cuantitativa continua	Intervalo	Gy

DOSIS BIOLÓGICAMENTE EQUIVALENTE DEL VOLUMEN BLANCO CLÍNICO DE ALTO RIESGO POR TOMOGRAFÍA EN PACIENTES CON PRESCRIPCIÓN DE BRAQUITERAPIA A “PUNTOS A DE MANCHESTER” EN CÁNCER CERVICOUTERINO.

Sandoval-Méndez A¹, Medina-Campos C², Argote-Hernández T³
¹Médico Radio Oncólogo, ²asesor metodológico, ³Residente de radio oncología.
Unidad Médica de Alta Especialidad “Ignacio García Téllez”, en Mérida, Yucatán

Ficha de identificación:

Nombre: _____

Número de seguridad social: _____

Folio: _____

Edad: _____ años.

Histología: _____ (1) Epidermoide (2) Adenocarcinoma (3) Adenoescamoso (4) otra histología.

Estadio Clínico: _____ (1) IB2 (2) IIA1 (3) IIA2 (4) IIB (5) IIIA (6) IIIB (7) IVA.

Tamaño tumor cervical: _____ Cm

Dosis de teleterapia: _____ Gy.

Puntos A de Manchester: _____ (1) presente (2) ausente.

Porcentaje de cobertura de dosis al CTV-HR: _____ (%)

Dosis recibida al CTV-HR en la D90: _____ (Gy)

Dosis recibida a 2 cc a órganos de riesgo: Vejiga _____ (Gy) Recto _____ (Gy).

EQD2: _____ Gy.

BED: _____ Gy.