

BRAQUITERAPIA GUIADA POR IMÁGENES CON PLANIFICACIÓN 3D EN CÁNCER DE CUELLO UTERINO. EXPERIENCIA PRELIMINAR

NELSON URDANETA, ROSARIO REYES, PERFECTO ABREU, LAURA AGUIRRE, HÉCTOR RODRÍGUEZ, LUIS LIRA, ANDRÉS VERA, MARÍA G VILLEGAS, DORIS BARBOZA, CARLOS HERNÁNDEZ, ENEIMAR D'ANNA

SERVICIO DE BRAQUITERAPIA SAN ROMÁN UROLÓGICO SAN ROMÁN. UNIDAD DE RADIOTERAPIA ONCOLÓGICA GURVE INSTITUTO MÉDICO LA FLORESTA SERVICIO DE RADIOTERAPIA DR. ENRIQUE M. GUTIÉRREZ CENTRO MÉDICO DOCENTE LA TRINIDAD FÍSICA MÉDICA C.A. CARACAS, VENEZUELA.

Trabajo ganador Premio “Dr. Bernardo Guzmán Blanco” 2024.

RESUMEN

OBJETIVO: Presentar nuestra experiencia con braquiterapia guiada por imágenes con planificación 3D alta tasa de dosis y técnica adaptativa, en el tratamiento del cáncer del cuello uterino. **MÉTODO:** Estudio descriptivo, observacional, de 426 pacientes tratadas con implantes útero-vaginales durante el período 2021-2023. Las pacientes recibieron braquiterapia (posterior a radioterapia externa) concurrente con quimioterapia. La realización del implante fue guiada por ultrasonido. El aplicador más utilizado fue el tipo Fletcher. Para la planificación se realizó tomografía. Se empleó dosimetría 3D y planificación inversa. Se utilizó el equipo Flexitron®, con fuente de cobalto 60 de alta intensidad 2 Ci. **RESULTADOS:** Predominó el estadio IIB (182) seguido del estadio IIIB (99). En 63,8 % de las pacientes se empleó radioterapia externa con planificación conformada 3D. La mediana de dosis total de radioterapia a la pelvis fue 45 Gy. El esquema más utilizado fue el de 2 implantes (9-10Gy) en 66,6 % de las pacientes (28). La mediana de dosis total osciló 81,5-85,6 Gy. 66 pacientes (15,49 %) recibieron la radioterapia y braquiterapia en menos de 8 semanas. Promedio de seguimiento fue 10,5 meses, con una mediana de 8,5 meses. El 71,36 % de las pacientes estaban vivas sin enfermedad. La supervivencia global fue 77,1 % y la supervivencia causa específica 78,8 %, a los 2 años. **CONCLUSIÓN:** La braquiterapia es fundamental en el tratamiento radiante del cáncer de cuello uterino es posible la aplicación de esta nueva tecnología de en nuestro medio. **PALABRAS CLAVE:** Braquiterapia, imágenes, planificación, cuello uterino, cáncer.

Recibido: 15/10/2024 Revisado: 14/11/2024

Aceptado para publicación: 25/11/2024

Correspondencia: Dr. Nelson Urdaneta L. Servicio de Braquiterapia Oncológica San Román. Urológico San Román. Tel: 0414-3088950. E-mail: nurdaneta@radioterapia.com.ve.

SUMMARY

OBJECTIVE: To report our experience with 3D image guided brachytherapy, using high dose rate and adaptive technique, in the treatment of the cervical cancer. **METHOD:** A review of 426 patients treated with uterovaginal implants during the period 2021-2023 was done. The patients received brachytherapy (after external beam radiation therapy) with concurrent chemotherapy. The procedure the implant was guided by ultrasound. The most commonly used applicator was the Fletcher type. The computer tomography was used for planning and 3D dosimetry and inverse treatment planning was done. The Flexitron® equipment was used, with a high intensity 2 Ci cobalt 60 source. **RESULTS:** The stage IIB predominated (182) followed by the stage IIIB (99). with 3D conformal planning was used in 63.8 % of the patients the radiation therapy external with median dose to the pelvis was 45 Gy. The most used brachytherapy scheme was 2 implants (9-10 Gy) in 66.6 % of patients (28). The total medial dose including the brachytherapy ranged from 81.5 -85.6 Gy. Only 66 patients (15.49 %) received brachytherapy an external radiotherapy in less than 8 weeks. The median follows up time was 8.5 months, with a mean of 10.5 months. 71.36 % of the patients were alive without disease. Overall survive was 77.1 % and cause specific survival was 78.8 % at 2 years. **CONCLUSIONS:** The brachytherapy is essential in the radiation therapy of the cervical cancer, the application of this new technology in our country is possible. **KEY WORDS:** Brachytherapy, images, planning, cervix, cancer.

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International* Licens

INTRODUCCIÓN

El cáncer del cuello uterino ocupa el cuarto lugar en incidencia y mortalidad en mujeres a nivel mundial con cifras estimadas de 660 000 casos nuevos por año y 350 000 muertes en el 2022. Representa el tumor más frecuente en 25 países y la primera causa de muerte en 37 naciones, especialmente en África, Sur América y el Sureste Asiático ⁽¹⁾.

En Venezuela para el año 2023 se estimó un total de 5 707 casos nuevos por año con una tasa de 33,91 por 100 mil y una mortalidad de 2 037 mujeres para una tasa de 12,10 por 100 mil, ocupando el tercer lugar en incidencia y cuarto en mortalidad en ambos sexos ⁽²⁾.

En la actualidad, la radioterapia (RT) es el tratamiento primario más utilizado en el cáncer de cuello uterino. Para los estadios precoces: IA1, IA2, IB1, IB2, en general se prefiere la cirugía como tratamiento primario, por su menor morbilidad a largo plazo. Los resultados de la RT y la cirugía son similares en cuanto a la sobrevida global (SG), sobrevida libre de enfermedad (SLE) y recidivas locales (RL); como se demostró en el estudio aleatorizado de Landoni y col., con resultados de 20 años, en este trabajo también se observó una mayor morbilidad en las pacientes tratadas inicialmente con cirugía, las cuales ameritaron RT posoperatoria en 64 % de los casos ⁽³⁾. Las pacientes no susceptibles a cirugía deben tratarse con RT o radioterapia y quimioterapia (RTQT).

En estadios localmente avanzados: IB3, II, III y IVA, la RTQT concurrente es el tratamiento de elección, utilizando cisplatino semanal ⁽⁴⁻⁸⁾.

La braquiterapia (BT) constituye indudablemente una modalidad terapéutica fundamental en el tratamiento radiante del cáncer de cuello uterino. De hecho, los implantes intracavitarios con radium 226 fueron la primera técnica de RT utilizada con resultados exitosos

en esta enfermedad neoplásica por Margaret Cleaves en 1903 y Robert Abee en 1913 ⁽⁹⁾. Posteriormente, se incorpora la RT externa (RTE) como complemento de la BT para el tratamiento de la extensión regional del tumor y de las metástasis ganglionares. Asimismo, se demuestra en los estudios iniciales de los investigadores británicos ⁽¹⁰⁾, que la RTE debería anteceder a la BT para reducir el volumen de la enfermedad y poder realizar el implante útero vaginal con mayor facilidad y efectividad para el control y curación de la enfermedad.

El desarrollo de la BT ha sido continuo, uno de los primeros adelantos fue la sustitución del radium por elementos radioactivos artificiales como el ¹³⁷Cs, ⁹²Ir y ⁶⁰Co. Asimismo, la modificación de la técnica del implante al sustituir los equipos precargados por la carga diferida manual y luego remota. Igualmente, el desarrollo de los equipos de alta tasa de dosis (ATD) ⁽⁸⁾. Más recientemente se ha implementado la braquiterapia guiada por imágenes con planificación 3D (BTGI3D) y planificación inversa ⁽¹¹⁾.

Asimismo, la RTE ha evolucionado de manera importante y en la actualidad la modalidad recomendada es la RT conformada con planificación 3D (RTC3D) y la RT de intensidad modulada, bien sea con campos estáticos (IMRT) o con arcos volumétricos modulados (VMAT) ⁽¹²⁾.

El objeto del presente trabajo es presentar nuestra experiencia con el empleo de BTGI3D de ATD y técnica adaptativa, en el tratamiento del cáncer del cuello uterino durante los últimos 3 años, en el Servicio de Braquiterapia Oncológica del Instituto Urológico San Román.

MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, de las pacientes con diagnóstico de carcinoma de cuello uterino que fueron tratadas

con BTGI3D con implantes útero vaginales en el Servicio de Braquiterapia Oncológica San Román del Urológico San Román, durante los años 2021-2023.

Se presenta una estadística descriptiva de la población en estudio, se describe la técnica de BTGI3D. Se realizó un análisis de los resultados de sobrevida global (SG), sobrevida causa específica (SCE), sobrevida libre de enfermedad (SLE) a distancia, control local (CL) y toxicidades agudas y crónicas.

Los datos obtenidos de las 586 historias clínicas revisadas fueron registrados en una hoja de cálculo en *Microsoft Office Excel*. Se excluyeron 160 pacientes del estudio por haber sido tratadas con BT vaginal, por no haber recibido tratamiento y en aquellas pacientes que solo fueron sometidas a un solo implante, por lo tanto, la población está conformada por 426 pacientes.

Las pacientes fueron referidas al servicio de BT después de haber recibido tratamiento con RTE en nuestros servicios de RT GURVE y en otras instituciones. En todas las pacientes se administró QT concurrente con la RTE, usualmente con cisplatino. La clasificación por estadio se hizo de acuerdo al último sistema de la FIGO 2021 ⁽¹³⁾.

En el procedimiento de BT útero vaginal participa siempre activamente un médico especialista en imágenes oncológicas para la realización del ultrasonido transabdominal (UST) durante el implante y posteriormente para la delimitación de los volúmenes blanco y de los órganos a riesgo (OAR) en el estudio tomográfico. Inicialmente, se realiza examen ginecológico, luego del proceso de asepsia y colocación de sonda vesical, se llena la vejiga con solución fisiológica (aproximadamente 400 cm³) hasta obtener una ventana apropiada para el examen de UST. Se realiza la histerometría, se coloca el tándem intrauterino bajo la guía del UST, luego se insertan los aplicadores vaginales seguido de la articulación del equipo y la colocación del *packing* vaginal. El aplicador más utilizado es el tipo Fletcher con tándem y ovoides, además hemos adquirido impresoras 3D con las cuales se han fabricado aplicadores vaginales tipo Henschke (Figura 1). Una vez finalizado el procedimiento se verifica de nuevo con el UST la posición del tándem en la cavidad uterina, pues puede haberse desplazado hacia el final del procedimiento. Posteriormente se realiza la TC computarizada y se comprueba la posición correcta del aplicador.



Figura 1. Aplicadores tipo Fletcher con tándem y ovoides (A) y aplicadores vaginales tipo Henschke (B) fabricados con impresora 3D.

A continuación, se transfieren las imágenes al sistema de planificación de tratamiento, se trazan los contornos de los volúmenes blancos: CTV HR (clinical tumor volumen *high risk*): Incluye todo el cuello uterino y el volumen macroscópico residual en el momento de la BT, GTV–braquiterapia (GTV-B) o CTVRES

- CTV Residual: tumor residual después de la RTE y QT y el CTV IR (*clinical tumor volumen intermediate risk*): incluye el CTV HR con un margen de seguridad de 10 mm. Los órganos a riesgo a delimitar incluyen recto, sigmoides, vejiga, intestino delgado ⁽¹¹⁾. Figura 2.

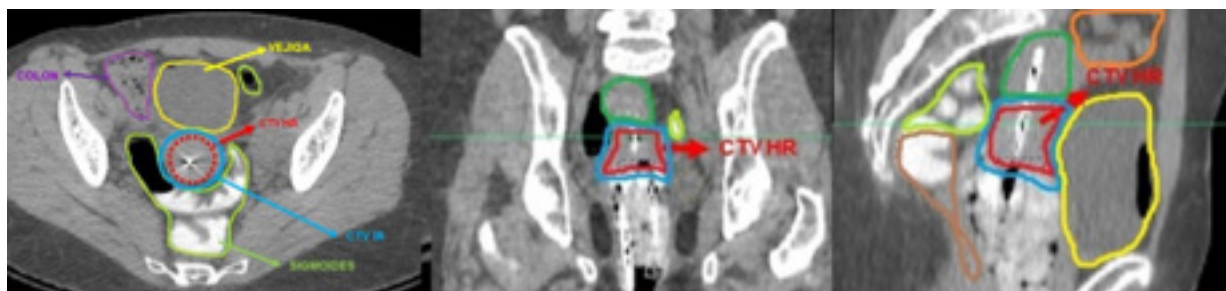


Figura 2. Delimitación de los volúmenes blanco de BTGI 3D (CTV HR y CTV IR) y de los OAR en los 3 planos (axial, coronal y sagital).

Las dosis totales a administrar son la sumatoria de la dosis de RTE a toda la pelvis y la dosis de BT computadas de acuerdo al modelo lineal cuadrático, se calcula la dosis equivalente con fracciones de 2 Gy, definiendo una dosis total en CTVHR, D90 y D98, igualmente el GTV residual, CTVIR, punto A, y en los órganos a riesgo (OAR): vejiga, recto, sigmoides, asas delgadas en un área de 2 cm³. La dosis total prescrita recomendada al CTV HR es de 85- 95 Gy, y al GTV residual > 95 Gy. Es fundamental respetar y hacer ajustes para no exceder la dosis de tolerancia de OAR ⁽¹¹⁾.

El físico médico posteriormente realiza el plan de tratamiento, con dosimetría 3D y planificación inversa (Figura 3) y una vez revisado con el radioterapeuta oncólogo y realizadas las modificaciones necesarias, se procede al tratamiento de BT de ATD en el equipo Flexitron®, que cuenta con una fuente de ⁶⁰Co de alta intensidad 2 Ci (Figura 4).

Para caracterizar la población se utilizaron datos estadísticos como: media, mediana y desviación estándar. Para el análisis de supervivencia se utilizó el método estadístico de Kaplan Meier a fin de obtener curvas de SG, SCE y SLE y el método empleado para comparación en las curvas fue el Long Rank Test ⁽¹⁴⁾. Para reportar las complicaciones agudas y crónicas se empleó la clasificación por grados de la RTOG (grupo de radioterapia oncológica) y la EORTC (organización europea para la investigación y tratamiento del cáncer) ⁽¹⁵⁾.

Para el seguimiento se utilizaron los datos de la historia clínica de BT, y la de RTE de GURVE, con las pacientes incluidas en el estudio que no habían acudido a la consulta se realizó contacto directo con los médicos tratantes y médicos referentes, con los pacientes y/o familiares (vía telefónica y personalmente).

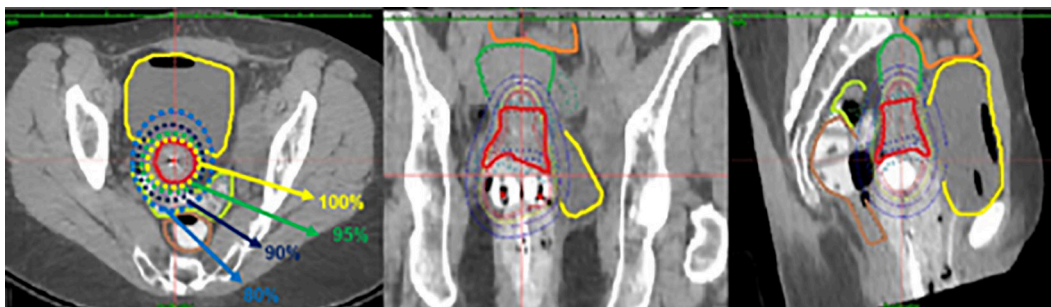


Figura 3. Plan de tratamiento con BTGI 3D y planificación inversa, se representa las curvas de isodosis que muestran la distribución porcentual de la dosis en los volúmenes blanco y OAR.



Figura 4. Equipo Flexitron® con una fuente de ^{60}Co de alta intensidad 2 Ci.

RESULTADOS

La población estuvo constituida por 426 pacientes, de las cuales 125 (29,3 %) fueron tratadas previamente con RTE en uno de los servicios de nuestra organización GURVE y el resto 301 (70,7 %) fueron referidas de 20 instituciones públicas o privadas del país.

En cuanto a la edad, el rango osciló de 29-81 años con una mediana de 47 años. La mayoría de las pacientes 390 (91,5 %) presentaban carcinoma de células escamosas, sólo 28 pacientes (6,6 %) adenocarcinomas y 8 (1,9 %) carcinoma adenoescamoso.

La distribución por estadios se presenta en el Cuadro 1, predominando el estadio IIB en 182 pacientes (42,7 %), seguida del estadio IIIB 99 (23,2 %) y IIIC1 75 pacientes (17,6 %).

Las 426 pacientes recibieron QT concurrente, 415 (97,4 %) con cisplatino. En 36 casos (8,5 %) se utilizó QT primaria previa a la RTQT, en la mayoría de los casos los esquemas más utilizados fueron carboplatino - paclitaxel - bevacizumab y cisplatino - paclitaxel. Además, en 16 pacientes (3,8 %) se administró QT adyuvante después de la RTQT previo a la BT, siendo los regímenes de tratamiento más utilizados carboplatino-paclitaxel y cisplatino-paclitaxel y carboplatino - paclitaxel-bevacizumab.

La técnica de RTE más utilizada fue la RTC-3D en 272 pacientes (63,8 %), IMRT y VMAT se empleó en 64 pacientes (15 %). La mediana de dosis administrada a toda la pelvis fue de 45 Gy, con fracciones diarias de 1,8 -2 Gy (Cuadro 2).

La RTC-3D fue realizada con técnica de 4 campos conformados a toda la pelvis, y luego en casos con afectación parametrial se adicionó una dosis de 10 Gy a los parametrios en 5

Cuadro 1. Distribución por estadios.

Estadios	426	
	N	%
IB1	1	0,2
IB2	6	1,4
IB3	7	1,6
IIA	6	1,4
IIB	182	42,7
IIIA	4	0,9
IIIB	99	23,2
IIIC1	75	17,6
IIIC2	26	6,1
IVA	15	3,5
IVB	5	1,2

Cuadro 2. Técnicas y dosis de RTE..

RT Técnica de tratamiento	426	
	n	%
2D	90	21,1
RTC-3D	272	63,8
IMRT	18	4,2
VMAT	46	10,8
Dosis RT (Gy)	Mediana	Rango
2D	45	37,7- 54
RTC-3D	45	37,5- 59
IMRT	45	45 -55,8
VMAT	45	44 -55,8

fracciones, con campos reducidos y protección de la línea media; en estos casos es fundamental contornear el volumen de las asas delgadas, el recto sigmoides y la vejiga para protegerlos y no exceder las dosis de tolerancia de estos OAR (Figura 5). Las pacientes tratadas con IMRT y VMAT en los servicios de GURVE Radioterapia Oncológica recibieron 45 Gy a la pelvis con fracciones de 1,8 Gy y en pacientes

con afectación de ganglios pélvicos o paraórticos se emplearon campos extendidos para abarcar la región paraórtica; además se empleó la técnica de dosis adicional simultánea (*simultaneous boost*) a nivel de los ganglios positivos con dosis diaria de 2,3 Gy hasta dosis total de 57,5 Gy y en los parametrios 2,2 Gy para una dosis total de 5,5 Gy (Figura 6 y 7).

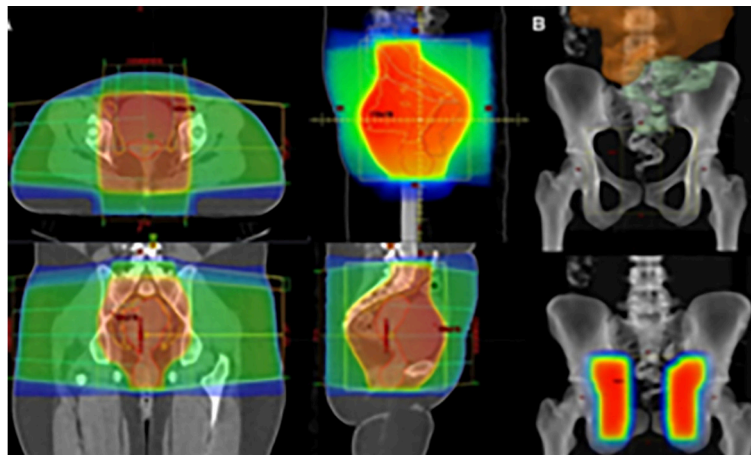


Figura 5. Plan de tratamiento con RTC3D (A) 4 campos (anterior, posterior y laterales), dosis total de 45Gy y *boost* a parametrios (B) de 10Gy en 5 fracciones, en concurrencia con QT. Las diferentes tonalidades de colores representan la distribución porcentual de la dosis, el color rojo representa 100 %, el verde 50 % y azul 10 %.

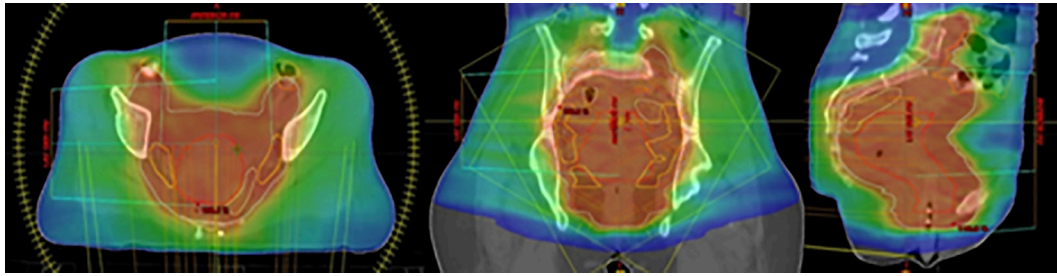


Figura 6. Plan de tratamiento con VMAT dirigido a la pelvis, dosis total de 45 Gy, en concurrencia con QT. Las diferentes tonalidades de colores representan la distribución porcentual de la dosis, el color rojo representa 100 %, el verde 50 % y azul 10 %.

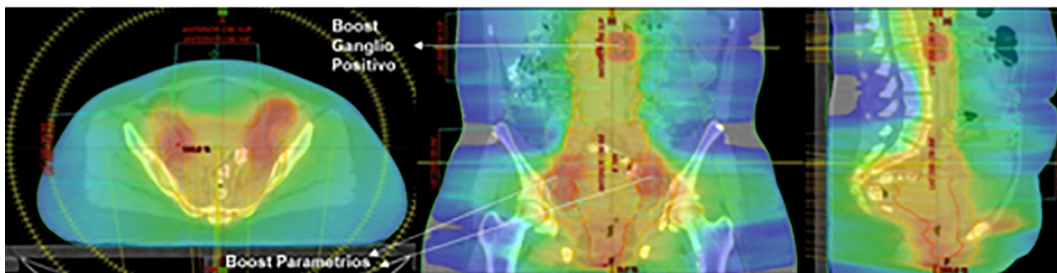


Figura 7. Plan de tratamiento con VMAT dirigido a la pelvis extendida, *boost* simultáneo ganglios positivos 57,5 Gy, 2,3 Gy /día con *boost* simultáneo a parametrios 55 Gy /2,2 Gy /día con QT concurrente. Las diferentes tonalidades de colores representan la distribución porcentual de la dosis, el color rojo representa 100 %, el verde 50 % y azul 10 %.

En cuanto al número de implantes úterovaginales, el esquema más utilizado fue el de 2 procedimientos de 9-10 Gy con una semana de intervalo, en 66,6 % de las pacientes (284), seguido del régimen de 4 implantes con dosis de 7 Gy, 2 días por semana. La mediana de dosis total osciló 81,5 -85,6 Gy, siendo algo mayor en el grupo de pacientes tratadas con 4 implantes (Cuadro 3).

En relación con el tiempo total de tratamiento con RTE y BT se encontró que en solo 66 pacientes (15,49 %) se logró administrar el tratamiento radiante en menos de 8 semanas, el resto de las pacientes 338 (79,4 %) fueron

Cuadro 3. Número de implantes y dosis total de BT.

BT	Dosis Total (Gy)		
	n	Mediana	Rango
N implantes			
2	284	82,3	54,5 - 102,5
3	4	81,5	77,1 - 85,2
4	138	85,6	65,9 - 94,6

tratadas en un período mayor de 8 semanas con una mediana de 13,1 semanas y un rango de 5-78 semanas.

Dado que estos resultados son preliminares el promedio de seguimiento de las 426 pacientes fue de 10,5 meses, con una mediana de 8,5 meses.

Se analizó igualmente el estado de las pacientes en el momento del último control, encontrándose que 304 (71,36 %) estaban vivas sin enfermedad y 39 (9,15 %) habían muerto con enfermedad (Cuadro 4). Del total de 426 pacientes, se obtuvo seguimiento en el 73,3 % de los casos.

Se calcularon las cifras de sobrevivida por el método actuarial, siendo la SG de 77,1 % y la SCE de 78,8 % a los 2 años (Figura 8).

Cuadro 4. Estado de las pacientes al último control.

Rango tiempo (meses)	GURVE			
	VSE	VCE	MCE	MSE
(0-6)	82	44	8	1
(6-12)	108	19	11	1
(12-24)	78	9	14	2
>24	36	7	6	0
Total	304	79	39	4

VSE: viva sin enfermedad. VCE: viva con enfermedad. MCE: muere con enfermedad. MSE: muere sin enfermedad.

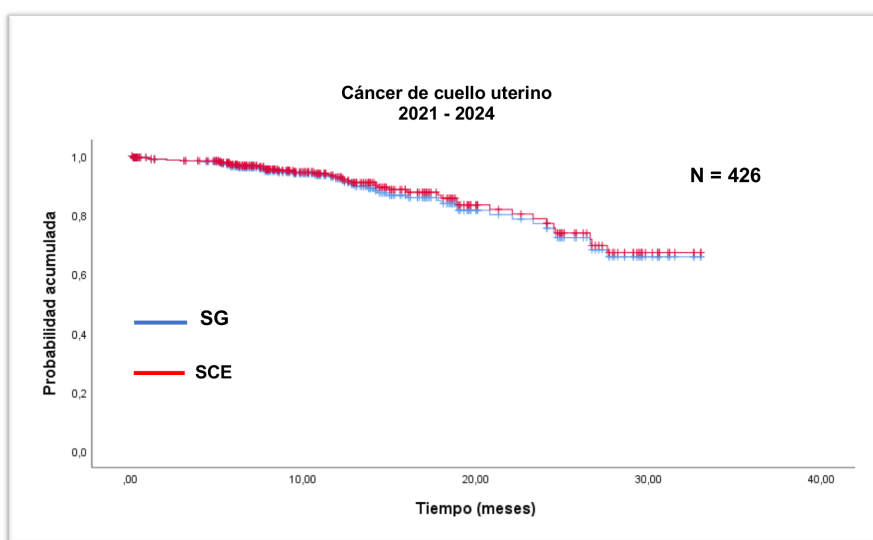


Figura 8. SG y SCE.

Al analizar la evolución de la enfermedad se observaron recaídas locales en 25 pacientes, para un CL de 88,2 % y recaídas a distancia en 36 pacientes para una SLE a distancia de 83,1 %, a los 2 años. En 7 pacientes se observaron reactivación local y a distancia, con una mediana de tiempo de seguimiento de 5,8 meses (Figura 9).

Al comparar los resultados en las pacientes tratadas con 2 implantes úterovaginales (284 pacientes) vs., aquellas sometidas a 4 procedimientos de BT (138) no se encontró una diferencia en la SG ni en la SCE (Figura 10 y 11). El CL aparentemente fue algo mejor en el grupo sometido a 4 implantes (Figura 12).

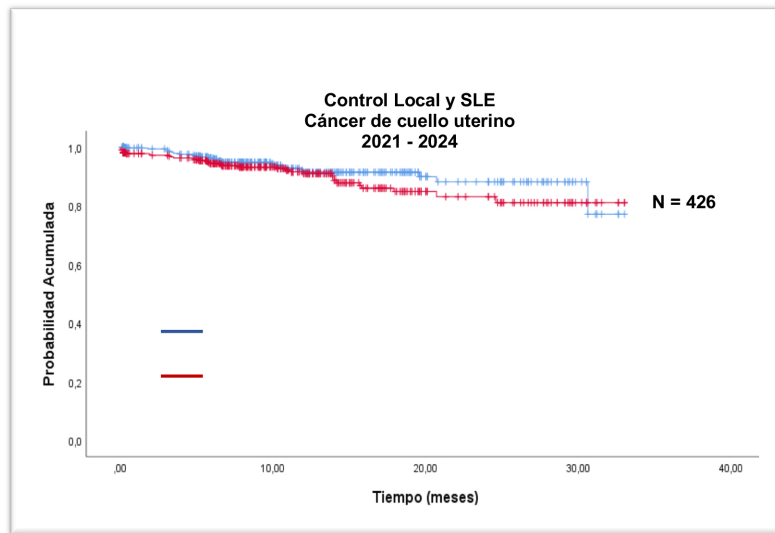


Figura 9. Control Local y SLE a distancia.

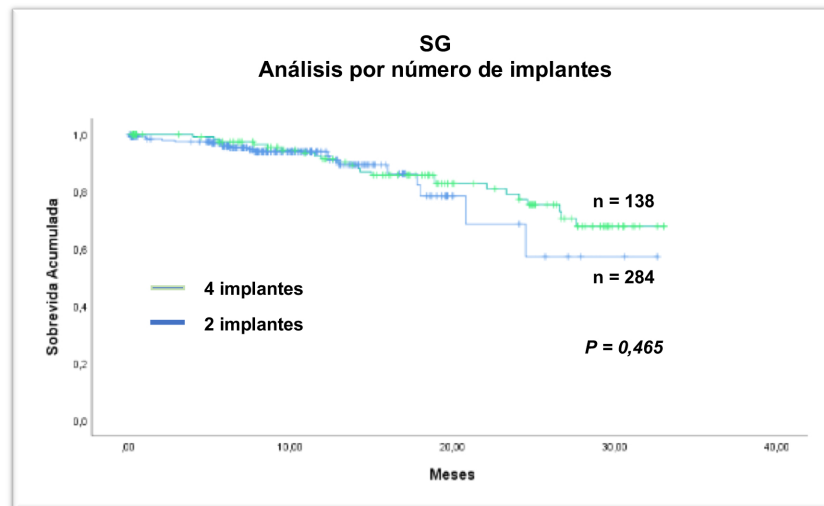


Figura 10. SG según el número de implantes úterovaginales.

Se hizo un análisis comparativo de acuerdo al tiempo total del tratamiento de RTE y BT, encontrándose que en las pacientes que

completaron el tratamiento en menos de 8 semanas presentaron una SG de 95,9 % y SLE de 74,1 % vs., 75,8 % y 73,3 % a los 2 años

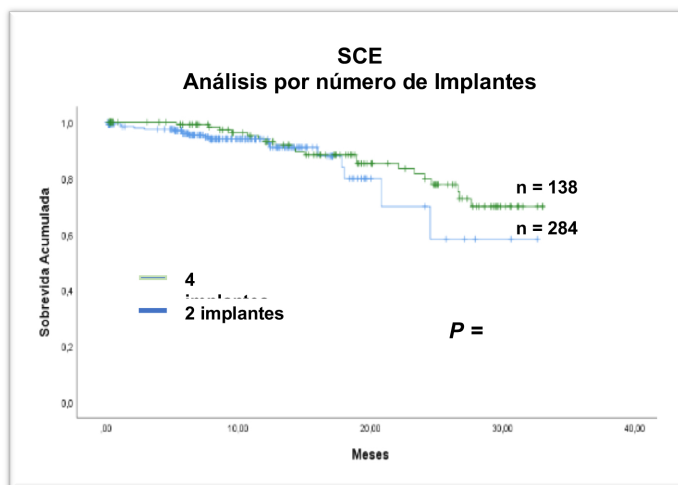


Figura 11. Sobrevida Causa Específica según el número de implantes úterovaginales.

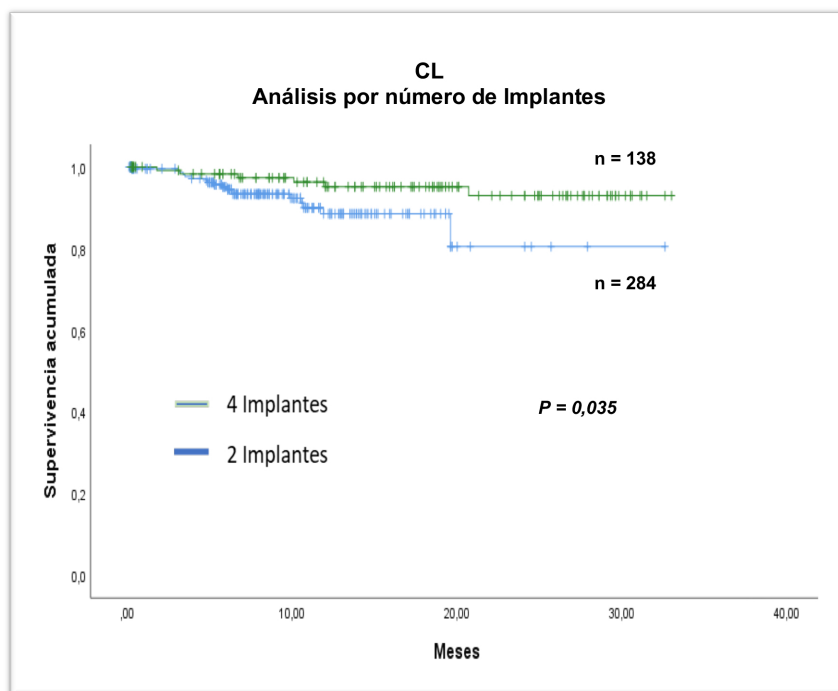


Figura 12. CL según el número de implantes úterovaginales.

en aquellas tratadas en un período mayor de 8 semanas, esta diferencia no fue estadísticamente

significativa. (Figura 13 y 14).

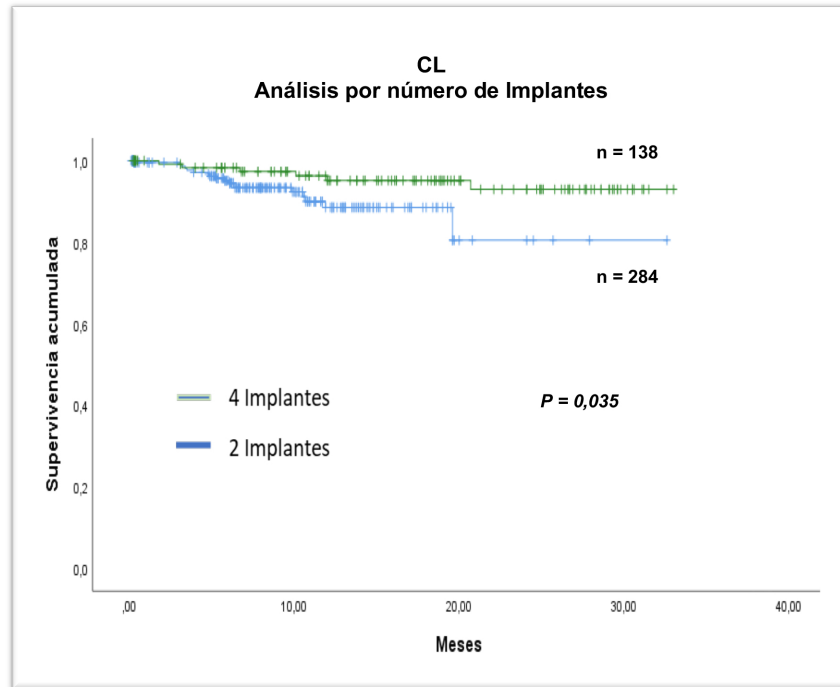


Figura 13. SG según el tiempo total del tratamiento de RTE y BT.

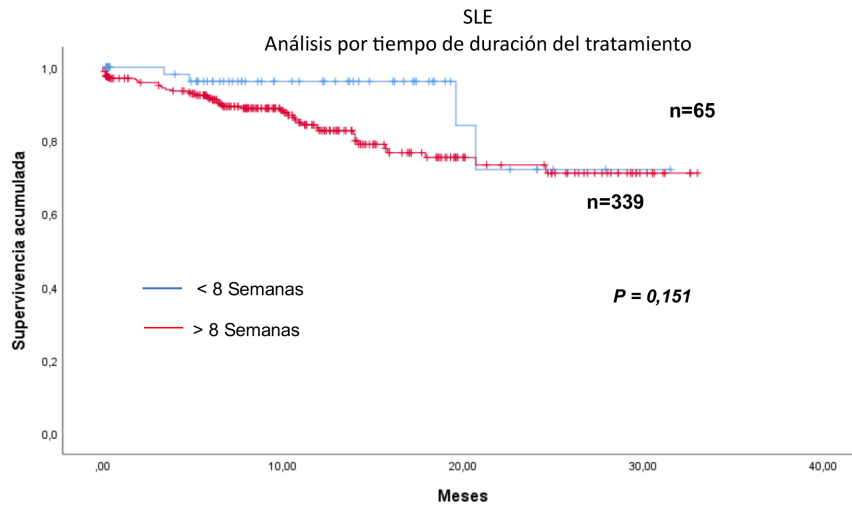


Figura 14. SLE según el tiempo total del tratamiento de RTE y BT.

Adicionalmente, fueron analizadas la SG, SCE, CL y SLE a distancia a los 2 años, según el estadio de la enfermedad. No se observó diferencias estadísticamente significativas cuando se comparó las cifras de SG de los estadios

I-II versus los estadios III-IVA, sin embargo, en los resultados obtenidos de la SCE, si se reportó significancia estadística siendo en los estadios I-II de 83,5 % vs., 74,7 % en los estadios III-IVA (Figura 15 y 16).

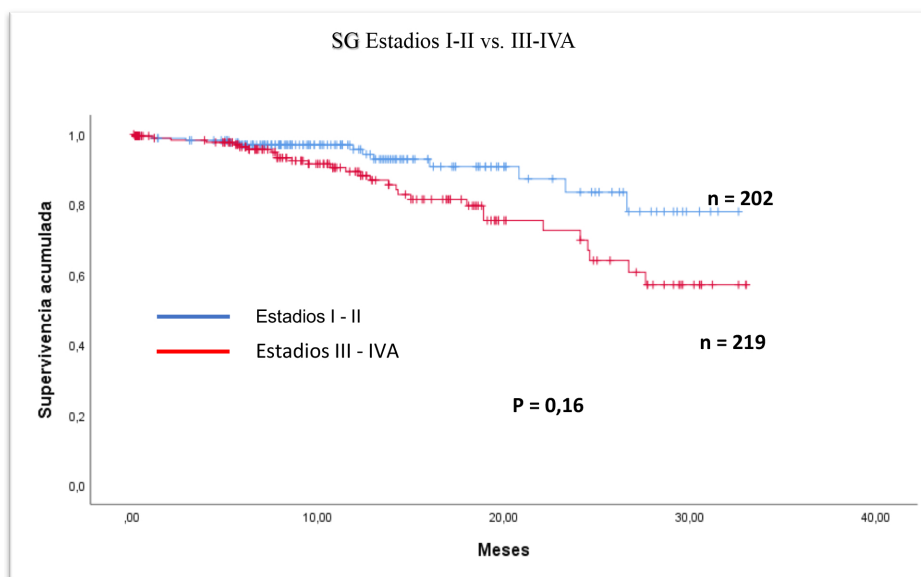


Figura 15. SG en estadios I-II vs., estadios III-IVA.

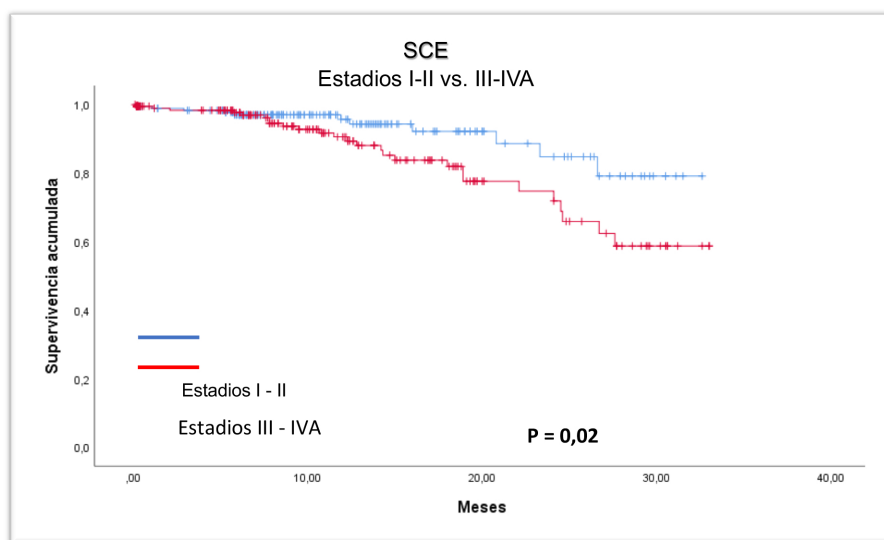


Figura 16. SCE en estadios I-II vs., estadios III-IVA.

Los resultados de CL y SLE a distancia en estadios I-II vs. III-IVA se presentan en la (Figura 17 y 18), siendo las cifras de CL de 96,2 % en los estadios I-II vs., 79,9 % en los estadios III-IVA, esta diferencia fue estadísticamente significa-

tiva, sin embargo, en la SLE a distancia no se obtuvo significancia estadística entre los estadios siendo en los estadios I-II de 88,2 % vs. 79 % en los estadios III-IVA.

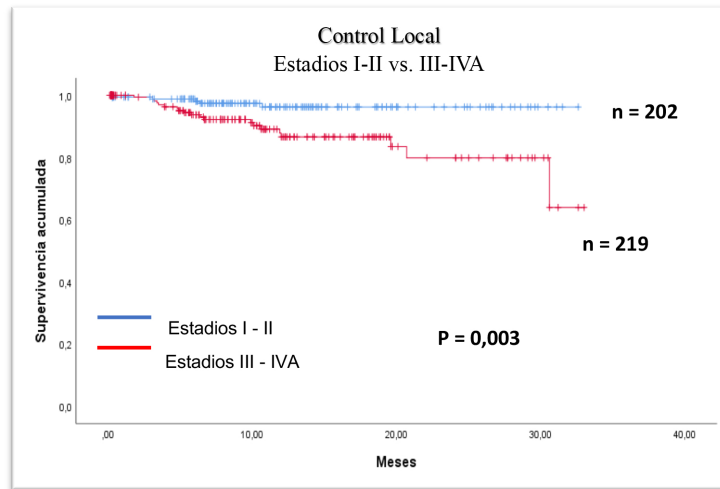


Figura 17. Control local en estadios I-II vs. estadios III-IVA.

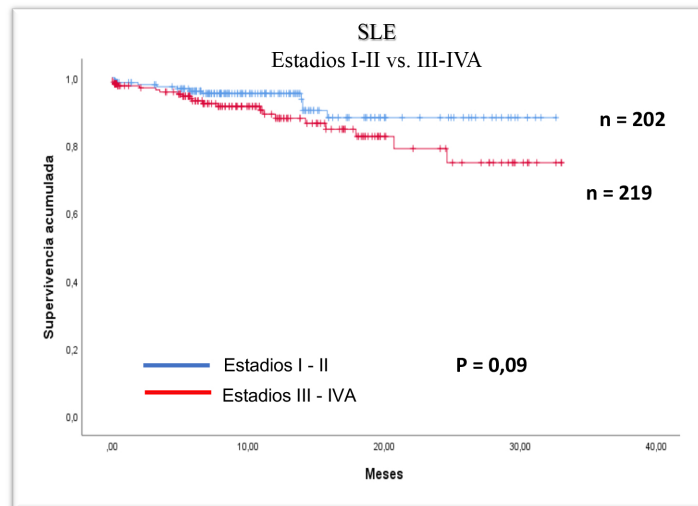


Figura 18. SLE a distancia en estadios I-II vs. estadios III-IVA.

Se realizó un análisis comparativo de las cifras de SG del estadio IIB vs., estadios III, siendo en el estadio IIB de 87,7 % y en los estadios III de 70,4 %, esta diferencia no fue estadísticamente

significativa. Se analizó, además, la SCE siendo en el estadio IIB de 89,1 % vs. 72,6 % en los estadios III, encontrando diferencia estadísticamente significativa (Figura 19 y 20).

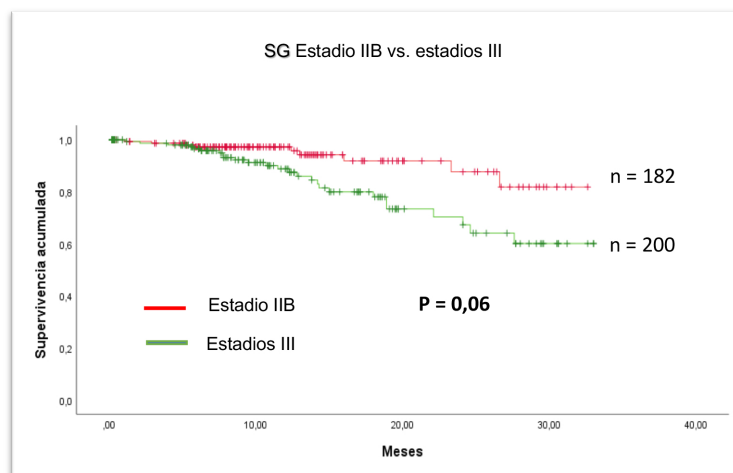


Figura 19. SG en estadio IIB vs. estadios III.

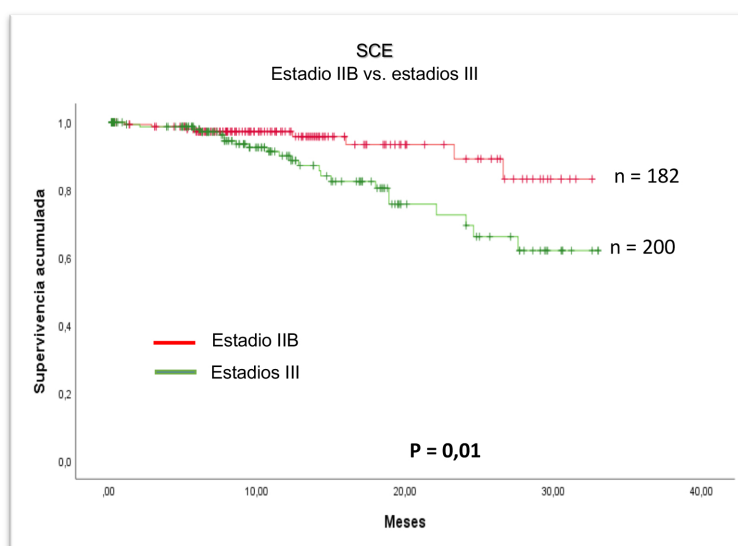


Figura 20. SCE en estadio IIB vs. estadios III.

Los resultados de CL y SLE a distancia en el estadio IIB vs., los estadios III se presentan en la (Figura 21 y 22), siendo las cifras de CL de 95,7 % en el estadio IIB vs. 81,5 % en los estadios III, esta diferencia fue estadísticamente

significativa, sin embargo, en la SLE a distancia no se obtuvo significancia estadística entre los estadios siendo en el estadio IIB de 90,6 % vs. 79,7 % en los estadios III.

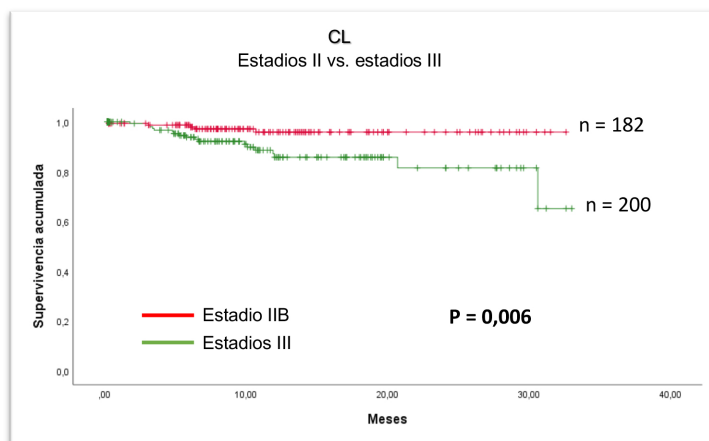


Figura 21. CL en estadio IIB vs. estadios III.

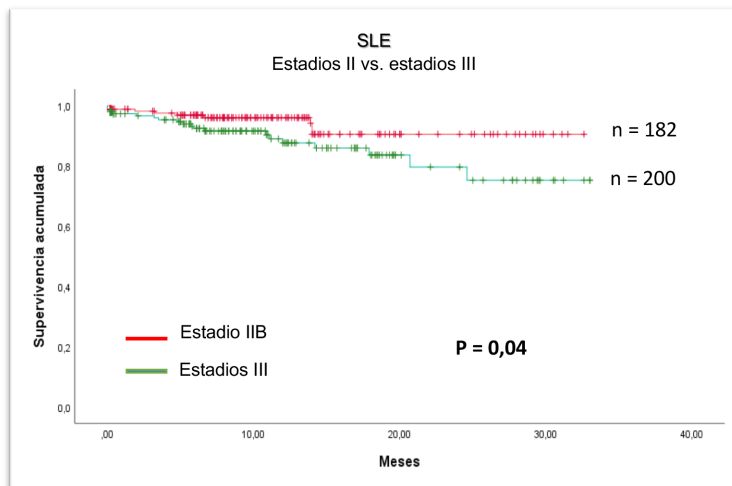


Figura 22. SLE a distancia en estadio IIB vs. estadios III.

Para el análisis de las complicaciones de la RTE solo se pudieron obtener datos de las 125 pacientes tratadas en los servicios de GURVE

Radioterapia Oncológica. En la mayoría de las pacientes la toxicidad aguda fue grado I -II, se observó toxicidad grado III gastrointestinal

en 4 casos y genitourinaria en 1 paciente y complicaciones hematológicas en 3 (Cuadro 5).

Al evaluar la toxicidad crónica en el grupo anterior de pacientes se registraron

complicaciones gastrointestinales grado I en 3 pacientes y grado II en 1 paciente y genitourinarias grado I en 2 casos (Cuadro 6).

Cuadro 5. Complicaciones agudas de RTE.

Grado (RTOG)	GURVE							
	Piel		Gastrointestinal		Génitourinaria		Hematológicas	
	n	%	n	%	n	%	n	%
G0	79	63,2	32	25,6	70	56,0	66	52,8
G1	24	19,2	29	23,2	21	16,8	13	10,4
G2	4	3,2	42	33,6	14	11,2	25	20,0
G3			4	3,2	1	0,8	3	2,4
G4						0,0	-	-
NE	18	14,4	18	14,4	19	15,2	18	14,4
Total general	125	100	125	100	125	100,0	125	100,0

Cuadro 6. Complicaciones crónicas de RTE.

Grado (RTOG)	GURVE							
	Piel		Gastrointestinal		Génitourinaria		Hematológicas	
	n	%	n	%	n	%	n	%
G0	-	-	102	81,6	103	82,4	103	82,4
G1	-	-	3	2,4	2	1,6	-	-
G2	-	-	1	0,8	-	-	-	-
G3	-	-	-	-	-	-	-	-
G4	-	-	-	-	-	-	-	-
NE	-	-	19	15,2	20	16,0	22	17,6
Total general	0	0,0	125	100	125	100,0	125	100,0

Las complicaciones agudas por la BT fueron leves, en la mayoría de los casos disuria relacionada con la colocación de la sonda vesical. En 14 pacientes (3,2 %) se observó perforaciones uterinas la cual ameritó corregir la colocación del tándem, en estos casos se indicó antibióticos de rutina y no se observaron secuelas severas.

En 3 pacientes se registró el desarrollo de fístulas, en 2 de ellas fue vesicovaginal y 1 rectovaginal ameritando colostomía, esta última paciente presentaba enfermedad activa.

DISCUSIÓN

El desarrollo de la BTGI3D representa un cambio de paradigma en BT ginecológica. Tradicionalmente y por muchos años se utilizó el sistema de dosimetría planar, con determinación de la dosis en el punto A, concepto descrito en el sistema de Manchester inicialmente en 1938⁽¹⁶⁾. Este modelo de dosimetría, aunque aún se utiliza con varias modificaciones, tiene muchas limitaciones ya que, con imágenes planares únicamente, no se puede tener una idea precisa de la dosis en el volumen blanco y los OAR. La aplicación en BT de los conceptos de RTC3D e IMRT con el empleo de imágenes volumétricas como la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM, en conjunto con los modernos sistemas de planificación de tratamiento desarrollados inicialmente para la RTE, y la evolución de los sistemas de BT de alta tasa de dosis con carga diferida remota, permitieron revolucionar el área de BT.

En el año 2000, se crea en Europa el grupo de trabajo ginecológico GEC-ESTRO, se sustituye la BT 2D basada en punto A por la BTGI 3D guiada por imágenes volumétricas, y con técnica adaptativa y volúmenes blanco, en base a la respuesta a la RTE y QT incorporando la RM en la planificación de la BT en cáncer de cuello uterino⁽¹⁷⁾. En el 2004, la sociedad americana de braquiterapia (ABS) propone las normas para la BT3D intracavitaria guiada por imágenes para cáncer de cérvix⁽¹⁸⁾. En el 2006 ambas sociedades acuerdan utilizar la nomenclatura y recomendaciones de la GEC-ESTRO, para uniformar criterios a nivel mundial⁽¹⁹⁾. De esta manera se establece el concepto de BTGI3D, con técnica adaptativa con volúmenes blanco modificados por la respuesta del tumor al tratamiento⁽¹¹⁾.

Esta nueva modalidad de BTGI3D se comenzó a aplicar en diversos centros a nivel mundial, varios autores han reportado su experiencia

en series mono - institucionales con resultados satisfactorios⁽²⁰⁻²²⁾, en uno de estos estudios⁽²¹⁾ se encontró una mejoría en la sobrevida en las pacientes tratadas con BTGI3D comparada con BT convencional.

En el año 2016, el grupo *GEC-ESTRO* realiza un estudio observacional, retrospectivo, *RETRO-EMBRACE*, en 12 instituciones, con 731 pacientes tratadas con RTE con o sin QT seguida de BTGI3D, el tiempo de seguimiento medio fue de 43 meses observándose a los 5 años CL global de 89 %, siendo la SG 65 % y la SCE 73 %⁽²³⁾.

Posteriormente, este mismo grupo presentó un importante estudio prospectivo internacional el *EMBRACE I*, realizado en 24 centros. Se incluyeron 1 341 pacientes analizables para estado de enfermedad y 1 251 para morbilidad, que recibieron RTQT con 45-50 Gy con fracciones de 1,8-2 Gy en conjunto con cisplatino, seguido de BTGI3D. El tiempo de seguimiento medio fue de 51 meses, observándose a los 5 años un CL global de 92 %, SG de 74 %, y SLE 68 %⁽²⁴⁾.

En la actualidad, se está desarrollando el *EMBRACE II*⁽²⁵⁾ con el objetivo de mejorar la SG a los 3 y 5 años en 4 %, utilizar la IMRT sistemáticamente en la RTE a la pelvis, la escalación de la dosis en pacientes con volumen de CTV-HR >30 cm³, reducción de dosis en OAR, reducción del tiempo total de tratamiento con mayor empleo del *boost* simultáneo durante la RTE y mayor uso de QT concurrente con 5 ciclos de cisplatino en > 80 % de las pacientes.

En el servicio de la unidad de RT oncológica del Instituto Médico La Floresta, iniciamos la BT de ATD en el año 1999, cuando se adquirió el equipo VARISOURCE® con fuente de Iridio 192 de alta actividad de 10 Ci. Al aceptarse el uso estándar del cisplatino con RTE, se modificó la dosis a la pelvis a 45 Gy / 1,8 Gy día, seguida de 10 Gy a parametrios en casos con afectación parametrial, y luego BT con 4 implantes útero vaginales con una dosis de 7 Gy al punto

A⁽⁸⁾. Nuestra experiencia con este protocolo en 236 pacientes fue reportada por Barboza y col., con resultados favorables⁽²⁶⁾.

Posteriormente y debido a la crisis que venimos atravesando en el país, en el 2017 se suspende la importación de fuentes de ¹⁹²Ir, por tanto, se paraliza la BT en todo el país, solo en dos instituciones públicas que contaban con equipos de mediana tasa de dosis se podían realizar implantes ginecológicos, pero en la actualidad estas unidades de BT no funcionan. En nuestros servicios de GURVE se decidió para sustituir la BT administrar dosis más altas de RTE de 70 Gy con campos reducidos en los casos donde podían cumplirse los límites de tolerancia de los OAR, y en Valencia en el Centro Integral de Oncología Dr. Raúl Vera V se inició una experiencia piloto con Radioterapia Estereotáctica Extracraneal.

En vista de esta situación crítica decidimos investigar la posibilidad de adquirir una unidad de BT de ATD diferente y gracias al asesoramiento del Dr. Jatinder Palta jefe de física médica de radiaciones de la Universidad de Virginia (*VCU- Virginia Commonwealth University*) optamos por elegir el equipo Flexitron[®] con ⁶⁰Co, material radiactivo con una fuente de dimensiones similares al ¹⁹²Ir y posibilidad de realizar BT intracavitaria e intersticial y además una vida media (VM) de 5,27 años una ventaja inmensa comparado con el ¹⁹²Ir con VM de 73,8 días por tanto la fuente debe ser reemplazada cada 5 años en vez de 3 veces por año con este último material radiactivo. La unidad Flexitron[®] adquirida a través de la compañía Meditron es instalada Gracias a Dios en el Instituto Urológico San Román y comenzó su funcionamiento en abril 2021.

Desde el inicio se contactó a diversas instituciones públicas y privadas para ofrecer el tratamiento con BT especialmente en el área ginecológica. Por lo cual nos sentimos satisfechos de poder colaborar en el tratamiento de las pacientes con cáncer del cuello uterino,

especialmente aquellas con una situación socio económica muy limitada. De las 426 pacientes reportadas en este estudio 70,7 % fueron referidas de otras instituciones y 29,3 % habían sido tratadas con RTE previa en los servicios de GURVE radioterapia oncológica.

En la presente serie se observó unas cifras preliminares de SG de 77,1 % y SCE de 78,8 %, siendo el CL de 88,2 % y la SLE a distancia de 83,1 %, a los 2 años, con un tiempo promedio de seguimiento de 10,5 meses y una mediana de 8,5 meses; estas cifras son alentadoras, sin embargo, se necesita un tiempo mayor de seguimiento para evaluar estos resultados.

Cuando iniciamos la BT de ATD adoptamos el régimen de 4 implantes úterovaginales con una dosis en cada implante al punto A de 7 Gy⁽²⁶⁾. Luego cuando comenzamos a tratar pacientes con BTGI3D mantuvimos este mismo esquema de BT de 4 implantes, sin embargo, debido al elevado número de pacientes atendidos, tuvimos que modificar este sistema y practicar 2 implantes con una dosis de 9 a 10 Gy con una semana de intervalo. En la actualidad no se conoce con certeza cual es el número óptimo de procedimientos de BT en cáncer del cuello uterino. La asociación americana de BT recomienda emplear de 5 a 8 implantes en estadios precoces y 4 a 6 en enfermedad avanzada, y no exceder una dosis de 7,5 Gy por fracción de BT⁽²⁷⁾. Sin embargo, nuestra experiencia y la de otros autores indica que el esquema de 2 fracciones de 9 Gy puede ser una alternativa eficaz en cáncer del cuello uterino, con la ventaja de reducir el número de procedimientos de BT con mucho menos inconvenientes para las pacientes y para el funcionamiento del servicio de BT⁽²⁸⁻³¹⁾.

En la presente serie el esquema de 2 implantes fue el más utilizado en el 66,7 % de las pacientes versus el de 4 implantes en 32,4 %. Los resultados de SG y SCE fueron similares en ambos regímenes, aunque el CL pareciera algo mejor con 4 fracciones de BT, sin embargo, con

una diferencia estadística de validez limítrofe.

En la planificación de la BTGI3D en nuestro servicio hemos utilizado básicamente la TC ya que no se disponía de equipos de RM en la institución hospitalaria. Se ha demostrado que en el trazado de los contornos la TC al igual que la RM son métodos adecuados para la determinación de los OAR, sin embargo, en cuanto a la delimitación de los volúmenes blanco la TC puede sobrestimar la dimensión transversal del tumor y por tanto el volumen tratado comparado con la RM. Recientemente al adquirirse una moderna unidad de RM hemos comenzado a utilizar esta importante modalidad de estudio por imagen para la planificación de la BT⁽³²⁾.

Uno de los factores pronósticos en el tratamiento radiante en el cáncer de cuello uterino es el tiempo total de tratamiento, se ha estimado que la prolongación del mismo produce una disminución significativa en las tasas de control del tumor en la pelvis de 0,67 % - 0,85 % por día^(33,34). Este efecto adverso de la duración del tratamiento también se ha reportado en pacientes tratadas con RTQT⁽³⁵⁾, por tanto, se recomienda completar el tratamiento en menos de 8 semanas⁽³⁶⁾.

En la presente serie no se encontró una diferencia significativa en SG, SCE y CL a los 2 años, entre las pacientes tratadas en menos de 8 semanas (65 pacientes) o más de 8 semanas (339). En estos resultados llama la atención la diferencia en el número de pacientes en ambos grupos, siendo mucho mayor en aquellas recibieron el tratamiento en más de 8 semanas; con una mediana de tiempo total de tratamiento de 13,1 semanas y un rango de 5-78 semanas. Este hecho indudablemente es debido a la situación de crisis en el sector salud que hace que las pacientes acudan tardíamente a recibir la BT.

En la presente serie en las 125 pacientes tratadas en los servicios de GURVE Radioterapia Oncológica, la toxicidad aguda por la RTE fue leve, en la mayoría de los casos grado I-II, sólo

se observó toxicidad gastrointestinal grado III en 4 casos, genitourinaria en 1 paciente y hematológicas en 3. La toxicidad crónica fue baja, con complicaciones gastrointestinales grado I en 3 pacientes, genitourinarias grado I en 2 casos y gastrointestinal grado II en 1 paciente.

Las complicaciones agudas por la BT fueron leves, en la mayoría de los casos disuria relacionada con la colocación de la sonda vesical. En 14 pacientes (3,2 %) se observaron perforaciones uterinas la cual ameritó corregir la colocación del tándem, en estos casos se indicó antibióticos de rutina y no se observaron secuelas severas.

En 3 pacientes se registró el desarrollo de fístulas, en 2 de ellas fue vesicovaginal y 1 rectovaginal ameritando colostomía, esta última paciente presentaba enfermedad activa. Es posible que por la naturaleza del estudio exista un subregistro en cuanto a las toxicidades del tratamiento.

En el estudio *RETRO-EMBRACE*, las complicaciones grado 3-5 oscilaron de 5 %-7 %⁽²³⁾ y en el estudio prospectivo *EMBRACEI*, la morbilidad grado 3 - 5 en sistema genitourinario fue 6,8 %, en sistema gastrointestinal 8,5 %, vaginal 5,7 % y aparición de fístulas 3,2 %⁽²⁴⁾.

En conclusión, en el presente estudio se demuestra que es posible la aplicación de esta nueva tecnología de BTGI3D en nuestro medio. En la actualidad estamos comenzando a utilizar la RM de rutina para la planificación de la BT y esperamos mejorar la técnica en el futuro para incluir la BT intersticial en las pacientes con enfermedad localmente avanzada. Debemos reconocer que estos resultados son preliminares y reportan la experiencia de los primeros 3 años de funcionamiento del servicio de BT San Román. Indudablemente, creemos que se ha cumplido con una labor importante que ha ayudado de alguna forma, en esta época de crisis en el área de la salud, a mejorar el tratamiento radiante del cáncer de cuello uterino en nuestro país.

REFERENCIAS

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel R, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74:229-263.
2. Villalta DE, Sajo-Castelli AM, Araya LE, Ovalles PJ. Pronósticos de la mortalidad e incidencia de cáncer en Venezuela año 2023. Sociedad Anticancerosa de Venezuela Homodata 2023. Disponible en: URL: https://drive.google.com/file/d/1083DywrKa2x3au9O_7nTFJxsiKzCT9O9/view.
3. Landoni F, Colombo A, Milani R, Placa F, Zanagnolo V, Mangioni C. Randomized study between radical surgery and radiotherapy for the treatment of stage IB-IIA cervical cancer: 20-year update. *J Gynecol Oncol.* 2017;28:e34.
4. National Cancer Institute clinical announcement concurrent chemoradiation for cervical cancer. US department of health and human services public health service, National Institute of Health; Febrero, 1999 Disponible en: URL <https://society.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/blog-release/pdf/1999-NCI-Issues-Clinical-Announcement.pdf>
5. Whitney CW, Sauv e W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler W Jr, et al. A randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stages IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph-nodes: A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1999;17:1339-1348.
6. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med.* 1999;340:1137-143.
7. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen J, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based chemotherapy and radiotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med.* 1999;340:1144-153.
8. Higgins SA, Kacinsky B, Vera RE. C ncer de cuello uterino. En: Urdaneta N, Vera A, Peschel R, Wilson L, editores. *Radioterapia oncol gica enfoque multidisciplinario.* Caracas: Disinlimed CA; 2009.
9. O' Brien FW. The radium treatment of cancer of the cervix a historical review. *Am J Roentgenol Radium Ther.* 1947;57:281-297.
10. Paterson R, Rider W. *The Treatment of Malignant Disease by Radiotherapy.* Londres: Williams & Wilkins Company; 1963.
11. ICRU report 89. Prescribing, recording, and reporting brachytherapy for cancer of the cervix. International commission on radiation units and measurement 2016. Disponible en: URL: <https://www.icru.org/report/icru-report-89-prescribing-recording-and-reporting-brachytherapy-for-cancer-of-the-cervix/>
12. Eifel P, Klopp AH, editores. En: *Gynecological radiation oncology. A practical guide.* Editorial: Filadelfia: Wolters Kluwer; 2017.
13. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *Figo cancer report 2021.* *Int J Gynecol Obstet.* 2021;155(Suppl. 1):28-44.
14. Matthews DE, Farewel VT. *Using and understanding medical statistics.* 4^a edici n. Londres: Karger AG; 2007.
15. Rockwell S, Collingridge DR. Principios de Radiobiolog a. Cap tulo 3:86. En: Urdaneta N, Vera A, Peschel RW, Wilson LD, editores. *Radioterapia oncol gica enfoque multidisciplinario.* Caracas: Disinlimed; 2009.
16. Tod MC, Meredith WJ. A dosage system for use in the treatment of cancer of the uterine cervix. *Br J Radiol.* 1938;11(132):809-938.
17. Haie-Meder C, Potter R, Van Limbergen E, Briot E, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al. Recommendations from Gynecological (GYN) GEC_ESTRO Working Group (I): Concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol.* 2005;74:235-245.
18. Nag S, C rdenes H, Chang S, Das JJ, Erickson B, Ibbott GS, et al. Image-Guided Brachytherapy Working Group. Proposed guidelines for image-based intracavitary brachytherapy for cervical carcinoma: Report from Image-Guided Brachytherapy Working Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(4):1160-1172.
19. Nag S. Controversies and new developments in gynecologic brachytherapy: Image-based intracavitary brachytherapy for cervical carcinoma. *Semin Radiat Oncol.* 2006;16(3):164-167.

20. Potter R, Georg P, Dimopoulos J, Grimm M, Berger D, Nicole Nesvacil N, et al. Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol.* 2011;100:116-123.
21. Rijkmans EC, Nout RA, Rutten IH, Ketelaars M, Neelis KJ, Laman MS, et al. Improved survival of patients with cervical cancer treated with image guided brachytherapy compared with conventional brachytherapy. *Gynecol Oncol.* 2014;135:231-338.
22. Gill BS, Kim H, Houser CJ, Kelley JL, Sukumvanich P, Edwards RP, et al. MRI-guided high-dose-rate intracavitary brachytherapy for treatment of cervical cancer: The University of Pittsburgh experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;91:540-547.
23. Sturdza A, Pötter R, Fokdal LU, Haie-Meder C, Tan L, Mazon R, et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, A multicenter cohort study. *Radiother Oncol.* 2016;120:428-433.
24. Potter R, Tanderup K, Schmid M, Jürgenliemk-Schulz I, Haie-Meder C, Fokdal LU, et al. MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE-I): A multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2021;22(4):538-547.
25. Potter R, Tanderup K, Kirisits C, de Leeuw A, Kirchheiner K, Nout R, et al. The EMBRACE-II studies: The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2018;9:48-60.
26. Barboza D, Gutiérrez E, Urdaneta N, Vera A, Abreu P, Villegas M. Cáncer de cuello uterino tratado con quimioterapia y radioterapia diez años de seguimiento. *Rev Venez Oncol.* 2013;25(1):17-25.
27. Nag S, Erickson B, Thomadsen B, Orton C, Demanes JD, Petereit D. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48:201-211.
28. Patel FD, Kumar P, Karunanidhi G, Chander Sharma S, Rakesh Kapoor R. Optimization of high dose rate intracavitary brachytherapy schedule in the treatment of carcinoma of the cervix. *Brachytherapy.* 2011;10:147-153.
29. Krishna A, Hasib AG, Fernandes D, Athiyamaan MS, Rao S, Shankar S, et al. Comparison of two high dose rate intracavitary brachytherapy regimens in treatment of cervical cancer: A preliminary report. *Discov Oncol.* 2023;29;14:33
30. Viswanathan AN, Dimopoulos J, Kirisits C, Berger D, Pötter R. Computed tomography versus magnetic resonance imaging-based contouring in cervical cancer brachytherapy: Results of a prospective trial and preliminary guidelines for standardized contours. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68:491.
31. Perez CA, Grigsby PW, Castro-Vita H. Carcinoma of the uterine cervix. I. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;32:1275.
32. Chen SW, Liang JA, Yang SN, Ling Ko H, Jen Lin F. The adverse effect of treatment prolongation in cervical cancer by high-dose-rate intracavitary brachytherapy. *Radiother Oncol.* 2003;67:69.
33. Shaverdian N, Gondi V, Sklenar KL, Dunn E, Petereit D, Straub MR, et al. Effects of treatment duration during concomitant chemoradiation therapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86:562.
34. Song S, Rudra S, Hasselle MD, Dorn PL, Mell LK, Mundt AJ, et al. The effect of treatment time in locally advanced cervical cancer in the era of concurrent chemoradiotherapy. *Cancer.* 2013;119:325.