

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

FACULTAD DE CIENCIAS

POSTGRADO EN FÍSICA MÉDICA



**“DISEÑO DE UN PROTOCOLO DE TRATAMIENTO PARA
CÁNCER DE CUELLO UTERINO CON BOOST INTEGRADO A
LOS PARAMETRIOS UTILIZANDO INTENSIDAD MODULADA
CON ARCOS DINÁMICOS VMAT”**

Trabajo de Grado de Maestría presentado ante la ilustre Universidad Central de Venezuela por la Lcda. Rixy J. Plata V, para optar al Grado de Magister Scientarum en Ciencias Mención Física Médica.

Tutor: Dr. Jesús Dávila

Caracas - Venezuela

11 de Diciembre de 2017



VEREDICTO



Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Ciencias de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el Trabajo de Grado presentado por: RIXY JOHANA PLATA VILLAMIZAR, Cédula de identidad N°. 19387992, bajo el título "DISEÑO DE UN PROTOCOLO DE TRATAMIENTO PARA CÁNCER DE CUELLO UTERINO CON BOOST INTEGRADO A LOS PARAMETRIOS UTILIZANDO INTENSIDAD MODULADA CON ARCOS DINÁMICOS V-MAT", a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de MAGISTER SCIENTIARUM, MENCIÓN FÍSICA MÉDICA, dejan constancia de lo siguiente:

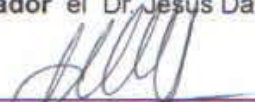
1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día 18 de ENERO de 2018 a las 11:30 A.M, para que el autor lo defendiera en forma pública, lo que éste hizo en Sala de Seminario Guillermo Ruggeri, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió aprobarlo, por considerar, sin hacerse solidario con la ideas expuestas por el autor, que se ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado

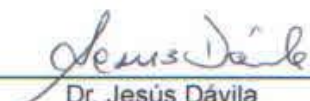
Para dar este veredicto, el jurado estimó que el trabajo examinado es una propuesta innovadora para reducir el tiempo total de tratamiento del cáncer del cuello uterino sin desmejorar la efectividad del mismo y sin producir mayores complicaciones a los órganos a riesgos, utilizando una técnica novedosa como lo es la IMRT de arcos volumétricos.

Esta propuesta es factible llevarla a la práctica clínica con algunas pruebas adicionales.

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los 18 días del mes de Enero del año 2018, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como Coordinador el Dr. Jesús Dávila (UCV).


M.Sc. María Cañete
C.I. 14.583.708
IVIC


M.Sc. Omar León
C.I. 17959520
GURVE-LA FLORESTA


Dr. Jesús Dávila
C.I. 8026322
UCV
Tutor

ep/18/01/2017



Agradecimiento

A Dios,

A mis padres y a mi esposo, por su amor y apoyo incondicional en todo momento,

A mi tutor, Dr. Jesús Dávila, por su apoyo, paciencia y colaboración durante la ejecución de este proyecto,

A mis amigos, especialmente al Lcdo. Eduard Coronado,

A la Facultad de Ciencias y a la Universidad Central de Venezuela.

Resumen

El cáncer de cuello uterino constituye un problema social a nivel mundial debido a que existe una alta incidencia y mortalidad en la mayoría de los países. Después de ser diagnosticada una paciente con cáncer de cérvix se debe categorizar su grado con la finalidad de emplear el tratamiento más adecuado según las características de la lesión y de la paciente. El tratamiento comprende: cirugía, el uso de radiaciones ionizantes y quimioterapia, dependiendo de cada caso. La radioterapia, emplea radiación de alta energía para dañar las células cancerosas con el objetivo de conseguir la mayor probabilidad de control tumoral con el menor daño posible a los tejidos sanos. Existen protocolos de radioterapia externa ampliamente utilizados para el tratamiento de cáncer de cérvix en los cuales se emplean campos conformados al volumen blanco. El tratamiento de radioterapia externa en las pacientes con cáncer de cérvix, estadio IIB, es administrado en 30 días: en la primera etapa, se prescriben 45Gy (1,8Gy/día) a las siguientes zonas: ganglios pélvicos, útero, parametrios y el tercio superior de la vagina (PTV45). Posteriormente, se administran 10Gy (2Gy/día) a los parametrios (PTV55). La IMRT representa un avance en la radioterapia tridimensional. Haciendo uso de ésta técnica, es posible administrar el tratamiento descrito, en 25 días, prescribiendo 1,8Gy/día al PTV45 y 2,2Gy/día al PTV55, de forma simultánea. Así mismo, permite disminuir la dosis a los OAR adyacentes. Este trabajo tiene como objetivo diseñar un protocolo de tratamiento para cáncer de cuello uterino estadio IIB con boost integrado a los parametrios, con radioterapia de intensidad modulada con arcos dinámicos V-MAT, en el Servicio de Radioterapia La Trinidad. Para ello, se evaluaron 33 pacientes con cáncer de cérvix (IIB) (que no fueron sometidas a Histerectomía), cuyas TC cumplieron con todos los criterios de inclusión. Fueron delimitados los OAR (recto, vejiga, intestinos, cabezas femorales y pelvis) y los volúmenes blanco en cada estudio de TC,

en Eclipse 10.0, considerando las directrices de la RTOG. A partir del GTV, fueron establecidos los CTV y los PTV, para la ejecución del plan de tratamiento. Seguidamente, se estableció 1 isocentro con dos rotaciones completas y fueron optimizados y calculados los planes de tratamiento, usando el algoritmo de cálculo AAA. Finalmente, se procedió a evaluar los planes resultantes tomando en cuenta las dosis de tolerancia de los OAR y las recomendaciones del ICRU83. Se garantizó la cobertura de ambos PTV por la isodosis del 95% de las dosis correspondiente (PTV45: $V_{95\%}=99,81 \pm 0,14$, PTV55: $V_{95\%}=99,92 \pm 0,42$), fueron calculados los índices de conformidad (IC) usando la isodosis del 98% y los de homogeneidad (IH), en los 33 casos. Para PTV45: $IC=0,98 \pm 0,01$, $IH=0,300 \pm 0,036$ y para PTV55: $IC=0,98 \pm 0,03$, $IH=0,099 \pm 0,006$. Respecto a los OAR, las dosis administradas, respetan las dosis de tolerancia de Quantec y Emami. Por lo tanto, el protocolo propuesto cumple con las recomendaciones del ICRU83 y se administra de forma simultanea 1,8Gy/día al PTV45 para un total de 45Gy y 2,2Gy/día al PTV55 para un total de 55Gy. Adicionalmente, fueron verificados 10 planes de tratamiento de los 33 casos estudiados, para comprobar su correcta entrega por la unidad de tratamiento. Las diferencias porcentuales entre la dosis calculada por el sistema de planificación y la dosis medida empleando un maniquí sólido y dos cámaras de ionización Semiflex, oscilaron entre 0,04% y 2,06%. Debido a que las diferencias porcentuales resultaron inferiores al 5%, los planes de tratamiento fueron aceptados.

Palabras claves: Cáncer de cuello uterino, VMAT, boost integrado

Contenido

Agradecimiento.....	ii
Resumen.....	iii
Índice de Figuras	vi
Índice de Tablas	viii
Introducción	1
Capítulo 1: Cáncer. Generalidades	6
1.1 Etapas o estadios del cáncer	10
1.1.1 Sistema TNM	13
1.2 Cáncer de Cuello Uterino	15
1.2.1 El Útero. Morfología	15
1.2.2 Factores de riesgo	17
1.2.3 Cáncer de cuello uterino y VPH	21
1.2.4 Epidemiología	26
1.2.5 Clasificación FIGO	30
1.2.6 Clasificación AJCC	34
Capítulo 2: Radioterapia	39
2.1 Planificación del tratamiento de radioterapia externa. Generalidades	41
2.1.1 Planificación de tratamiento con técnica conformada 3D	43
2.1.2 Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT)	44
2.2 Radioterapia externa en Cáncer de Cuello Uterino	54
Capítulo 3: Detectores de radiación	58
3.1 Cámaras de ionización	59
Capítulo 4: Materiales y métodos	63
4.1 Selección de las imágenes.....	63
4.2 Delimitación de volúmenes	64
4.3 Cálculo del plan de tratamiento.....	68

4.3.1	Delimitación de volúmenes adicionales	68
4.3.2	Optimización del plan de tratamiento	72
4.4	Evaluación del plan de tratamiento	75
4.5	Verificación de los planes de tratamiento	77
Capítulo 5: Resultados y Análisis		82
Conclusiones		97
Bibliografía		99

Índice de Figuras

Figura 1: Tipos de tumores.....	7
Figura 2. Representación del útero y de la vagina.....	17
Figura 3: Representación de la clasificación de la Neoplasia cervical intraepitelial.....	23
Figura 4. Posición de litotomía para examen ginecológico.....	26
Figura 5. Representación del Estadio I de cáncer de cuello uterino.....	30
Figura 6. Representación del Estadio II de cáncer de cuello uterino.....	31
Figura 7. Representación de los estadios de cáncer de cuello uterino	33
Figura 8. Esquema de una cámara de ionización cilíndrica.....	59
Figura 9. Número de iones recogidos por los electrodos en función de la tensión aplicada a un contador de gas.....	60
Figura 10. Proceso de delimitación de la vejiga (contorno amarillo) en imágenes de TC con la herramienta “brocha” de la ventana “contorno” en Eclipse 10.0	65
Figura 11. Lado izquierdo: Vejiga delimitada (contorno amarillo) en los tres cortes: axial, coronal y sagital de TC. Lado derecho: vejiga (contorno amarillo) y recto (contorno marrón) delimitado en TC.....	65
Figura 12. Útero delimitado (contorno rojo) con la herramienta “brocha” de la ventana de contorno (evitando vejiga de manera simultánea), en Eclipse 10.0	66
Figura 13: Proceso de delimitación de las áreas de drenaje linfático (contorno anaranjado) con la herramienta “lápiz” de la ventana de contorno, en Eclipse 10.0	66
Figura 14. Construcción del PTV45 (contorno rojo) en los tres cortes: axial, coronal y sagital de TC. En la parte superior de la figura, se pueden observar el conjunto de herramientas necesarias para delimitar las estructuras, algunas de ellas son: lápiz, brocha, borra, operadores booleanos (necesarios	

para generar los CTV y PTV), margen para estructura, extracción de pared, entre otras.....	69
Figura 15. Vista del PTV45 (contorno rojo), vejiga (contorno amarillo) y recto (contorno marrón) en los tres cortes: axial, coronal y sagital de TC.....	71
Figura 16. En la figura de la derecha, se observa la estructura “vejiga control” (contorno magenta), la vejiga real (contorno amarillo) y el PTV45 (contorno rojo) en los 3 cortes: axial, coronal y sagital de TC; así mismo, en la figura de la derecha, se observa la estructura “recto control” (contorno azul), el recto real (contorno marrón) y el PTV45 (contorno rojo).....	72
Figura 17. Arreglo plano de detectores utilizado: PTW OCTAVIUS	78
Figura 18. Corte sagital de TC. Contorno amarillo: vejiga, contorno rojo: PTV45, contorno verde: colon, contorno azul: asas delgadas.....	83
Figura 19. Corte sagital de TC. Contorno amarillo: vejiga, contorno rojo: PTV45, contorno azul: asas delgadas.....	83
Figura 20. Corte axial de TC. Contorno rojo: asas delgadas, contorno amarillo: vejiga, contorno verde: colon.....	84
Figura 21. Corte axial de TC. Contorno marrón: recto.....	85
Figura 22. Los planes de V-mat constaron de dos arcos completos isocéntricos, cuyo colimador se fijó en 30° en el primer arco, y en 330° en el segundo arco.	85
Figura 23. Distribución de la dosis generada a partir del plan V-mat con boost integrado a los parametros	87
Figura 24. Siendo el contorno rojo el PTV45 y el contorno azul el PTV55, en la figura de la izquierda, se muestra en “color wash” el 95% de 45Gy y en la figura de la derecha, se muestra en “color wash” el 95% de 55Gy (en diferentes cortes axiales).....	87
Figura 25. Corte axial de TC. Contorno rojo: PTV45, contorno amarillo: vejiga, contorno verde: colon, contorno azul: asas delgadas.....	88

Índice de Tablas

Tabla I: Descripción de los subgrupos existentes en cada categoría TNM... 14	14
Tabla II: Incidencia de cáncer de cuello uterino en América 2000-2008-2012. Tasas estandarizadas por 100.000 Mujeres según modelo de Población Mundial. Fuente: GLOBOCAN (2000, 2008, 2012)..... 27	27
Tabla III: Estadificación de cáncer de cuello uterino de acuerdo a los criterios unificados de la AJCC y FIGO. Tumor primario (T) 36	36
Tabla IV: Estadificación de cáncer de cuello uterino de acuerdo a los criterios unificados de la AJCC y FIGO. Nódulos Linfáticos Regionales (N)..... 37	37
Tabla V: Estadificación de cáncer de cuello uterino de acuerdo a los criterios unificados de la AJCC y FIGO. Metástasis a Distancia (M) 37	37
Tabla VI: Estadificación de cáncer de cuello uterino de acuerdo a los criterios unificados de la AJCC y FIGO. Estadio anatómico – Grupos pronósticos (FIGO 2008)..... 38	38
Tabla VII. Volumen mínimo y máximo en cm ³ de los PTV y los OAR..... 82	82
Tabla VIII. Dosis media (Dmedia), mínima (Dmin) y máxima (Dmax), administrada a los OAR involucrados en el tratamiento. Los datos presentados son los promedios con su desviación estándar..... 88	88
Tabla IX. Dosis media (Dmedia), mínima (Dmin) y máxima (Dmax), administrada al PTV45 y al PTV55. Los datos presentados son los promedios con su desviación estándar. 89	89
Tabla X. Dosis promedio administrada a los intestinos, al recto y a la vejiga. Los datos presentados son los promedios con su desviación estándar..... 90	90
Tabla XI. Valores mínimos y máximos de las dosis de radiación administradas en los 33 casos empleados 90	90
Tabla XII. Dosis administradas a las asas delgadas. Los datos presentados son los promedios con su desviación estándar de las 29 pacientes evaluadas sin asas fijas. 91	91

Tabla XIII. Resumen de la estadística del histograma dosis-volumen (DVH) para el PTV45 y el PTV55. Los datos presentados son los promedios con su desviación estándar.....	93
Tabla XIV. Índice de conformidad definida como el cociente entre la dosis de prescripción y el volumen del PTV, e Índice de Homogeneidad. Los valores reportados son los promedios y su respectiva desviación estándar.....	93
Tabla XV. Resultados obtenidos de la verificación puntual de dosis de los planes de tratamiento Vmat generados.	96

Introducción

En cáncer de cuello uterino constituye un gran problema social a nivel mundial debido a que existe una alta incidencia y mortalidad en la mayoría de los países. Refleja incidencias desiguales entre países subdesarrollados y países desarrollados. Según la Organización Mundial de la Salud, en recientes informes admite que no menos del 80% de los casos de esta neoplasia, se producen en los países menos desarrollados. En las Américas, se calcula que se producen alrededor de 35.322 defunciones por cáncer cervicouterino al año, siendo las tasas de mortalidad por este cáncer siete veces mayores en América Latina y el Caribe que en Estados Unidos y Canadá [1].

El cáncer de cuello uterino es uno de los pocos que puede ser diagnosticado en sus primeras etapas; en los países desarrollados, en promedio, la mortalidad por esta neoplasia ha disminuido debido fundamentalmente al uso de la citología exfoliativa del epitelio del cuello uterino.

A través de la prueba de Papanicolaou se puede diagnosticar esta neoplasia en sus estadios pre-invasivos, pre-clínico o pre-canceroso, es decir, es una herramienta de gran importancia para el diagnóstico precoz de alteraciones citológicas pre-malignas que pudieran evolucionar a cáncer de cérvix.

Después de diagnosticar el cáncer, se debe categorizar su grado usando células cancerosas obtenidas con una biopsia además de imágenes como Radiografías, Tomografía Computarizada, Resonancia Magnética, entre otras, con la finalidad de emplear el tratamiento más adecuado según las características de la lesión y de la paciente. El tratamiento comprende desde cirugía (desde la conización del cuello hasta la operación radical de

Wertheim-Meigs), el uso de radiaciones ionizantes (braquiterapia y teleterapia) y quimioterapia, es decir, el tratamiento de cáncer de cérvix es multidisciplinario.

La radioterapia es utilizada en el tratamiento de múltiples tipos de cáncer desde hace más de 100 años, bien sea como una terapia única o combinada con otros tratamientos y se utiliza como terapia definitiva o paliativa. Se utiliza en el tratamiento de al menos 60% de casos de tumores, es decir, es un tratamiento esencial en el manejo actual del cáncer.

Su impacto en el control loco-regional y subsecuente en la supervivencia global ha sido observado desde sus inicios. Sin embargo, el uso de la radioterapia, también implica un riesgo real de efectos secundarios agudos y crónicos que potencialmente pueden, en algunos casos, traducirse en la reducción de la calidad de vida de los pacientes. Lo cual ha incentivado la constante búsqueda de alternativas, incluyendo técnicas y métodos de irradiación más seguros.

La radioterapia emplea radiación de alta energía para lesionar las células cancerosas con el objetivo principal que dichas células no crezcan ni proliferen. La finalidad de esta terapia es conseguir la mayor probabilidad de control tumoral con el menor daño posible a los tejidos sanos. En algunas circunstancias se utiliza como método paliativo, es decir, se dirige a reducir los síntomas del paciente pero no a curar la enfermedad.

Es comúnmente usada en los cánceres ginecológicos para irradiar “tejidos blanco” en la pelvis, tales como: el útero, la parte superior de la vagina, el tejido parametrial y los ganglios de la pelvis, y es muy empleada en el tratamiento de casi todos los estadios de cáncer cervical.

Existen protocolos de radioterapia externa ampliamente utilizados en los cuales han sido diseñados los campos de tratamiento usando simulación

con imágenes de rayos X planares (bidimensionales), basados en puntos de referencias óseos. Sin embargo, gracias a los grandes avances en el desarrollo de la computación con nuevos hardware y software (los cuales han permitido el desarrollo de los sistemas digitales tridimensionales, los sistemas de planificación de radioterapia 3D y los sistemas de administración y verificación del tratamiento radiante dirigido por medio de sistemas de computación), ha sido posible la planificación del tratamiento con radiación asistida por imágenes de TC y RM. Dichas imágenes pueden ser de gran utilidad para delimitar los volúmenes de interés para la irradiación (como el tumor y los ganglios regionales), así como para proteger o minimizar la dosis de radiación en el tejido sano adyacente (tomando en cuenta las dosis de tolerancia de los órganos sanos [2]).

La implementación de las imágenes de TC en la planificación del tratamiento con radioterapia externa, condujo al desarrollo de la radioterapia conformada con planificación tridimensional, la cual consiste en diseñar y adaptar los campos de tratamiento al volumen que se quiere irradiar, protegiendo con bloques o con el colimador multiláminas, el tejido normal circundante. Al conformar la apertura del haz de irradiación, disminuye el volumen de tejido normal incluido en la trayectoria del haz y al utilizar múltiples haces de radiación enfocados al volumen blanco, se logra distribuir la dosis indeseable en los tejidos normales adyacentes en un volumen mayor, reduciendo de esta manera la dosis recibida por estas estructuras.

Sin embargo, la radioterapia conformada 3D, en algunos casos presenta limitaciones en cuanto a las distribuciones de dosis generadas, dichas limitaciones llevaron al desarrollo de la radioterapia de intensidad modulada (IMRT). Esta técnica representa un avance reciente en la radioterapia tridimensional. Inicia su desarrollo a finales de la década de los 80, y se encuentra en plena fase de implantación dentro de los servicios de Radioterapia Oncológica.

Es un tratamiento tridimensional de alta precisión que es capaz de emplear haces de intensidad no uniforme adaptadas al volumen blanco, los cuales permiten optimizar y conformar aún más la distribución de la dosis al volumen blanco, en comparación con la radioterapia conformada 3D. Con IMRT podemos conseguir plantear casi cualquier distribución de dosis de irradiación, con una abrupta caída de la misma en los límites entre el volumen del tumor y los tejidos sanos adyacentes. Por lo tanto, la ventaja fundamental que brinda esta modalidad de la radioterapia tridimensional, es la reducción del volumen de tejido sano expuesto a dosis altas de irradiación, lo cual permite conseguir una escalada de dosis a nivel del tumor.

El tratamiento de radioterapia externa para cáncer de cuello uterino, generalmente es administrado en 30 días con la técnica de Radioterapia Conformada 3D. En la primera etapa del tratamiento se prescriben 4500cGy a las siguientes zonas: ganglios pélvicos, útero, parametrios y parte superior de la vagina, con dosis fracción de 180cGy/día. Posteriormente, se prescriben 1000cGy a los parametrios, y es administrado en 5 días con una fracción de 200cGy/día. Usando radioterapia de intensidad modulada, es posible administrar este tratamiento en 25 días, prescribiendo 180cGy por día al primer volumen blanco de planificación o PTV y 220cGy/día al segundo PTV (parametrios). Es importante resaltar que ésta técnica permite, además, disminuir la dosis de radiación a los órganos sanos adyacentes (OAR), los cuales son: vejiga, recto, intestinos y médula ósea, sin perjudicar la cobertura de los volúmenes blanco (el 100% del volumen del PTV debe estar cubierto mínimo por el 95% de la dosis prescrita), lo cual implica grandes beneficios para el paciente, comparado con el tratamiento radiante usando la técnica de Conformada 3D.

Tomando en cuenta lo anteriormente expuesto, este trabajo tiene como finalidad principal diseñar un protocolo de tratamiento para cáncer de cuello uterino con boost integrado a los parametrios, con radioterapia de

intensidad modulada con arcos dinámicos V-MAT, en el Servicio de Radioterapia La Trinidad.

Para tal fin, se emplearán las imágenes de TC de 33 pacientes con cáncer de cuello uterino, estadio IIB, se delimitarán los OAR y los volúmenes blanco de interés (GTV, CTV y PTV) para el diseño del plan del tratamiento en el software Eclipse 10.0.

Adicionalmente, dichos planes de tratamiento serán analizados por medio de las curvas de isodosis en los cortes axiales, coronales y sagitales de las imágenes de TC y se evaluarán los histogramas Dosis-Volumen arrojados por el sistema de planificación, tomando en cuenta las dosis de tolerancia de los órganos sanos adyacentes y las recomendaciones del ICRU 83. Finalmente serán verificados para comprobar su exactitud y correcta entrega, empleando dos cámaras de ionización tipo Semiflex y un maniquí sólido.

Capítulo 1: Cáncer. Generalidades

Las células del organismo poseen un conjunto de funciones vitales que pueden ser afectadas por agentes externos o internos, en un intervalo de tiempo dado, rompiendo con el equilibrio del sistema. El proceso de formación de un tumor a partir de una célula implica la acumulación sucesiva de alteraciones genéticas, hasta que finalmente se hace aparente. En respuesta a estas alteraciones, la célula implicada desarrolla modificaciones en su material genético que le confieren ventajas de crecimiento comparada con las células normales, originando de esta manera una neoplasia en el organismo.

Las neoplasias son un cúmulo de células anormales que crecen y se dividen de forma no controlada, es decir, de forma autónoma e irreversible, con una velocidad mayor que las normales rompiendo el equilibrio. Ésta proliferación descontrolada de células persiste incluso después de la desaparición del estímulo que desencadenó esta serie de eventos [3].

Existen dos tipos de tumores: los tumores benignos, que no son invasivos, generalmente se encuentran bien localizados, suelen estar encapsulados y al crecer las células que lo conforman, no migran hacia otros tejidos. A diferencia de los tumores malignos, que poseen la capacidad de infiltrarse en estructuras adyacentes, presentan hiperproliferación, y al crecer, invaden y destruyen los tejidos de los alrededores (incluso lejos del lugar de origen). Estos tumores, evaden la muerte celular programada y se diseminan ya que forman su propia red vascular. Algunas células cancerosas logran desprenderse de la masa tumoral y viajar por el torrente sanguíneo o por los vasos linfáticos, depositándose en otros tejidos, dando lugar a implantes secundarios (metástasis) pudiendo ocasionar la muerte del huésped.

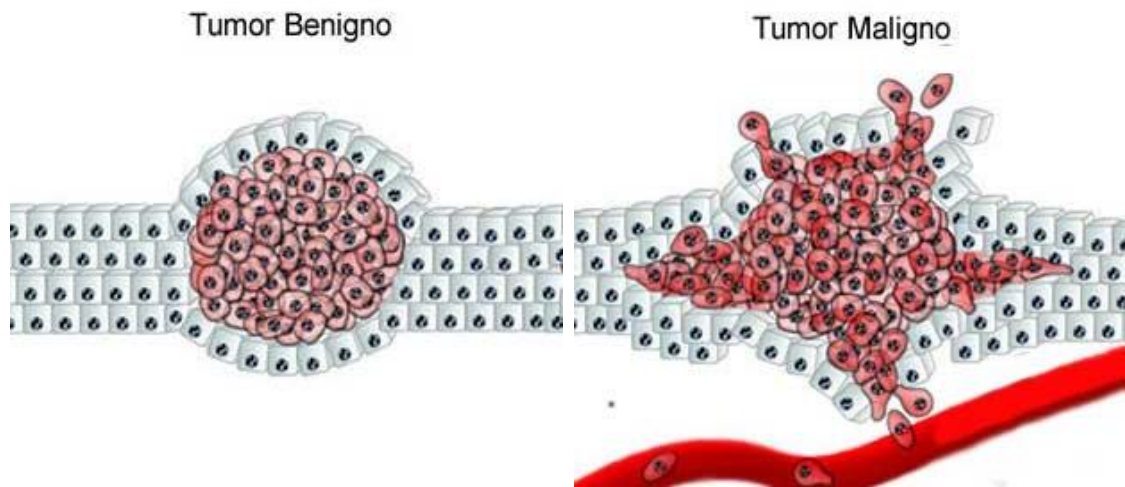


Figura 1: Tipos de tumores

Entonces, a partir de una serie de alteraciones del ADN (Ácido Desoxirribonucleico), células transformadas adquieren la capacidad de crecer y proliferar de manera anormal y descontrolada. Estas anomalías genéticas pueden desarrollarse a partir de diferentes fuentes, tales como: errores aleatorios de réplicas, exposición a carcinógenos, errores en los procesos de reparación del ADN, entre otros [4].

El cáncer se refiere a todos los tipos de neoplasias malignas, que aunque se diferencian en su origen y manifestaciones clínicas, además de su velocidad de evolución, vía de propagación y diagnóstico final, comparten un conjunto de atributos o características fundamentales que los diferencian de otras enfermedades. Estas características son: su crecimiento, su capacidad de migrar, de invadir otros tejidos y dañar el tejido del huésped así como su principal característica, la “autonomía”.

Es importante resaltar, que los tumores no son totalmente independientes, debido a que necesitan del huésped para nutrirse, es decir,

las células neoplásicas y las células normales, compiten por nutrientes y espacio ya que todas necesitan satisfacer sus necesidades metabólicas.

Adicionalmente, se sabe que todas las células de un tumor benigno o maligno derivan de una sola célula, es decir, los tumores son monoclonales (concepto propuesto por el alemán Theodor Boveri cuando observó la similitud entre los tumores primarios y sus metástasis). La posibilidad alternativa de que los tumores provinieran de diversas células originales, y en consecuencia fueran policlonales, se ha descartado mediante análisis de marcadores genéticos en las células tumorales. Sin embargo, esto no significa que las células de un tumor sean genéticamente idénticas. [5]

Los factores mutágenos exógenos que posibilitan la aparición del cáncer se subdividen en físicos, químicos y biológicos. Los primeros pueden dividirse a su vez en naturales y artificiales. Un agente físico natural puede ser la radiación cósmica y un agente físico artificial son las armas nucleares.

Agentes químicos naturales con actividad mutágena se han encontrado en varios alimentos comunes como los champiñones o las patatas, en concentraciones pequeñas. Y en el grupo de los agentes biológicos se encuentran los virus, por ejemplo: el virus del papiloma humano (VPH) y la hepatitis [6].

El virus de papiloma humano (VPH) es un virus de doble cadena circular, de los que se han identificado alrededor de 70 tipos genéticamente distintos. Son capaces de inducir tumores epidermoides (verrugas y papilomas) y fibroepiteliomas.

Este virus se asocia a carcinomas epidermoides del aparato genital, sobre todo a los cánceres de cuello uterino (carcinoma de cérvix) ya que se encuentran secuencias de su ADN en más del 80% de este tipo de cánceres, en el 70% de los casos se encuentran dos tipos de este virus: VPH-16 y

VPH-18. También está relacionado con tumores de vías aerodigestivas y se ha aislado ADN del VPH en otros tumores como: el carcinoma de colon, ovario, próstata y en el melanoma; aunque esto sigue en estudio. [6]

En la etapa metastásica de un tumor, las células cancerosas invaden otros tejidos y vasos. Esto es producto de la interrupción de los mecanismos de adhesión que mantienen a las células del tumor juntas, permitiendo que algunas se desprendan de la masa tumoral; estas células son capaces de atravesar la membrana basal, la matriz extracelular y la capa de células endoteliales, con la finalidad de llegar hasta un vaso sanguíneo o linfático penetrándolo. Una vez alcanzado el torrente sanguíneo o la linfa, viajan por el organismo y se adhieren a órganos preferenciales dependiendo del tipo de cáncer (no se conoce aun lo que determina la preferencia), atraviesan su endotelio por medio de la acción de ciertas enzimas y lo penetran, formando entonces la micrometástasis, que posteriormente proliferarán y colonizaran este nuevo tejido. Pero no todas logran hacerlo, para lograrlo deben tener la habilidad de establecerse y sobrevivir en un ambiente diferente al de su origen. Al establecerse, se inicia el mismo proceso de crecimiento y vascularización del tumor primario, y en esta etapa, el tumor tiene una nueva ruta de escape para generar más metástasis (incluso a grandes distancias de él)

Es importante mencionar que no sólo es posible la metástasis a través de los vasos sanguíneos y linfáticos, también es posible que se desarrolle por medio del contacto entre los órganos [3].

1.1 Etapas o estadios del cáncer

Entendemos por estadiaje la clasificación del cáncer en diferentes etapas o estadios en función del tumor primario (tamaño e invasión local) y de su extensión a otros órganos (afectación ganglionar o metastásica). El estadiaje nos proporciona una idea exacta de la extensión y la gravedad del cáncer.

El estadiaje permite la elección del tratamiento más adecuado y estima el pronóstico de la enfermedad. Adicionalmente, al unificar a los pacientes tomando en cuenta las características de la enfermedad, ayuda a los investigadores a intercambiar datos, experiencias, y a proporcionar un lenguaje común que facilita la evaluación de los datos y de las observaciones de los estudios clínicos para su posterior comparación con otros estudios similares.

La estadificación se basa en las fases de desarrollo del cáncer, añadiendo la información que aportan otras variables: localización anatómica, tipo tumoral, grado histológico, extensión, presencia de alteraciones moleculares o genéticas, entre otras.

Para realiza la clasificación se hace necesario:

- Historia clínica: debe hacer énfasis en aquellos síntomas que influyen de manera directa en el pronóstico de los pacientes, que en ocasiones pueden modificar su estadio o que hagan necesario realizar otros estudios ante sospecha de lesiones a distancia.
- Exploración física: cuando el tumor es accesible es necesario valorar sus características tanto físicas como clínicas. Además, se debe atender otras situaciones que de forma indirecta también influyen en el pronóstico del paciente: estado nutricional, afectación del estado general, entre otras.

- Exploraciones complementarias: permiten determinar de la manera más precisa la extensión de la enfermedad.

Los elementos necesarios para el estadiaje son:

1. Tipo de cáncer: determinado por el estudio que el patólogo realiza de las muestras del tumor provenientes de la cirugía o de una biopsia. El grado y otros factores celulares permanecen desconocidos hasta el diagnóstico anatomopatológico. El tipo de cáncer viene determinado por el órgano donde se origina, el tipo celular del que se deriva, así como el aspecto de las células tumorales. El tipo celular de las metástasis es el mismo que el de las células del tumor primario.

Atendiendo al origen de las células cancerosas, existen 5 tipos principales de cáncer:

a. Carcinomas: derivados de las células que recubren la superficie interna o externa de los órganos. Se incluyen en este tipo: adenocarcinomas (derivados de células de origen glandular), carcinomas epidermoides (células no glandulares)

b. Sarcomas: derivados del tejido conectivo (huesos, tendones, cartílagos, vasos, grasa y músculo).

c. Linfomas: originados en los órganos linfáticos, lugar de maduración del sistema inmune.

d. Leucemias: originadas en las células de la médula ósea que producen células sanguíneas.

e. Mielomas: se presenta en las células plasmáticas de la médula ósea.

2. Localización: mediante la exploración física se puede localizar el tumor o por medio de imágenes tales como: tomografías de rayos X (TC), imágenes de resonancias (IRM), CT-

PET, radiografías, entre otras. Además permiten determinar su tamaño y la presencia de metástasis.

3. Tamaño: determinado por la exploración física, las pruebas de imágenes o los resultados de la cirugía mediante el análisis del patólogo.

4. Extensión: se valora la extensión a nivel local del tumor, teniendo en cuenta la infiltración de los órganos vecinos, así como la afectación de los ganglios linfáticos adyacentes al tumor y la extensión a distancia, determinando la existencia o no de metástasis en órganos distantes o ganglios linfáticos alejados del tumor primario. La exploración física, las técnicas de imágenes diagnósticas y la cirugía determinarán dicha extensión.

5. Grado histológico: se trata de un análisis cuantitativo de la diferenciación del tumor. El mayor grado (alto grado), son los tumores más agresivos y de crecimiento más rápido:

- a. Gx El grado no puede valorarse
- b. G1 Bien diferenciado
- c. G2 Moderadamente diferenciado
- d. G3 Poco diferenciado
- e. G4 Indiferenciado

6. Otros factores pronósticos: los resultados de análisis moleculares realizados en las células tumorales pueden jugar un rol muy importante en determinados tratamientos y pronósticos. Cada vez más, los tratamientos se individualizan de acuerdo con las características moleculares del paciente y del tumor.

En función de la extensión tumoral se agrupan los pacientes en diferentes estadios. Estos sistemas de estadiaje son homogéneos, incluyendo en cada caso los pacientes con las mismas características.

1.1.1 Sistema TNM

Fue ideado por el francés Pierre Denoix en 1943, tiene como función estandarizar las publicaciones y las recomendaciones terapéuticas. Fue desarrollado por la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) y aceptado por American Joint Committee on Cancer (AJCC). En 1958 se publicaron las primeras recomendaciones para la clasificación de los tumores de mama y laringe. Con el correr de los años, estas guías se han ampliado, agrupando actualmente 46 localizaciones tumorales y siguen sufriendo modificaciones periódicas de acuerdo con los avances diagnósticos y terapéuticos.

La clasificación se basa en las tres componentes que son reflejo de las vías de extensión de los tumores sólidos:

T: extensión del tumor primario, tomando en cuenta el tamaño y la invasión de las estructuras vecinas. T0 representa un tumor que aún no ha iniciado su capacidad invasiva en los tejidos locales, también es denominado "In situ".

N: extensión tumoral a los ganglios linfáticos regionales. Solo se incluyen en esta clasificación los ganglios linfáticos del área de drenaje del tumor primario. La afectación de ganglios linfáticos a distancia se considera enfermedad metastásica. La consideración de cuáles son los ganglios regionales depende del tipo de cáncer.

M: representa la presencia o no de metástasis a distancia.

La siguiente tabla describe los subgrupos existentes en cada categoría TNM:

Tabla I: Descripción de los subgrupos existentes en cada categoría TNM

T	N	M
Tx: no se puede determinar la existencia o el tamaño del tumor primario	Nx: no se puede determinar la existencia de adenopatías regionales metastásicas.	Mx: No se puede determinar la existencia de metástasis a distancia
T0: no hay pruebas de la existencia de tumor primario	N0: no hay demostración de adenopatías metastásicas	M0: no hay pruebas de la existencia de metástasis a distancia.
Tis: carcinoma in situ (cáncer inicial no diseminado a tejidos vecinos)	N1-3: Invasión ganglionar regional por orden creciente de número y tamaño.	M1: existen metástasis a distancia, debiendo especificar su localización.
T1-4: tumor invasor de tamaño y capacidad invasora creciente.		

A efectos prácticos, estas categorías se agrupan en 5 estadios, enumerados del I-IV, estadio 0 corresponde al In situ:

En general, los tumores son:

- ✓ Estadio I: pequeños, localizados y habitualmente curables
- ✓ Estadio II y III: localmente avanzados y/o con afectación de los ganglios linfáticos locales.
- ✓ Estadio IV: metastásicos y en la mayoría de los casos son inoperables [7].

1.2 Cáncer de Cuello Uterino

1.2.1 El Útero. Morfología

El útero es un órgano dinámico que cambia constantemente a lo largo de una gran parte de la vida de la mujer. El útero maduro, no gestante, tiene forma de pera, pesa entre 40 y 80g, mide de 8 a 9 cm de longitud, de 4 a 5 cm de ancho y de 2 a 3 cm de espesor. Estas medidas varían considerablemente en función de la edad, la fase del ciclo menstrual y la paridad. Su tamaño es mayor después de embarazos recientes y es más pequeño cuando los niveles hormonales son bajos como sucede en la menopausia.

El útero es un órgano muscular hueco, que se encuentra entre la vejiga urinaria y el recto. Está dividido en 3 partes principalmente: el cuello uterino o cérvix, el cuerpo y el fondo. Este último, es la parte del cuerpo redondeada que conecta con el origen de las dos trompas de Falopio. A los extremos del fondo del útero se encuentran los cuernos del útero los cuales se unen a las trompas de Falopio. La mucosa del cuerpo (endometrio) es lisa, de coloración anaranjada y varía de espesor, el cual depende del ciclo menstrual y oscila entre 1 y 8mm. Por otro lado, la región entre el cuello uterino y el cuerpo se denomina istmo o segmento inferior, y corresponde al nivel del orificio cervical interno del cérvix o la abertura entre el canal cervical y la cavidad uterina. Esta transición entre la cavidad uterina y el canal cervical es gradual, sin demarcación anatómica.

El cuello uterino mide alrededor de 3 o 4cm de longitud y 2 cm de diámetro. Su terminación es cóncava y tiene un orificio de abertura transversal o circular, el cual es llamado orificio cervical externo. Las células secretoras de la mucosa del cuello uterino producen una secreción llamada moco cervical, el cual es una mezcla de agua, glucoproteínas, lípidos,

enzimas y sales inorgánicas. Este líquido varía en viscosidad según el ciclo menstrual.

Las paredes del útero (miometrio) tienen un músculo grueso de aproximadamente 2cm de espesor. Está ricamente vascularizado. Las arterias uterinas, que se originan en las arterias ilíacas internas, son el principal aporte sanguíneo del útero. Las venas drenan en el plexo venoso uterovaginal en la base del ligamento ancho. El drenaje linfático uterino va desde el plexo uterino subseroso a los ganglios pélvicos y paraórticos; unos pocos linfáticos del fondo, a través del ligamento ancho del útero, drenan en los ganglios linfáticos inguinales superficiales. Además, los vasos linfáticos del cuello uterino desembocan en los ganglios obturadores y parametriales.

Por su parte, el miometrio tiene una rica inervación autónoma que parece ser predominantemente simpática.

La porción del cuello uterino exterior al orificio externo es llamado exocérvix. Es la parte más fácilmente visible en la exploración con espéculo. La porción del cuello uterino interior al orificio externo se denomina endocérvix, para cuya visualización se hace necesario dilatar el orificio externo. El conducto cervical, que atraviesa el endocérvix, conecta la cavidad uterina con la vagina y se extiende del orificio interno al externo por el que desemboca en la vagina.

El espacio de la cavidad vaginal que rodea el cuello uterino se denomina fondo de saco vaginal, y se subdivide anatómicamente en fondos de saco laterales, fondo de saco anterior y fondo de saco posterior.

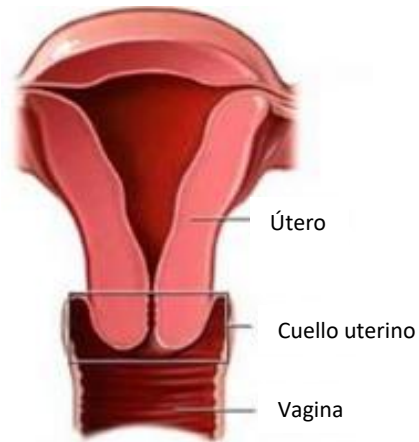


Figura 2. Representación del útero y de la vagina

1.2.2 Factores de riesgo

El cuello uterino está cubierto por epitelio escamoso estratificado no queratinizante y por epitelio cilíndrico. Estos dos tipos de epitelio confluyen en la unión escamoso-cilíndrica.

En forma más detallada, el exocérnix está cubierto en gran parte por epitelio plano estratificado no queratinizante que se continúa con el de la vagina. El endocérnix está revestido por un epitelio cilíndrico simple, con células epiteliales, mucosas y algunas ciliadas interpuestas en la parte superior del cérnix. En el lugar de transición entre la mucosa endocervical y endometrial (istmo) las glándulas de tipo endometrial se entremezclan con las endocervicales. El endocérnix se abre al exocérnix (y por lo tanto a la vagina) y esta zona de transición entre el epitelio mucoso endocervical y el escamoso exocervical, es brusca [8].

La zona de transformación o de transición es la unión escamocolumnar, es el punto en el cual el epitelio escamoso del exocérnix se une al epitelio cilíndrico del endocervix como se mencionó anteriormente. Esta zona está revestida por epitelio escamoso de tipo metaplásico y es el

lugar de asiento de todas las lesiones precursoras del cáncer de cuello uterino [9].

La metaplasia escamosa es el reemplazo del epitelio cilíndrico mucíparo por epitelio escamoso. Esto ocurre por dos mecanismos: por epitelización o crecimiento del epitelio escamoso en la zona de unión y por proliferación de células de reserva que se diferencian hacia epitelio escamoso. Este último proceso es generalmente llamado metaplasia escamosa. Cuando la metaplasia escamosa comienza a producirse las células de reserva son muy inmaduras y en general se debe establecer el diagnóstico diferencial con lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado. El resultado final de ambos procesos es un epitelio escamoso maduro que responde a los estímulos hormonales y en el que asientan las lesiones precursoras del cáncer de cuello uterino [9].

Entonces, el cáncer de cuello uterino puede originarse en el epitelio plano estratificado (escamoso) del exocervix o en el epitelio glandular del endocervix. El cáncer invasivo de cuello uterino por lo general esta precedido de una historia de 10 a 20 años de cambios celulares pre invasivos que varían desde la displasia leve hasta el carcinoma in situ [4].

La alteración más temprana en el cérvix es la aparición de células atípicas en la capa basal del epitelio escamoso, lo cual se conoce como displasia. Dichas neoplasias puede ser detectada por examen microscópico de las células cervicales en un frotis teñido por la técnica de Papanicolau. Dicha prueba es considerada efectiva para reducir la morbilidad y la mortalidad por este tipo de cáncer.

Entonces, después de la pubertad, la anatomía del cuello uterino cambia y parte del endocervix se externaliza. Estas alteraciones anatómicas hacen que una parte del frágil tejido columnar que antes estaba protegido dentro del endocérvix, quede expuesto al ambiente hostil de la cavidad

vaginal. Como forma de defensa, el tejido columnar sufre las alteraciones antes mencionadas, la metaplasia escamosa, es decir comienza el proceso de transformación del epitelio columnar.

Sin embargo, la metaplasia por sí sola no se considera una lesión maligna o premaligna, es simplemente un proceso fisiológico de defensa. Pero es muy importante esta zona de transformación ya que el VPH suele fijarse en él, y en consecuencia es un área muy susceptible a la aparición de tumores malignos

La evidencia epidemiológica sugiere, desde hace varios años, que este tipo de cáncer se comporta como una enfermedad de transmisión sexual, por lo que sus factores de riesgo tienen a ser similares a los de este grupo de enfermedades. Algunos de ellos son:

- Inicio de relaciones sexuales a edad temprana: ya que implica la aparición de múltiples compañeros sexuales y en la adolescencia los tejidos cervicouterinos son más susceptibles a la acción de los carcinogénicos,
- Promiscuidad: existe una relación directamente proporcional entre el riesgo de lesión intraepitelial y el número de parejas sexuales, debido a que está relacionado básicamente con la probabilidad de exposición al VPH,
- Paridad y edad del primer parto: se ha establecido que mujeres con dos o más hijos tienen un riesgo 80% mayor respecto de las nulíparas de presentar lesión intraepitelial; luego de 4 hijos dicho riesgo se triplica, después de 7 se cuadruplica y con 12 aumenta cinco veces. Se cree que la inmunosupresión del embarazo o su influjo hormonal aumentan la susceptibilidad a la infección por VPH,

- Bajo nivel socioeconómico: esto puede estar relacionado con una mayor exposición al VPH o a la dificultad para acceder a los servicios de detección oportuna,
- Inmunosupresión: la respuesta inmunitaria está considerada como un mecanismo de protección y resistencia al desarrollo de tumores. La infección viral es común en paciente con supresión del sistema inmunitario, lo cual ha sido observado en pacientes con VIH, quienes muestran un incremento en la incidencia de lesiones intraepiteliales escamosas,
- Uso de anticonceptivos orales: no existen evidencias claras, pero se cree que su uso prolongado se asocia con mayor riesgo intraepitelial. El riesgo se vio aumentado en las pacientes que usaban anticonceptivos orales entre 5 y 10 o más años. Algunos estudios señalan que el aumento del riesgo se debe más al comportamiento sexual que al efecto directo de dichos anticonceptivos, entre otras hipótesis,
- Tabaquismo: existe una relación directa entre el riesgo de lesiones preinvasoras y la duración e intensidad del hábito. Experimentalmente se ha demostrado la presencia de nicotina, cotinina y otros mutágenos derivados del tabaco, en mujeres fumadoras con lesión intraepitelial. Además, el tabaco tiene un efecto inmunosupresor local y es bien conocido el daño molecular del ADN del tejido cervicouterino en mujeres que fuman,
- Antecedentes de infecciones de transmisión sexual provocadas por virus del herpes simple tipo 2, Chlamydia trachomatis, virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus del papiloma humano (VPH), siendo éste último considerado un potencial cofactor en la génesis del cáncer cervical [4]. .

1.2.3 Cáncer de cuello uterino y VPH

El VPH es un virus ADN de doble cadena circular, de aproximadamente 8000 pares de bases, envuelta por una cápside proteica icosaédrica, fuertemente ligado como factor causal del cáncer de cérvix con fundamento en evidencia epidemiológica y soporte biológico plausible [10]. La infección por VPH es inicialmente asintomática y la transmisión puede ocurrir antes de que la expresión del virus se manifieste. Existen más de 80 tipos distintos de VPH, de los cuales, al menos 25 afectan al tracto genital femenino y, de acuerdo a su asociación con lesiones preinvasivas y cáncer, se agrupan en:

- Alto riesgo: tipos 16, 18, 45, 56 de VPH
- Moderado riesgo: tipos 31, 33, 35, 51, 52 de VPH
- Bajo riesgo: tipos 6, 11, 40, 42, 43, 44 de VPH

Siendo el VPH 16 el responsable en el 50% de todos los cánceres cervicales.

El genoma del VPH, lo conforman dos tipos de genes, aquellos que son codificados en las etapas tempranas de la infección, conocidos como genes E (del inglés early=temprano), y aquellos que son codificados durante las etapas tardías del ciclo de replicación del mismo, conocidos como L (del inglés late=tardío). Se conocen seis genes tempranos: E1, E2, E4, E5, E6 y E7 (aunque se considera que E4 es en realidad un gen tardío), y dos tardíos: L1 y L2. Los genes tempranos codifican proteínas involucradas en la replicación y regulación viral, así como en su capacidad carcinogénica. Por otro lado, los genes tardíos codifican las proteínas estructurales que conforman la cápsida viral [11].

El mecanismo de carcinogénesis por VPH implica la expresión de dos oncogenes virales, E6 y E7. Una vez integrados en el genoma del huésped,

intervienen con genes supresores que controlan el ciclo celular. De esta manera E6 se une con p53, el cual es gen supresor del tumor que puede detener la división celular e inducir a las células anormales a matarse ellas mismas. A partir de él se sintetiza una proteína que lleva el mismo nombre y se activa cuando la célula se dispone a dividirse, para vigilar la secuencia normal de acontecimientos genéticos que permiten la proliferación celular. Si el material genético de la célula resulta dañado o si algún sistema de control se desajusta, esta lo detecta e intenta restaurarlo; si la lesión no es tan grave, la p53 detiene la división celular y activa reparadores del ADN, pero si p53 estima que el daño es irreparable entonces ordena que se pongan en marcha los mecanismos genéticos para que la célula entre en apoptosis. Si este gen (p53) sufre alguna mutación (o se une a la proteína E6), no permite que la célula anormal sea eliminada mediante la muerte programada, tampoco se ocupa de reparar los daños en el ADN y da lugar al inicio del proceso tumoral [12]. Adicionalmente, E6 también activa la telomerasa, favoreciendo la inmortalización celular no controlada, al unirse a la pRb.

Por otro lado, E6 y E7 alteran la inmunidad innata y además pueden inducir inestabilidad genómica, fundamentalmente en el desarrollo de la mayoría de los tumores.

Dichas alteraciones por los efectos de E6 y E7 ocurren con los VPHs de alto riesgo, pero no ocurre con los de bajo riesgo, lo cual podría traducirse en diferencias en las propiedades biológicas según el tipo de virus, y esto explicaría la diferencia en cuanto a la capacidad oncogénica.

Sin embargo, es importante mencionar que no todas las infecciones con VPHs de alto riesgo progresan a cáncer de cérvix, aunque es necesaria la infección, no es suficiente. Se necesita además, la participación de otros factores relacionados con el medio ambiente y/o con la paciente.

Los VPH oncogénicos actúan sobre el epitelio cervical uterino, tanto plano estratificado (exocérvix) como monoestratificado (endocérvix), en conjunto con los cofactores (tales como: tabaco, hormonas esteroides, etc) alterando las células y transformándolas en atípicas, originando entonces las llamadas lesiones precursoras del cáncer.

Tanto las displasias como el NIC (Neoplasia cervical intraepitelial) fueron clasificados en tres grados: NIC 1 (displasia leve) en que las alteraciones celulares afectan al tercio inferior del epitelio; NIC 2 (displasia moderada) cuando está afectada la mitad o dos tercios inferiores del epitelio; NIC 3 (displasia severa) si se afecta la totalidad del grosor epitelial. Posteriormente se encuentra el CIS (carcinoma in-situ).

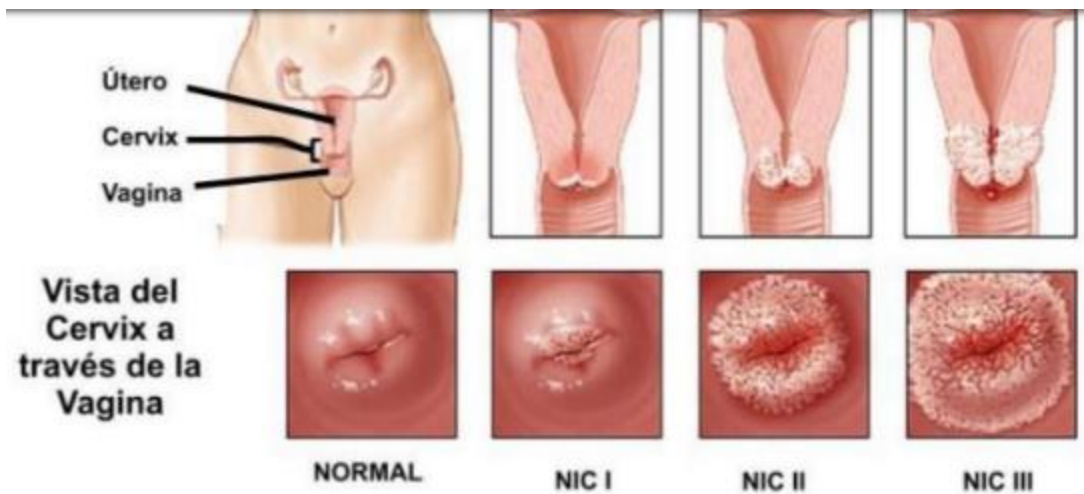


Figura 3: Representación de la clasificación de la Neoplasia cervical intraepitelial

Las alteraciones del epitelio endocervical se denominan citológicamente AGC (atypical glandular cells). La lesión histológica precursora del adenocarcinoma de cuello uterino sería el adenocarcinoma in situ (AIS).

Los NIC se dan principalmente entre los 20 y 35 años y el cáncer invasor unos 8 a 13 años más tarde [13]. El potencial maligno del NIC 1 es muy escaso, pero los de NIC2-3 es bastante más alto, aunque también pueden desaparecer, sobretodo el NIC 2 puede hacerlo, al menos, el 63% durante los 2 años siguientes, si se trata de adolescentes o mujeres jóvenes. Adicionalmente se estima que el 85% de los cánceres de cérvix uterino son escamosos y el 15% adenocarcinomas.

En cuanto a la acción de la oncoproteína E6 independiente a p53, E6 posee la capacidad de interactuar con quinasas, incrementando la tasa de actividad mitótica, al tiempo que degrada complejos proteicos localizados en la interfase citoesqueleto-membrana, que regulan el crecimiento, la proliferación, la polaridad y la adhesión celular.

En cuanto a la oncoproteína E7, codifica una proteína de bajo peso molecular compuesta por 100 aminoácidos organizados en tres regiones conservadas, fundamentales para la unión y degradación de pRb (una de sus principales funciones es la inhibición de la progresión del ciclo celular antes de entrar en mitosis, de tal forma que la célula no se divide hasta que no estén dadas las condiciones; ésta familia actúa entonces como supresora del crecimiento, ya que controla factores de transcripción requeridos para la replicación del ADN).

La evidencia sugiere que la unión de E7 a pRb genera la síntesis en la fase S de ciclina A y E (familia de proteínas involucradas en la regulación del ciclo celular) favoreciendo la progresión del ciclo celular. E7 posee la capacidad de inducir inestabilidad genómica al generar un desbalance en la segregación cromosómica, como resultado de la inusual amplificación de los centrosomas y/o disfunción de los centrómeros [10].

Por otro lado, la prueba de Papanicolau es un examen bajo el microscopio de células tomadas por raspado del cuello uterino. En un frotis

tradicional de Papanicolaou se utiliza una espátula o un cepillo para coleccionar las células del exocervix y luego del endocervix. El espécimen se frota o distribuye sobre un portaobjetos y se fija con rapidez. Esta prueba debe hacerse de forma anual a partir de los 21 años de edad o tres años después del inicio de la actividad sexual. Si una mujer tiene más de 30 años, y si sus últimos tres resultados de Papanicolaou fueron negativos, puede someterse a la prueba cada tres años.

El cáncer de cuello uterino es uno de los cánceres ginecológicos más fáciles de prevenir con pruebas de detección periódicas y seguimiento de los resultados de las pruebas. Un resultado normal significa que no hay células anormales presentes. Sin embargo, la prueba de Papanicolaou no es 100% precisa. El cáncer de cuello uterino se puede pasar por alto en una pequeña cantidad de casos. La mayoría de las veces, este tipo de cáncer se desarrolla muy lento y las pruebas de detección de control deben encontrar cualquier cambio a tiempo para el tratamiento. Por lo anteriormente expuesto, es de gran importancia que ésta prueba se realice periódicamente con la finalidad de prevenir el desarrollo de una posible enfermedad.



Figura 4. Posición de litotomía para examen ginecológico.

1.2.4 Epidemiología

El cáncer cervical es considerado actualmente una de las neoplasias más frecuentes en la población femenina, una de las primeras causas de mortalidad a nivel mundial y es más frecuente en las mujeres de los países subdesarrollados, con amplias variaciones entre las naciones y dentro de ellas. La tasa de incidencia varía de país a país con mayor incidencia en los países menos desarrollados. Las razones para esto pueden deberse a las condiciones socioeconómicas que prevalecen en estos países donde los servicios de planificación familiar y el cuidado de salud obstétrico y ginecológico son escasos y los programas de despistaje del cáncer de cuello uterino son virtualmente inexistentes. [14]

La Organización Mundial de la Salud admite que unas 529.409 mujeres reciben un diagnóstico de cáncer de Cuello Uterino en el mundo y 274.883 mueren por esta enfermedad [15].

Tabla II: Incidencia de cáncer de cuello uterino en América 2000-2008-2012. Tasas estandarizadas por 100.000 Mujeres según modelo de Población Mundial. Fuente: GLOBOCAN (2000, 2008, 2012)

Países	Incidencia 2000		Incidencia 2008		Incidencia 2012		Tasa Estand. Promedio 2000-2012
	Número	Tasa Estand	Número	Tasa Estand	Número	Tasa Estand	
Argentina	2953	14,2	3996	17,5	4956	20,9	17,53
Bolivia	1807	58,1	1442	46,4	2029	47,7	50,73
Brasil	24445	31,3	24562	24,5	18503	16,3	24,03
Chile	2321	29,2	1478	14,4	1441	12,8	18,8
Colombia	5901	32,9	4176	21,5	4661	12,8	18,8
Costa Rica	424	25	403	17,5	297	18,7	24,37
Cuba	1586	23,8	1603	23,1	1287	11,4	17,97
Ecuador	2231	44,2	1666	27,1	2094	17,1	21,33
El salvador	1041	40,6	1145	37,2	823	24,8	34,2
Guatemala	1432	39,6	1530	30,5	1393	22,3	30,8
Honduras	833	39,6	1014	37,8	991	29,4	35,6
Jamaica	489	43,4	624	45,7	392	26,3	38,47
México	16448	40,5	10186	19,2	13960	23,3	27,67
Nicaragua	997	61,1	869	39,9	934	36,2	45,73
Panamá	389	31,2	426	25,3	351	18,7	25,07
Paraguay	768	41,1	864	35	1022	34,2	36,77
Perú	4101	39,9	3445	34,6	4636	32,7	35,73
Puerto Rico	252	10,3	209	7,5	259	11,4	9,73
República Dominicana	1290	38,4	1299	29,7	1507	30,7	32,93
Uruguay	307	13,8	348	16,5	402	19	16,43
Venezuela	3904	38,3	4116	31,4	4973	32,8	34,17

Las tasas de mortalidad por cáncer cervicouterino son siete veces mayores en América Latina y el Caribe que en Estados Unidos y Canadá.

En estudios prospectivos se ha reportado que las lesiones escamosas intraepiteliales (LEI) de bajo grado pueden llegar a presentar tasas de regresión espontánea sin tratamiento en más del 60% de los casos en una mediana de seguimiento de 12 a 18 meses. Además, pueden llegar a alcanzar tasas de 91% a los tres años de seguimiento [16].

Tal como fue explicado anteriormente, se atribuye la aparición del cáncer de cuello uterino, en gran medida, a las infecciones persistentes por tipos de virus de papilomas humanos (VPH) de alto riesgo en conjunto con otros factores. Los tipos 16 y 18 del VPH son los que más comúnmente se encuentran en el cáncer cervicouterino y, combinados, representan cerca de 70% de los casos de este tipo de cáncer en las Américas. [1]

La infección por el VPH es una infección muy común y la mayoría de las personas la contraen en algún momento de su vida. La incidencia máxima de la infección por el VPH se presenta poco después de la iniciación de la actividad sexual, en la adolescencia generalmente, y la mayoría de las infecciones se resuelven de forma espontánea en un plazo de dos años.

En las Américas, se calcula que la prevalencia de la infección por el VPH es de 15,6% en las mujeres de la población general. Una pequeña porción de las mujeres infectadas con este virus presentan lesiones precancerosas del cuello uterino. La evolución de la enfermedad ofrece oportunidades para la prevención en todo el ciclo de la vida, por ejemplo, en las adolescentes, la información bien suministrada y la educación sanitaria acerca del comportamiento sexual sano, así como la postergación de la iniciación sexual, el uso de preservativos y un número pequeño de compañeros sexuales son de gran importancia. Adicionalmente, en las mujeres adultas, el énfasis sobre la importancia de los exámenes

ginecológicos para detectar lesiones precancerosas del cuello uterino, seguido del tratamiento de las posibles lesiones, ha sido la manera más eficaz de detener la progresión a un cáncer invasor.

La historia natural de la infección por VPH demuestra que la resolución espontánea se presenta en el 90% de mujeres inmunocompetentes en aproximadamente el curso de dos años. La tasa de infección en población femenina se estima en 40% para mujeres de 20 a 29 años de edad y en población general independiente de la edad se reportan cifras de 13 a 15%, cifras que exceden por mucho el número de casos de cáncer invasor estimado en menos del 0,01%. Por otro lado más del 98% de los casos de cáncer invasor del cérvix uterino están asociados a algún tipo de VPH. Es por ello que se ha establecido que la infección por VPH es una causa necesaria pero no suficiente para desarrollar cáncer invasor. La carga viral, definida como el número de genomas de VPH presentes en las células, ha mostrado una correlación con la severidad de la enfermedad. Niveles mayores de VPH de alto riesgo fueron detectados en NIC3 y lesiones invasoras, comparados con los presentes en lesiones de bajo grado. A nivel mundial el VPH 16 es el genotipo más frecuentemente encontrado en el cáncer cervical (50%), seguido del VPH 18 (14%), el VPH 45 (8%) y el VPH 31 (4,5%); con variaciones determinadas por diferentes áreas geográficas [16].

El carcinoma de cuello uterino es infrecuente en mujeres de menos de 30 años, es aún menos frecuente en mujeres menores de 20 años, entre 30 y 60 años aumenta la frecuencia y desciende a partir de los 60 años, sin embargo puede aparecer a cualquier edad; con la revolución sexual se está detectando antes de los 20 años. Existen evidencias de que el carcinoma in situ está incrementándose en mujeres de menos de 19 años.

La incidencia más elevada del cáncer del cuello uterino está entre los 40 y los 60 años; promedio: 45 a 55 años; desciende notablemente después de los 60 años. La máxima incidencia del carcinoma cervical in situ está entre los 30 y los 40 años y el invasivo entre los 40 y 50 años [17].

1.2.5 Clasificación FIGO

- Etapa 0 : No hay evidencia de tumor primario
- Etadio I: El carcinoma está estrictamente confinado al cuello del útero.

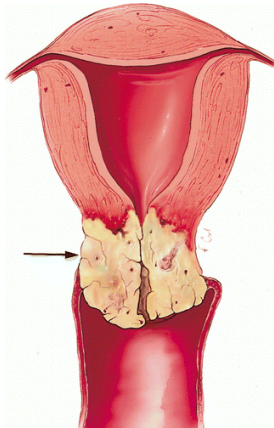


Figura 5. Representación del Etadio I de cáncer de cuello uterino

✓ Etadio IA: El carcinoma está estrictamente confinado al cuello uterino, pero solo puede ser diagnosticado por microscopio, es decir, no es clínicamente visible.

No presenta síntomas

✓ Etadio IB: El carcinoma está estrictamente confinado al cuello uterino y la lesión presente es microscópicamente (clínicamente) visible.

La paciente puede presentar flujo vaginal acuoso, de color blanco amarillento y hemorragia pos-coital.

- **Estadio II:** El carcinoma se extiende más allá del cérvix pero no llega hasta la pared pélvica. El carcinoma se extiende hacia la vagina pero sólo en su tercio superior.

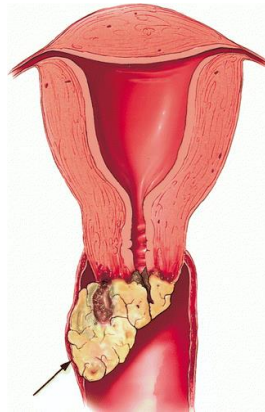


Figura 6. Representación del Estadio II de cáncer de cuello uterino

- ✓ **Estadio II A:** El cáncer se ha extendido más allá del útero, pero no involucra a la pared pelviana, el tercio inferior de la vagina o los parametrios.

Síntomas comunes: Flujo vaginal que puede ser seroso, mucopurulento, sanguinolento y a veces fétido. Hemorragia vaginal recurrente incluyendo poscoital.

- ✓ **Estadio IIB:** El cáncer se ha extendido más allá del cuello del útero, pero no ha llegado a la pared pelviana o al tercio inferior de la vagina. Existe compromiso de los parametrios.

Síntomas comunes: similares al II A, a menudo con dolor en la pelvis menor y espalda baja.

- Estadio III: El carcinoma se extiende hasta la pared pélvica. En examen recto vaginal, no existe espacio libre de cáncer entre el tumor y la pared pélvica. El tumor se extiende al tercio inferior de la vagina. Todos los casos con hidronefrosis o riñón no funcionando son incluidos, a menos que esto sea debido a otra causa conocida.

- ✓ Estadio III A: El tumor invade tercio inferior de la vagina, sin extenderse a la pared pélvica.

Síntomas comunes: Similares al II B, a menudo con dolor durante el coito

- ✓ Estadio III B: El tumor involucra el tercio inferior de la vagina y se extiende a la pared pélvica y/o hidronefrosis o riñón no funcionando.

- ✓ Estadio IV: El carcinoma se extiende más allá de la pelvis verdadera o tiene extensión clínica a la mucosa de la vejiga o recto.

- ✓ Estadio IV A: El cáncer se ha extendido más allá de la pelvis a los órganos adyacentes (vejiga/recto)

Síntomas comunes: similares al IIIB, a menudo con hematuria (sangre en la orina), anemia, pérdida de peso y a veces fistula vesico-vaginal, fístula recto-vaginal.

- ✓ Estadio IV B: El cáncer se ha extendido a los órganos distantes

Síntomas comunes: similares a IV A, pero con señales y síntomas adicionales de acuerdo al lugar de la propagación del cáncer.

Riñón: dolor severo en la espalda media

Pulmones: tos no productiva

Hígado: Distensión abdominal (dolor y sensibilidad en el cuadrante superior derecho), ictericia.

Piel: nódulos cutáneos grandes pero sin dolor.

Ganglios linfáticos: ganglios linfáticos sobredimensionados.

Cerebro: convulsiones, confusión. [18]

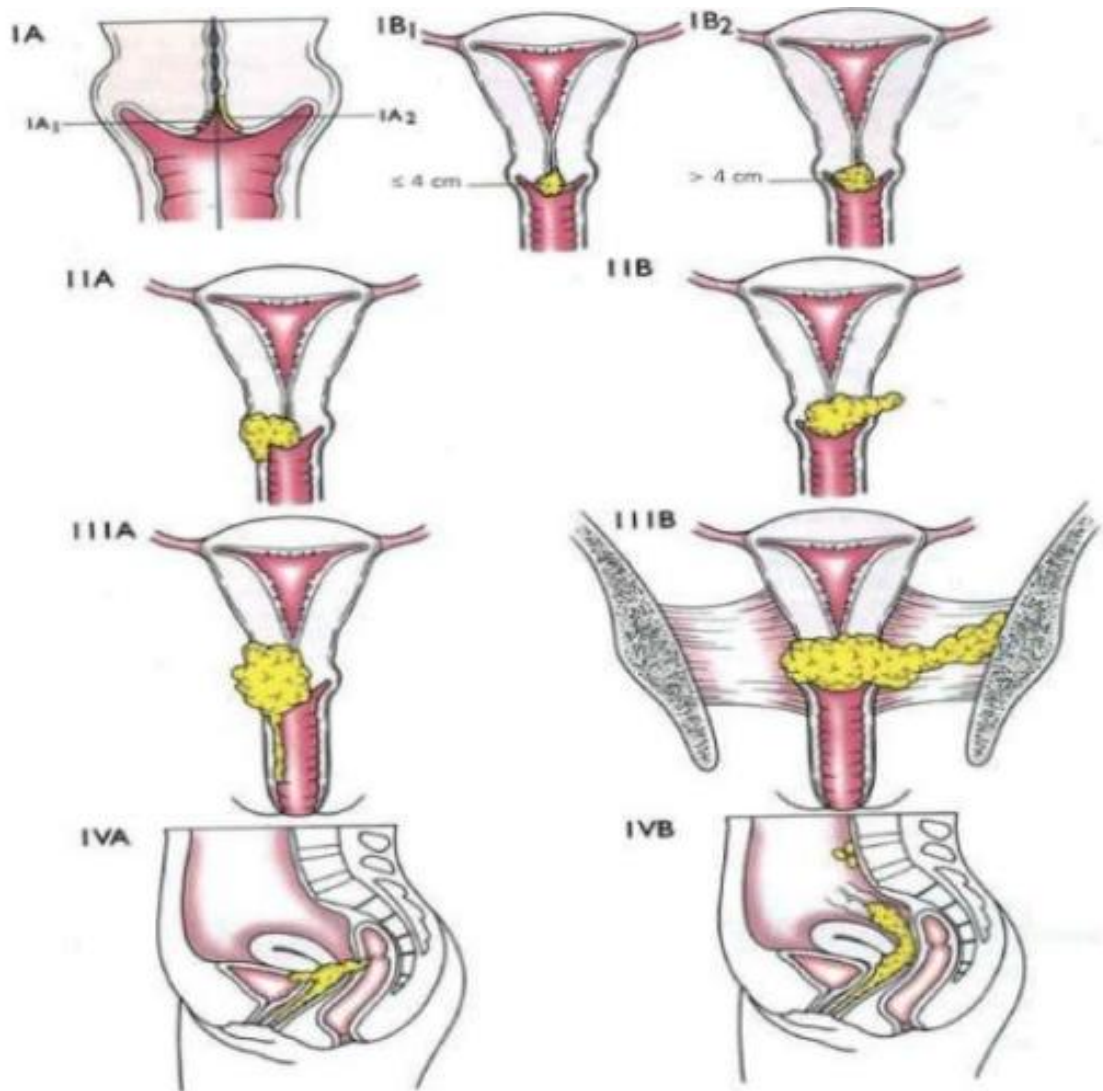


Figura 7. Representación de los estadios de cáncer de cuello uterino

1.2.6 Clasificación AJCC

Con la finalidad de hacer una correcta y completa estadificación y evaluación de los factores pronósticos de la enfermedad, el sistema TNM de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) ha sido integrado a los estadios aceptados por la FIGO. Estos métodos se basan en el examen físico de la pelvis y en el estudio diagnóstico por imágenes, debido a que los ginecólogos presentan dificultades en la valoración del componente endomiocervical del tumor, la invasión parametrial, la evaluación de la pared lateral pélvica y de los ganglios linfáticos regional y extrapélvico [19].

Es posible realizar la evaluación de la extensión tumoral mediante imágenes de TC y RM, pudiéndose determinar la obstrucción uretral extrínseca, la invasión vesical y rectal, la presencia de adenopatías y la propagación a nivel extrapélvico. A su vez, pueden ser utilizadas estas imágenes para monitorearse el tratamiento y la recurrencia del tumor.

Los factores más importantes que deben tomarse en cuenta en el informe de los estudios por imágenes deben incluir:

- 1) Tamaño del tumor
- 2) Profundidad de la invasión miocervical
- 3) Grado de extensión de la invasión parametrial (parametrios laterales y uterosacros), informando si llega hasta la pared pelviana.
- 4) Presencia de infiltración vaginal
- 5) Evaluación de los ganglios linfáticos pelvianos y/o lumboaórticos desde la fosa obturatriz.
- 6) Evaluación de la infiltración del espacio vésico-cérvico-vaginal y/o del espacio recto-vaginal.
- 7) Evaluación de posibles metástasis a distancia.

El sistema actualizado y unificado de estadificación para cáncer de cuello uterino se presenta en las siguientes tablas:

Tabla III: Estadificación de cáncer de cuello uterino de acuerdo a los criterios unificados de la AJCC y FIGO. Tumor primario (T)

Categoría TNM	Estadio FIGO	
TX		El tumor primario no puede evaluarse
T0		No hay evidencia de tumor primario
Tis*		Carcinoma in situ (carcinoma preinvasivo)
T1	I	Carcinoma cervical confinado al útero (la extensión al cuerpo no debe ser tomada en cuenta)
T1a**	IA	Carcinoma invasor diagnosticado solo mediante microscopia. Invasión del estroma con una profundidad máxima de 5mm y una extensión horizontal \leq a 7mm. El compromiso del compartimiento vascular, venoso o linfático no afecta la clasificación
T1a1	IA1	Invasión estromal \leq 3mm en profundidad y \leq 7mm de extensión horizontal
T1a2	IA2	Invasión estromal $>$ 3mm y \leq 5mm en profundidad, con una extensión horizontal \leq a 7mm
T1b	IB	Lesión clínicamente visible confinada al cuello uterino o lesión microscópica mayor que T1a/IA2
T1b1	IB1	Lesión clínicamente visible \leq 4cm en su mayor diámetro
T1b2	IB2	Lesión clínicamente visible $>$ 4cm en su mayor diámetro
T2	II	Carcinoma cervical que invade más allá del útero , pero no compromete la pared pélvica o el tercio inferior de la vagina
T2a	IIA	Tumor sin invasión de parametrios
T2a1	IIA1	Lesión clínicamente visible \leq 4cm en su mayor diámetro
T2a2	IIA2	Lesión clínicamente visible $>$ 4cm en su mayor diámetro
T2b	IIB	Tumor con invasión de parametrios, sin llegar a la pared pelviana
T3	III	Tumor que se extiende a la pared pélvica y/o comprende el tercio inferior de la vagina y/o causa hidronefrosis o alteración de la función renal.
T3a	IIIA	El tumor compromete el tercio inferior de la vagina, sin extensión a la pared pélvica
T3b	IIIB	El tumor se extiende a la pared pélvica y/o causa hidronefrosis o alteración de la función renal.
T4	IVA	El tumor invade la mucosa de la vejiga o del recto y/o se extiende más allá de la pelvis (el edema buloso no es suficiente para clasificar el tumor como T4)

- * FIGO ya no considera el estadio 0 (Tis).
- ** Todas las lesiones visibles macroscópicamente, aun con invasión superficial, son consideradas como T1b/IB

Tabla IV: Estadificación de cáncer de cuello uterino de acuerdo a los criterios unificados de la AJCC y FIGO. Nódulos Linfáticos Regionales (N)

Categoría TNM	Estadio FIGO	
NX		Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0		No hay ganglios linfáticos regionales metastásicos
N1	IIIB	Presencia de ganglios linfáticos regionales metastásicos

Tabla V: Estadificación de cáncer de cuello uterino de acuerdo a los criterios unificados de la AJCC y FIGO. Metástasis a Distancia (M)

Categoría TNM	Estadio FIGO	
M0		No hay metástasis a distancia
M1	IVB	Metástasis a distancia (incluyendo siembra peritoneal, ganglios linfáticos supraclaviculares, mediastinales o para-aórticos, pulmón, hígado o hueso)

Tabla VI: Estadificación de cáncer de cuello uterino de acuerdo a los criterios unificados de la AJCC y FIGO. Estadio anatómico – Grupos pronósticos (FIGO 2008)

Estadio	T	N	M
Estadio 0*	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio IA	T1a	N0	M0
Estadio IA1	T1a1	N0	M0
Estadio IA2	T1a2	N0	M0
Estadio IB	T1b	N0	M0
Estadio IB1	T1b1	N0	M0
Estadio IB2	T1b2	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio IIA	T2a	N0	M0
Estadio IIA1	T2a1	N0	M0
Estadio IIA2	T2a2	N0	M0
Estadio IIB	T2b	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T3a	N0	M0
Estadio IIIB	T3b	Cualquier N	M0
	T1-3	N1	
Estadio IVA	T4	Cualquier N	M0
Estadio IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1

- * FIGO ya no considera el estadio 0 (Tis)

Capítulo 2: Radioterapia

Desde los inicios de la radioterapia, en 1896, el objetivo ha sido concentrar la dosis de radiación en el tejido enfermo para erradicar o despoblar el cuerpo de las células tumorales, evitando, o por lo menos disminuyendo a niveles tolerables, la irradiación al tejido sano, con la finalidad de aumentar la supervivencia. Uno de los caminos para lograrlo es concentrar la dosis de radiación en el tejido enfermo. En este sentido, se han desempeñado grandes avances que han permitido emplear equipos cada vez más energéticos, múltiples campos, terapia de movimiento, radioterapia conformada con colimadores multihojas, técnica de intensidad modulada con colimación multihoja dinámicas, entre otros avances. Todo ello, contribuye a que la radioterapia se acerque al ideal descrito como “efecto selectivo” que implica la destrucción del tumor con mínima evidencia de cambios estructurales y funcionales en el tejido adyacente.

Para el depósito adecuado de esta dosis, es necesario que el blanco esté fijo o bien tenga únicamente la movilidad derivada de su propio funcionamiento orgánico. Es por tanto imprescindible que el paciente esté adecuadamente inmovilizado para evitar errores en el depósito de energía durante el tratamiento.

La radioterapia curativa puede ser:

- Radioterapia radical o exclusiva: la radioterapia es una excelente alternativa a la cirugía en diferentes tumores (cánceres de cabeza y cuello, pulmón o próstata). La radioterapia permite un menor impacto estético y funcional.
- Radioterapia complementaria: se administra además de la cirugía.

- Radioterapia preoperatoria o neoadyuvante: la radioterapia-quimioterapia concomitante preoperatoria es el tratamiento estándar en tumores localmente avanzados (cánceres de cabeza y cuello, pulmón, esófago, cérvix uterino, recto). La administración preoperatoria de radioterapia y/o quimioterapia simultáneamente permite la reducción del tumor y facilita la cirugía.
- Radioterapia postoperatoria o adyuvante: la radioterapia es el tratamiento complementario en diversos tumores. La cirugía como tratamiento único presenta mayor porcentaje de recidivas, por ello se indica radioterapia postoperatoria, para mejorar los índices de recidiva locales. Se utiliza en la gran mayoría de cánceres.

La radioterapia paliativa puede ser:

- Radioterapia analgésica: para reducir dolor. Fundamentalmente se utiliza en metástasis óseas y es la indicación más frecuente de radioterapia paliativa.
- Radioterapia desobstructiva: se utiliza en el síndrome de la vena cava superior.
- Radioterapia descompresiva: se utiliza en los casos de compresión medular.
- Radioterapia hemostática: para detener el sangrado de un tumor, por ejemplo de cérvix, endometrio, vejiga, entre otros.

Además, las modalidades de la radioterapia son: Radioterapia externa y Braquiterapia.

En la Radioterapia externa (también llamada teleterapia), la fuente de radiación está situada lejos del paciente. Para administrar el tratamiento se

utilizan fuentes de cobalto radiactivo y aceleradores lineales (AL). En cuanto a la braquiterapia (también es llamada terapia de contacto), la fuente de radiación está en contacto con el tumor y se usan isótopos radiactivos que se disponen a corta distancia del volumen tumoral. Según la tasa de dosis puede ser:

- Baja tasa de dosis (LDR): la tasa de dosis oscila entre 0,4-2 Gy/h. la administración dura más tiempo, y requiere que el paciente permanezca ingresado en el hospital o en la clínica.
- Mediana tasa de dosis: la tasa de dosis oscila entre 2-12 Gy/h.
- Alta tasa de dosis (HDR): la tasa de dosis es mayor de 12 Gy/h. permite la administración de la radioterapia en minutos, y una vez finalizado el tratamiento, el paciente puede ir a su domicilio [20]

2.1 Planificación del tratamiento de radioterapia externa. Generalidades

El objetivo fundamental de la radioterapia externa, como se expresó anteriormente, es administrar una dosis mayor de radiación en el volumen tumoral, minimizando la dosis en los tejidos adyacentes normales y los órganos sanos. Para lograr este objetivo es imprescindible identificar de manera precisa el volumen clínico blanco y minimizar la dosis a los tejidos normales que están situados inevitablemente en la trayectoria de los haces de radioterapia externa de manera tal que se logre administrar con seguridad una dosis alta y efectiva al tumor.

El primer paso para la realización del plan de tratamiento, es determinar la técnica que va a emplearse en función del objetivo del

tratamiento (curativo o paliativo), el sitio del tratamiento y el equipamiento disponible.

Durante la mayor parte del siglo XX la radioterapia era por lo general bastante simple, ya que empleaba generalmente 2 campos de tratamiento, uno anterior y uno posterior (AP-PA) o 4 campos de tratamiento, que podían ser laterales y campos antero-posteriores (técnica de caja). Por su parte, la simulación del tratamiento consistía en dibujar los campos en una radiografía convencional o se determinaban los campos con radiación en un simulador, utilizando referencias óseas. El simulador no administra tratamiento de radiación, sino que permite al radioterapeuta oncólogo ver el área de que desea tratar con radiación. Por medio de este equipo, se obtienen imágenes de rayos X y se transfieren al sistema de planificación.

La dosimetría, en el caso de la planificación 2D, se hacía en forma manual, dibujando las curvas de isodosis del equipo de tratamiento sobre el contorno de la zona de interés del paciente (el cual, generalmente, se hacía con yeso) en un solo plano central, con poca consideración de la inhomogeneidad que se podía producir en el resto del volumen.

La incorporación a la medicina de las tecnologías de la información durante el último cuarto de siglo impulsó el desarrollo de nuevas formas de radioterapia, permitiendo una mejor definición espacial de las zonas comprometidas por tumor y de los órganos normales que necesitan ser protegidos. Además, permitieron la creación de herramientas que hacen posible entregar de diferentes formas la dosis a estos tejidos.

El principio de esta nueva metodología es la radioterapia conformada tridimensional (3D-CRT), la cual avanzó posteriormente hacia la radioterapia de intensidad modulada (IMRT).

2.1.1 Planificación de tratamiento con técnica conformada 3D

Se utiliza la información anatómica del paciente, obtenida por medio de imágenes de CT, CT-PET, RMN, entre otras. El diseño del plan de tratamiento se efectúa delimitando, en cortes tomográficos axiales, los volúmenes correspondientes a los blancos tumorales y a los órganos normales, y de esta manera, los campos de tratamiento se adaptan lo mejor posible a la forma del volumen blanco.

Idealmente, las distribuciones de dosis de radiación deben ser diseñadas para conformar perfectamente el volumen tumoral completo evitando el tejido normal vecino, lo cual se logra por medio del establecimiento de las características de los campos de tratamiento que permitan excluir a los tejidos normales de las zonas de alta dosis.

La radioterapia conformada puede ser administrada por medio de campos fijos, cada uno enfocado o colimado a la lesión (con bloques o empleando el colimador multiláminas) y pueden emplear cuñas (físicas o dinámicas) para mejorar la distribución de la dosis, la cual es administrada de forma estática convencional. La radioterapia conformada también puede ser conformada segmentada, en la cual se emplean campos fijos (segmentados o divididos) que abarquen distintas partes de la lesión, de tal forma que la suma de la contribución en la dosis de cada uno de ellos envuelva totalmente la lesión. Una tercera modalidad es la radioterapia conformada dinámica en la cual hay movimiento dinámico del colimador y del gantry durante el tiempo de tratamiento.

Gracias a los avances en el desarrollo de la computación con nuevos hardware y software, se ha permitido el desarrollo de los sistemas de imágenes digitales tridimensionales, los sistemas de planificación 3D y los sistemas de administración y verificación del tratamiento radiante dirigido por medio de sistemas de computación.

Usar múltiples haces de radiación enfocados al volumen blanco, permite distribuir las dosis indeseables en los tejidos normales adyacentes, en un volumen mayor, reduciendo de esta manera la magnitud de la dosis recibida por estas estructuras. Además, al conformar la distribución espacial de la dosis prescrita a la forma del volumen blanco reduce también la dosis administrada en los tejidos normales.

La radioterapia conformada 3D presenta limitaciones para configurar la distribución de la dosis a volúmenes blancos complejos. La inclusión del mapa de intensidad de la radiación como un parámetro físico en la RTC3D, llevó al desarrollo de la radioterapia de intensidad modulada.

2.1.2 Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT)

La radioterapia de intensidad modulada desde su introducción en la práctica clínica a finales de los años 90, representa una de las mayores innovaciones técnicas de la radioterapia moderna. Es una tecnología muy útil para la optimización de la radioterapia, por ejemplo, para mejorar las dosis administradas al volumen blanco especialmente en aquellos casos complejos en formas de objetivos, y para la reducción de la dosis en los órganos sanos adyacentes.

El término IMRT se refiere a una técnica de RTE tridimensional conformada avanzada en la cual se utilizan haces de intensidad no uniforme para optimizar aún más la distribución de la dosis y conformarla lo más posible al volumen blanco, es decir, asigna de forma óptima diferentes “pesos” a pequeñas subdivisiones de los haces llamados “rays” o “beamlets”, logrando así administrar una dosis adecuada al tumor con la menor dosis posible en las estructuras normales.

La posibilidad de manipular la intensidad de cada “beamlets” individual dentro de cada haz, permite un gran control sobre la fluencia de la radiación, consiguiendo una distribución de dosis más óptima.

Por medio de esta técnica se pueden obtener distribuciones de dosis con concavidades localizadas entre el tumor u órgano a tratar y el órgano a riesgo (OAR) que debe protegerse de las altas dosis de irradiación. A diferencia de las distribuciones de dosis obtenidas con radioterapia conformada 3D, las cuales son generalmente rectas y esto puede resultar sub-óptimo en algunos tratamientos como los pélvicos (próstata o cuello uterino) por su peculiar relación con el recto, que es un órgano muy sensible a la radiación y localizado muy próximo a la zona de alta dosis.

Su capacidad de conseguir tratamientos con la dosis altamente conformada al área de irradiación permite tratar volúmenes próximos a órganos de riesgo con gran seguridad. Estas características la convierten en una técnica ideal, ya que disminuye la toxicidad en estos órganos, y existe una intensificación de dosis para mejorar el control de la enfermedad.

Otra característica muy importante de esos tratamientos es el alto gradiente de dosis que se obtiene, es decir, fuertes caídas de dosis alrededor del volumen blanco, esto implica que la dosis en los OAR más cercanos puede reducirse considerablemente, comparado con tratamiento de 3D conformado.

La técnica de IMRT posibilita tener diferentes niveles de dosis de forma simultánea. Los diferentes volúmenes blanco (áreas de enfermedad macroscópica, áreas de enfermedad subclínica o tratamientos ganglionares electivos) necesitan diferentes dosis; tradicionalmente esto se ha conseguido con irradiaciones secuenciales realizadas en diferentes fases del tratamiento y con planificaciones independientes, sin embargo con esta modalidad, las diferentes fases del tratamiento se pueden integrar en un único plan durante

todo el curso de dicho tratamiento (por ejemplo: tratamientos de boost- o sobredosificación- integrado simultáneo –SIB-) y así reducir el tiempo o la cantidad de fracciones de la RT.

Esta última posibilidad, representa una ventaja radiobiológica ya que mientras un área determinada recibirá una dosis/fracción moderada, otra zona estará recibiendo una dosis/fracción alta, en el mismo tratamiento. Y esto puede ser beneficioso si estas áreas tienen diferente radiosensibilidad.

En general, y debido a las ventajas anteriormente mencionadas respecto a las complejas geometrías en las distribuciones de dosis que la IMRT puede obtener, aumenta la heterogeneidad dosimétrica, que debe ser evaluada con detalle ya que una zona sobredosificada puede implicar mayor toxicidad y por el contrario, zonas subdosificadas pueden implicar una pérdida de control tumoral, no compensadas por las áreas de sobredosificación.

Los cálculos de estos planes de tratamientos son complicados y requieren el uso de una optimización computarizada especializada. La intensidad de cada “beamlet” se realiza mediante un proceso sistemático reiterativo por el cual el ordenador genera planes de intensidad modulada secuenciales. Uno a uno, los va evaluando de acuerdo a un determinado criterio (“objetivos deseados”) y realiza cambios en la intensidad de estos “beamlets”, basándose en la desviación de los “objetivos deseados” pre-establecidos por el usuario. A esto se denomina planificación inversa, consiste en determinar los objetivos a ser alcanzados para cada estructura previamente delimitada en las imágenes de CT (PTV, OAR y estructuras adicionales incorporadas en el cálculo que contribuyan a obtener los resultados más óptimos) y el programa de cálculo dosimétrico investiga cuál es la óptima modulación del haz para conseguirlos.

En la planificación directa, utilizada en radioterapia conformada 3D, primero se realizan los cálculos y posteriormente se valora si el resultado se adapta con mayor o menor fidelidad a los objetivos y, si no es así, se modifican las condiciones de los haces y se repite el cálculo.

La calidad del plan de tratamiento IMRT depende de múltiples factores:

- Criterios de optimización utilizados para comparar planes alternativos
- Los algoritmos de optimización y de cálculo de dosis
- Características de los haces: número, orientación y energía
- Márgenes asignados al PTV y/o tejidos normales

La IMRT también presenta limitaciones, por ejemplo, muchas distribuciones no son físicamente posibles, además, se debe priorizar en cada caso lo que tenga mayor interés ya que probablemente no se puedan obtener todos los beneficios en una misma planificación (por ejemplo: obtener un alto gradiente de dosis entre el tumor y un órgano a riesgo muy cercano, obteniendo simultáneamente alta homogeneidad de la dosis en el tumor).

Debido a la gran complejidad y a la cantidad de subprocesos involucrados en esta técnica son necesarios sistemas capaces de medir la dosis de radiación administrada con la finalidad de compararlas con el tratamiento planificado, previamente a su administración en el paciente. Se han desarrollado diferentes dispositivos para garantizar que la distribución de la dosis calculada en el planificador para un paciente y transferida a un maniquí (simulador físico) coincide con la dosis resultante de la administración del tratamiento sobre dicho maniquí, lo cual en la práctica supone un control de calidad individualizado por paciente. Este proceso

necesita de métodos y de sistemas de medida adaptados a fin de obtener resultados con buena precisión. Dicha verificación de la dosis administrada se hace a través de la colocación de un maniquí de geometría simple o antropomórfico (con formas anatómicas humanas), y sistemas dosimétricos especiales que permitan realizar medidas en el haz de radiación, tales como cámaras de ionización y películas radiográficas.

Debe realizarse además, una localización muy precisa del paciente durante todas las sesiones de tratamiento, comparada con la posición adoptada durante la simulación, ya que la dosis se conforma mucho más al volumen blanco y un movimiento del paciente (incluidos los movimientos de los órganos, por ejemplo: el movimiento cardíaco) o cambios anatómicos, pueden resultar en zonas subdosificadas en el tumor o zonas sobredosificadas fuera del volumen blanco (inclusive, en un OAR). Por esto, esta técnica, exige un control de calidad muy estricto, para disminuir la incertidumbre del posicionamiento diario y los movimientos del volumen blanco durante la RT y para ello se han diseñado un conjunto de mecanismos especiales de inmovilización del paciente y otros complejos sistemas de irradiación como es el “gating” en el que la RT sólo se administra durante un determinado período del ciclo respiratorio, por ejemplo.

Una de las modalidades de la IMRT, es la **Arcoterapia Volumétrica Modulada (V-MAT)**, la cual es una evolución en la administración de la técnica de Radioterapia de Intensidad Modulada ya que combina las técnicas de arco rotatorio y de la IMRT, es decir, mientras el brazo del acelerador (gantry) gira alrededor de paciente, los colimadores multiláminas van entrando y saliendo del mismo, modulando la intensidad del haz. De esta manera, en cada punto del giro, el haz tendrá una geometría determinada y diferente según las necesidades dosimétricas. Es una técnica compleja de intensidad modulada, que permite tratar los tumores desde todos los ángulos, lo cual proporciona grandes ventajas en términos de la distribución

de la dosis, reduciendo el tiempo de tratamiento e incluso las UM [21]. Otro aspecto importante de Vmat es la posibilidad de aumentar los valores de bajas dosis uniformemente en un volumen grande de tejido sano frente a la de entregar dosis mayores a pequeños volúmenes de tejido sano.

Como se explicó anteriormente, esta modalidad de la IMRT permite proporcionar mayores cantidades de dosis a las zonas con mayor actividad tumoral, protegiendo de modo más eficiente los órganos a riesgo circundantes a la lesión. Y adicionalmente, permite escalar la dosis en diversas patologías, reduciendo en algunos casos el número de sesiones de forma significativa respecto a los tratamientos convencionales.

Para el análisis correspondiente a los OAR y a los PTV se emplea el Histograma dosis volumen (HDV) el cual consiste en una gráfica que representa las curvas del volumen de la estructura versus la dosis (absoluta o relativa) que recibe y son una herramienta de evaluación de los planes de tratamiento.

A partir de los datos del histograma dosis-volumen, se estiman los índices dosimétricos para el análisis de las distribuciones de dosis: el Índice de conformidad y el índice de homogeneidad. El índice de conformidad describe como cubre la dosis al volumen blanco o volumen tratado y está definido de la siguiente manera:

$$IC = \frac{V_{RI}}{V_T} (1),$$

Donde el VRI es el volumen de la mínima superficie de isodosis que cubre al PTV (por ejemplo, el ICRU83 recomienda la isodosis del 98%) y el V_T es el volumen de la estructura blanco (PTV).

La interpretación del índice de conformidad se realiza de acuerdo a:

- ✓ IC=1; el volumen tratado por la isodosis considerada coincide con el volumen blanco. Es decir, es el caso ideal.
- ✓ IC>1: El volumen tratado por la isodosis considerada es mayor que el volumen blanco, y puede incluir tejidos sanos.
- ✓ 1<IC<2: el volumen tratado por la isodosis considerada es mayor que el volumen blanco, y puede incluir tejidos sanos. Aunque se considera que el tratamiento es aceptable.
- ✓ 2<IC<2,5 o 0,9<IC<1: el volumen tratado por la isodosis considerada puede ser mayor o menor que el volumen blanco y se considera que el plan no es óptimo, aunque puede ser aceptable.
- ✓ IC<0,9 o IC>2,5: el volumen tratado por la isodosis considerada puede ser mayor o menor que el volumen blanco y se considera que el plan no es óptimo, ni aceptable.

Respecto al índice de homogeneidad, describe la uniformidad de la dosis dentro de un volumen tratado y está definido por el ICRU83 de la siguiente manera:

$$IH = \frac{D_{2\%} - D_{98\%}}{D_{50\%}} \quad (2),$$

$D_{2\%}$, $D_{50\%}$ y $D_{98\%}$ representan respectivamente las isodosis que cubren el 2%, el 50% y el 98% del PTV. Si $IH=0$, indica que la distribución de la dosis es muy homogénea.

2.1.2.1 Algoritmos para el cálculo de la dosis

Es de gran importancia la simulación del depósito de la dosis en el paciente, con la mayor precisión posible. Los algoritmos empleados deben modelar las interacciones físicas de los fotones y electrones con la materia con gran precisión y considerar la compleja anatomía del paciente. Uno de los algoritmos usados por el sistema Eclipse para efectuar los procesos de optimización de dosis-volumen y sistemas de colimadores multiláminas

dinámicos es el *Anisotropic Analytical Algorithm* (AAA) para fotones. Este algoritmo es capaz de crear distribuciones de dosis altamente conformadas optimizando el haz a partir del conjunto de objetivos de dosis-volumen definidos y deseados previamente por el usuario, ajustando iterativamente la distribución de la dosis.

- **Algoritmo Analítico Anisotrópico (AAA)**

AAA es un algoritmo analítico de superposición-convolución que mejora el cálculo de dosis en las heterogeneidades presentes en el cuerpo del paciente, tales como: aire, tejido óseo, músculo, ente otros, en comparación con otros algoritmos empleados [22].

El algoritmo AAA surge en un intento de mejorar los resultados del algoritmo Pencil Beam (PBC) especialmente en lo que respecta al cálculo de la dosis en presencia de múltiples heterogeneidades [22]

La implementación clínica del AAA está dividida en dos fases: el modelado de la fuente del haz de fotones, la cual permite determinar los parámetros físicos fundamentales que caracterizan la fluencia de las partículas, el espectro de energía de los fotones y electrones que comprenden el haz clínico y son requeridos para el cálculo de la dosis, y el algoritmo de cálculo de la dosis, que calcula la deposición de la dosis con los parámetros físicos fundamentales [23].

- **Modelado del haz de fotones**

Utiliza resultados publicados de simulaciones de Monte Carlo. Los parámetros tomados en cuenta son todos aquellos necesarios para describir el haz clínico. Ya que el cálculo de las distribuciones de dosis está afectado

por accesorios y artefactos que interactúan con el haz, el algoritmo AAA utiliza un modelo de múltiples fuentes:

- Una fuente para calcular la fluencia de energía de los fotones primarios (fuente del acelerador), que corresponde a los fotones de Bremsstrahlung y que no interactúan con la unidad de tratamiento.
- Una fuente para calcular la fluencia de fotones fuera del haz, incluyendo los que se generan principalmente por dispersión en el filtro aplanador y los colimadores primarios (fuente extra-focal)
- Una fuente que toma en cuenta la contaminación electrónica generada principalmente por el filtro aplanador, las mandíbulas y el aire.
- Una fuente que determina el efecto que tienen las cuñas sobre la dosis, y que estas representan una fuente de dispersión adicional.

Las dimensiones de cada campo de tratamiento se dividen en pequeños subcampos que coinciden en tamaño con la resolución de la rejilla de cálculo, el cual se realiza por medio de convoluciones sobre la sección transversal de cada beamlet o subcampo y de manera independiente para la fuente de fotones primarios, para la de fotones extra-focales, para la dispersión debido a cuñas y para la contaminación electrónica del haz primario, usando los parámetros físicos fijados en cada beamlet. Para el cálculo en profundidad, la convolución se realiza a lo largo del eje z y en los casos en los cuales el plano de cálculo tenga forma esférica, el algoritmo cambia a coordenadas esféricas para facilitar todo el proceso.

Para calcular la dosis en un punto arbitrario (x,y,z) dentro del paciente, se suman las contribuciones de dosis de todos los beamlets dentro del campo. Para ello, el cuerpo del paciente se divide en vóxeles y a cada uno se le asocia una densidad electrónica media ρ calculada a partir de las

imágenes de CT del paciente de acuerdo a la curva de calibración especificada por el usuario.

La geometría de cálculo de la rejilla del voxel es divergente, alineando con el sistema de coordenadas con las líneas del haz.

- **Cálculo de la dosis debido a fotones**

La convolución de la dosis en el AAA se desarrolla en términos de energía y esta energía posteriormente es convertida en dosis usando una escala de agua aproximada, en comparación con la convolución basada en la dosis, debido a que permite mantener mayor precisión aún en convoluciones con complejas heterogeneidades.

Sí φ_B es la fluencia de fotones que se asume uniforme en toda la sección transversal del beamlet, $I_B(z, \rho)$ es la función de densidad para la deposición de energía, entonces la distribución de dosis resultante de un beamlet β debido a fotones en un área bastante homogénea es calculada por la siguiente convolución:

$$E_{\rho h, B}(\tilde{X}, \tilde{Y}, \tilde{Z}) = \varphi_B \times I_B(Z, \rho) \times \int_{(u,v) \in \text{Area}(B)} k_B(u-x, v-y, z) dudv \quad (3)$$

Esta función representa la integral de área para la energía depositada en una superficie esférica con un haz delgado a profundidad z ; $k_B(x, y, z)$ constituye la dispersión de fotones ajustado con un kernel de dispersión (matriz de dispersión) que delimita lateralmente la dispersión de la energía.

La función $I_B(Z, \rho)$ toma en cuenta las heterogeneidades del tejido, haciendo que $I_B(z, \rho) = I_B(z') \cdot \frac{\rho(0,0,z)}{\rho_{agua}}$ (4), donde la profundidad radiológica está definida como:

$$z' = \int_0^z \frac{\rho(0,0,z)}{\rho_{agua}} dt \quad (5) \quad , \text{ siendo } \rho \text{ la densidad electr3nica.}$$

El kernel de disposici3n de fotones $K_B(x, y, z) = \sum C_k(z') \frac{1}{r} e^{-\mu_k(z')r}$ (6), donde $r = \sqrt{x^2+y^2}$ (7), y C_k define los pesos para los kernels exponenciales y asegura la normalizaci3n del kernel de energ3a total.

En la ecuaci3n (6) se utiliza z' en lugar de z para tomar en cuenta los efectos de heterogeneidades entre el punto de c3lculo de dosis y el punto de entrada de los haces elementales.

Cuando hay muchas heterogeneidades o cuando los campos de tratamiento son complejos, el proceso de c3lculo se hace necesariamente m3s complejo por el conjunto de elementos que influyen sobre el haz, tales como la dispersi3n adicional de fotones del filtro aplanador, colimador primario, cu3as y bloques, contaminaci3n electr3nica, entre otros [24].

2.2 Radioterapia externa en C3ncer de Cuello Uterino

La radioterapia es el tratamiento m3s utilizado en c3ncer de cuello uterino a nivel mundial. Ha sido utilizada para tratar todos los estadios de este tipo de c3ncer:

- Estadio 0: el tratamiento es la conizaci3n o la histerectom3a seg3n los deseos de la paciente, y radioterapia si existen contraindicaciones para la cirug3a o existe afectaci3n vaginal o m3ltiples focos.
- Estadio IA1: el tratamiento es la conizaci3n (factores pron3sticos negativos) o histerectom3a si no hay deseos de fertilidad. Si los factores pron3sticos son positivos, el tratamiento es la histerectom3a radical. Braquiterapia endocavitaria es el tratamiento si hay contraindicaciones para la cirug3a y factores pron3stico negativos.

- Estadio IA2: el tratamiento es la histerectomía radical con linfadenectomía pélvica y en los casos no operables: Braquiterapia endocavitaria si no hay factores de riesgo. Radioterapia externa pélvica y braquiterapia intracavitaria si hay factores de riesgo positivos. Braquiterapia endocavitaria postcirugía si hay márgenes quirúrgicos afectados.
- Estadio IB1 y IIA < 4cm: el tratamiento es histerectomía radical más linfadenectomía pélvica. Radioterapia externa pélvica postoperatoria con braquiterapia endocavitaria opcional postoperatoria si hay: invasión profunda del estroma, T>4cm de diámetro, invasión vascular linfática, cirugía incompleta. Radioterapia pélvica con braquiterapia endocavitaria opcional y quimioterapia postoperatoria si hay: ganglios positivos, márgenes de resección positivos o enfermedad parametrial residual. Braquiterapia endocavitaria si hay: margen vaginal positivo. El tratamiento es radioterapia de primera elección cuando hay contraindicación de cirugía.
- Estadio IB2 / IIA > 4cm: el tratamiento es radioterapia externa pélvica más quimioterapia.
- Estadio IIB / III / IVA: el tratamiento es radioterapia más quimioterapia pero si existen fístulas deberán solventarse antes del tratamiento con RT. Si la respuesta es completa debe hacerse seguimiento a la paciente, si no es completa debe realizarse rescate quirúrgico (histerectomía radical o exenteración pélvica (indicada si la paciente está en buen estado general y hay posibilidades de resección completa y no hay metástasis extrapélvicas irresecables).
- Estadio IVB: el tratamiento es radioterapia pélvica paliativa seguida de quimioterapia sistémica paliativa opcional.

Los resultados de la radioterapia radical y la cirugía son equivalentes en estadios IB y IIA, mientras que los resultados del tratamiento con

radioterapia sola en pacientes con estadio IIB o más avanzados han sido superiores a los resultados obtenidos por cirugía radical [25].

En cuanto a la radioterapia externa pélvica (para cáncer de cuello uterino), es muy utilizada para irradiar múltiples tejidos blanco, incluyendo el útero, el cuello uterino (o el lecho postoperatorio), la parte superior de la vagina, el tejido parametrial y los ganglios pélvicos (incluyendo los iliacos comunes, externos e internos, obturadores y presacros). El protocolo empleado consiste administrar 45-50Gy en sesiones de 1,8-2Gy, 5 veces a la semana, a la pelvis, en cuatro campos de tratamiento basados en puntos de referencia óseos, dos campos opuestos, uno anterior y uno posterior (AP-PA) y dos campos laterales opuestos, cuyos límites se muestran en la siguiente figura:



Figura 8. Radioterapia pélvica. Protocolo tradicional para cáncer de cuello uterino

Como se observa en la figura 8, el límite superior del campo pélvico de RT es L5-S1; sin embargo muchos investigadores están a favor del límite L4-L5 para incluir los ganglios ilíacos comunes. Es importante considerar que en algunas pacientes, los iliacos comunes podrían extenderse mucho más arriba, requiriendo extender el límite superior tan alto como L2-L3 para

garantizar su cobertura. El límite inferior del campo pélvico es típicamente el límite inferior del agujero obturador mientras que los límites laterales son: 1-1,5cm más allá del borde de la pelvis. El límite anterior del campo lateral es la sínfisis púbica para garantizar la cobertura de los ganglios ilíacos externos y el límite posterior está en S1-S2; sin embargo para garantizar la cobertura de la inserción del ligamento uterosacro al sacro, puede extenderse.

En los casos de compromiso vaginal significativo, el límite inferior de los campos de tratamiento puede extenderse para garantizar la irradiación del canal vagina. Si existe enfermedad voluminosa, igualmente puede extenderse el límite posterior del campo lateral tal que cubra la parte posterior del sacro y el límite anterior del campo lateral puede extenderse en aquellos casos de mujeres con una anteversión del útero o con ganglios ilíacos externos positivos.

En los casos de pacientes con cáncer de cuello uterino con infiltración a parametrios, se administra 50-60Gy de la siguiente manera: 45-50Gy a la pelvis (como se explicó anteriormente) y posteriormente se irradian los parametrios con un boost de 10-12Gy en 5 o 6 sesiones de 2Gy/día. Se administra dicha dosis empleando 2 campos de tratamiento (AP-PA) con un bloque a línea media (permitiendo así administrar una mayor dosis por braquiterapia), tal que el límite inferior del campo de tratamiento podría coincidir con el límite inferior del campo pélvico (puede ser modificado) y el límite superior coincide con el límite superior del campo pélvico.

Capítulo 3: Detectores de radiación

Debido a la complejidad de la planificación del tratamiento con intensidad modulada y los sistemas de administración del mismo, es necesaria la realización de una prueba exhaustiva o completa dosimétrica de todo el proceso. La práctica estándar en el control de calidad de esta modalidad de la radioterapia es realizar una verificación del plan específico de cada paciente. El control de calidad específico del paciente incluye los resultados integrados de la modulación de la intensidad, el algoritmo de la secuencia de las láminas del CML, el algoritmo de cálculo de la dosis en concordancia con la prescripción de la dosis al igual que la calibración geométrica y dosimétrica de la planificación del tratamiento y de los sistemas de administración.

La verificación de cada plan de tratamiento incluye las mediciones dosimétricas de los haces de intensidad modulada de un plan aprobado, la cual puede efectuarse irradiando un maniquí que contenga detectores de apropiados.

El hombre no posee sensores biológicos de radiación ionizante, depende totalmente de instrumentos para su detección y medida. Las radiaciones ionizantes pueden presentarse en dos formas: como partículas cargadas o no cargadas y como fotones. Existe gran diversidad de detectores diseñados en función del tipo de radiación y de su energía.

Los detectores de radiaciones ionizantes pueden clasificarse en detectores “inmediatos” o detectores “retardados”, según el tiempo empleado en suministrar la información al observador, puede ser instantáneo o diferida con respecto al momento en que se realiza la detección. También pueden clasificarse en detectores por ionización o por excitación, según el tipo de fenómeno físico involucrado en el proceso de conversión de la energía del

haz de radiación en una señal inteligible. Existen detectores gaseosos (entre los que se encuentran las cámaras de ionización, los contadores proporcionales y los contadores Geiger-Müller), los detectores de estado sólido (detectores semiconductores y detectores termoluminiscentes), detectores de centelleo, detectores de emulsión fotográfica y detectores de neutrones.

Las cámaras de ionización han sido históricamente el tipo de detector más utilizado para la dosimetría de haces convencionales de radioterapia.

3.1 Cámaras de ionización

La cámara de ionización es un recinto metálico lleno de gas en el cual se inserta un electrodo aislado. Se le aplica una diferencia de potencial entre dicho electrodo y las paredes de la cámara. La tensión produce un campo eléctrico suficiente para que sea posible la colección de la carga (corriente eléctrica) generada por la ionización del gas bajo la influencia de la radiación ionizante.

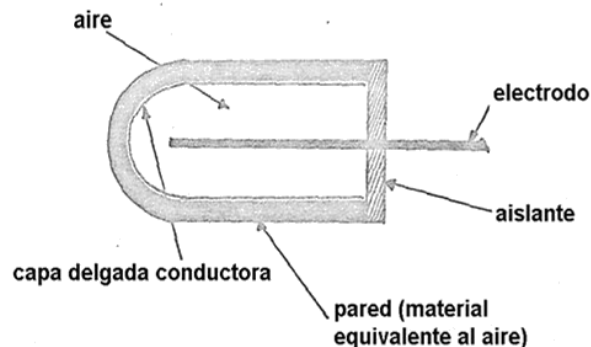


Figura 9. Esquema de una cámara de ionización cilíndrica

En términos generales, cuando la radiación entra en contacto con el gas de la cámara, éste se ioniza, y los iones se mueven hacia los electrodos polarizados con signo opuesto, creando de esta manera la corriente de ionización, la cual puede ser medida por un galvanómetro o un electrómetro.

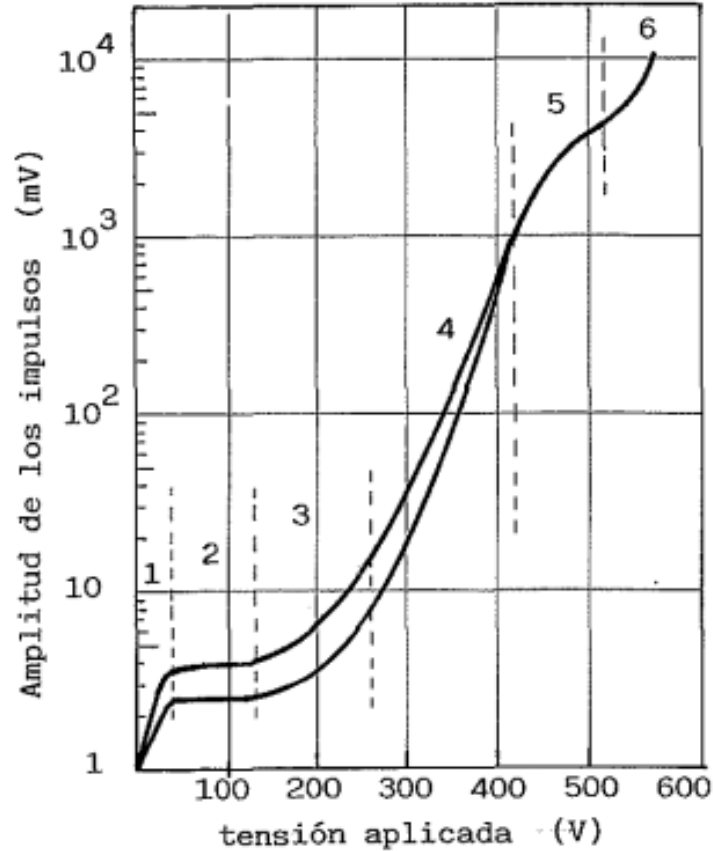


Figura 10. Número de iones recogidos por los electrodos en función de la tensión aplicada a un contador de gas

Un parámetro esencial para determinar el comportamiento de un detector gaseoso, es la tensión aplicada a sus electrodos. En la figura 10, se presenta el número de iones colectados por los electrodos en función de la diferencia de potencial aplicada. Cuando la tensión es muy pequeña, el campo eléctrico en el interior es débil, como consecuencia una parte de los

electrones e iones positivos, liberados al paso de la partícula ionizante, se recombinan antes de alcanzar los electrodos. La zona 1, corresponde entonces a la zona de recombinación. A medida que aumenta la tensión aplicada, y con ella el campo eléctrico en el interior, disminuye la recombinación de los iones, y a partir de cierto voltaje, todos los iones generados alcanzan los electrodos, esta zona (de saturación) corresponde a la zona 2 de la figura 10. Para tensiones más elevadas, los iones adquieren suficiente energía para ionizar a su vez el gas en su trayectoria hacia a los electrodos, produciéndose el fenómeno de multiplicación (zona 3, de proporcionalidad estricta). Al aumentar más el potencial aplicado, el factor de multiplicación de iones generados es muy elevado, y deja de ser independiente de la ionización primaria, la curva correspondiente a esta zona (zona 4, de proporcionalidad limitada) crece más lentamente que la correspondiente a las partículas menos ionizantes. Al final de dicha zona, aparece la zona Geiger, en la que el número de iones que alcanzan los electrodos es independiente de la ionización primaria y el factor de multiplicación crece con la tensión aplicada alcanzando valores de hasta $10E9$, pero el número total de iones generados en la cámara no depende de la radiación incidente. Finalmente, la zona 6 corresponde a la zona de descarga continua, donde la tensión es tan alta que los iones positivos, fuertemente acelerados, arrancan electrones del cátodo, inutilizando el contador.

En una cámara de ionización ideal, toda la carga generada es registrada sin que haya recombinación ni multiplicación alguna.

La geometría de las cámaras de ionización suele ser plana o cilíndrica, según estén dotadas de electrodos plano-paralelos, o cilíndricos (formados por un electrodo en forma de cilindro hueco y el otro, un alambre o varilla en disposición coaxial). Respecto al llenado de las cámaras, se usan varios tipos

de gases, desde aire a la presión atmosférica, hasta gases nobles, en especial argón.

La corriente generada en la cámara es generalmente pequeña, por lo que necesita una posterior amplificación antes de su medida, utilizando para ello un circuito electrónico diseñado para el acondicionamiento de la señal.

Capítulo 4: Materiales y métodos

4.1 Selección de las imágenes

Se analizaron 77 estudios tomográficos de pacientes femeninas con cáncer de cuello uterino, en edades comprendidas entre 30 y 80 años, del Servicio de Radioterapia La Trinidad. Dichos estudios fueron adquiridos de acuerdo al protocolo estándar usado en radioterapia [26], el cual consiste en cortes axiales espaciados 3mm, tal que abarquen todo el volumen tumoral.

La base de datos con los estudios tomográficos considerados en este trabajo, incluye 33 tomografías computarizadas, las cuales cumplen con los siguientes criterios de inclusión: las pacientes fueron diagnosticadas con cáncer de cuello uterino estadio IIB (invasión parametrial) de acuerdo a la clasificación FIGO, todas las pacientes fueron evaluadas previamente por un Radioterapeuta del Servicio de Radioterapia La Trinidad, la simulación del tratamiento fue realizada sobre una mesa plana, considerando todo el contorno de la paciente o la totalidad de la zona implicada en el tratamiento (desde L3 hasta el final del pubis), previo al estudio definitivo se corroboró que la paciente estaba bien alineada por medio de un escanograma y la posición para dicha simulación fue decúbito supino cráneo-caudal con los brazos sobre el pecho, además se introdujo un material radiopaco como marcador vaginal, lo cual facilitó la delimitación del cuello uterino y la vagina, y las pacientes tenían la vejiga llena durante la simulación del tratamiento lo cual contribuye a disminuir la dosis de radiación suministrada a los intestinos durante el tratamiento.

4.2 Delimitación de volúmenes

Una vez seleccionados cuidadosamente los estudios tomográficos, se procedió a delimitar en cada uno de los cortes axiales (tomando en cuenta las referencias de los cortes sagitales y coronales) de cada estudio, los órganos a riesgo (OAR) por medio de las herramientas de “contorno” de Eclipse 10.0, como se observa en las figuras 11 y 12.

En el tratamiento radiante pélvico femenino, los OAR considerados de acuerdo con “Target Volume Delineation and Field Setup” [26] son:

- Asas delgadas: hasta el nivel L5,
- Colon-sigmoide: se incluye el colon sigmoide, el colon ascendente y descendente (hasta L5),
- Vejiga: definida por la pared externa,
- Recto: definido por la pared rectal externa, desde la flexión sigmoide hasta el ano,
- Cabezas femorales: excluyendo el cuello femoral ,
- Médula ósea: los huesos pélvicos sirven como sustituto de la médula ósea pélvica. Las regiones incluidas son: los coxales, el cuerpo vertebral L5, el sacro, los acetábulos y el borde superior de L5 o la cresta ilíaca, el límite inferior son las tuberosidades isquiáticas, considerando además “RTOG Consensus Contouring Guidelines” [27].

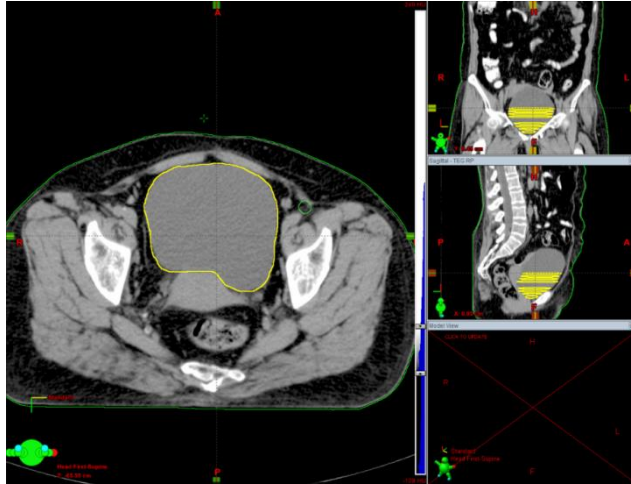


Figura 11. Proceso de delimitación de la vejiga (contorno amarillo) en imágenes de TC con la herramienta “brocha” de la ventana “contorno” en Eclipse 10.0

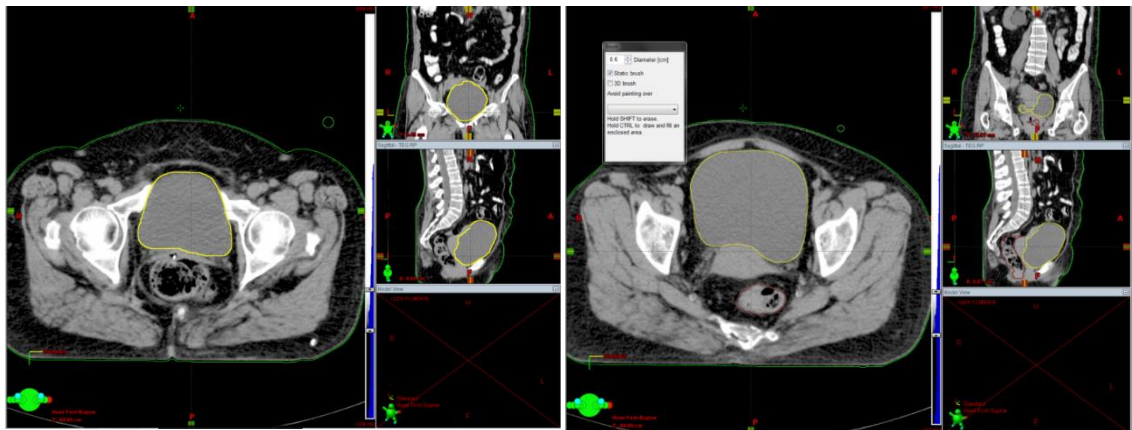


Figura 12. Lado izquierdo: Vejiga delimitada (contorno amarillo) en los tres cortes: axial, coronal y sagital de TC. Lado derecho: vejiga (contorno amarillo) y recto (contorno marrón) delimitado en TC.

Posteriormente, fueron delimitados los volúmenes blanco, es decir, las áreas de drenaje linfático correspondientes (ganglios pélvicos: ganglios iliacos comunes distales, externos e internos, ganglios pre-sacos sub-aórticos S1-S3 y ganglios obturadores), el útero, el tejido parametrial, los ovarios y la vagina, tomando en cuenta las directrices de la RTOG [27], [28]

como se observa en las figuras 13 y 14, evitando posibles solapamientos entre las estructuras (lo cual es facilitado por la herramienta “brocha” en la opción “evitar pintar sobre”), ver figura 13.

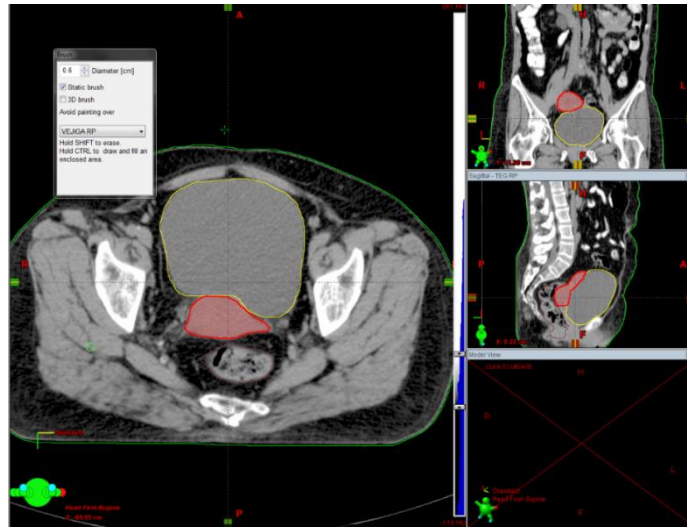


Figura 13. Útero delimitado (contorno rojo) con la herramienta “brocha” de la ventana de contorno (evitando vejiga de manera simultánea), en Eclipse 10.0

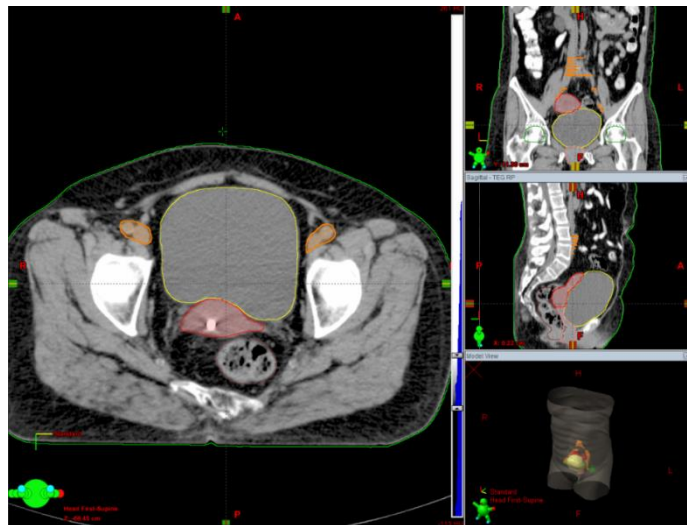


Figura 14: Proceso de delimitación de las áreas de drenaje linfático (contorno anaranjado) con la herramienta “lápiz” de la ventana de contorno, en Eclipse 10.0

Seguidamente, fueron establecidos los CTV, tomando en cuenta:

- GTV: tumor primario definido en este caso por tomografía computarizada
- CTV1: GTV + útero + cuello uterino (si no fue incluido en el GTV)
- CTV2: parametrios + ovarios + 2/3 superior de la vagina
- CTV3: ganglios iliacos comunes, externos e internos, con una extensión de 7mm excluyendo músculos, huesos y asas intestinales) + región presacra con una extensión anterior de 1cm de la vértebra (S1-S3), su límite superior es 7mm por debajo del interespacio L4-L5 y su límite inferior son las cabezas femorales + ganglios obturadores + ganglios que se sospechen positivos de enfermedad, [26]

4.3 Cálculo del plan de tratamiento

4.3.1 Delimitación de volúmenes adicionales

Se prescribió la dosis de 180 cGy/día al volumen tumoral y a las regiones ganglionares involucradas en 25 sesiones para un total de 4500 cGy, y 220 cGy/día a los parametrios en 25 sesiones para un total de 5500cGy.

Para ejecutar la planificación de dicho tratamiento se establecieron los PTV correspondientes, tomando en cuenta:

- PTV1: CTV1 + 15mm
- PTV2: CTV2 + 10mm
- PTV3: CTV3 + 7mm
- PTV45: PTV1 + PTV2 + PTV3 (volumen de planificación cuya dosis a administrar es 4500 cGy en 28 sesiones)
- PTV55: parametrios + 5mm (volumen de planificación cuya dosis a administrar es 5500 cGy en 28 sesiones)

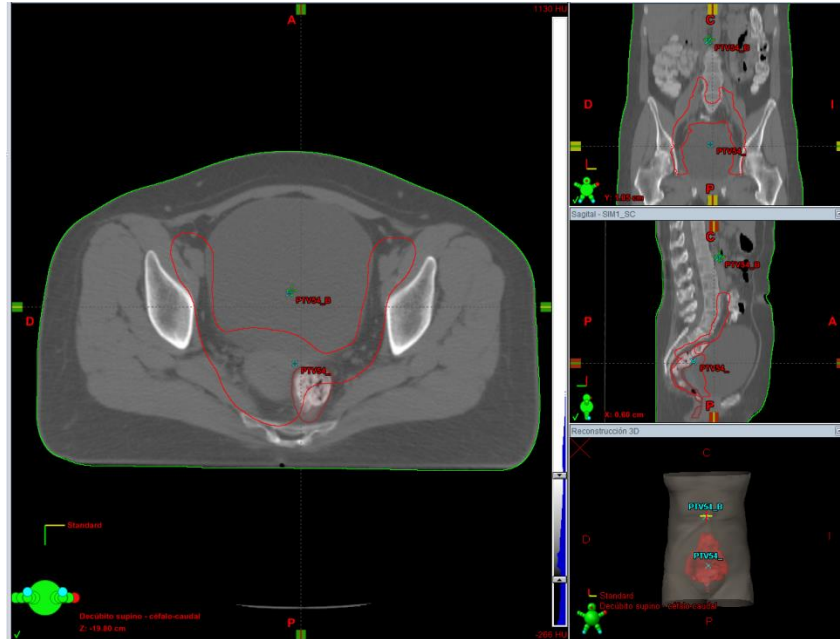


Figura 15. Construcción del PTV45 (contorno rojo) en los tres cortes: axial, coronal y sagital de TC. En la parte superior de la figura, se pueden observar el conjunto de herramientas necesarias para delimitar las estructuras, algunas de ellas son: lápiz, brocha, borra, operadores booleanos (necesarios para generar los CTV y PTV), margen para estructura, extracción de pared, entre otras.

Para la optimización del tratamiento de radioterapia para cáncer de cuello uterino con boost integrado a los parametrios, con arcos dinámicos VMAT, fue necesario incorporar estructuras adicionales y dependientes del usuario o planificador, en el cálculo, con la finalidad de obtener resultados más óptimos.

Las extensiones o márgenes que incluyen los PTV (volumen blanco de planificación) en múltiples ocasiones comprometen los órganos sanos adyacentes, lo cual puede verse en la figura 15 y en la figura 16, y se hacen necesarias dichas estructuras de control para no originar regiones subdosadas en el volumen blanco y/o no exceder las dosis de tolerancia de dichos órganos sanos (entregando la menos dosis posible), es decir, estas

estructuras tienen como función disminuir la dosis en los órganos sanos por medio del optimizador sin perjudicar la cobertura del PTV.

Entre estas estructuras se encuentran:

- Vejiga control: consiste en una vejiga ficticia (no real), formada a partir de la vejiga real por medio de la herramienta “cortar estructura” (ver figura 17).
- Recto control: consiste en un recto ficticio (no real) formado a partir del recto real por medio de la herramienta “cortar estructura”.
- Intestinos control: consiste en una estructura ficticia (no real) formada a partir de los intestinos reales por medio de la herramienta “cortar estructura”.
- Pelvis ósea control: consiste en una estructura ficticia (no real) formada a partir de los huesos pélvicos reales por medio de la herramienta “cortar estructura”.

Con la finalidad de controlar la distribución de la dosis de los PTV en el optimizador de acuerdo con las recomendaciones del Reporte 83 ICRU [29], [30], [31] se incorporaron dos estructuras “de control de dosis”, las cuales son:

- Control 45: consiste en un anillo de espesor de 2cm generado a partir del PTV45 y a una distancia de 3mm de dicha estructura, por medio de la herramienta “extracción de pared” en la ventana de “contorno” del sistema Eclipse.
- Control 55: consiste en una estructura generada a partir de la resta de los PTV, es decir, $\text{Control 55} = \text{PTV45} - \text{PTV55}$, a partir de la herramienta “SUB” en los operadores booleanos, en la ventana de “contorno” del sistema Eclipse. Para tal fin también puede ser utilizada

la herramienta “cortar” en la ventana “contorno”. Dicha estructura generada se separa del PTV55 3mm.

Estas dos últimas estructuras mencionadas permiten integrar el boost en la planificación y entregar 180cGy/día al PTV45 y 200cGy/día al PTV55 de manera simultánea durante los 25 días de tratamiento.

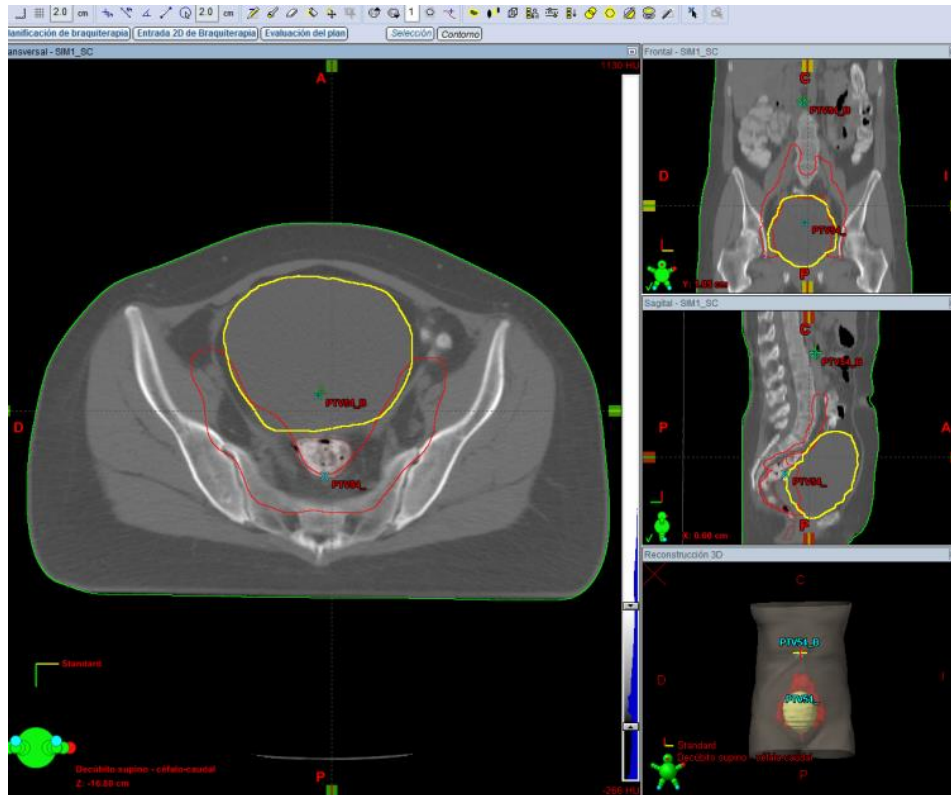


Figura 16. Vista del PTV45 (contorno rojo), vejiga (contorno amarillo) y recto (contorno marrón) en los tres cortes: axial, coronal y sagital de TC.

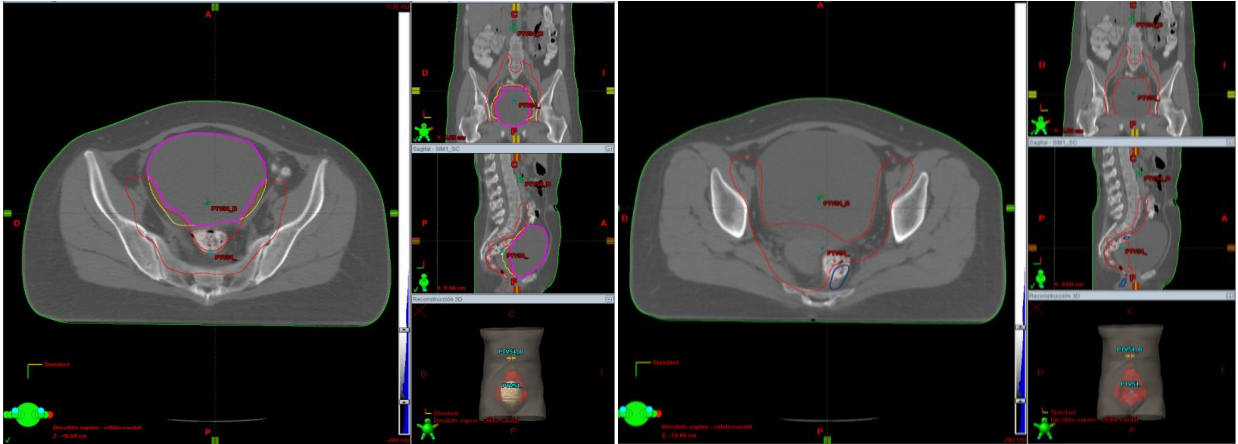


Figura 17. En la figura de la derecha, se observa la estructura “vejiga control” (contorno magenta), la vejiga real (contorno amarillo) y el PTV45 (contorno rojo) en los 3 cortes: axial, coronal y sagital de TC; así mismo, en la figura de la derecha, se observa la estructura “recto control” (contorno azul), el recto real (contorno marrón) y el PTV45 (contorno rojo).

4.3.2 Optimización del plan de tratamiento

En la ventana de “Planificación del haz externo” de Eclipse 10.0, una vez prescrita la dosis (220cGy/día) y usando el algoritmo de cálculo AAA, se escogió la energía de los fotones 6 MV y en la opción “Herramienta de geometría de Arco” ubicada en la pestaña de “Planificación”, se escogió 1 isocentro (ubicado en el centro de la estructura PTV45, ajustado por el sistema de planificación) con 2 rotaciones completas (2 arcos). En el primer arco se fijó el ángulo del colimador en 30° y en el segundo arco 330° .

Posteriormente, en la pestaña de “Planificación”, en la herramienta “Optimización VMAT” se procedió a optimizar el plan de tratamiento por medio de la visualización y manipulación de las curvas correspondientes a las estructuras de interés en el Histograma Dosis-Volumen representado. Para ello se consideraron los siguientes pasos:

- En la herramienta “Excluir estructuras”, se ocultaron todas aquellas estructuras innecesarias para la optimización. Por

ejemplo: los ganglios iliacos, pre-sacos y obturadores, los parametrios y el útero ya que están incluidos en el PTV45 y considerados en la optimización por medio de esta estructura.

- Se agregaron objetivos superiores e inferiores a ambos PTV: PTV45 y PTV55, tal que:

- Para el PTV45, el objetivo superior es: 0% del volumen corresponde con 5900cGy y representa el “punto caliente” o mayor punto de dosis que se quiere obtener al finalizar el cálculo (ya que el volumen de PTV55 está totalmente incluido en el PTV45 y la dosis a administrar en dicho volumen es 5500, adicionalmente) y el objetivo inferior es: 100% del volumen corresponde con 4500cGy

- Para el PTV55, el objetivo superior es: 0% del volumen corresponde con 5900cGy y el objetivo inferior es: 100% del volumen corresponde con 5500cGy.

- Se agregó objetivo superior e inferior a la estructura de control de dosis “control 55”, tal que:

- Para “control 55”, el objetivo superior es: 0% del volumen corresponde con 4800cGy (esta estructura no contiene el PTV55 y en consecuencia es posible limitar el máximo de la dosis tomando en cuenta las condiciones de heterogeneidad esperadas) y el objetivo inferior es: 100% del volumen corresponde con 4500cGy (este último objetivo es opcional).

- En cuanto a la estructura de control de dosis “control 45”, se agregó un objetivo superior: 0% del volumen corresponde con 4400 (ya que esta estructura no contiene al PTV45 y está separada del mismo, 3mm. Por medio de este objetivo añadido se intenta aumentar la rapidez en el descenso de la dosis, es decir, el gradiente, a partir del límite del PTV45 con la finalidad de disminuir la dosis en el tejido sano adyacente).

- Todos los demás parámetros del sistema no fueron modificados.

Adicionalmente, se agregaron objetivos superiores a los órganos a riesgo y a las estructuras de control generadas para dichos órganos, de acuerdo a las dosis de tolerancia, tomando en cuenta las tablas de Tolerancia para el tejido Normal para fraccionamiento estándar, QUANTEC [2].

Con este conjunto de restricciones u objetivos en el optimizador, se inició el proceso. Dichos objetivos fueron modificados a lo largo de la optimización de acuerdo al comportamiento de las curvas, dando principal importancia a:

- Buena cobertura de los PTV (mínimo de dosis: 95% de la dosis prescrita),
- Puntos o zonas calientes generadas
- Dosis administradas a los órganos sanos adyacentes (de acuerdo a las tolerancias antes mencionadas)

Una vez logrado el histograma dosis-volumen adecuado, tomando en cuenta los pasos anteriores, se procedió a calcular el plan de tratamiento.

4.4 Evaluación del plan de tratamiento

Una vez optimizado y calculado el plan de tratamiento, se procedió a evaluar cada caso. Para ello fue necesario:

- Observar detalladamente la distribución de la dosis en cada uno de los cortes axiales, garantizando que el 95% de la dosis abarcara perfectamente el PTV correspondiente.
 - o En el caso de la prescripción de 4500cGy, la curva correspondiente a 4275cGy debía cubrir el PTV45 en su totalidad, es decir, no debían existir zonas con dosis menores dentro de dicho PTV.
 - o En el caso de la prescripción de 5500cGy, la curva correspondiente a 5225cGy debía cubrir el PTV54 en su totalidad, es decir, no debían existir zonas con dosis menores dentro de dicho PTV.
- Ubicar y cuantificar el punto caliente, o de mayor dosis.
- Garantizar que el punto de mayor dosis estuviese ubicado preferiblemente dentro del PTV55 y no sobre el tejido sano.
- Por medio del histograma Dosis-Volumen arrojados por el sistema de planificación, evaluar la dosis suministrada a cada uno de los órganos sanos adyacentes y garantizar que dichas dosis entregadas por el plan de tratamiento respetaran las tolerancias sugeridas.
- Seleccionar en el histograma Dosis-Volumen los PTV (PTV45 y PTV55) y aprobar la cobertura de la dosis y el gradiente en las fronteras de los mismos.
- Calcular el índice de conformidad y el índice de homogeneidad para cada PTV (PTV45 y PTV55).

Es importante evaluar en todos los cortes de la tomografía la distribución de las dosis, para garantizar que el plan de tratamiento generado

no tiene zonas sub-dosadas en las regiones de interés, y no sólo se evaluar la cobertura por medio del histograma Dosis- Volumen, ya que podrían obviarse estas posibles zonas.

Por otro lado, en los casos en los cuales las dosis administradas a los OAR no cumplían con las dosis de tolerancia establecidas una vez calculados, o la curva correspondiente al 95% de la dosis prescrita a los PTV no los cubría en su totalidad, fue necesario volver a la ventana de “Optimización VMAT” y repetir el proceso de optimización, cálculo y evaluación del plan de tratamiento, modificando inicialmente los parámetros u objetivos establecidos previamente en el optimizador, con la finalidad de alcanzar cada una de las características antes mencionadas de un plan de tratamiento óptimo.

4.5 Verificación de los planes de tratamiento

Al finalizar la evaluación detallada de cada uno de los planes de tratamiento, se hizo necesaria su verificación para comprobar su exactitud y correcta entrega.

Fueron considerados 10 casos (de los 33 planificados) para realizar dicha verificación, con la finalidad de garantizar que la dosis puntual calculada por el sistema de planificación correspondiera con la dosis puntual administrada por la unidad de tratamiento.

Dicho procedimiento se realizó empleando un maniquí sólido para verificación de planes de Intensidad Modulada (ver figura 19) y dos cámaras de ionización tipo Semiflex (cuyo volumen es de $0,125 \text{ cm}^3$, marca PTW, serial 0157), la cual se observa en la siguiente figura:



Figura 18: Cámara de ionización tipo Semiflex, marca PTW y serial 0157

El arreglo utilizado para la verificación de la dosis consta de 4 láminas de PMMA (de 1cm de espesor cada una), un bolus de uso clínico de 1cm de espesor y un maniquí de acrílico (30x30cm²) con 5 cavidades o insertos para las cámaras de ionización (de 0,125cm³), como se muestra a continuación:

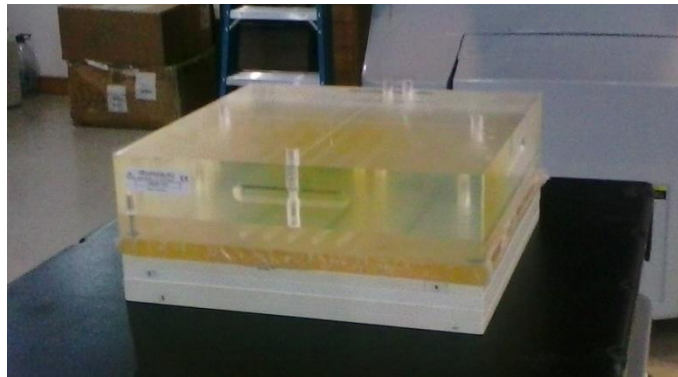
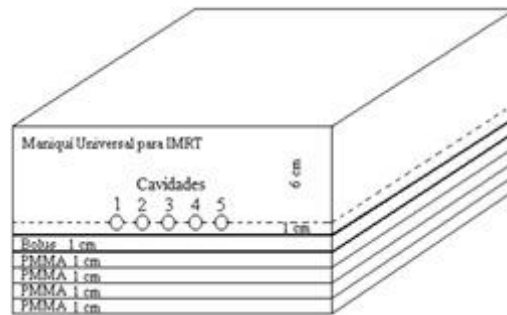


Figura 19. Maniquí sólido PTW FREIBURG, T40020.1.010

Las cámaras fueron conectadas al electrómetro PTW TANDEM (fuente de voltaje y de polaridad variable, ajustable desde 50V hasta 400V), con un voltaje de polarización de 400V (valor nominal), e insertadas en el maniquí sólido como se observa en la figura 20, tomando en cuenta la marca que poseen en la dirección del eje longitudinal para su correcto

posicionamiento. Las mediciones del haz fueron adquiridas por medio del software MEPHYSTO mc² (PTW).



Figura 20: Configuración empleada para la verificación de los planes de tratamiento con VMAT

La verificación puntual de la dosis se realizó haciendo uso de una tomografía computarizada, realizada previamente al maniquí e importada al sistema de planificación.

Aunque el maniquí posee 5 cavidades, se tomaron dos lecturas de carga colectada en dos puntos de interés en una región homogénea de la distribución de la dosis con las dos cámaras de ionización Semiflex.

Para la verificación de cada uno de los planes de tratamiento generados y evaluados se siguieron los siguientes pasos:

- En la pestaña “Planificación” en la ventana de “Planificación del haz externo”, se encuentra la opción “crear verificación del plan”. Por

medio de esta herramienta, se calculó nuevamente el plan de tratamiento sobre la TC del maniquí (con los mismos parámetros establecidos para el plan original de la paciente)

- El paso anterior genera la distribución de la dosis sobre la TC del maniquí.

- Una vez calculado el plan de verificación sobre el maniquí, fueron establecidos los dos puntos de interés (cavidades del maniquí) en una región cuya dosis era homogénea (ya que existen regiones de alto gradiente, es decir, regiones donde la dosis varía abruptamente con la distancia, que dificultan la medición), para ello fue necesario desplazar la distribución de la dosis respecto a los puntos de medición (cavidades del maniquí) y fueron registradas las dosis calculadas por el sistema de planificación en dichos puntos.

- A continuación fue aprobado el plan en el sistema de planificación y agendado para ser administrado en el Acelerador Lineal.

- Posteriormente, se procedió a instalar y posicionar adecuadamente el maniquí en la camilla del Acelerador Lineal del Servicio de Radioterapia La Trinidad junto con las cámaras de ionización Semiflex (tomando en cuenta las marcas de referencia que poseen) y el electrómetro PTW TANDEM.

- Seguidamente, se administró el tratamiento al maniquí y se tomaron las medidas de la carga colectada en los dos puntos establecidos previamente, empleando el software de análisis MEPHYSTO.

- Finalmente, a partir de la carga colectada, fueron calculadas las dosis administradas en los puntos de interés por medio de la siguiente ecuación:

$D = K_{cross} \times N_{d,w} \times L$, siendo K_{cross} el factor de calibración cruzada (calculado previamente usando una cámara de ionización tipo FARMER PTW), $N_{d,w}$ el factor de calibración para la cámara correspondiente, en términos de dosis absorbida en agua (Gy/nC) y L es la lectura de la carga colectada en nC.

- El criterio de aceptación fue: máximo 5% de diferencia porcentual entre la dosis medida y la dosis calculada en cada punto.

Capítulo 5: Resultados y Análisis

Fueron diseñados los planes de tratamiento de radioterapia para cáncer de cuello uterino con boost integrado a los parametrios, utilizando intensidad modulada con Arcos Dinámicos V-mat, de 33 pacientes femeninas, cuyas tomografías de simulación cumplieron con los diferentes criterios de inclusión.

Previo a la planificación del tratamiento, fueron delimitados cuidadosamente los órganos a riesgo involucrados (recto, vejiga, cabezas femorales, asas delgadas, colon-sigmoide y pelvis ósea) con la finalidad de evaluar las dosis administradas; y los volúmenes blanco (parametrios, ganglios pélvicos, parametrios, útero, ovarios y vagina) y fueron construidos los respectivos volúmenes de planificación (PTV45 y PTV55). En la tabla VII, se muestra el volumen máximo y el volumen mínimo de los OAR delimitados y los volúmenes de planificación.

Tabla VII. Volumen mínimo y máximo en cm³ de los PTV y los OAR

Volúmenes de los OAR						
	Cabezas femorales	Vejiga	Pelvis	Recto	Colon-sigmoides	Asas delgadas
min (cc)	45,05	143,6	493,21	37,04	48,74	19,42
max (cc)	105,75	1009,44	827,74	279,97	592,22	964,63

Volúmenes de los PTV		
	PTV45	PTV55
min (cc)	1180,52	138,81
max (cc)	2338,84	524,1

Idealmente, la vejiga de estas pacientes debe estar llena, ya que de esta manera, disminuye el volumen de asas delgadas dentro de la zona de tratamiento. En la figura 21 se muestra un corte sagital de TC, en la cual la

vejiga llena desplaza las asas delgadas, sacándolas de la zona del tratamiento. Esto implica, además, menor volumen de asas delgadas delimitadas.



Figura 21. Corte sagital de TC. Contorno amarillo: vejiga, contorno rojo: PTV45, contorno verde: colon, contorno azul: asas delgadas



Figura 22. Corte sagital de TC. Contorno amarillo: vejiga, contorno rojo: PTV45, contorno azul: asas delgadas

Sin embargo, en la figura 22 se observa un corte sagital de TC, de una de las pacientes bajo estudio, con la vejiga menos llena, y mayor volumen de asas delgadas incluidas en la zona del tratamiento (mayor volumen de asas delimitadas) comparada con la TC de la figura 21. Por otro lado, también fueron planificadas pacientes cuyas asas intestinales estaban fijas en la zona del tratamiento, como se muestra en el ejemplo de la figura 23. Estos dos últimos casos mencionados implican mayor dosis de radiación a dicho órgano. El caso más delicado es el mostrado en el ejemplo de la figura 23, ya que las asas fijas no son incluidas únicamente en el PTV45, son también incluidas en el PTV55, es decir, reciben dosis de radiación mucho más altas (55Gy en lugar de 45Gy) a una dosis fracción de 220cGy/día.

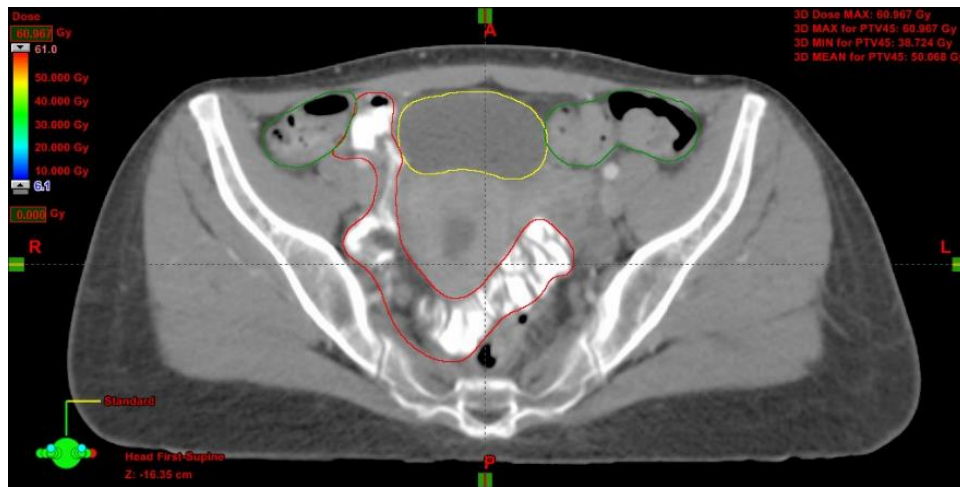


Figura 23. Corte axial de TC. Contorno rojo: asas delgadas, contorno amarillo: vejiga, contorno verde: colon.

En cuanto al recto, las pacientes preferiblemente deben tenerlo vacío en la simulación del tratamiento y durante las sesiones del mismo, para evitar cambios bruscos en dicho volumen que generen imprecisiones en la entrega del tratamiento. En la figura 24, en la imagen de la izquierda, se observa un corte axial de TC cuyo recto está vacío, mientras que la imagen del lado

derecho, muestra un corte axial de TC, cuyo recto está lleno de heces fecales y gases. Esto implica una diferencia considerable en el volumen delimitado en cada caso. De forma análoga ocurre en el colon y sus respectivos volúmenes delimitados.

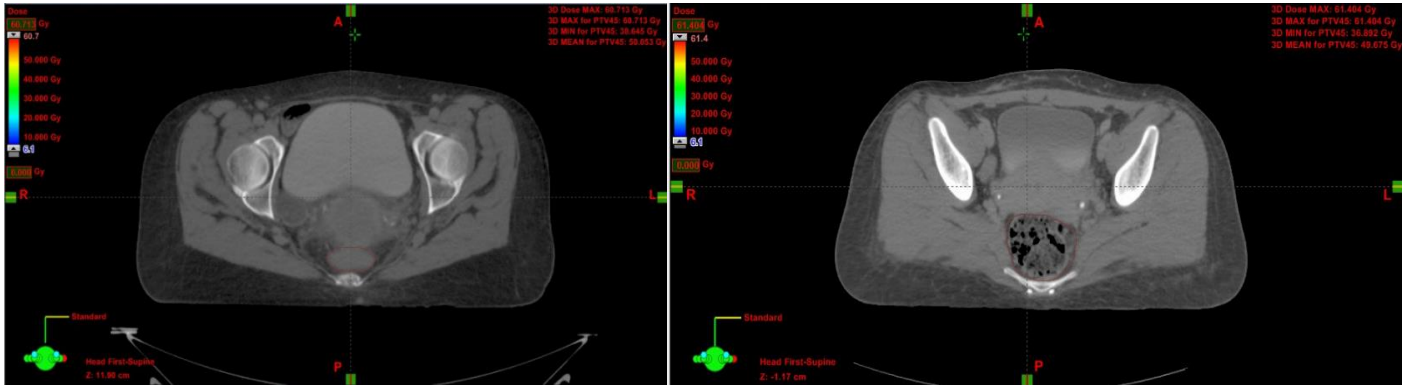


Figura 24. Corte axial de TC. Contorno marrón: recto

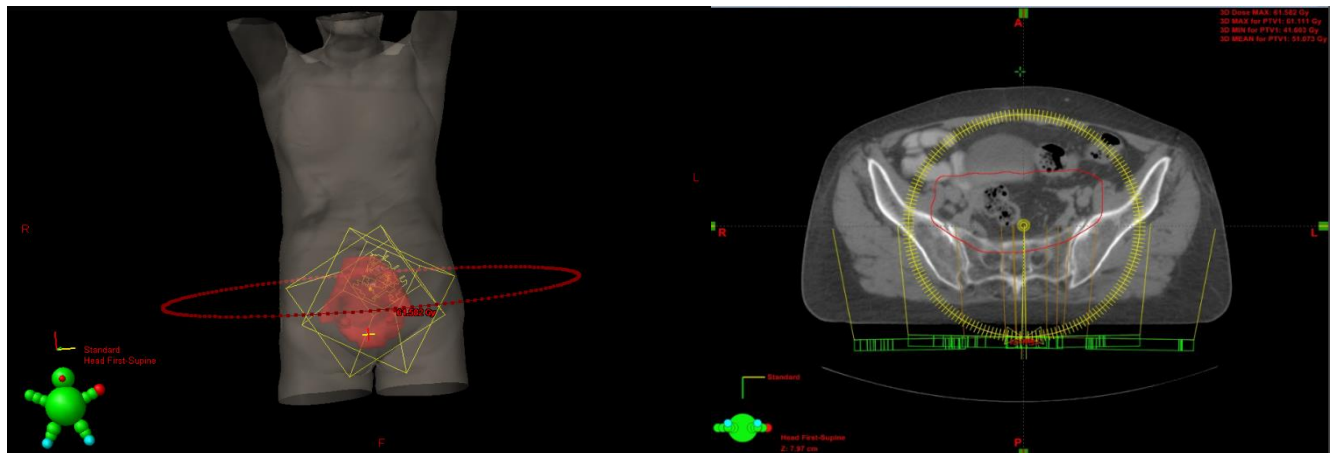


Figura 25. Los planes de V-mat constaron de dos arcos completos isocéntricos, cuyo colimador se fijó en 30° en el primer arco, y en 330° en el segundo arco.

En la figura 25, se puede observar un ejemplo de una de las pacientes que fueron planificadas mediante la técnica de boost integrado a los parametrios con V-MAT. El plan de tratamiento consta de 2 arcos completos isocéntricos (cuyo isocentro está centrado en el PTV45), cuyo colimador del primer arco tiene una angulación de 30° y el del segundo 330° . En la figura 26, puede observarse la distribución de la dosis generada a partir de la prescripción de 4500cGy al PTV45 (el cual incluye los ganglios pélvicos, el útero, 2/3 superior de la vagina, los parametrios y los ovarios, y está delimitado por el contorno rojo en la figura) y 5500cGy al PTV55 (correspondiente al tejido parametrial, delimitado por el contorno azul), a administrarse de forma simultánea en 30 días de tratamiento. La zona más roja corresponde a las dosis más altas, es decir, a los parametrios, y la zona azul corresponde a las zonas de menor dosis.

Al realizar un tratamiento de radioterapia en el área abdominal y pélvica puede producirse toxicidad en los diferentes órganos involucrados. En este caso, puede producirse en el sistema gastrointestinal (específicamente en el intestino delgado y en el intestino grueso) y en el sistema urinario (principalmente en la vejiga) debido a las dosis administradas como se observa en las imágenes de la figura 26.

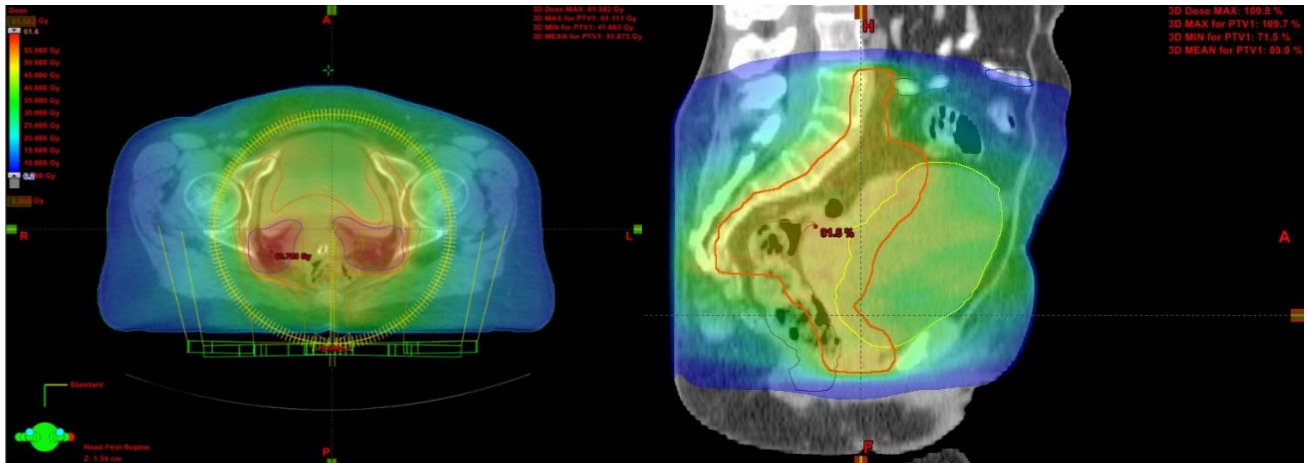


Figura 26. Distribución de la dosis generada a partir del plan V-mat con boost integrado a los parametrios

Así mismo, en la figura 27, se observa la cobertura del PTV45 correspondiente al contorno rojo (en un corte axial) de la isodosis del 95% de 45Gy y de forma análoga, la cobertura del PTV55 correspondiente al contorno azul (en un corte axial) por parte de la isodosis del 95% de 55Gy.

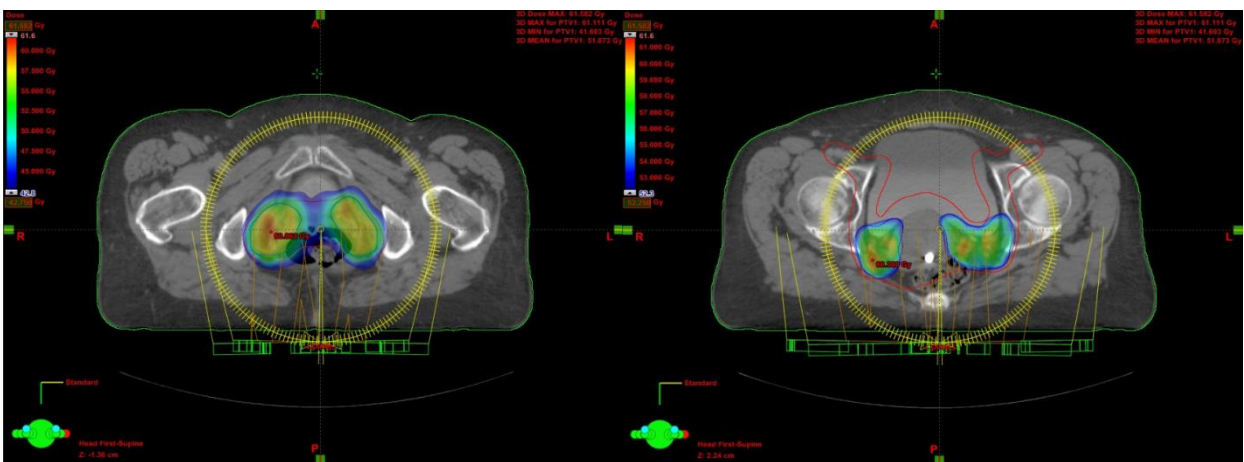


Figura 27. Siendo el contorno rojo el PTV45 y el contorno azul el PTV55, en la figura de la izquierda, se muestra en “color wash” el 95% de 45Gy y en la figura de la derecha, se muestra en “color wash” el 95% de 55Gy (en diferentes cortes axiales).

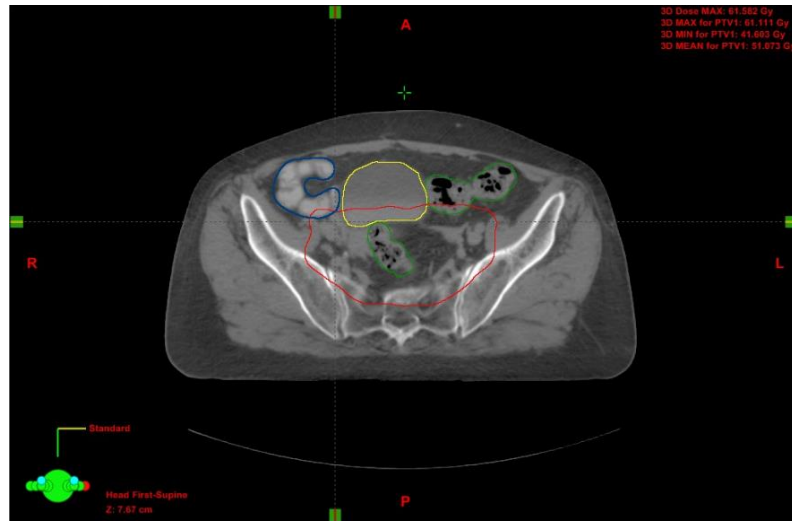


Figura 28. Corte axial de TC. Contorno rojo: PTV45, contorno amarillo: vejiga, contorno verde: colon, contorno azul: asas delgadas.

Tabla VIII. Dosis media (Dmedia), mínima (Dmin) y máxima (Dmax), administrada a los OAR involucrados en el tratamiento. Los datos presentados son los promedios con su desviación estándar.

	Vejiga	Recto	Cabezas femorales
Dmin (Gy)	28,46 ± 5,15	11,29 ± 7,67	19,68 ± 4,05
Dmax (Gy)	60,24 ± 0,67	57,18 ± 2,57	50,49 ± 2,54
Dmedia (Gy)	43,93 ± 1,91	43,59 ± 2,83	32,69 ± 3,02

	Asas delgadas	Pelvis	Colon
Dmin (Gy)	5,02 ± 1,46	7,41 ± 2,52	4,39 ± 1,19
Dmax (Gy)	53,46 ± 6,72	60,37 ± 0,72	56,59 ± 3,50
Dmedia (Gy)	27,52 ± 6,12	33,82 ± 1,41	28,40 ± 7,05

Tabla IX. Dosis media (Dmedia), mínima (Dmin) y máxima (Dmax), administrada al PTV45 y al PTV55. Los datos presentados son los promedios con su desviación estándar.

	PTV45	PTV55
Dmin (Gy)	38,32 ± 1,02	51,91 ± 0,67
Dmax (Gy)	61,11 ± 0,61	61,11 ± 0,61
Dmedia (Gy)	50,22 ± 0,59	57,33 ± 0,53

La probabilidad de control tumoral aumenta a medida que se intensifica la dosis de radiación, del mismo modo aumenta el daño a los tejidos normales. Es importante resaltar que la expansión del PTV45 incluye partes de los órganos sanos adyacentes: vejiga, asas delgadas y colon, como se muestra en la figura 28.

Como se explicó anteriormente, la radioterapia ejerce un efecto citotóxico, el cual se observa principalmente en las células epiteliales de proliferación rápida, como las que recubren el intestino grueso y delgado. La toxicidad intestinal es el factor dosis limitante más importante en la irradiación del abdomen y la pelvis; siendo los daños producidos por la radioterapia los siguientes: fibrosis e insuficiencia vascular (isquemia crónica), áreas focales de estenosis y/o ulceración, formación de fístulas, entre otras.

En la tabla VIII se muestra la dosis promedio administrada a los órganos a riesgo involucrados en el tratamiento. Los datos mostrados fueron recabados de los 33 casos bajo estudio.

La tabla X permite comparar las dosis administradas a los intestinos con las dosis de tolerancia de Quantec y de Emami.

Tabla X. Dosis promedio administrada a los intestinos, al recto y a la vejiga. Los datos presentados son los promedios con su desviación estándar.

Asas delgadas	Recto		Colon-sigmoide	Vejiga
V45Gy (cc)	V50 (%)	V60 (%)	V50 (%)	V65 (%)
53,10 ± 51,93	7,70 ± 5,74	0,004 ± 0,018	3,42 ± 4,36	0,023 ± 0,037

Asas delgadas 5/5		Asas delgadas
V50Gy (%)	V40Gy (%)	D_{2%}(Gy)
2,23 ± 3,11	22,75 ± 18,12	48,19 ± 6,77

Tabla XI. Valores mínimos y máximos de las dosis de radiación administradas en los 33 casos empleados

	Asas delgadas	Recto		Colon-sigmoide	Vejiga
	V45Gy (cc)	V50 (%)	V60 (%)	V50 (%)	V65 (%)
min	0	1,03	0	0	0
max	196,30	25,61	0,097	16,96	0,14

	Asas delgadas 5/5		Asas delgadas
	V(50Gy) (%)	V(40Gy) (%)	D_{2%}(Gy)
min	0,00	0,00	22,10
max	12,20	90,20	59,06

Se puede observar en la tabla X que el volumen de intestinos que recibe 45Gy, en promedio, corresponde a 53,10 cc (el mayor volumen en este caso corresponde a 196,3 quedando este único caso fuera de tolerancia y corresponde a una paciente con asas fijas), el porcentaje de volumen de intestinos que recibe 50Gy, en promedio, corresponde al 2,23% (el mayor volumen en este caso corresponde a 12,20%) y el porcentaje de volumen de intestinos que recibe 40Gy, en promedio corresponde a 22,75% (el mayor volumen en este caso corresponde a 90,2% cuya paciente no se simuló con

la vejiga llena, por lo tanto las asas delgadas no fueron excluidas del área de tratamiento). Tomando en cuenta las dosis de tolerancia de Quantec para dicho órgano (V45<195cc para <10% de riesgo grado 3: Obstrucción o sangrado que requiere cirugía) y las de Emami (para V50Gy<33% y para V40Gy=100%, existe 5% de probabilidad de riesgo en 5 años de padecer las siguientes complicaciones: obstrucción, perforación, fístula) los resultados obtenidos son aceptables.

Respecto a la tabla XI, se observa la amplia variación entre las dosis administradas a los órganos a riesgo entre los 33 casos estudiados, en mayor medida en las asas delgadas y en el recto. En relación a las asas delgadas, dicha variación se debe principalmente a que el volumen de asas delgadas dentro de la zona a irradiar depende del volumen de la vejiga en el momento de la simulación y de la presencia de asas fijas en dicha región, además de la anatomía de la paciente. En cuanto al recto, el volumen delimitado e irradiado igualmente depende de la cantidad de heces fecales y gases que contenga la paciente en el momento de la simulación. Esto también se evidencia en la tabla XII.

Por otro lado, $D_{2\%}$ (punto caliente) de las asas delgadas corresponde a 48,19Gy. Sin embargo, si consideramos sólo las pacientes que no tienen asas fijas, se observa como la dosis entregada a las asas delgadas y el punto de mayor dosis, disminuye (ver tabla XII).

Tabla XII. Dosis administradas a las asas delgadas. Los datos presentados son los promedios con su desviación estándar de las 29 pacientes evaluadas sin asas fijas.

Asas delgadas 5/5		Asas delgadas	
V(50Gy) (%)	V(40Gy) (%)	D2%(Gy)	V(45Gy) cc
1,51 ± 2,32	20,22 ± 17,66	47,12 ± 6,47	40,43 ± 38,08

En relación al recto, en la tabla X se observa el porcentaje del volumen que recibe 50Gy, en promedio, el cual corresponde a 7,70% (el porcentaje más alto en este caso corresponde a 25,61%), y el porcentaje del volumen del recto que recibe 60Gy, en promedio, corresponde a 0,04% (el porcentaje más alto en este caso corresponde a 0,097). Tomando en cuenta la dosis de tolerancia de Quantec para dicho órgano ($V_{50}<50\%$ y $V_{60}<35\%$, riesgo $\geq 2/\geq 3$, los cuales implican diarrea moderada y cólicos, evacuaciones más de 5 veces al día, secreciones mucosas rectales excesivas o sangrado intermitente, y obstrucción o sangrado que requiere cirugía, respectivamente), los resultados obtenidos son aceptables.

Debido a que la dosis máxima prescrita es de 55Gy y a las heterogeneidades de la misma, existen zonas con dosis superiores a la prescrita, como se puede observar en la tabla VIII ($D_{max} = 57,18 \pm 2,57$ Gy). Adicionalmente, existe solapamiento entre los volúmenes de planificación y el recto, como se observa en la figura 15; esto implica que pueden existir pequeñas zonas (puntos) del recto con dosis superiores a la dosis prescrita, lo cual se evidencia en la tabla X ($V_{60Gy}=0,004\%$).

Respecto a la vejiga, en la tabla X se observa el porcentaje del volumen que recibe 65Gy, el cual corresponde a 0,023%. Considerando la dosis de tolerancia de Quantec para dicho órgano ($V_{65}<50\%$), los resultados obtenidos son aceptables y son los esperados, ya que la dosis máxima prescrita es de 55Gy y las zonas de mayor dosis corresponden a volúmenes muy pequeños dentro del PTV55 (el cual puede coincidir con la vejiga debido al solapamiento existente).

En cuanto a la distribución de la dosis generada, en la tabla IX se muestra el valor máximo, mínimo y la media, promedio, de ambos PTV, de los 33 casos evaluados. Respecto al PTV45, debido a que el boost está integrado, la dosis media y máxima no proporcionan información acerca de la

cobertura de la dosis; respecto a la dosis mínima no refleja mayor importancia debido a que cada distribución de dosis fue observada cuidadosamente a través de los cortes axiales de TC, garantizando que la curva del 95% de la dosis cubriera perfectamente el PTV correspondiente, es decir, el punto de mínima dosis mostrado ($38,32 \pm 1,02$) puede estar ubicado en la periferia. En cuanto al PTV55, la dosis media y máxima si proporcionan información: la dosis media promedio fue $57,33 \pm 0,53$ Gy, es decir, 104% de la dosis prescrita y el punto de máxima dosis promedio corresponde al 111% de la dosis prescrita. Ambos valores son coherentes y aceptables.

Tabla XIII. Resumen de la estadística del histograma dosis-volumen (DVH) para el PTV45 y el PTV55. Los datos presentados son los promedios con su desviación estándar.

	PTV45	PTV55
V90 (%)	$99,994 \pm 0,007$	100 ± 0
V95 (%)	$99,81 \pm 0,14$	$99,92 \pm 0,42$
V98 (%)	$98,32 \pm 1,15$	$97,96 \pm 3,43$
V100 (%)	$93,28 \pm 6,67$	$91,16 \pm 6,86$
D2 (Gy)	$58,91 \pm 1,74$	$59,80 \pm 0,52$
D50 (Gy)	$48,57 \pm 0,76$	$57,54 \pm 0,56$
D95 (Gy)	$44,99 \pm 0,35$	$54,64 \pm 0,56$
D98 (Gy)	$44,30 \pm 0,34$	$54,11 \pm 0,56$

Tabla XIV. Índice de conformidad definida como el cociente entre la dosis de prescripción y el volumen del PTV, e Índice de Homogeneidad. Los valores reportados son los promedios y su respectiva desviación estándar.

PTV45			PTV55		
IC (V98%)	IC (V95%)	IH	IC (V98%)	IC (V95%)	IH
$0,98 \pm 0,01$	$0,998 \pm 0,001$	$0,300 \pm 0,036$	$0,98 \pm 0,03$	$0,999 \pm 0,004$	$0,099 \pm 0,006$

En cuanto al PTV45, en la tabla XIII se observa que el $V_{98\%}$ corresponde a 98,32%, es decir, el 98,32% del volumen del PTV45 recibe el 98% de la dosis prescrita y $V_{95\%}=99,81\%$, lo cual implica que el 99,81% del volumen recibe el 95% de la dosis prescrita. Siendo la dosis mínima recomendable en el PTV, el 93% de la dosis prescrita, si no excede un volumen de 1%, las dosis administradas son aceptables en cuanto a la cobertura del PTV45. Dicho análisis también puede verse por medio de $D_{98\%}=44,30\text{Gy}$, siendo la dosis prescrita 45Gy al volumen del PTV45. Debido a que en este tratamiento se administra de forma simultánea 180cGy/día al PTV45 y 220cGy/día al PTV55, para un total de dosis de 45Gy al PTV45 y 55Gy al PTV55 en 28 sesiones y el PTV45 incluye completamente al PTV55, $D_{2\%}=58,91\text{Gy}$ es completamente aceptable.

Respecto al PTV55, $V_{98\%}$ corresponde a 97,96% del volumen y $V_{95\%}=99,92\%$, es decir, el 97,96% del volumen del PTV55 está cubierto por el 98% de la dosis prescrita y el 99,92% del volumen está cubierto por el 95% de la dosis prescrita. De forma análoga al caso anterior (PTV45), siendo la dosis mínima recomendable en el PTV, el 93% de la dosis prescrita, si no excede un volumen de 1%, las dosis administradas son aceptables en cuanto a la cobertura del PTV55. El ICRU 83 define el punto de máxima dosis como la dosis máxima administrada al 2% del volumen del PTV55, $D_{2\%}=(59,80 \pm 0,52)$ Gy, corresponde a 108,7% de la dosis prescrita. Dicho valor es totalmente aceptable. Adicionalmente, es importante resaltar que la ubicación del punto de mayor dosis en cada uno de los planes de tratamiento, resultó dentro del PTV55 tal como se esperaba.

A partir de la tabla XIII, se calculan los índices de homogeneidad y los índices de conformidad de la dosis con la finalidad de evaluar las distribuciones de dosis obtenidas para ambos PTV.

La tabla XIV muestra los índices de conformidad (IC) para el PTV45 y para el PTV55. De acuerdo con el ICRU 83 debe considerarse para dicho cálculo la curva del 98% de la dosis prescrita y reportarse además la conformidad calculada con la curva del 95% de la dosis prescrita. Siendo el $IC < 0,9$ y $IC > 2,5$ inaceptable. Los valores de IC obtenidos son totalmente aceptables debido a que se aproximan al valor ideal ($IC \approx 1$) en ambos PTV, tanto para la curva del 95% de la dosis prescrita como para la curva del 98% de la dosis prescrita.

Respecto al Índice de Homogeneidad, de acuerdo a la definición $IH = \frac{D_2 - D_{98}}{D_{50}}$, es inaceptable $IH > 2,5$ y es aceptable cuando $IH \leq 2$. De acuerdo a lo anteriormente expuesto, los valores obtenidos para el IH para ambos PTV son totalmente aceptables.

En cuanto a la verificación de los 10 planes de tratamiento seleccionados, la siguiente tabla muestra: el isocentro (el cual varía entre los planes de tratamiento debido al desplazamiento de la distribución de la dosis respecto a los puntos de medición), los códigos de las cámaras Semiflex utilizadas, las cavidades en las cuales fueron realizadas las medidas, la carga colectada (L) en cada cavidad, la dosis calculada a partir de la carga medida (Dm), la dosis registrada por el sistema de planificación (Dc) y la diferencia porcentual entre Dm y Dc.

Tabla XV. Resultados obtenidos de la verificación puntual de dosis de los planes de tratamiento Vmat generados.

Isocentro	Semiflex	Cavidad	L (nC)	Dm (Gy)	Dc (Gy)	D%
(0,0,-3)	1169	3	7,647	2,60	2,64	-1,83
	0157	4	7,244	2,69	2,72	-1,29
(0,0,-4)	1169	3	8,01	2,72	2,78	-2,06
	0157	4	7,425	2,76	2,78	-0,90
(0,0,-3)	1169	3	8,401	2,85	2,84	0,27
	0157	4	8,202	3,04	3,06	-0,38
(0,0,-3,5)	1169	2	7,817	2,65	2,67	-0,62
	0157	3	7,258	2,69	2,72	-0,92
(0,0,-3,5)	1169	3	7,66	2,60	2,64	-1,32
	0157	4	7,168	2,66	2,71	-1,75
(0,0,-4,5)	1169	3	8,402	2,85	2,88	-1,11
	0157	4	7,363	2,73	2,76	-1,05
(0,0,-3,5)	1169	3	8,41	2,85	2,86	-0,04
	0157	4	7,619	2,83	2,86	-1,15
(0,0,-4,5)	1169	3	8,083	2,74	2,77	-0,84
	0157	4	8,008	2,97	3,01	-1,31
(0,0,-2,5)	1169	3	8,233	2,79	2,82	-1,04
	0157	4	7,331	2,72	2,76	-1,55
(0,0,-4)	1169	3	8,875	3,01	3,00	0,35
	0157	4	8,186	3,04	3,09	-1,76

Debido a que el criterio de aceptación considerado fue máximo 5% de diferencia porcentual entre la dosis medida y la dosis calculada, y que la mayor diferencia obtenida fue de 2,06%, garantizamos que la dosis puntual medida corresponde con la dosis puntual calculada por el sistema de planificación en los puntos considerados en cada caso.

Conclusiones

La técnica de tratamiento VMAT permite en la irradiación de pacientes con cáncer de cuello uterino, administrar diferentes niveles de dosis de forma simultánea por medio de la modulación de la intensidad del haz de radiación. Además, reduce de manera importante el tiempo de tratamiento de cada fracción y el número de sesiones totales del tratamiento radiante.

Como fue descrito en la sección 4.3, a partir de las herramientas del sistema Eclipse de 10.0, fueron configurados los parámetros de la planificación del tratamiento; se prescribió 220cGy/día al PTV55 y 180cGy/día al PTV45, de forma simultánea durante 25 sesiones, y finalmente fueron calculados los planes de tratamiento usando el algoritmo de cálculo AAA.

Por medio de los cortes axiales de TC se visualizaron las distribuciones de dosis generadas de los 33 casos estudiados, garantizando en cada uno de ellos:

- Cobertura total del PTV45 por la isodosis del 95% de 45Gy.
- Cobertura total del PTV55 por la isodosis del 95% de 55Gy.
- El $D_{2\%}$ osciló entre 105% y 110% y en los 33 casos está ubicado en el PTV55.

Por medio de los Histogramas dosis-volumen, fueron extraídas las dosis suministradas a los OAR, y tomando en cuenta las tablas X y XI del Capítulo 4, todas las dosis administradas promedio de los OAR considerados están bajo las tolerancias de Quantec y Emami. Sin embargo, 4 pacientes presentaron asas fijas en la zona del tratamiento, incluyendo dicho órgano en el PTV55 (como se observa en la figura 21) debido a la expansión

correspondiente a los parametros. Esto implica la administración de 55Gy al volumen de asas delgadas fijas incluidas en el PTV55 (a 220cGy/día), superando las dosis de tolerancia establecidas para dicho órgano.

De igual forma, por medio de los Histogramas dosis-volumen, se extrajeron las estadísticas correspondientes a los volúmenes de planificación: PTV45 y PTV55 como se observa en la Tabla XIII, a partir de la cual fueron calculados los índices de Conformidad y de Homogeneidad en cada caso. El índice de conformidad obtenido fue: para el PTV45, el $IC_{V98\%} = 0,98 \pm 0,01$, $IC_{V95\%} = 0,998 \pm 0,001$ y para el PTV55, el $IC_{V98\%} = 0,98 \pm 0,03$, $IC_{V95\%} = 0,999 \pm 0,004$. El índice de Homogeneidad obtenido fue: para el PTV45, el $IH = 0,300 \pm 0,036$ y para el PTV55, el $IH = 0,099 \pm 0,006$. Dichos valores son aceptables según las recomendaciones del ICRU83.

Por otro lado, fueron seleccionados 10 planes de tratamiento (de los 33 casos evaluados) y fueron verificadas las dosis administradas por medio de 2 cámaras de ionización Semiflex y un maniquí sólido, como se observa en la figura 19. Las diferencias porcentuales entre la dosis medida y la dosis calculada por el sistema de planificación se encuentran entre 0,04% y 2,06%. Siendo estos valores menores al 5%, garantizamos que la dosis calculada en los dos puntos seleccionados corresponde con la dosis medida en dichos puntos, es decir, los planes de tratamiento verificados pasan el control de calidad previo a la administración del tratamiento.

Tomando en cuenta lo expuesto anteriormente, podemos afirmar que el protocolo propuesto es aplicable a pacientes con cáncer de cuello uterino, estadio IIB, que no presenten asas fijas en la zona del tratamiento para evitar complicaciones tempranas o tardías.

Bibliografía

- [1] Organización Panamericana de la Salud, «Estrategia y plan de acción regional para la prevención y el control del cáncer cervicouterino en América Latina y el Caribe,» 2010.
- [2] D. E. B., «Tolerance of Normal Tissue to Therapeutic Radiation,» Spring, Illinois, USA, 2013.
- [3] M. R. López, «Estudio de un modelo matemático para la inhibición de angiogénesis en tumores secundarios,» 2010.
- [4] D. E. C. Monsalve, «Caracterización de la respuesta inmunitaria-inflamatoria en el cuello uterino en pacientes con displasias de cervix,» Universidad de Alcalá, 2011.
- [5] A. Muñoz, Cáncer. Genes y nuevas terapias, Madrid: Hélice, 1997.
- [6] N. S. y. M. C. L. Maldonado, «Neoplasias: Bases moleculares. Biología del crecimiento,» Diciembre 2006. [En línea]. [Último acceso: Octubre 2016].
- [7] F. p. I. E. y. I. c. d. I. O. ECO, «Generalidades en Oncología,» [En línea]. Available: <https://www.fundacioneco.es/wp-content/uploads/2014/04/1.Generalidades.pdf>. [Último acceso: 09 Julio 2017].
- [8] P. E. Hilario, «Morfología del cérvix uterino,» [En línea]. Available: [http://www.woombeuskadi.org/symposium/ponencias/2_hilario_enrique\(morfo_uterina\).pdf](http://www.woombeuskadi.org/symposium/ponencias/2_hilario_enrique(morfo_uterina).pdf). [Último acceso: 9 Julio 2017].
- [9] L. H. Cardinal, «Anatomía e histología normal de cuello uterino, la vagina y la vulva,» [En línea]. Available: <http://media.axon.es/pdf/65277.pdf>. [Último acceso: 9 Julio 2017].
- [1] M. Y. M. B. M. Carlos Fernando Grillo, «Virus del Papiloma humano: Aspectos moleculares y cáncer de cérvix,» *Revista colombiana de Obstetricia y Ginecología*, vol. 59, nº 4, 2008.
- [1] S. N. J. G., «Virus del papiloma humano,» *Revista de ciencias médicas*

- 1] *de Pinar del Río*, vol. 13, nº 4, 2009.
- [1 H. M. M. Ríos Hernández María, «los genes supresores de tumores y el
2] cáncer,» Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, 2001.
- [1 H. A. J. J. S. Á. O. J. Comino Delgado Rafael, «valor de p16 en el cribado
3] y diagnóstico de las lesiones del cérvix uterino,» España, 2013.
- [1 «Epidemiología del cáncer de cuello uterino,» [En línea]. [Último acceso:
4] Octubre 2016].
- [1 L. G. C. Negrin, «Epidemiología del cancer de cuello uterino en America
5] Latina,» Programa de Oncología. Ministerio PP Salud, 2014.
- [1 A. G. T. P. P. R. Hernández Hernández Dulce, «Panorama
6] epidemiológico del cáncer cervicouterino,» [En línea]. Available:
<http://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2015/ims152f.pdf>. [Último
acceso: 09 Julio 2017].
- [1 GeoSalud, «Epidemiología del carcinoma del cuello uterino,» [En línea].
7] Available:
<http://www.geosalud.com/cancerpacientes/epicancercervical.htm>. [Último
acceso: 09 Julio 2017].
- [1 J. J. Antillon, *El Cancer. Fundamentos de Oncología*, Costa Rica:
8] Universidad de Costa Rica, 1991.
- [1 E. C. J. M. G. B. C. G. J. V. A. D. Claudia Álvarez, «Actualización de la
9] estadificación de cáncer de cuello uterino,» 2012.
- [2 N. A. A. M. Rizo Daniel, *Conocimientos básicos de oncología
0] radioterapica para la enseñanza*, Ediciones de la Universidad de Castilla-
La Mancha, 2016.
- [2 A. U. Sánchez, «Planificación radioterápica de intensidad modulada en
1] un modelo de simulación explícita del transporte de partículas mediante
optimización por imagen médica,» Sevilla, 2015.
- [2 E. Falco, «Dosimetría basada en sistema electrónico de imagen portal
2] EPID,» Universidad Nacional de Córdoba, 2015.

- [2 M. D. Arellano, «Análisis de Cálculo de tratamiento en cabeza y cuello
3] por dos algoritmos de planificación diferefentes: Haz filiforme y Algoritmo
Analítico Anisotrópico en IMRT,» Caracas, Venezuela, 2013.
- [2 L. E. C. Maldonado, «Implementación de un protocolo de calidad para el
4] tratamiento de paciente específico de radioterapia de intensidad
modulada (IMRT) usando la película Kodak EDR-2,» Colombia, 2009.
- [2 A. V. R. P. L. W. Nelson Urdaneta, Radioterapia Oncológica. Enfoque
5] Multidisciplinario, Caracas, Venezuela: Disinlimed, 2009.
- [2 J. J. L. Nancy Y. Lee, Target Volume Delineation and Field Setup,
6] Springer, 2013.
- [2 RTOG, «Female Pelvis Normal Tissue. RTOG Consensus Contouring
7] Guidelines,» [En línea]. Available:
<https://www.rtog.org/LinkClick.aspx?fileticket=P5eAjYB90Ow%3D&tabid=355>. [Último acceso: 9 Julio 2017].
- [2 M. A. J. M. M. William Small Jr., «Consensus Guidelines for the
8] Delineation of the CTV in the Postoperative Pelvic Radiotherapy of
Endometrial and Cervical Cancer,» ACRIN, ESTRO, GOG, NCIC, RTOG
GYN group, 2008.
- [2 I. C. o. R. U. a. M. (. t. I. R. 50), ICRU Report 62. Prescribing, Recording
9] and Reporting Photon Beam Therapy, 1999.
- [3 I. C. o. R. U. a. Measurements, ICRU Report 50. Prescribing, Recording
0] and Reporting Photon Beam Therapy, 1993.
- [3 ICRU, «Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-
1] Modulated Radiation Therapy (IMRT),» Geneva, Switzerland, 2010.
- [3 Institut Català d'Oncologia,
2] «<http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>,» ICO HPV
Information Centre, 7 October 2016. [En línea]. [Último acceso: Octubre
2017].
- [3 M. P. Ríos, Análisis metodológico de la atribución de la carga de
3] mortalidad debida al consumo de tabaco, Santiago de Compostela, 2009.

[3 V. A. P. R. W. L. Urdaneta Nelson, Radioterapia Oncológica. Enfoque
4] multidisciplinario, Disinlimed, 2009.

[3 B. J. G. Faiz M. Khan, Treatment Planning in Radiation Oncology, 2011.
5]

[3 M. P. L. Carlos, «Comparación de control de calidad de tratamientos de
6] IMRT paciente específico mediante films radiocrómicos, films
radiográficos y arreglo bidimensional de cámaras de ionización,» Buenos
Aires, Argentina, 2013.