



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

**BRAQUITERAPIA ELECTRÓNICA Y POR RADIOISÓTOPOS EN
ONCOLOGÍA GINECOLÓGICA**

**ELECTRONIC BRACHYTHERAPY AND BY RADIOISOTOPES IN
GYNECOLOGICAL ONCOLOGY**

Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física

Autor/es
Paula Martín Soler

Director/es

José Antonio Font Gómez (Tutor)
Dra. Araceli Hernández Vitoria (Tutora ponente)

Facultad de Medicina
Año 2017

ABSTRACT

A literature review has been performed to describe and compare two different types of brachytherapy that are used in the treatment of endometrial, vaginal and cervical cancers: the brachytherapy by miniaturised RX and the brachytherapy delivered by radioisotopes. In particular, it is described their application techniques, indications for use, maintenance, and storage systems.

Based on the review data, we can conclude that the electronic brachytherapy has the same therapeutic effectiveness as the one produced by isotopes in the therapy of gynaecologic oncology. In fact, with electronic brachytherapy the side effects decrease on healthy structures surrounding the tumour (bladder and rectum) due its rapid dose drop.

Given that radioisotopes require maintenance and trained personnel, brachytherapy is considered safer and less demanding for the clinic in question. A disadvantage is that the dose absorbed by the surface of the vaginal mucosa is greater, which can produce some slight side effects in them. On the other hand, if the volume to be treated is large, brachytherapy with radioactive isotopes should be used.

KEYWORDS

Radiotherapy, Electronic Brachytherapy, brachytherapy delivered by isotopes, Iridium 192, Miniaturized X-rays, cervical cancer, endometrial cancer, vaginal cancer.

RESUMEN

Se ha realizado una revisión bibliográfica basada en la descripción y comparación de los diferentes tipos de braquiterapia utilizados para el tratamiento de cánceres endometriales, vaginales y cervicales, que son la braquiterapia electrónica por RX miniaturizados y la braquiterapia basada en radioisótopos. Se describen sus modos de aplicación, indicaciones de uso y mantenimiento y almacenamiento de los sistemas.

La braquiterapia electrónica ha demostrado tener la misma efectividad terapéutica que la producida por isótopos en la terapia de la oncología ginecológica, con una disminución de los efectos secundarios a estructuras sanas circundantes al tumor (vejiga y recto) debido a su rápida caída de dosis. El uso de radioisótopos requiere un mantenimiento y una formación del personal sanitario para su manipulación muy estricta con el fin del seguro funcionamiento de esta técnica. En cuanto a protección radiológica, la electrónica es más segura y menos demandante para el tipo de instalaciones que se requieren en la realización de las sesiones.

Como desventaja, la dosis absorbida por la superficie de la mucosa vaginal es mayor en la braquiterapia electrónica, lo que puede producir algunos leves efectos secundarios en ella. Por otra parte, si el volumen a tratar es grande, habrá que recurrir a la braquiterapia con isótopos radiactivos.

PALABRAS CLAVE

Radioterapia, Braquiterapia electrónica, Braquiterapia basada en isótopos, Iridio 192, Rayos X miniaturizados, cáncer de cérvix, cáncer de endometrio, cáncer vaginal.

Contenido

1- INTRODUCCIÓN	4
1.1 DATOS GENERALES EPIDEMIOLOGICOS DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO/VAGINA.....	4
1.2 PAPEL DE LA RADIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO, EN PARTICULAR DE LA BRAQUITERAPIA.....	8
1.3 INTRODUCCIÓN RECIENTE DE LA BRAQUITERAPIA CON RX MINIATURIZADOS.....	16
2- OBJETIVOS	17
3- METODO.....	17
4- BREVE DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA DE BRAQUITERAPIA DE VAGINA/ ENDOMETRIO Y CÉRVIX BASADA EN EL USO DE ISOTOPOS RADIATIVOS DE ALTA TASA DE DOSIS.....	17
4.1 ISÓTOPOS MÁS EMPLEADOS	20
4.2 NECESIDADES DE INSTALACIÓN	20
4.3 EFECTOS SECUNDARIOS	22
4.4 DIFERENCIAS ENTRE EQUIPOS	22
4.5 FORTALEZAS Y DEBILIDADES	25
5- DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA DE BRAQUITERAPIA DE VAGINA/ ENDOMETRIO Y CÉRVIX BASADA EN TUBOS DE RX MINIATURIZADOS.....	27
5.1 FUENTE DE RX.....	27
5.2 NECESIDADES DE INSTALACIÓN	32
5.3 EFECTOS SECUNDARIOS	33
5.4 DIFERENCIAS ENTRE LOS DIFERENTES EQUIPOS	34
5.5 FORTALEZAS Y DEBILIDADES	36
6- CONCLUSIONES	37
7- REFERENCIAS	38

1. INTRODUCCIÓN

1.1 EPIDEMIOLOGIA DEL CÁNCER DE VAGINA, CÉRVIX Y ENDOMETRIO

VAGINA: epidemiología.

El carcinoma primario de vagina es una neoplasia poco frecuente, representando solamente el 1 % de todos los tumores malignos del área ginecológica, en EE.UU se estiman 4.810 nuevos casos de cáncer vaginal y 1.240 muertes a causa del mismo en el 2017. Una gran proporción (30% – 50%) de las mujeres con carcinomas vaginales han sido previamente hysterectomizadas por patologías benignas, premalignas o malignas. [American Cancer Society, 2017]

El cáncer de células escamosas de vagina tiene baja incidencia en mujeres jóvenes. Solo se diagnostica el 15% de los casos en mujeres menores de 40 años y casi la mitad de los casos ocurre en mujeres que tienen 70 años o más.

Según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) sólo se considera como cáncer primario de vagina a aquellas lesiones confinadas a la vagina sin invasión del cuello uterino o la vulva.

El pronóstico depende principalmente del estadio en que se encuentra la enfermedad, pero la supervivencia disminuye en pacientes mayores de 60 años de edad, sintomáticas al momento del diagnóstico, que tienen lesiones del centro y tercio inferior de la vagina o tienen tumores mal diferenciados.

La distinción histológica entre el carcinoma celular escamoso y el adenocarcinoma es importante porque los dos tipos representan enfermedades distintas, cada una con una patogénesis diferente y una evolución natural distinta. El cáncer vaginal celular escamoso (aproximadamente 85 % de los casos) inicialmente se disemina de manera superficial dentro de la pared vaginal y más tarde invade los tejidos paravaginales y el parametrio. Las metástasis a distancia más frecuentes son en los pulmones e hígado.

El adenocarcinoma (aproximadamente 5-10 % de los casos) tiene una incidencia máxima entre los 17 y los 21 años de edad y difiere del carcinoma celular escamoso por un aumento en metástasis pulmonar y compromiso ganglionar supraclavicular y pélvico. Se presentan con mayor frecuencia en pacientes de menos de 30 años de edad quienes han tenido un historial de exposición al dietilestilbestrol (DES) en el útero, por tanto a mujeres jóvenes con un historial de exposición al DES en el útero, se les deberá dar seguimiento de forma cuidadosa para diagnosticar esta enfermedad en un estadio temprano. Para las mujeres que han recibido un seguimiento cuidadoso y bien administrado, la enfermedad es altamente curable. [Eifel et al., 2011].

El melanoma y el sarcoma son descritos como cánceres vaginales primarios, pero muy poco frecuentes.

El carcinoma adenoescamoso es un tumor poco común y de rápido crecimiento con mezcla epitelial que comprende aproximadamente 1 a 2 % de los casos.

La etiología del cáncer de vagina es desconocida, sin embargo se han descrito varios factores de riesgo como la neoplasia intraepitelial vaginal (VIN), con una tasa de progresión a cáncer del 5 al 9 % de las pacientes tratadas. Actualmente en la etiología

del carcinoma epidermoide de vagina tiene una gran relevancia su relación con la infección del VPH (Virus del Papiloma Humano), responsable entre el 65 al 90 % de la aparición de neoplasias malignas en esta localización; el tabaco (aumenta al doble la probabilidad); el alcohol; la irritación vaginal; el virus de la inmunodeficiencia humana y la toma durante el embarazo de dietilestilbestrol. Los tipos de VPH de alto riesgo (como el 16 y 18) producen 2 proteínas (E6 y E7) que pueden interferir con el funcionamiento de productos conocidos de genes supresores de tumores, siendo el serotipo 16 el principal tipo de producción de VIN. Además la infección de HPV 16, un VIN o los condilomas acuminados en el historial médico de la paciente parecen ser factores significativos para la recaída temprana. [Lamos et al., 2016].

CÉRVIX: epidemiología.

El cáncer de cuello uterino es el segundo cáncer más frecuente en mujeres después del de mama (aproximadamente se dan 500.000 nuevos casos al año) y se ubica el quinto entre todos los cánceres a nivel mundial. Sigue una distribución bimodal, con un pico de edad entre los 48 y 52 años para el Ca. Invasor y otro pico entre los 25 y 40 años para el Ca. in Situ. Es un tumor propio de edades medias puesto que el 47% de las mujeres con carcinoma invasivo de cérvix se diagnostica antes de los 35 años, con un pico de incidencia entre los 35 y 40. Solo el 10% de los diagnósticos se hacen en mujeres mayores de 65 años. [SEER Cancer Statistics Review, 2017].

La incidencia en España se puede considerar muy baja, se diagnostican unos 2.100 casos anuales, lo que representa el 3,3% de los tumores femeninos, por detrás de los tumores de mama, colorrectales, estómago, cuerpo de útero, ovario y hematológicos, con un descenso muy importante desde los años 60, aunque actualmente se ha estabilizado [Eifel et al., 2011]. El país europeo con mayor incidencia es Portugal y el de menos es Luxemburgo.

Las provincias españolas de menor incidencia son Navarra y Zaragoza con 4-5 casos por 100000 habitantes, mientras que la provincia con mayor incidencia es Baleares (Mallorca), con 13,6 casos por 100000 habitantes. Esta variabilidad podría explicarse por las diferencias socioculturales de la población (hábitos sexuales, mayor número de parejas, dificultades para desarrollar los programas de cribado, etc.) [Castellsagué et al., 2012].

La zona geográfica y el nivel socioeconómico, marcan una gran diferencia en la incidencia y mortalidad entre los diferentes países, siendo los menos desarrollados las áreas más perjudicadas (Latinoamérica, África y Sudeste Asiático), donde en algunos de ellos es la primera causa de mortalidad por cáncer en las mujeres por delante del cáncer de mama. [Eifel et al., 2011]

Los países con mayor desarrollo económico presentan menor incidencia, la mortalidad ha disminuido drásticamente en estos países, así pues podemos decir que las campañas

de diagnóstico precoz han jugado un papel muy importante, puesto que antes de que existieran la incidencia era similar en todos los países.

La incidencia, el tipo histológico, el estadio y la edad al diagnóstico han ido cambiando al paso de los años (Figura 1). El 50% de los carcinomas cervicales se diagnostican en la etapa I, la incidencia de carcinomas de células escamosas ha disminuido, mientras que el número de adenocarcinomas ha aumentado. [Hellman et al., 2014]

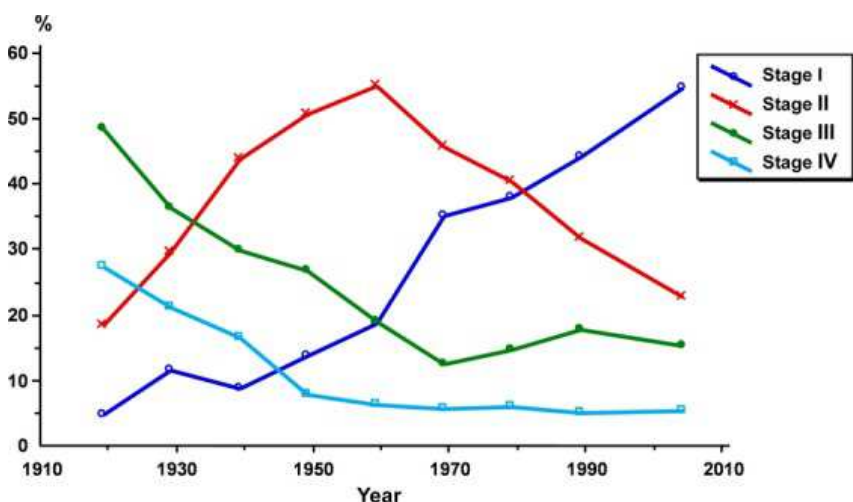


Figura 1: Distribución de etapa por año de tratamiento de 18.472 casos de carcinoma de cuello uterino tratados en Radiumhemmet. [Hellman et al., 2014]

El Comité Mixto Estadounidense sobre el Cáncer (siglas en inglés AJCC), indica que los tumores en la vagina que impliquen el cérvix de las mujeres con un útero intacto se clasifican como cánceres de cuello uterino, por lo tanto, los tumores que pueden haberse originado realmente en la vagina apical pero se extienden al cérvix se clasificarían como cánceres de cuello uterino.

Los factores de riesgo del cáncer de cérvix de más relevancia son la infección del virus del papiloma humano, el tabaco, la edad, la exposición al dietilestribestrol, tener antecedentes familiares de cáncer de cuello uterino, infección con Clamidia, sobrepeso, uso prolongado de anticonceptivos orales y la raza u origen étnico (más frecuente en mujeres negras, hispanas e indígenas).

En mujeres de entre 18 y 65 años, el 14,3% están infectadas por el VPH. En la franja de edad de 18 a 25 años este porcentaje llega al 28,8%, justo el doble. A partir de los 26 años, la prevalencia va bajando con la edad. El estudio estima que en España hay actualmente dos millones de mujeres infectadas por el VPH. [Hellman et al., 2014]

ENDOMETRIO: epidemiología.

El cáncer endometrial es el cáncer ginecológico más común y el cuarto cáncer más frecuente en las mujeres en los Estados Unidos. Se estima que aproximadamente 49.560

mujeres serán diagnosticadas recientemente y 8.190 morirán de cáncer de endometrio. El cáncer de endometrio se diagnostica en mujeres con una media de edad de 62 años con un pico de incidencia en mujeres posmenopáusicas de 55 a 74 años. Se prevé que la supervivencia relativa a 5 años es del 81,5%, pero varía según la etapa en el momento del diagnóstico, el 95,3% para el cáncer localizado y el 16,9% para las metástasis a distancia [SEER Cancer Statistics Review, 2017]. Por ello, el diagnóstico precoz de cáncer de endometrio es importante para reducir la morbilidad y mortalidad del mismo. Se han identificado varios factores personales y de estilo de vida asociados a un mayor riesgo de la enfermedad, que incluyen el aumento de la edad, la obesidad, el uso de estrógeno sin progestágenos, la menarquía temprana, la menopausia tardía, la nuliparidad, el síndrome de ovario poliquístico, el síndrome metabólico, la toma de Tamoxifeno, la diabetes mellitus, el consumo de alcohol y el consumo de carne roja. Por el contrario, el tabaquismo, el uso de estrógeno y progesterona, el dispositivo intrauterino, la aspirina, la actividad física y el consumo de fibra dietética, frutas y verduras se asocian con un menor riesgo de cáncer endometrial.

Aparte de estos factores de estilo de vida, hay una predisposición genética importante al cáncer de endometrio, es una mutación de la línea germinal en uno de los genes MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2 o EPCAM. Las mujeres que llevan una mutación del gen MMR están en un riesgo sustancialmente elevado de cáncer colorrectal, endometrial y otros (síndrome de Lynch) [Bharati et al., 2014].

Asociamos también un mayor riesgo de cáncer de endometrio a mujeres con antecedentes familiares de cáncer endometrial o cáncer colorrectal de inicio temprano para pacientes sin mutación del gen MMR; indicando posibles factores genéticos y ambientales subyacentes compartidos por cánceres colorrectales y endometriales distintos de los causados por mutaciones del gen MMR. [Bharati et al., 2014].

La mayor prevalencia de enfermedades comórbidas entre las mujeres negras no explica completamente las disparidades raciales que se observan en la supervivencia del cáncer endometrial (Figura 2). La asociación entre la hipertensión y un menor riesgo de muerte por cáncer de endometrio es intrigante, y es necesaria una investigación más profunda en el mecanismo subyacente. [Ruterbusch et al., 2014]

Las metástasis de este cáncer son poco frecuentes y suelen asentarse en los pulmones, huesos o el hígado.

Actualmente, no se cuenta con un examen de cribado poblacional que permita la posibilidad de su detección en etapas preclínicas. Sin embargo, el conocimiento de su patrón epidemiológico y de los factores predisponentes, permiten seleccionar poblaciones de riesgo para realizar diferentes pruebas diagnósticas y de esta forma lograr minimizar sus consecuencias. Un buen conocimiento de estos hechos por parte de los médicos de atención primaria es fundamental para lograr el objetivo de disminuir la mortalidad. Así pues preguntas como el sangrado en pacientes posmenopáusicas adquieren una importante relevancia.

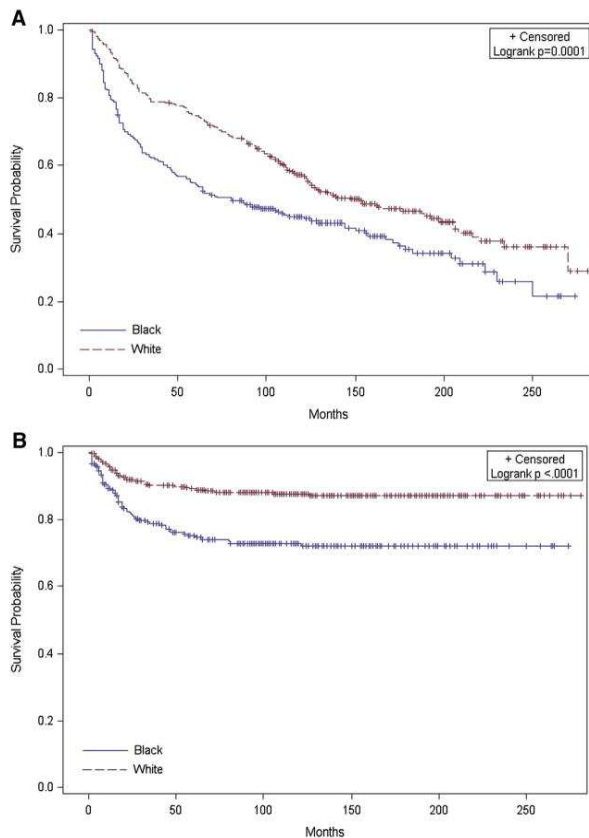


Figura 2: Supervivencia por raza al cáncer endometrial. A. Supervivencia general, B. Supervivencia enfermedad- específica. [Ruterbusch et al., 2014]

1.2 PAPEL DE LA RADIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO, EN PARTICULAR DE LA BRAQUITERAPIA.

La utilización de la radioterapia con fines terapéuticos comenzó a finales del siglo XIX después de que Roentgen descubriera los rayos X en 1895. En seguida descubrieron que además de brindar información anatómica sobre las partes internas del cuerpo humano era útil para el tratamiento de lesiones malignas. La actuación conjunta de científicos como Pierre Curie, que descubrió el isótopo Radio (1898), y el dermatólogo Henri-Alexandre Danlos, que lo utilizó con fines terapéuticos dermatológicos, permitieron que la braquiterapia empezara a desarrollarse con un futuro deslumbrante [Zhou et al., 2015]. En 1903 Graham Bell aproximó las fuentes radiactivas al tumor para que la dosis fuese muy elevada y así poder usarlas para el tratamiento de cáncer de cuello uterino y lesiones dermatológicas. Aun así poco se conocía de las propiedades radiactivas y su aplicación era completamente empírica, manteniéndose la misma situación durante casi treinta años.

Después de los primeros congresos internacionales de Radiología (1925 y 1928) se estableció el Roentgen como unidad de exposición, con la incorporación de esta unidad

se permitió comparar y manejar clínicamente la “cantidad de radiación”¹ suministrada al paciente.

Después de una larga evolución surge lo más cercano a la radioterapia conocida actualmente, cuyo objetivo es destruir las células malignas impidiendo que crezcan y se reproduzcan, bloqueando el ciclo celular. Es inevitable que las radiaciones ionizantes incidan en los tejidos sanos, sin embargo, los tejidos tumorales poseen un estado de proliferación mayor, son más sensibles a la radiación y no pueden reparar el daño producido de forma tan eficiente como lo hace el tejido normal.

La Oncología Radioterápica es una especialidad clínica encargada fundamentalmente del tratamiento y seguimiento de pacientes con neoplasias principalmente malignas. Está íntimamente unida a otras ramas científicas como la Física, Oncología Médica, Radiodiagnóstico y Medicina Nuclear, junto con las que evoluciona mejorando tanto los equipos como la precisión, calidad e indicación de los tratamientos. La radioterapia, conjuntamente con la cirugía y la quimioterapia, es uno de los tres pilares fundamentales del tratamiento del cáncer.

Según la OMS (2003) aproximadamente la mitad de los pacientes con cáncer precisaran tratamiento con radioterapia ya sea para el control tumoral o como terapia paliativa.

DISTINTAS CLASIFICACIONES DE RADIOTERAPIA

Existen diferentes tipos de radioterapia, atendiendo tanto al modo de administración de la radiación como al tipo de fuentes, que son utilizadas con indicaciones distintas (tabla 1).

Dependiendo del modo de administración de la radiación, se pueden diferenciar dos tipos de radioterapia: externa e interna.

La terapia con radiación externa (teleterapia²) envía radiación desde una fuente posicionada fuera del paciente. La radioterapia por ortovoltaje, se realiza por medio de equipos de rayos X de energías bajas o medias y se emplea para tratamientos cutáneos, logrando dosis altas en la superficie (piel) y leve afectación de tejidos más profundos. Con energías medias se alcanzan mayores profundidades, ampliándose las indicaciones. Los equipos con energías superiores son las unidades basadas en el radioisótopo Cobalto-60 y los aceleradores lineales de electrones. El cobalto-60 tiene un período de semidesintegración aproximado de cinco años y produce radiación de alta energía (1,2 MeV) capaz de irradiar tumores voluminosos y de localización profunda. En España, estas unidades se encuentran prácticamente en desuso. Los aceleradores lineales de electrones son equipos de teleterapia de alta energía (mayor o igual a 6 MeV) que trabajan enviando hacia el paciente la radiación en forma de electrones (cuando se requiere menor profundidad de tratamiento) o fotones (cuando se requiere mayor profundidad). Estos equipos permiten elegir la energía adecuada según el tipo de tumor o profundidad de acuerdo a una planificación del tratamiento personalizada y previa

¹ En la actualidad se utiliza la dosis absorbida para cuantificar la dosis que llega a los tejidos; su unidad es el Gray (Gy)

² Tele: lejos, terapia: tratamiento médico.

validada por radiofísicos y radioterapeutas, que ajustan el tamaño y la forma del haz, evitando al máximo la radiación de estructuras sanas.

Tipo de terapia	Energía	Necesidades de protección	Portátil	Fuente compacta	Riesgo de contaminación	Rápida caída de dosis
Unidad de RX superficiales	50-150 kV	Bajas	Sí	No	No	++++
Braquiterapia electrónica	50 kV	Bajas	Sí	No	No	++++
Braquiterapia con Iridio-192 (HDR)	380 keV	Altas	No	Sí	Sí	++
Braquiterapia con semillas de Yodo-125 (LDR)	28 keV	Altas	Sí	Sí	Sí	+++
Acelerador lineal de electrones	6-25 MeV	Altas	No	No	No	+
Unidad de Cobalto-60	1.2 MeV	Altas	No	Sí	Si	++

Tabla 1. Comparativa de diferentes tipos de equipos de radioterapia. (HDR: alta tasa de dosis, del inglés high dose rate, LDR: baja tasa de dosis, del inglés low dose rate)

La mayoría de los tratamientos de radioterapia externa (EBRT, del inglés external beam radiotherapy) se administran diariamente durante varias semanas.

Los equipos de radioterapia, en general, tienen un alto coste inicial y de mantenimiento anual a todo riesgo pero se ve compensado en poco tiempo por el alto número de pacientes a los que tratan.

La braquiterapia³ históricamente, se refiere a la colocación de fuentes radiactivas en contacto o en el interior del volumen de tratamiento, para administrar una dosis muy alta de radiación con caída rápida de dosis a los tejidos normales circundantes. Se han utilizado agujas de radium, alambre de iridio y fuentes compactas hechas de cesio o iridio, colocadas en moldes sobre la superficie de la piel, dentro de cavidades corporales naturales y vasos (intracavitaria, intraluminal, intravascular) o insertadas en el propio tejido mediante agujas (intersticial). La inserción manual se ha reemplazado en gran medida por una poscarga automatizada para reducir las dosis del operador y la mayoría

³Braqui- : cerca; -terapia: tratamiento médico.

de los tratamientos actuales se administran utilizando unidades de tasas de dosis altas (HDR)⁴ o semillas de tasas de dosis bajas (LDR)⁵.

En la última década apareció una nueva forma de tratamiento, denominada braquiterapia electrónica (EBT), habiendo actualmente unos 400 equipos instalados en todo el mundo. Estas fuentes no contienen radioisótopos sino sistemas eléctricos en miniatura productores de rayos X, ya sea mediante microtubo de RX o miniacelerador de electrones (en función del fabricante). En ambos casos, funcionan con energías de bajo kilovoltaje (Tabla 1). El uso de energías más bajas reduce los requisitos de blindaje de la sala donde se practica la irradiación y aumenta la eficacia radiobiológica. Es vital que los oncólogos radioterapeutas y los físicos médicos (radiofísicos hospitalarios en España) estén bien formados y realicen un trabajo en equipo para llevar a cabo estos nuevos enfoques [Eaton. 2015].

Por tanto hay varios tipos de braquiterapia, la electrónica y la mediada por radioisótopos.

La braquiterapia electrónica (EBT) es un tipo de radioterapia que utiliza fuentes en miniatura emisoras de RX con alta tasa de dosis para aplicar radiación directamente en el tumor o cerca de él. La dosis que le llega al tumor es la dosis absorbida (Grays o Julios/kg). Cuando en este trabajo hablemos de la dosis que recibe el tumor o los órganos circundantes, siempre nos estaremos refiriendo en realidad a la dosis absorbida.

La braquiterapia por radioisótopos utiliza principalmente dos técnicas diferentes: La tasa de dosis baja (LDR) utiliza una o varias fuentes radiactivas de menor actividad y se asocia con tiempos de tratamiento más largos (para el tratamiento generalmente en una sola sesión). La localización de tratamiento de LDR más comúnmente utilizada es la próstata (semillas radiactivas encapsuladas y permanentes de Iodo-125). La técnica de tasa de dosis alta (HDR) utiliza una fuente radiactiva encapsulada de mayor actividad contenida dentro de un dispositivo blindado para de carga automática en diferido. La irradiación del volumen tumoral se realiza en un tiempo más corto (minutos) que el LDR, pero requiere generalmente varias sesiones. Las técnicas de HDR están reemplazado a las técnicas de LDR para la mayoría de las localizaciones del cuerpo. [Zhou et al., 2015].

La braquiterapia es una técnica altamente satisfactoria para el tratamiento de tumores endometriales, cérvix, vagina, mama, y piel.

⁴HDR: siglas en inglés de High Dose Rate (alta tasa de dosis); HDR= posibilidad de impartir varios Gy de dosis absorbida en minutos; es la braquiterapia más frecuentemente utilizada en la oncología ginecológica.

⁵LDR: siglas en inglés de Low Dose Rate (baja tasa de dosis); LDR= se imparten varios Gy durante horas o incluso días; gran importancia en la terapia de cáncer de próstata.

1.2.1 CÁNCER VAGINAL

Los vasos linfáticos de la zona vaginal pueden drenar a ganglios pélvicos o inguinales o ambos, dependiendo de la localización del tumor, y deben tenerse en cuenta estas áreas para la planificación del tratamiento.

La radiación puede producir daño en los órganos cercanos en caso de una sobredosis, produciendo fístulas recto-vaginales, fístulas del vesico-vaginales, estenosis rectales o vaginales, cistitis, proctitis, menopausia prematura del daño ovárico y necrosis de tejidos.

La proximidad de la vagina a la vejiga o el recto también limita las opciones de tratamiento quirúrgico y aumenta complicaciones quirúrgicas a corto y largo plazo y déficits funcionales que involucran estos órganos.

Para los pacientes con carcinoma de la vagina en sus etapas iniciales, radiación o cirugía o una combinación de ellos son el tratamiento estándar. Se carecen de datos de los ensayos aleatorios y la elección de la terapia generalmente se determina por la experiencia institucional y los factores mencionados anteriormente. En pacientes en etapas III y IVA, se realiza la terapia de radiación estándar y se incluye la radiación de haz externo (4500–4600 cGy en 23–25 sesiones) [Damast et al., 2016], sólo o con braquiterapia, ya que la braquiterapia intracavitaria proporciona penetración insuficiente de dosis para tumores localmente avanzados. El volumen irradiado incluye los ganglios linfáticos regionales. Cuando se utiliza sólo radioterapia externa implica una dosis de 60 Gy a 70 Gy para el tumor, que se dan al paciente durante un periodo de 6 y 7 semanas. [Eifel et al., 2011]

El control local es un problema en los tumores voluminosos. En ese caso se utiliza la quimioterapia con agentes como el cisplatino, bleomicina, mitomicina C, floxiridina y vincristina; pero esta práctica no ha demostrado mejorar los resultados.

Para pacientes con Estadio IVB o enfermedad recurrente que no se puedan manejar con los tratamientos locales, la terapia actual es insuficiente. No hay medicamentos anticancerosos establecidos que puedan considerarse de demostrado beneficio clínico.

El manejo del carcinoma de células claras vaginal (muy raro) es generalmente similar al manejo de carcinoma de células escamosas, aunque recae una gran consideración para la planificación del tratamiento en las técnicas que preservan la función vaginal y ovárica según la edad promedio en el momento del diagnóstico.

Actualmente hay nuevos estudios clínicos en marcha y revisiones bibliográficas que apoyan la idea de que no hay ninguna evidencia demostrable de que procedimientos citológicos o la realización de pruebas de imagen de rutina en pacientes mejoran la salud más allá de lo que se logra mediante el examen físico cuidadoso y la evaluación de síntomas nuevos. Por lo tanto, fuera del ambiente de investigación, las pruebas de imagen pueden ser reservadas para pacientes en los cuales los síntomas o el examen físico levantan sospecha clínica de recurrencia o progresión. También se están investigando nuevas terapias farmacológicas en ensayos clínicos no terminados (fase I y II) que apoyan el uso de potenciadores inmunológicos para este tipo de cáncer asociados a virus. [National Cancer Institute, 2017; Lukka et al., 2012]

Las alternativas terapéuticas dependen del estadio; la cirugía o la radioterapia son altamente eficaces en los estadios iniciales, mientras que la radioterapia como terapia única, es el tratamiento primario para estadios más avanzados. No se ha mostrado que la quimioterapia sea curativa en el caso del cáncer vaginal avanzado y no hay regímenes farmacológicos estándares.

1.2.2 CÁNCER DE CÉRVIX

Al igual que en el caso anterior, es necesario individualizar el tratamiento en cada uno de los pacientes, estudiando el tumor. Según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) todas las mujeres con cáncer cervical localmente avanzado (etapa IB2-IVA) se les propondrá la braquiterapia como tratamiento definitivo [Huertas et al., 2017]. Antes de llevar a cabo esta técnica se le hará un examen completo a la paciente. Para las mujeres que desarrollan cáncer de cuello uterino avanzado localmente, el tratamiento estándar ha ido evolucionando. Se comenzó con la radiación de haz externo o teleterapia (EBRT) y luego a este se le añadió braquiterapia, combinado o no con quimioterapia. El tratamiento de haz externo (o teleterapia, actualmente con los aceleradores lineales de electrones) es capaz de abarcar a los ganglios linfáticos pélvicos, paramétrio y tumor primario. La adición de la braquiterapia sirve para mejorar el control de la enfermedad y la supervivencia ya que provee una complementación de dosis al cuello uterino que, de hacerse con RT externa, pondría en peligro a los tejidos sanos. La adición de quimioterapia sirve predominantemente como radiosensibilizador, lo que se traduce en mejoras de alrededor del 5% en la supervivencia global. En el caso de dar la combinación de RT externa, QT y Braquiterapia, la radioterapia se imparte generalmente de lunes a viernes (28-30 sesiones) iniciándose a la vez la QT, pero estos no deben administrarse los mismo días que la braquiterapia. Los tratamientos de braquiterapia comienzan no más tarde de la semana 3ª del final del tratamiento con la RT externa.

A continuación se describen de manera más concreta por estadios el tratamiento del cáncer de cérvix.

En el estadio 0 se realiza conización o histerectomía según deseos de la paciente; pero en el caso de contraindicación de cirugía, afectación vaginal o múltiples focos se opta por la radioterapia.

En el estadio I A1 utilizamos conización si tenemos factores de riesgo negativos o histerectomía extrafascial si la paciente no tiene deseos de fertilidad. Optamos por la radioterapia pélvica junto a la braquiterapia intracavitaria si los factores de riesgo son positivos.

En el Estadio I A2 se realiza histerectomía radical con linfadenectomía pélvica. En los casos no operables si no hay factores de riesgo se usa la braquiterapia intracavitaria; si hay factores de riesgo positivos optamos por la RTE (radioterapia externa o teleterapia) pélvica más la braquiterapia intracavitaria. [Lukka et al., 2004]

En el estadio I B1 y II A < 4cm se realiza histerectomía radical más linfadenectomía pélvica además de RTE pélvica postoperatoria con braquiterapia intracavitaria opcional postoperatoria si:

- .Invasión profunda del estroma
- .T > 4cm de diámetro.
- .Invasión vascular linfática.
- .Cirugía incompleta.

En los estadios I B2 / II A > 4cm se empieza por RTE pélvica más quimioterapia, si hay remisión se seguirá por braquiterapia intracavitaria y si no hay remisión se optará por cirugía radical (si es factible) y braquiterapia intracavitaria en fondo vaginal. [Viswanathan et al., 2012].

En los estadios II B / III / IV A localmente avanzados se optará por radioquimioterapia. Si tenemos un cáncer con estadio IV B la opción que se llevará cabo será RT pélvica paliativa seguida de quimioterapia sistémica paliativa opcional.

En el caso de que la mujer esté embarazada dependerá de la semana de gestación y los deseos de la paciente. Siempre es preciso individualizar cada caso.

2.1.3 CÁNCER ENDOMETRIAL

El cáncer endometrial frecuentemente se diagnostica cuando una mujer que presenta síntomas se somete a una biopsia del endometrio. Después del diagnóstico se realiza una cirugía para tratar el cáncer y determinar su estadio.

El tratamiento estándar del carcinoma endometrial incluye la extirpación del útero, las trompas de Falopio y los ovarios (histerectomía total/salpingo-ooforectomía bilateral o TH/BSO). Los ganglios linfáticos de la pelvis y alrededor de la aorta también se podrían extirpar (dissección o extracción de muestras de los ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos) y examinar para saber si hay propagación del cáncer. También se pueden hacer lavados pélvicos. Los tejidos que se obtienen durante la cirugía se observan con el microscopio para saber cuán lejos se ha extendido el carcinoma. Dependiendo de la etapa del cáncer, se pueden recomendar otros tratamientos, como la radiación y/o la quimioterapia.

La radioterapia interna y/o braquiterapia (normalmente postoperatoria) son componentes importantes en la terapia adyuvante de pacientes seleccionados. El uso de la braquiterapia postoperatoria sin radioterapia externa para los carcinomas endometriales ha aumentado de manera significativa en los últimos años. Se han comparado en estudios la equivalencia de la radioterapia externa y la braquiterapia para la prevención de recurrencias y metástasis a distancias y el resultado es equivalente para ambos tipos de terapias. Teniendo en cuenta además que la braquiterapia nos proporciona una disminución de los efectos secundarios en los órganos cercanos al tumor, esta gana cada vez más adeptos.

En el estadio I es en el que menos se utiliza la radioterapia ya que, como hemos indicado anteriormente, la cirugía puede ser suficiente, esta se aplica o no según la edad de la paciente, la invasión y el deseo de tener hijos; así pues la cirugía se puede

demorar, sustituyéndola por un tratamiento con progestina que conlleva un seguimiento minucioso de la paciente.

Es importante el tipo histológico del tumor, siendo más agresivos el carcinoma seroso papilar, el carcinoma de células claras, o el carcinosarcoma, ya que tienen más probabilidad de haberse propagado fuera del útero en el momento del diagnóstico.

Después de la cirugía, tanto la quimioterapia como la radioterapia se administran a menudo para intentar evitar posibles recidivas. La quimioterapia por lo general incluye los medicamentos carboplatino y paclitaxel (Taxol), aunque también se pueden utilizar otras combinaciones.

En el estadio II I el tumor se ha propagado al tejido conectivo del cuello uterino, pero aún no ha crecido fuera del útero. El tratamiento consiste en realizar una histerectomía radical, la extirpación de ambas trompas de Falopio y los ovarios (BSO), y la disección de los ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos (LNF) o toma de muestra.

La radioterapia, a menudo incluye primero la radiación externa de la región pélvica y posteriormente braquiterapia vaginal, normalmente se administra después de que la paciente se haya recuperado de la cirugía. La otra opción es administrar primero la radioterapia, seguida por una histerectomía simple, una BSO y posiblemente una LND o extracción de muestras de los ganglios linfáticos. Cuando la radioterapia se realiza con anterioridad a la cirugía, se observa en ésta generalmente un notable descenso del volumen tumoral, incluso en ocasiones la desaparición completa a nivel macroscópico.

En el estadio III el cáncer ya se ha propagado fuera del útero. Si las pruebas realizadas antes de la cirugía revelan que el cáncer se ha propagado demasiado como para poder ser extirpado, puede que la radioterapia sea administrada antes de cualquier cirugía, aunque esto se hace con muy poca frecuencia. La radioterapia puede reducir el tumor lo suficiente como para hacer que la cirugía sea una opción.

En el estadio IIIA el carcinoma se ha propagado al tejido que cubre el útero (la serosa) o a los otros tejidos pélvicos (anexos) como las trompas de Falopio o los ovarios. Para estos cánceres, el tratamiento después de la cirugía puede incluir quimioterapia, radiación o una combinación de ambas. La radiación se administra a la pelvis, o bien, al abdomen y a la pelvis. Algunas veces también se usa braquiterapia vaginal.

En el estadio IIIB el cáncer se ha propagado a la vagina. Después de la cirugía se puede tratar con quimioterapia y/o radiación.

Estadio IIIC: esta etapa incluye a los cánceres que se han propagado a los ganglios linfáticos en la pelvis (etapa IIIC1) y aquellos que se han propagado a los ganglios linfáticos alrededor de la aorta (etapa IIIC2). El tratamiento incluye cirugía, seguida de quimioterapia y/o radiación.

En la mayoría de los casos de cáncer de endometrio en etapa IV, este se ha propagado demasiado como para que pueda extirparse por completo con cirugía, y una cura quirúrgica no es posible. Se puede realizar una histerectomía y la extirpación de ambas trompas de Falopio y los ovarios para evitar sangrado excesivo (hemorragia). También se puede utilizar la radioterapia por esta razón. Se puede usar terapia hormonal (progestina, tamoxifeno, inhibidores de la aromataasa) cuando el cáncer se ha propagado a otras partes del cuerpo, pero en el caso de que estos tumores de alto grado no tengan receptores de progesterona y estrógenos detectables no serán propensos a responder a la terapia de hormonas. [Cancer.org. (2017)].

Por tanto, la introducción de la braquiterapia como terapia adyuvante posterior a la cirugía está cobrando fuerza, de hecho en la población de mujeres con cáncer de endometrio etapa III la incorporación de braquiterapia a la radioterapia se asoció con una mejoría en la supervivencia para las mujeres con invasión estromal y endocervical cervical [Bingham et al., 2017]. Además, proporciona una opción factible de tratamiento para la braquiterapia vaginal adyuvante postoperatoria como única radioterapia y en combinación con la radioterapia externa para el cáncer endometrial primario en estadios IA-IIIc [Dooley et al., 2010].

1.3 INTRODUCCIÓN RECIENTE DE LA BRAQUITERAPIA CON RX MINIATURIZADOS

Como hemos dicho anteriormente, la braquiterapia (terapia de “cerca”) electrónica (EBT de sus siglas en inglés) es una tecnología vanguardista iniciada a finales de los años noventa, basada en un tipo de radioterapia que utiliza fuentes de RX de alta tasa de dosis en miniatura para aplicar radiación directamente en el tumor. El objetivo es dirigir la dosis de radiación al tamaño y forma del tumor, salvando los tejidos y órganos sanos.

En la actualidad es una técnica utilizada como tratamiento coadyuvante o único de cánceres de todo tipo, está diseñada para el tratamiento de neoplasias de cualquier localización donde se tiene una técnica altamente satisfactoria, pero con una mayor relevancia y experiencia en tumores de endometrio, mama y piel.

El sistema Axxent EBT de Xofigo es una plataforma de braquiterapia electrónica diseñada para entregar radiación sin la necesidad de isótopos, blindajes, o bunker. Utiliza fuentes basadas en tubos de RX miniaturizados. Esta es la casa comercial utilizada en el Hospital Universitario Miguel Servet, pionero en el tratamiento de cáncer de mama en estadios iniciales a través de radioterapia intraoperatoria, obteniendo magníficos resultados, mostrados en los estudios de seguimiento que se están llevando a cabo desde el inicio de este tratamiento.

En la oncología dermatológica se están consiguiendo resultados francamente positivos, con remisiones totales de carcinomas basocelulares y nodulares, además de resultados estéticos inmejorables con el equipo Xofigo. [Ballester-Sánchez et al., 2015]

Los RX se producen con un voltaje de operación de 50KV, lo que permite que la sala disponga de un blindaje mínimo, pudiendo estar en el interior de la sala el equipo clínico durante la irradiación

El sistema Axxent tiene tasa de dosis similar a la HDR de Iridio-192 pero el "fall-off"⁶ de la dosis es mayor, por tanto el paciente recibe menos dosis en los órganos críticos y el tejido sano más alejados del tumor.

Los componentes principales de una máquina con fuente miniaturizada de rayos X son: tubo de rayos X, contenedor sellado para el tubo, sistema de refrigeración del ánodo (blanco), consola de control, un generador de alto voltaje y cámara de ionización y electrómetro para la calibración del tubo. Los RX son producidos por el choque de electrones contra el ánodo. Dichos electrones son generados en un filamento incandescente y acelerados por el voltaje de 50KV. La mayor parte de la energía cinética de los electrones incidentes (alrededor del 99%) es transformada en calor y transferida al material del ánodo, el cual es disipado por el sistema de refrigeración. La cantidad de dosis es controlada empleando un contador temporal (timer) integrado en la unidad.

2. OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo han sido dos. El primero, describir las técnicas de tratamiento braquiterápico en el caso de tumores ginecológicos (vagina, endometrio y cérvix) por medio de isótopos radiactivos y mediante tubos de RX miniaturizados. El segundo objetivo ha sido estudiar las fortalezas y debilidades de ambas técnicas.

3. MÉTODO

El proceso para la realización del trabajo se ha basado en la revisión bibliográfica de los diferentes tipos de braquiterapia en el tratamiento de cánceres de vagina, cérvix y endometrio y de sus resultados, así como de los efectos secundarios que producen. También he tenido la posibilidad de asistir a las sesiones radioterápicas con RX miniaturizados, en el Hospital Universitario Miguel Servet, pudiendo conocer los procesos llevados a cabo en cada una de las sesiones, el planeamiento de cada una de ellas y el modo de mantenimiento de los equipos utilizados.

4. BREVE DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA DE BRAQUITERAPIA DE VAGINA/ENDOMETRIO Y CÉRVIX BASADA EN EL USO DE ISOTOPOS RADIATIVOS DE ALTA TASA DE DOSIS

La braquiterapia por radioisótopos es un tipo de radioterapia interna que utiliza, como su nombre indica, diferentes tipos de radioisótopos que emiten rayos gamma direccionados hacia el tumor tras una planificación previa llevada a cabo por el radiofísico y el radioterapeuta. Esta técnica se utiliza para la terapia de distintos tipos de tumores. En particular, en los tratamientos ginecológicos, que son objeto de este trabajo,

⁶ "Fall off": caída de dosis.

la técnica más usada es la alta tasa de dosis. Muchos otros tipos de cáncer están siendo tratados por este tipo de braquiterapia.

La braquiterapia HDR se lleva a cabo con equipos denominados HDR de carga diferida, también conocido como sistema de poscarga remota. Con la ayuda de aplicadores y catéteres, una pequeña fuente radiactiva sellada formada por un radioisótopo encerrado en una cápsula de titanio, es impulsada desde su blindaje directamente hacia el tumor por un sistema robotizado. Un programa de planificación de tratamiento calcula con precisión cuánto tiempo tiene que permanecer la fuente en diferentes posiciones del volumen de tratamiento (para irradiar los tejidos), antes de ser conducida nuevamente a la situación de reposo dentro de su blindaje. La braquiterapia HDR se puede realizar en pacientes ambulatorios. Además, se realiza en sólo unas pocas fracciones, generalmente 1 ó 2 por semana hasta completar el tratamiento. Esto aumenta notablemente la calidad de vida del paciente.

Los rayos gamma son radiación electromagnética ionizante, cuyo origen se sitúa en los núcleos de los radioisótopos, y muy penetrante (más cuanto mayor sea su energía). Son iguales a los RX en cuanto al daño celular que producen, siempre que tengan la misma energía. Los rayos gamma se emiten en todas direcciones desde la fuente para distribuir isotrópicamente la dosis de radiación (dosis absorbida) en el tumor, a la vez que se minimiza el daño a los órganos de alrededor sanos, denominados órganos de riesgo.

Hay muchas opciones de tratamiento para los cánceres ginecológicos, basados frecuentemente en la combinación de diferentes técnicas y tecnologías. Para los cánceres endometriales y cervicales, el uso de braquiterapia HDR ha demostrado ser muy eficaz.

Existe una gran variedad de aplicadores ginecológicos HDR, con diferentes diseños que permiten adoptar la anatomía del paciente teniendo en cuenta las características del tumor.

Dependiendo de cómo y por dónde se introduce la fuente radiactiva en el paciente, existe la braquiterapia intracavitaria (se utiliza orificio natural para depositar la fuente en la proximidad inmediata al tumor) y la braquiterapia intersticial, en la que la fuente se sitúa con la ayuda de agujas (desde el exterior del paciente) dentro del propio tumor. En ambos casos, cada sesión de tratamiento se completa en unos minutos. En la braquiterapia HDR la posición de la fuente puede ser calculada a priori y posicionada a posteriori con precisión, permitiendo distribuciones de dosis personalizadas basadas en el tumor del paciente y su anatomía.

Para el cáncer endometrial y cervical, la braquiterapia HDR se administra usando aplicadores intravaginales (braquiterapia intracavitaria) especiales para la introducción de la fuente radiactiva. Una vez que el tratamiento se realiza, el aplicador se retira y el paciente puede continuar de manera cotidiana su día a día. El tratamiento es muy bien tolerado.

Para el tratamiento del cáncer vaginal, se utiliza un cilindro con un canal central. Después de la colocación del cilindro, se conecta al cargador HDR donde la fuente radiactiva está almacenada hasta el momento del tratamiento. Una vez completado el tratamiento, el cilindro vaginal se desconecta del cargador y se retira del paciente. El tratamiento completo dura alrededor de una hora (para unos pocos minutos de irradiación) y la mayoría de los pacientes requieren sólo unas pocas sesiones de tratamiento.

Para el cáncer cervical se introducen vía vaginal dos sondas con ovoides (colpostatos) en cada uno de sus extremos (con tamaño variable) y un tándem que se introducirá a través del cuello del útero (figura 3). Mediante el tándem se irradia la zona del cuello cervical y, en caso de ser necesario, alguna porción inferior del endometrio. Mediante los ovoides, se irradia el fondo vaginal.



Figura 3: Aplicador utilizado para el cáncer de cérvix. [Cortesía del Hospital Universitario Miguel Servet].

Con la braquiterapia HDR las distintas posiciones de la fuente para la irradiación del tejido se calculan y ajustan con precisión, permitiendo distribuciones de dosis personalizadas basadas en el tumor del paciente y su anatomía. Ello se realiza por los radiofísicos con modernos sistemas de planificación computarizados y previamente al tratamiento.

Para realizar un tratamiento de braquiterapia se siguen los siguientes pasos:

- En función de la localización a tratar al paciente será necesario realizarle una sedación (raramente una anestesia general).
- Inserción en la zona de tratamiento de unos catéteres o aplicadores por parte del Oncólogo de Radioterapia, que, en general, suelen ser de plástico.
- Realización de una tomografía axial computarizada (TC) para determinar la posición de las fuentes en el espacio y su relación con el tumor. Adicionalmente, una resonancia magnética nuclear, no siempre disponible, para mejor delimitación de los volúmenes tumorales.
- En el sistema de planificación, contornear las estructuras de los órganos de riesgo, el volumen blanco de planificación (PTV) y reconstrucción de las posiciones de las fuentes, todo ello en base a la TC.

- Realizar por parte del Radiofísico Hospitalario una dosimetría clínica, disponiendo para ello la fuente en posiciones de parada virtuales (en el sistema de planificación) y definiendo determinados tiempos de irradiación en cada una de ellas.
- Evaluación y aprobación del plan de tratamiento.
- Tratamiento del paciente: se lleva al paciente a la sala donde se realiza la irradiación y se conecta el equipo de irradiación a los aplicadores, uno a uno. Una vez conectado, la fuente recorre las diferentes posiciones programadas dentro del paciente.
- Finalizado el tiempo programado de la irradiación para dar la dosis planificada, la fuente vuelve al equipo blindado, donde queda almacenada en posición segura en espera del siguiente tratamiento.

En el Hospital Clínico Universitario esta técnica de braquiterapia HDR basada en radioisótopos está bien implantada.

4.1 ISÓTOPOS MÁS EMPLEADOS

Los isótopos utilizados en la braquiterapia son los siguientes:

^{192}Ir : Emed⁷: 0,38 MeV. T⁸:74,02 días. (BT Alta tasa).

^{60}Co : Emed: 1,17 y 1,33 MeV. T: 5,27 años. (BT Alta tasa).

Para alta tasa de dosis se utiliza normalmente el isótopo Iridio 192, el cual decae por emisión beta y captura electrónica a estados excitados de platino 192 y osmio 192 y éstos decaen a sus estados fundamentales mediante la emisión de rayos gamma. A pesar de la gran ventaja de estos sistemas en los procedimientos clínicos, su periodo de semidesintegración limita el periodo de tiempo que cada fuente se puede utilizar antes de que decaiga su actividad al nivel en que no sería conveniente utilizar para aplicaciones clínicas debido al aumento de los tiempos de tratamiento.

La braquiterapia HDR más utilizada en los centros sanitarios son los sistemas de carga diferida, llevada a cabo por sistemas automáticos de una sola fuente con posiciones de parada dentro del paciente y tiempos programables. Las tres compañías con mayor implementación en el mercado español son Varian Medial (Gammamed Plus), Elekta-Nucletron (Microselectron) y Eckert y Ziegler. [Hernández, 2016]

4.2 NECESIDADES DE INSTALACIÓN

En la braquiterapia de alta tasa de dosis, generalmente con una actividad de la fuente de 10 Ci (370 GBq; figura 4) en el momento de suministro (la cual irá decayendo progresivamente conforme al tiempo de semivida del radioisótopo), debe cumplirse que la tasa de dosis a 1 metro del contenedor sea inferior a 10 $\mu\text{Sv/h}$ para poder ser transportada con seguridad hasta el centro hospitalario.

⁷ Emed: energía media.

⁸ T: tiempo de vida media del elemento.

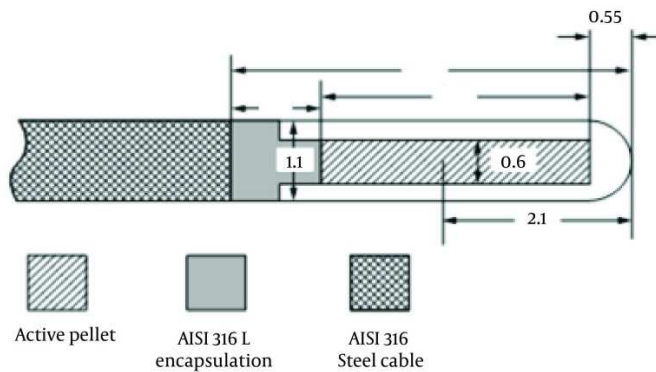


Figura 4: Fuente HDR de ^{192}Ir (braquiterapia). [Nikoofar et al., 2015]

Los requerimientos de blindaje de la sala son elevados, no siendo suficiente la atenuación proporcionada por las paredes y puerta de una sala de hospitalización convencional. Son necesarios estudios de seguridad proporcionados por los Servicios de Protección Radiológica para determinar la composición y anchura óptima de las paredes y puerta. En caso de habitaciones ya construidas, generalmente será necesaria la adición de determinado espesor de plomo en paredes y puerta (son necesarios varios milímetros de plomo para una pared de habitación o quirófano convencional ya construida). Por el contrario, cuando la habitación se construye expresamente para esta situación, generalmente en la obra ya se incluye el espesor conveniente de ladrillo u hormigón para que no sea necesaria la adición de plomo. Las puertas siempre llevarán plomo en su interior. Se aconseja que en la entrada haya un laberinto o un pasillo que dificulte que el haz directo alcance la puerta. La sala dispondrá de los sistemas de seguridad que impidan el acceso a la misma durante el tratamiento mediante la colocación de un microinterruptor de “puerta cerrada” y un monitor de radiación con alarma. En una sala de tratamientos de braquiterapia HDR basada en radioisótopos nadie, excepto el propio paciente, puede permanecer en su interior en el momento de la irradiación.

El equipo contará con los siguientes sistemas de seguridad:

1. Comprobación del posicionamiento de la fuente mediante una “fuente ficticia inactiva”.
2. Sistema de medición de la posición de la fuente y tiempo.
3. Monitor para comprobar que la fuente ha regresado a su posición de seguridad.
4. Batería para poder retraer la fuente en caso de falta de alimentación.
5. Manejo remoto del equipo desde la sala de control.
6. Conexión con enclavamiento de puerta.

Además, se contará con un sistema de comunicación con el paciente (audio y video), pantalla plomada para situaciones en la que el personal tuviera que entrar en la sala con la fuente extraída, luces roja y verde para indicar si la fuente está en posición de tratamiento o en posición de seguridad respectivamente, contenedor, pinzas largas y monitores de radiación (uno de área y otro portátil).

En las fuentes de alta actividad como las de braquiterapia de alta tasa no se puede realizar de forma segura un control de hermeticidad de la fuente, por lo que en general

la verificación de ausencia de contaminación se realiza poniendo los catéteres, tubos y otras partes que hayan estado en contacto con la fuente en una cámara de ionización o comprobarlas con un monitor adecuado.

En general todos los sistemas de carga diferida HDR disponen de un sistema para almacenar la fuente provistas de su correspondiente blindaje; un sistema electro-mecánico que permite trasladar la fuente desde su posición de almacenamiento hasta el aplicador o catéter que se sitúa en el paciente a través de una manguera que comunique el contenedor con el aplicador; un sistema que permita mantener la fuente en el aplicador el tiempo estipulado y que lo permita medir; un mecanismo que permita retornar la fuente a la posición de guarda cuando el tratamiento finalice o cuando sea interrumpido bien de forma voluntaria o por condiciones de emergencia y, por último, un sistema manual para poder retornar la fuente en caso de que falle el sistema automático.

4.3 EFECTOS SECUNDARIOS

Desafortunadamente la radiación no solo alcanza a las células tumorales. Los tejidos sanos circundantes también están expuestos a niveles de dosis, que, aunque bajos, no son despreciables. Con los modernos sistemas de planificación, donde los radiofísicos y médicos radioterapeutas realizan la dosimetría previa individualizada a cada paciente, se optimiza la dosis a los volúmenes tumorales manteniendo tan baja como sea posible la dosis que recibirán los órganos de riesgo. En última instancia, la radiosensibilidad de cada paciente será un factor que haga que ante una misma irradiación, unos pacientes sufran determinados efectos secundarios y otros no.

Pueden aparecer edema, eritema, dolor, fibrosis, vaginitis, cistitis, proctitis, mucositis y a largo plazo, sequedad y estenosis vaginal. Los efectos secundarios que avisan de la toxicidad son el edema y el eritema, estos aparecen de manera aguda pero disminuyen con el paso del tiempo (del 50% y 35% que hubo a inicio al 5 y 6%).

La mucositis es una afección frecuente en el uso de esta braquiterapia, esta es dolorosa y se acompaña de inflamación e incluso úlceras.

También se pueden producir algunos efectos secundarios comunes a la quimioterapia, como son náuseas, vómitos, diarrea y pérdida de pelo en la zona de tratamiento.

4.4 DIFERENCIA ENTRE EQUIPOS

Las casas comerciales que suministran equipos con mayor importancia en la braquiterapia ginecológica son Eckert y Ziegler (BEBIG), Elekta y Varian.

La diferencia entre las distintas casas comerciales radica en los sistemas que disponen cada uno de ellos, su diseño y la manera de nombrarlos, así como en pequeños detalles que forman los equipos, pero prácticamente en rasgos generales todos tienen una efectividad equivalente y el mismo funcionamiento.

Eckert & Ziegler

Casa comercial alemana, la sede de la empresa se encuentra Bélgica. Se fundó en 1992.

Sus dispositivos de carga diferida de HDR (SagiNova, Multisource) fueron diseñados para atender las necesidades actuales en las aplicaciones de braquiterapia de HDR con seguridad, flujos de trabajo constantes y eficiencia de costos. Tienen la posibilidad de incorporar fuente de Ir-192, ampliamente utilizada desde hace más de 10 años, o de Co-60, de larga duración, de acuerdo a las necesidades y preferencias de cada institución. Tanto el tamaño como las características dosimétricas son similares para ambas fuentes. La principal ventaja del ^{60}Co es que al ser la vida media del radionucleido mucho más larga, el cambio de fuente puede hacerse cada 5 años en vez de cada 2 ó 3 meses como en las unidades de ^{192}Ir , lo que reduce el tiempo de logística para el cambio de fuente y aumenta el tiempo de actividad clínica, siendo este el motivo por el cual esta casa comercial ha apostado sustancialmente por el ^{60}Co .

Saginova dispone de 50 canales para administrar el tratamiento mientras que Multisource dispone de 20. Tienen detectores de presencia de fuentes integrados y sistemas de calibración y verificación de la longitud real de la fuente.

Elekta

Los equipos de Braquiterapia de Elekta están diseñados para el tratamiento preciso y específico de cánceres de próstata, pecho, piel y superficie, recto y anatomía ginecológica.

El diseño de la fuente de alta tasa de carga trasera llamada microSelectron Digital (figura 5) garantiza 25.000 transferencias de origen por fuente. Su indexador permite la programación para la utilización de 18 canales (versiones antiguas) y 30 (versiones modernas) para conectar otros tantos tubos guía. Gracias al cable de comprobación se verifica el funcionamiento del sistema, ya que los aplicadores pueden tener alguna obstrucción o bucle que dificulte la salida del tratamiento. Este sistema es capaz de contabilizar el tiempo entre el pulso del motor para mover la fuente y los pulsos que devuelve el codificador óptico para comprobar si la fuente se ha movido o ha encontrado alguna resistencia. También cuenta con un detector capaz de asegurar que la fuente ha regresado a su posición de reposo. Las distancias entre las posiciones programadas (de 1 a 48) son entre 2.5 y 5 mm, siendo la velocidad de tránsito de la fuente de 50 cm/s. La consola de la unidad se emplea para programar y verificar los parámetros de tratamiento. Dispone de una opción de "autorradiografía", que permite verificar las posiciones de parada de cada tratamiento en cada uno de los canales. Asociada a la unidad existe la posibilidad de emplear una gran cantidad de aplicadores (Nucletron 2000c) y accesorios para el aseguramiento de la calidad.

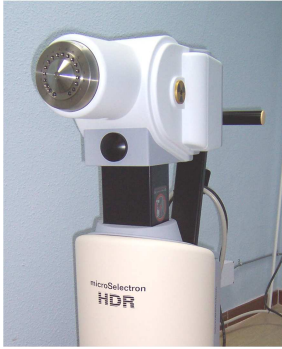


Figura 5: Equipo de HDR: Microselectron. [Cortesía del Hospital Universitario Miguel Servet]

Otro tipo de fuente de alta tasa comercializado por Elekta es el Flexitron, esta unidad puede moverse en paradas de 1 mm a lo largo de 40 cm, con unas indicaciones más claras que otros sistemas lo que disminuye la posibilidad de errores humanos. Tiene la posibilidad de albergar varias fuentes con lo que se disminuye el tiempo de tratamiento. La frecuencia de los intercambios de fuentes y los controles de aseguramiento de calidad son bajos, lo que es muy beneficioso para el tratamiento de pacientes más complejos o de un número elevado de ellos. [Team Elekta. 2017]

Varian

Suministra un equipo de braquiterapia con Iridio 192 utilizada como tratamiento eficaz para muchos tipos de cáncer, de próstata, cuello uterino, endometrio, mama, piel, bronquios, esófago y cabeza y cuello, así como sarcomas de partes blandas y otros.

Varian produce una gama completa de productos de braquiterapia incluyendo aplicadores y software de planificación de tratamiento. [Varian, 2017]

Cuenta con braquiterapia guiada por imágenes (IGBT) que combina las técnicas de imagen con procedimientos de braquiterapia avanzada permitiendo tratamientos rápidos y precisos. Para ello dispone del sistema de planificación Brachyvision que simplifica el desarrollo de los complejos planes de tratamiento de braquiterapia. Un completo conjunto de herramientas proporciona la infraestructura para una mayor coherencia y eficiencia en el proceso de planificación.

Varian fabrica la unidad VariSource (figura 6), que también está disponible en versión transportable. Posee un indexador que admite hasta 20 tubos guía cuya conexión es comprobada por un sensor que a través de una señal luminosa indica que está bien colocado. La dirección de la radiación es de adelante hacia atrás. Gracias al detector Geiger-Müller en el momento en que la fuente abandona su posición de seguridad, aparece un aviso acústico y luminoso. La distancia entre las posiciones programadas es entre 2 y 99 mm, con incrementos de 1 mm. La velocidad de tránsito es de 60 cm/s.

En la consola del PC aparecerán cada uno de los errores que se produzcan durante la sesión. La unidad tiene sistemas de aseguramiento de calidad que pueden comprobar la posición real y la simulada. También, al igual que las otras casas comerciales dispone de una amplia gama de aplicadores para los distintos tratamientos además de un sistema de planificación propio asociado.



Figura 6: Equipo de HDR: VariSource. [Cortesía del Hospital Universitario Miguel Servet].

Esta casa comercial cuenta con otra unidad de alta tasa de dosis llamada Gammamed (dos versiones 12i y Plus) que permite emplear hasta 24 canales de tratamiento, ampliables a 36. En cada canal se pueden programar hasta 60 posiciones de parada distanciadas entre 1 y 10 mm. Los sistemas de seguridad y verificación de la fuente son similares al anterior equipo. Al igual que todos los equipos de alta tasa, dispone de un sistema de planificación asociado (MDS Nordion 2001a) y una amplia selección de aplicadores. El Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa cuenta con un equipo de este tipo.

4.5 FORTALEZAS Y DEBILIDADES

FORTALEZAS

La principal ventaja de la braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR), tanto la basada en radioisótopos como la electrónica, con respecto a la radioterapia externa es que permite administrar dosis más elevadas en el área con menor dosis en los tejidos periféricos ya que las variaciones de dosis en las fuentes de alta tasa son muy grandes en pocos milímetros, debido a la rápida caída de dosis en función de la distancia a la fuente, como la fuente se suele insertar en la zona tumoral esta propiedad hace que los tejidos sanos que rodean al tumor reciban una dosis pequeña y siempre mucho menor que con la radioterapia externa. Así pues, órganos como la vejiga y el recto se ven beneficiados en esta técnica por la entrega precisa de la dosis de radiación.

Además la precisión en el direccionamiento de la dosis hacia el tumor es mucho mayor, pues en la radioterapia externa la posición del lugar a radiar durante el tratamiento puede modificarse, tanto por su movimiento intrínseco como por variaciones de los órganos adyacentes (vejiga y recto) que modifican su contenido líquido y/o gaseoso.

Un beneficio importante de la braquiterapia HDR es que la posición de la zona a irradiar puede ser calculada y ajustada con precisión, permitiendo distribuciones de dosis personalizadas basadas en el tumor y la anatomía del paciente individual. El tratamiento se puede realizar de forma ambulatoria en unos días y presenta pocos efectos secundarios y complicaciones en comparación con otros procedimientos de radiación.

Las fortalezas respecto a la braquiterapia por radioisótopos son:

- cuenta con aplicadores de diámetros menores que los que se utilizan en la braquiterapia electrónica, dando este hecho la posibilidad de poder realizar la modalidad de braquiterapia intersticial si la extensión del tumor no se puede abarcar con braquiterapia intracavitaria
- posibilidad de impartir dosis a mayores volúmenes que la braquiterapia electrónica debido a la mayor energía
- menor dosis en los tejidos en contacto con los aplicadores
- mayor conocimiento científico debido a su mayor tiempo de implantación en el mercado

DEBILIDADES

La braquiterapia electrónica (EBT en general, eBX denominada por Xoft Inc.) de la casa comercial Axxent con RX 50KV se compara con la radiación HDR Ir 192 en el tratamiento de vagina en el cáncer endometrial, basándose en la dosis física y la dosis biológica efectiva. Se afirman que la dosis física de la mucosa es 28.4% mayor con braquiterapia electrónica (figura 7). Sin embargo, la dosis biológica efectiva aumenta en un 79,1% (55,6 vs 99,6 Gy, $p < 0,05$) y en un 71,5% (118,8 vs 203,7 Gy, $p < 0,05$). La dosis física a la vejiga (9,3 vs 6,6 Gy, $p < 0,05$) y recto (7,2 vs 4,2 Gy, $p < 0,05$) se reducen con la braquiterapia electrónica, mientras que la dosis biológica efectiva (BED) hacia el recto y la vejiga aumenta. La dosis efectiva biológica tiene en cuenta la mayor eficacia efectiva de los fotones de baja energía generados con EBT y proporciona una estimación más precisa del efecto biológico. Cuando se utiliza la dosis física EBT puede subestimar el efecto biológico sobre la mucosa vaginal y sobreestimar el beneficio para la vejiga y el recto. Debe considerarse el ajuste de dosis para EBT basado en BED. [Rava et al., 2012]

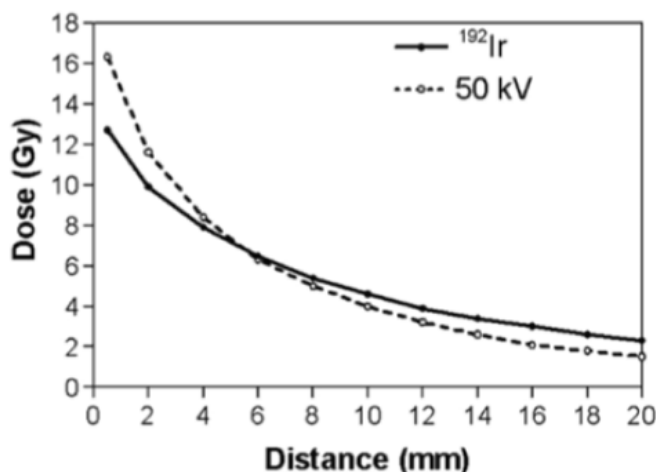


Figura 7: Comparación de las curvas de dosis para el ¹⁹²Ir y la braquiterapia 50 kV. Fotones generados a partir de una fuente puntual. Se prescriben 7 Gy para 0,5 cm. Las distancias se indican en milímetros, medidos en el centro de la fuente. [Rava et al., 2012]

Las debilidades respecto a la braquiterapia electrónica son:

- para llevar a cabo este tipo de terapia se necesitan precauciones en cuanto a radioprotección por parte de los profesionales que la realizan mucho más estrictas que con la braquiterapia electrónica.
- estas fuentes radiactivas requieren un lugar de desecho que no afecte a la población. En la historia ha habido episodios de afectación a personas debido al abandono de este tipo fuentes radiactivas: en México en 1984, 4000 personas fueron expuestas (5 de ellas con entre 2 y 7 Sv), en Georgia 1 persona falleció debido a la misma causa y en Turquía 11 personas fueron gravemente expuestas en 1999.
- el tipo de blindaje estructural es mayor ya que la sala donde se realiza la terapia tiene que tener unas medidas de seguridad mínimas. Las paredes tienen que estar generalmente revestidas con plomo cada uno de los cuales con un grosor adecuado para la protección de los trabajadores y el personal que se mueve por dichos lugares.
- las medidas legales que requiere el transporte y manipulación de estas fuentes son mucho mayores.
- se ha demostrado que este tipo de terapia para los cánceres ginecológicos da mayor dosis a órganos o estructuras sanas que la braquiterapia electrónica.

5. DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA DE BRAQUITERAPIA DE ENDOMETRIO/VAGINA Y CÉRVIX BASADA EN TUBOS DE RX MINIATURIZADOS

La braquiterapia electrónica (BTE) es una técnica que utiliza fuentes de alta tasa de dosis de rayos x en miniatura para aplicar la radiación directamente en el tumor. Los RX se producen en un voltaje de operación de 50KV, lo que permite un blindaje mínimo, pudiendo producirse así la interacción del equipo médico con el paciente durante el tratamiento.

Existen dos equipos para este tipo de tratamientos: AXXENT (XOFT Inc.) e INTRABEAM (CARL ZEISS).

5.1 FUENTE DE RAYOS X Y MODO DE APLICACIÓN EN ENDOMETRIO/VAGINA Y CÉRVIX

Esta forma de braquiterapia es producida por un filamento de rayos X alimentado por una diferencia de potencial de 10v, que genera una nube de electrones que son atraídos hacia un ánodo gracias a una diferencia de potencial de 50KV, que al chocar con este forman rayos X. Todo ello dentro de una cápsula de unos pocos milímetros (de ahí el nombre de tubos miniaturizados; mirar figura 8). Los rayos X producidos son los que gracias a la labor del radiofísico y el radioterapeuta irán con unas determinadas condiciones al tumor y sus inmediaciones impartiendo la dosis absorbida deseada.



Figura 8: Fuente de RX miniaturizados en relación con una huella dactilar. [Cortesía del Hospital Universitario Miguel Servet]

Aplicación en endometrio/vagina:

Para ella contamos con el set de aplicación vaginal del sistema AXXENT formado por unos cilindros metálicos de diferentes diámetros (20mm, 25mm, 30mm y 35mm) e igual longitud, que tienen moderado impacto en la atenuación de la radiación, la cual es tenida en cuenta por Axxent. Todos ellos tienen solo un canal central por donde se insertará la fuente de RX para el tratamiento de la paciente. Estos son reutilizables un número limitado de veces.

Las diferentes medidas de los diámetros de los cilindros tienen como fin acoplarse de la manera más exacta al diámetro vaginal de cada paciente. Es de vital importancia que sea insertado siempre el cilindro de mayor tamaño que la anatomía de la paciente permita, para tener una mayor estabilidad y así obtener una mayor exactitud en la aplicación de la dosis en cada sesión, además se consigue una mayor homogenización de la dosis.

Un examen visual y manual de la vagina (o con colposcopio) por el radioterapeuta debería preceder a la inserción del aplicador, acción importante para asegurar la curación de la cúpula vaginal, reacciones tisulares o recurrencias de enfermedad.

Se pueden utilizar algunos pasos que ayudan a una mejor tolerancia por parte de la paciente en el momento de aplicación: explicar el proceso a la paciente, lubricar el aplicador (xylocaine jelly), introducirlo lentamente para permitir que los músculos perineales se ajusten, escuchar a la paciente para crear una retroalimentación durante el procedimiento, técnicas de relajación o incluso si la paciente se pone muy nerviosa, la toma de ansiolíticos antes de la sesión.

Para la elección del tamaño del cilindro se recomienda que el radioterapeuta introduzca un dedo en el interior de la vagina aplicando una presión en la zona pélvica con la otra mano, posteriormente introducir otro dedo cuando los músculos perineales estén más relajados, a continuación rotar ambos dedos lo que permite extender el introito, si esta maniobra es fácil de hacer el cilindro indicado es de 3.5 cm; sin embargo si solo se puede introducir un dedo, con un diámetro de 2.0 cm bastará [Small et al., 2012]. También, como se ha mencionado, es útil contar con la ayuda de un colposcopio)

La realización de una TC posterior ayuda a saber si la superficie del aplicador está en contacto con la mucosa vaginal y así poder dar la dosis objetivo con una distribución óptima.

Para todo tipo de braquiterapia ginecológica el aplicador debe ser colocado en la línea media de la paciente e introducirlo de manera horizontal, en vez de avanzar hacia la vejiga o el recto, con lo que conseguiremos disminuir la dosis de irradiación hacia estos órganos.

Este set es utilizado tanto en el tratamiento de cáncer vaginal como en el endometrial puesto que en estos últimos se trata la posibilidad de invasión de células malignas procedentes del endometrio que se implantan en la cúpula vaginal.

También contamos con un sistema de sujeción con base de apoyo, que mantiene el aplicador estable mientras está dentro de la paciente. Este se coloca de tal manera que se mantiene fija una parte en la que se une el aplicador que introduciremos en la vagina de la paciente, proporcionándonos estabilidad y exactitud para la posición deseada.

Cuando ya está colocado el aplicador (cilindro) dentro de la paciente según las directrices previas de los profesionales, se comprueba a través de la realización de un TC que el aplicador está posicionado en el interior de la paciente de manera correcta. No obstante, esta prueba de imagen nos muestra la relación del aplicador con las estructuras óseas de la pelvis pero no con la bóveda vaginal, a no ser que hayamos puesto previamente una marca radiopaca o un clip en la cúpula vaginal.

El tratamiento, dependiendo del estadio de cada paciente, se administrará en 3 a 5 fracciones o sesiones (2 fracciones o sesiones por semana, separadas al menos por 2 días) de 5 a 7 Gy cada una de ellas. Durante cada sesión, que dura entre 3-5 minutos, el personal puede estar dentro de la sala, detrás de una barrera de blindaje de 0.5mm de plomo.

En este tipo de braquiterapia de tubos miniaturizados de RX, al igual que el tipo estándar basado en radioisótopos, es obligatoria la realización de planificación del tratamiento por los radiofísicos en el sistema de planificación y posterior aceptación y firma por el médico radioterapeuta. La distribución de la dosis debe ser optimizada para entregar la dosis prescrita a distancia de 0.5 cm de la superficie del cilindro en todas las direcciones. Esto es debido a que los estudios más recientes afirman que los canales linfáticos de la superficie vaginal están localizados a 3 mm en el 95% de los casos aproximadamente. Así pues con una profundidad dosimétrica de 0.5 cm se cubriría completamente la región. Los RX de la fuente que van a conformar la dosimetría deseada salen isotrópicamente por los laterales y la cúpula del cilindro. A mayor diámetro del cilindro, habrá menor gradiente de dosis en el tejido, lo cual redundará en una mayor homogeneidad de la misma. En el caso de que se realizara el contorneado del PTV, éste se deberá ceñir a los 0.5 cm que hemos referido. [Zhang et al., 2016].

Una gran parte de las pacientes que van a recibir braquiterapia intracavitaria vaginal han sido previamente hysterectomizadas, incluso habiendo extirpado parte de la cúpula vaginal, este cambio en la anatomía hay que tenerlo en cuenta a la hora de realizar la planificación de la terapia en cada paciente.

Hay dos tipos de braquiterapia que podemos utilizar para las recidivas vaginales, la intracavitaria y la intersticial, su uso dependerá de la distribución de las lesiones. Si las lesiones son más superficiales (<5 mm) utilizaremos la intracavitaria, mientras que si

las lesiones invaden más profundidad de 5 mm la braquiterapia intersticial será la elegida. No obstante, con el sistema Axxent no es posible, por el momento, la realización de braquiterapia intersticial en ginecología debido al tamaño del diámetro de la fuente.

Hay dos tipos de escuelas, respecto a la forma de prescripción de la dosis. Una prefiere contornear el PTV, procurando ceñirse a los 0.5 cm expuestos anteriormente mientras que la otra mantiene que no es necesario diseñar este contorneado puesto que se da la misma profundidad a todas las pacientes (0.5 cm de profundidad), cambiando solamente el diámetro del cilindro. En el Hospital Universitario Miguel Servet los radioterapeutas prefieren contornear el PTV para la braquiterapia del cáncer vaginal y el endometrial.

La selección de los aplicadores tiene una importancia considerable para conseguir resultados óptimos con braquiterapia. La vagina de cada paciente tiene un diámetro diferente lo que tendremos que tener en cuenta para la elección del diámetro del aplicador. Como aplicadores existen los ovoides y los cilindros, que es lo más utilizado en la cúpula vaginal posthisterectomía. Por medio de los ovoides se trata solamente la parte superior de la vagina, el tercio superior, siendo de elección en el tratamiento con braquiterapia del cáncer de cuello uterino, mientras que los cilindros dan la posibilidad de tratar la vagina en su totalidad. [Small et al., 2012]

No hay estudios que demuestren que los ovoides proporcionen una menor recurrencia que los cilindros. Los ovoides pueden administrar una dosis más baja de la esperada en el ápex central de la vagina si estos se separan demasiado. Además no son capaces de tratar el tercio más inferior de la vagina. En cambio los cilindros son capaces de tratar toda la vagina aunque en la práctica diaria raramente se irradia en su totalidad. [Small et al., 2012]

Sin embargo, los cilindros, por su simetría, también tienen sus defectos. Después de la histerectomía la anatomía de la vagina puede variar un poco comparado con la normal, puesto que como ya hemos dicho en numerosas ocasiones los cirujanos extirpan la cúpula vaginal [Zhang et al., 2016] y los cilindros vaginales llegan de manera precaria a estas zonas pudiendo impartir una dosis ligeramente inferior a la deseada en estos tejidos, ya que entre el cilindro y la mucosa vaginal puede haber aire. Además es fundamental la buena elección del diámetro del cilindro para conseguir la dosis adecuada en el lugar esperado, pues si elegimos un cilindro demasiado pequeño pueden crearse también huecos o lagunas de aire que produzcan el mismo efecto que el cambio anatómico de la vagina.

La preparación del tratamiento y tratamiento en sí de cada paciente lleva un largo proceso de elaboración que pasa por diferentes etapas, moldeadas de manera diferente dependiendo del hospital donde se realice. En el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza se lleva a cabo un proceso que pasa por 7 etapas, diferenciándose según cada tipo de tumor o localización del mismo.

La preparación y administración del tratamiento pasa por las siguientes etapas:

- Etapa I: consulta de la paciente con el médico, donde se le hace un chequeo completo en base a los diagnósticos y consultas previas en otras especialidades médicas, siendo explorada y evaluada.
- Etapa II: en la sala de exploración del Servicio de Oncología Radioterápica, se le implanta el cilindro adecuado y se le realiza una TC inicial para analizar de manera objetiva la extensión del tumor, localizar de una manera más exacta el mismo y realizar la dosimetría individualizada.
- Etapa III: el radioterapeuta contornea la zona a irradiar sobre la TC de la paciente, diseña el volumen de planificación (PTV) y los de los órganos de riesgo (recto y vejiga).
- Etapa IV: el radiofísico diseña el tratamiento (dosimetría personalizada) en base a los datos proporcionados por el médico (radioterapeuta): volúmenes tumorales, extensión, dosis por sesión y número de sesiones y límites de dosis para los órganos de riesgo. El diseño del tratamiento implica seleccionar posiciones donde la fuente se detendrá en el interior del cilindro y sus tiempos. Este diseño da lugar a las curvas de isodosis, las cuales, una vez optimizadas, deberán ser firmadas tanto por el radiofísico como por el radioterapeuta.
- Etapa V: verificación, aceptación y firma del plan de tratamiento por el médico.
- Etapa VI: con las firmas realizadas, el radiofísico prepara todos los ficheros informáticos del tratamiento. Se genera el informe dosimétrico de tratamiento, el cual deberá ser archivado y guardado durante 30 años. El informe dosimétrico es crucial pues es el documento legal donde saldrán reflejados todos los datos de la realización de las sesiones, además es el documento que se utilizará para posibles irradiaciones futuras por recidivas o tratamiento radioterapéuticos de otros tipos de neoplasias que estén cerca de la zona, en las que tendremos que tener en cuenta las dosis que han recibido estas zonas en tratamientos pasados.
- Etapa VII: se lleva a cabo el tratamiento. En esta etapa es importante evitar que el paciente se mueva, así el envío de la radiación al paciente se direccionará con más exactitud y precisión hacia la zona deseada. Tras el tratamiento el radiofísico imprimirá los resultados del mismo proporcionados por Axxent, donde aparecerá el estado de la fuente en el momento de la sesión, el tiempo de la sesión, el tipo de aplicador y el diámetro del mismo. Tras el tratamiento es quitado el aplicador y la paciente se va a su casa hasta la siguiente sesión.

Aplicación en cérvix:

A la mayoría de los pacientes con carcinoma de cuello uterino que van a recibir la braquiterapia, previamente se les ha administrado tratamiento de radioterapia externa con acelerador lineal de electrones.

El sistema de aplicación de braquiterapia electrónica en cérvix es distinto que el endometrial/vaginal y muy similar, al utilizado para esta patología en la braquiterapia convencional HDR basada en radioisótopos. Con ayuda de ecografía abdominal se introducen en la paciente por vía vaginal tres sondas de diferente longitud, dos de ellas, llamadas colpostatos, son para la irradiación del tercio superior de la vagina (fondo vaginal) y la tercera, llamada tándem, penetra por el orificio uterino. La sonda o

aplicador central tiene diferentes ángulos (0° , 15° , 30° o 45°), se escoge uno u otro dependiendo de la anatomía de la paciente, y se introduce sujeta a un aplicador tipo Henschke. En el extremo de los aplicadores laterales se coloca un ovoide, que puede tener diferentes diámetros (2.0, 2.5 o 3.0 cm) dependiendo de la extensión del fondo vaginal (deben quedar perfectamente encajados en el fondo). Una vez están situados los 3 aplicadores en la paciente, a ésta se le practica un TC y RM (resonancia magnética nuclear) con dos finalidades: ver que el sistema está correctamente situado y realizar, a continuación, la planificación previa individualizada (dosimetría) que definirá las posiciones de parada de la fuente miniaturizada de RX y los tiempos de permanencia en cada posición. Posteriormente estas sondas, una a una, serán unidas a la fuente de RX. Para los tratamientos de cérvix Axxent utiliza una fuente de 50 cm de longitud frente a la de 25 cm de los tratamientos de piel, mama o endometrio/vagina. [Dickler, et al.2008] La preparación del tratamiento y tratamiento en sí de cada paciente lleva un largo proceso de elaboración que pasa por diferentes etapas, moldeadas de manera diferente dependiendo del hospital donde se realice. En el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza se lleva a cabo un proceso que pasa igualmente por 7 etapas, diferenciándose según cada tipo de tumor o localización del mismo. Son las mismas etapas que en el caso de endometrio/vagina excepto en la segunda y tercera, las cuales se señalan a continuación:

- Etapa II: en quirófano, se le implantan los aplicadores guiados por ecografía y se le realiza el TC y RM iniciales para analizar de manera objetiva la extensión del tumor, localizar de una manera más exacta el mismo y realizar la dosimetría individualizada.
- Etapa III: el radioterapeuta contornea la zona a radiar sobre el TC y RM de la paciente haciendo una fusión computarizada entre los dos tipos de imágenes. También contornear los órganos de riesgo (recto y vejiga). Los diferentes volúmenes tumorales para contornear son: grosor del volumen del tumor (GTV), que es el grosor anatómico del tumor macroscópicamente visible; volumen clínico del tumor (CTV), el diámetro se amplía en unos milímetros para cubrir la posibilidad de células malignas más allá del tumor y por último el volumen de planificación (PTV), que tiene un diámetro un poco mayor que en CTV para tener en cuenta factores como el movimiento del paciente, diferente posicionamiento del aplicador y variaciones anatómicas fisiológicas.

En el Hospital Universitario Miguel Servet se realiza este tipo de tratamientos en 4 sesiones o fracciones de 7 Gy cada una, a lo largo de dos semanas.

5.2 NECESIDADES DE INSTALACIÓN

Esta técnica basada en tubos miniaturizados de RX de 50KV no necesita unas instalaciones, en cuanto a barreras estructurales, especialmente costosas para su administración y tampoco para el almacenamiento de las fuentes. Puede utilizarse cualquier sala ordinaria con paredes de obra ya que supuesto una sala con paredes de cartón-yeso (figura 9), bastarían 0.5mm de plomo adicional para que se cumplan las

condiciones de protección radiológica. Incluso pueden estar los especialistas en el interior de la sala durante la administración de la dosis siempre que se sitúen tras una mampara de 0.5 mm de plomo para protección. Generalmente las puertas existentes en las salas cumplen con la atenuación debida (equivalente a 0.5 mm de plomo). El almacenamiento de las fuentes de RX no tiene riesgos de exposición ya que este tipo de fuentes no van a poder emitir RX a no ser que se les conecte a los mecanismos adecuados. Tan solo es preceptiva su custodia en aras de evitar hurtos o robos.

Esta es una gran ventaja con la que cuenta esta técnica puesto que permite la interacción con el paciente durante el tratamiento y evita costes de instalaciones. Además conlleva un menor peligro para el personal sanitario que se mueve por estas zonas de almacenamiento y tratamiento de estos pacientes oncológicos.



Figura 9: Habitación donde se realizan las terapias con RX miniaturizados. [Cortesía del Hospital Universitario Miguel Servet].

5.3 EFECTOS SECUNDARIOS

Como consecuencia de la caída rápida de la dosis, la BTE genera una dosis superficial de la mucosa más alta que en la braquiterapia HDR basada en radioisótopos, lo que podría aumentar los efectos agudos y tardíos de la mucosa vaginal, produciendo mucositis vaginal, irritación y malestar de la mucosa rectal, disuria temporal y diarrea pero no llegando generalmente a grado I. En este sentido, en el Hospital Universitario Miguel Servet se ha observado sólo un caso de mucositis aguda de grado I de entre 103 pacientes tratadas hasta el momento (98 de endometrio/vagina y 5 de cuello cervical).

Para evitar estos efectos secundarios se han recomendado el uso dilatadores vaginales, pero con estudios en contra por su falta de efectividad probada y la terapia con ácido hialurónico, el cual correctamente inyectado en el paciente, es capaz de hacer una separación entre tejidos.

Para evitar los posibles efectos secundarios es importantísima la elección del grosor del cilindro (el mayor diámetro posible compatible con la anatomía de la paciente).

Al ser una técnica nueva, no se dispone de resultados todavía en cuanto a efectos tardíos que puedan producirse.

5.4 DIFERENCIA ENTRE LOS DIFERENTES EQUIPOS

Los equipos de braquiterapia electrónica para su aplicación ginecológica son suministrados por dos casas comerciales: Xoft Inc. (equipo Axxent) y Carl Zeiss (equipo Intrabeam). Ambos tipos de fuentes de RX operan a 50KV. [Paredes et al., 2015].

Estos equipos emiten RX de 50 KV desde una fuente, Xoft se refiere a la fuente como fuente tubo miniaturizado de RX mientras que Carl Zeiss la llama miniacelerador lineal de electrones. El fundamento físico de funcionamiento es muy similar. En ambos tipos de fuentes los RX son producidos por choque de una corriente de electrones contra un material de alta densidad.

Por otro lado Axxent es capaz de administrar dosis desde posiciones diferentes separadas por milímetros, planeadas previamente por el radiofísico, mientras que Intrabeam solo es capaz de emitir dosis en una posición. Como consecuencia las curvas de isodosis del equipo Axxent serán más esféricas o de la forma que se desee que con Intrabeam. [Xoft 2010, Zeiss, 2012].

El equipo Axxent está especializado en los tratamientos de radioterapia intraoperatoria (IORT), que se aplica en su gran mayoría en cánceres de mama, tratamientos de tumores de piel y tumores vaginales, cervicales y endometriales mientras que Intrabeam tiene menor impacto por el momento en estos últimos. Xoft ha diseñado dos tipos de fuentes cuya única diferencia radica en la longitud del vástago plástico donde se sitúa la fuente en su extremo: 25.0 cm de longitud para las fuentes de piel, mama y endometrio/vagina y 50.0 cm para las de cuello uterino.

Las instalaciones necesarias, en cuanto a blindajes de salas, para llevar a cabo la terapia son iguales en las diferentes casas comerciales, cambiando mínimamente los equipos y sistemas de aplicación de la dosis del tratamiento.

El equipo Axxent (es el utilizado en el Hospital Universitario Miguel Servet) utiliza una tecnología vanguardista basada en una fuente de rayos X miniaturizada para aplicar la radiación directamente dentro del cuerpo del tumor (figura 10). Así pues, es a este equipo al que nos referimos para describir las terapias de las diferentes neoplasias ginecológicas.

Este sistema es utilizado fundamentalmente para el tratamiento de cáncer de mama en estadio temprano y para la irradiación del cáncer endometrial, aunque también se utiliza para cánceres de otras localizaciones.

La fuente de RX imita ciertas características del isótopo de braquiterapia HDR, el Iridio 192, pero permite la realización del procedimiento bajo la supervisión de un oncólogo en un entorno mínimamente protegido, gracias a la combinación de tasa de dosis alta y baja energía de los RX ofrecida por esta fuente, lo que facilita el acceso de los especialistas al tratamiento.



Figura 10: Equipo de RX miniaturizados con ordenador y fuente integrados en el mismo (casa comercial Xoft). [Cortesía del Hospital Universitario Miguel Servet]

El equipo cuenta con el controlador Axxent a donde se proporcionan los datos del paciente y desde donde se regulan las características del tratamiento (posiciones y tiempos de parada en cada posición, sesiones administradas, etc).

En este controlador va integrada la fuente miniaturizada que produce los RX, que está insertada al final de un vástago de plástico por donde ha de circular agua destilada durante la irradiación para disipar el calor. La fuente precisa calibración antes de cada sesión para ver el tipo y homogeneidad de la radiación que emite justo en ese momento, puesto que con la administración de cada dosis puede desgastarse y variar.

Las fuentes de cada equipo de braquiterapia electrónica tienen una duración limitada de unos 500 minutos de uso clínico lo que equivale a unos 3 meses al ritmo de tratamientos habitual de este centro. Para controlar que la fuente emita los valores de dosis adecuados, hay unos rangos de diferentes cifras (tolerancias) que nos muestra el controlador que deben ser respetados de manera obligatoria. La desviación de la dosis media comparada con el día anterior debe de ser $<5\%$ y la desviación de la dosis media comparada con el primer día en que se inició la fuente, o respecto a su certificado de calibración, lo que sea más limitante, debe ser menor del 10% . En caso de no cumplirse cualquiera de estas restricciones, se debería cambiar la fuente por otra de repuesto. Por si es necesario, en el centro hospitalario siempre se dispone de al menos 3 fuentes.

Acabados los tratamientos del día el equipo requiere un mantenimiento basado en el secado del vástago de plástico con un sistema de vacío conectado a un motor durante 6 horas, con el fin de extraer el agua que pasa entre la cápsula que cubre los filamentos que emiten los RX y la carcasa interna del cilindro, para refrigerar la zona. Si el agua se acumula puede producir el deterioro de esta cápsula y la perforación de la misma, entrar en contacto con los filamentos y acabar con el funcionamiento del sistema.

Por otra parte el equipo Intrabeam, también proporciona al sistema sanitario terapia de radioterapia intraoperatoria y braquiterapia con RX producidos a 50KV, suministrados cuasiisotrópicamente desde el extremo de un tubo de 3.2 mm diámetro.

La fuente de radiación puede ser insertada en el área de interés inmediatamente después de la extirpación del tumor y activada durante 25-30 minutos para proporcionar

radioterapia intraoperatoria dirigida con precisión a los tejidos que están en mayor riesgo de recidiva local.

Actualmente Intrabeam es utilizado sobre todo como radioterapia intraoperatoria (IORT) en el cáncer de mama, pero también se utiliza para la irradiación de tumores cerebrales, metástasis espinales, tumores del tracto gastrointestinal y cáncer de piel.

5.5 FORTALEZAS Y DEBILIDADES

FORTALEZAS

Las ventajas de este equipo frente a técnicas como la braquiterapia por radioisótopos o la radioterapia externa son:

- No utilización de isótopos radiactivos, con lo que esto acarrea tanto por el ámbito legal como por la necesidad de instalaciones específicas.
- La potencial minimización de la radiación de tejidos sanos.
- Los requerimientos de blindaje son mínimos, pudiéndose realizar el tratamiento en cualquier habitación o quirófano común sin necesidad de bunker o habitaciones especializadas para el almacenamiento o desecho de las fuentes.
- La radiación se emite en forma de baja energía y alta tasa de dosis, dando cobertura a la zona de destino, al tiempo que proporciona una dosis de caída más pronunciada que los isótopos convencionales. Estudios concluyentes demuestran que utilizando braquiterapia electrónica para cánceres endometriales, cervicales y vaginales en vez de braquiterapia basada en radioisótopos, se reduce, a la vez que la dosis física debido al rápido decrecimiento de ésta, la dosis efectiva biológica que adquirirán estructuras sanas como el recto y la vejiga (figura 11), disminuyendo los efectos secundarios sobre ellas. [Rava et al., 2012]

Si se compara el tratamiento del cáncer de cérvix con tres tipos de fuentes, dos basadas en radioisótopos (^{192}Ir y ^{60}Co), y otra basada en RX miniaturizados (Axxent), se obtiene que las tres fuentes son útiles para su uso en la braquiterapia HDR de cáncer de cuello uterino, pero Axxent consigue reducir las dosis hacia los órganos de riesgo mientras logra una cobertura de dosis comparable a las otras dos.

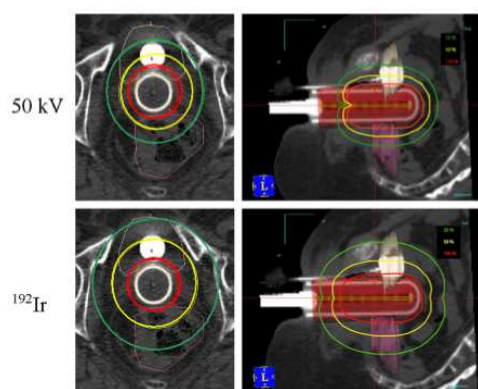


Figura 11: La distribución de la dosis de braquiterapia con elaplicador vaginal, comparando ^{192}Ir con fotones 50 Kv. Se prescribieron 7 Gy a 0,5 cm de profundidad con puntos de optimización a lo largo del cilindro. Las líneas de isodosis son las siguientes: 100 % (rojo), 50% (amarillo) y 25% (verde). El recto y la vejiga están representados por los colores púrpura y amarillo, respectivamente. [Rava et al., 2012]

Los rayos X de energía de 50KV tienen una mayor efectividad biológica relativa (EBR) que los rayos X de energía más alta (aceleradores lineales) o los rayos gamma (^{192}Ir o ^{60}Co), y por ello la "dosis biológica equivalente" (EBD) alrededor del propio aplicador podría ser excesivamente alta y consecuentemente conducir a efectos secundarios indeseables a corto y largo plazo sobre los tejidos próximos más cercanos a los aplicadores. Un método alternativo para mitigar potencialmente el efecto relacionado con la EBD en el cuello uterino y el endometrio es usar una dosis más baja por fracción y un mayor número de fracciones cuando se utiliza el Xoft-EBx.

- Capacidad mejorada para la seguridad radiológica, pudiendo permanecer el personal médico en la habitación, por tanto mayor accesibilidad proporcionando mayor comodidad y bienestar al paciente.

- Entrega de la dosis prescrita directamente al tumor, la radiación se emite sólo durante el tratamiento cuando se conecta la fuente de rayos X (3-5 min), una vez acabada la sesión ya no emite ningún tipo de radiación.

- Portabilidad: el equipo es completamente portátil para moverlo entre diferentes salas del centro o incluso, poder llevarlo de un centro a otro.

DEBILIDADES

- Los inconvenientes de este tipo de terapia son debidos al alto gradiente de dosis administrada al tejido inmediatamente irradiado desde la fuente o los aplicadores (mayor que el de la braquiterapia basada en radioisótopos), esto puede conllevar efectos secundarios, como la mucositis y otros defectos que se han registrado pero que son de gravedad leve o moderada. Por ello cuando el PTV es extenso en profundidad (queremos llegar más lejos con la dosis absorbida), no podríamos utilizar este tipo de radioterapia a 50 KV, ya que conllevaría daños serios en estructuras sanas.

- No hay sistemas comercializados capaces de realizar braquiterapia electrónica intersticial, ya que actualmente no existe la posibilidad de enviar la dosis ionizante de rayos X por sondas con un diámetro tan pequeño.

- Es una técnica más reciente que la braquiterapia basada en radioisótopos por lo que hay menos bibliografía que ratifique los escasos resultados que existen en la actualidad.

6. CONCLUSIONES

Cuando comparamos los diferentes tipos de braquiterapia nos planteamos cuál es más eficaz para el tratamiento del tumor y cuál de ellas produce menos efectos negativos y daños secundarios en las sesiones en las que se irradia al paciente.

Comparando la braquiterapia electrónica (BTE) del equipo Axxent (RX de 50Kv) con la braquiterapia basada en la radiación HDR con Iridio 192 en los tratamientos de vagina en el cáncer endometrial y en el cáncer de cérvix, llegamos a la conclusión de que el efecto terapéutico es equivalente en ambas técnicas pero tanto la dosis física como la biológica se ve reducida en el recto y en la vejiga utilizando la braquiterapia electrónica con RX miniaturizados, es decir la irradiación de estas estructuras sanas es menor con la

BTE, debido a una mayor rapidez de la caída de la dosis que el Iridio 192 más allá del punto de prescripción.

Por ello, la BTE podría mejorar el índice terapéutico mediante la disminución de la dosis vesical y rectal aguda, así como los efectos tardíos de radiación.

Sin embargo, a consecuencia de esta rápida caída de dosis, se genera una mayor dosis superficial sobre la mucosa irradiada, pudiendo aumentar los efectos agudos y tardíos de la mucosa vaginal, como son la mucositis, irritación, disuria y diarrea. Pero estos efectos secundarios no se presentan de manera excesivamente molesta y frecuente, de hecho en el Hospital Universitario Miguel Servet, tras 2 años, se ha registrado solamente 1 paciente con efectos agudos de 103 tratadas hasta este momento. Al ser una técnica nueva, no se dispone en el momento actual de resultados en cuanto a efectos secundarios tardíos que se puedan producir.

Además la braquiterapia electrónica tiene ventajas desde el punto de vista de la radioprotección. Los radioisótopos tienen unas necesidades de instalaciones mucho más estrictas y demandantes que la BTE, puesto que emiten radiaciones más energéticas. Para su almacenaje son necesarias habitaciones especialmente habilitadas, la señalización es importante y el paso es restringido para el personal. También su manipulación debe ser cuidadosa y el personal que trabaje con estos radioisótopos tiene que estar adecuadamente adiestrado y protegido. Son necesarios documentos legales muy estrictos para el almacenamiento y transporte de estos radioisótopos, bastante más que para el uso de RX lo que hace que el proceso de utilización, mantenimiento y desecho sea más costoso.

Sin embargo, a pesar de estas ventajas de la BTE, en caso de querer tratar grandes volúmenes, es necesario recurrir a la braquiterapia basada en isótopos radiactivos.

En Aragón se dispone de ambas técnicas, con lo cual se puede seleccionar la más adecuada para la paciente en función de las características de su patología.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Cancer Society: *Cancer Facts and Figures* [sede web]. Atlanta [actualizada 2017; fecha de acceso 13 Enero 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.org/>

-Ballester-Sánchez, R., Pons-Llanas, O., Candela-Juan, C., Celada-Alvarez, F., de Unamuno-Bustos, B., Llavador-Ros, M., Ballesta-Cuñat, A., A. Barker, C., Tormo-Micó, A., Botella-Estrada, R. and Perez-Calatayud, J. (2015). **Original paper Efficacy and safety of electronic brachytherapy for superficial and nodular basal cell carcinoma.** *Journal of Contemporary Brachytherapy.* 2015 jun; 7(3):231-8 ·

-Bebig.com. Eckert & Ziegler BEBIG International. [sede web] **HDR Brachytherapy.** [actualizada 2017; fecha de acceso 15 Abril 2017]. Disponible en: <http://www.bebig.com>.

-Bharati, R., Jenkins, M., Lindor, N., Le Marchand, L., Gallinger, S., Haile, R., Newcomb, P., Hopper, J. and Win, A. 2014. **Does risk of endometrial cancer for women without a germline**

mutation in a DNA mismatch repair gene depend on family history of endometrial cancer or colorectal cancer?. Gynecologic Oncology. May; 133(2): 287–292.

-Bingham, B., Orton, A., Boothe, D., Stoddard, G., Huang, Y., Gaffney, D. and Poppe, M. 2017. Brachytherapy Improves Survival in Stage III Endometrial Cancer With Cervical Involvement. Int J Radiat Oncol Biol Phys. Apr ; 97(5):1040-1050.

-Castellsagué X, Iftner T, Roura E, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX et al for the CLEOPATRE Spain Study Group. 2012. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection of the cervix in Spain: The CLEOPATRE Study. J Med Virol. Apr ;84(6):947–956.

-Cancer.org [sede web]. Opciones de tratamiento para el cáncer de endometrio según la etapa [actualizada 2017; fecha de acceso 3 Abril 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-endometrio/tratamiento/por-etapa.html>

-Damast, S., Takiar, V., McCarthy, S. and Higgins, S. 2016. Treatment of early stage vaginal cancer with EBRT and MRI-based intracavitary brachytherapy: A retrospective case review. Gynecologic Oncology Reports, Aug;17: 89-92.

- Dooley, W. 2010. Use of electronic brachytherapy to deliver postsurgical adjuvant radiation therapy for endometrial cancer: a retrospective multicenter study. Onco Targets Ther. Oct; 3: 197–203.

- Eaton, D. 2015. Electronic brachytherapy—current status and future directions. The British Journal of Radiolog. May; 88(1049):20150002.

-Eifel PJ, Berek JS, Markman MA. 2011. Cancer of the Cervix, Vagina and Vulva. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: Principles and Practice of Oncology, 9th edition. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 1311-1344.

-Hellman, K., Hellström, A. and Pettersson, B. 2014. Uterine cervix cancer treatment at Radiumhemmet: 90 years' experience. Time trends of age, stage, and histopathology distribution. Cancer Medicine. Apr; 3(2): 284–292.

-Hernandez A. Cursos Radiofísica Hospitalaria SEFM-UNIA. Equipos de tratamiento: RTexterna y braquiterapia interna. 2016:76-85.

-Huertas, A., Oldrini, S., Nesseler, J., Courrech, F., Rétif, P., Charra-Brunaud, C. and Peiffert, D. 2017. FIGO stage IB1 cervical carcinoma: Place and principles of brachytherapy. Cancer Radiother. Apr; 21(2):155-163.

-Lamos, C., Mihaljevic, C., Aulmann, S., Bruckner, T., Domschke, C., Wallwiener, M., Paringer, C., Fluhr, H., Schott, S., Dinkic, C., Brucker, J., Golatta, M., Gensthaler, L., Eichbaum, M., Sohn, C. and Rom, J. 2016. Detection of Human Papillomavirus Infection in Patients with Vaginal Intraepithelial Neoplasia. PLoS One. Dec ; 11(12): e0167386.

-Lukka H, Hirte H, Fyles A, Thomas G, Fung Kee Fung M, Johnston M, et al. 2016. **Primary treatment for locally advanced cervical cancer: concurrent platinum-based chemotherapy and radiation.** Elis L, Durocher L, reviewers. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; Jun [TO BE UPDATED 2016]. Program in Evidence-based Care Practice Guideline Report No.:4-5 TO BE UPDATED

-Nikoofar A, Hoseinpour Z, Rabi Mahdavi S, Hasanzadeh H, Rezaei Tavirani M. 2015. **High-Dose-Rate 192Ir Brachytherapy Dose Verification: A Phantom Study.** Iran J Cancer Prev. May; 8(3): e2330.

-National Cancer Institute [sede web]. **Clinical Trials Search Results** (2017). [Actualización 2017; fecha de acceso 28 Mayo 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/search/results?protocolsearchid=15946933&vers=2>

- Paredes R, Hernandez G, Cosson A, González C, et al. 2015. **Radioterapia intraoperatoria (Intrabeam) técnica de aplicación. Experiencia en la unidad de mastología clínica Leopoldo Alguerrevere.** Rev Venez Oncol. 27(1):30-36.

-Rava, P., Dvorak, T., Markelewicz, R., Hiatt, J., Sternick, E., MacAusland, S., Huber, K., Wazer, D. and Hepel, J. 2012. **A comparison of the biological effective dose of 50-kV electronic brachytherapy with 192Ir high-dose-rate brachytherapy for vaginal cuff irradiation.** Brachytherapy. 11(5):402-407.

-Ruterbusch, J., Ali-Fehmi, R., Olson, S., Sealy-Jefferson, S., Rybicki, B., Hensley-Alford, S., Elshaikh, M., Gaba, A., Schultz, D., Munkarah, A. and Cote, M. 2014. **The influence of comorbid conditions on racial disparities in endometrial cancer survival.** American Journal of Obstetrics and Gynecology, 211(6): 627.e1-627.e9.

- SEER. [sede web]. **Cancer Statistics Review (CSR), 1975-2014** [actualizado 2017; fecha de acceso 26 May 2017]. Disponible en: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/sections.html

-Small, W., Beriwal, S., Demanes, D., Dusenbery, K., Eifel, P., Erickson, B., Jones, E., Rownd, J., De Los Santos, J., Viswanathan, A. and Gaffney, D. 2012. **American Brachytherapy Society consensus guidelines for adjuvant vaginal cuff brachytherapy after hysterectomy.** Brachytherapy, 11(1): 58-67.

- Team, E [sede web]. **Brachytherapy. Elekta AB** [actualizada 2017; fecha de acceso 22 Marzo 2017]. Disponible en: <https://www.elekta.com/brachytherapy/>

-Varian.com. [sede web]. **Internal Radiation Therapy (Brachytherapy) Treatment Techniques.** Varian Medical Systems. [actualizada 2017; fecha de acceso 7 Abril 2017]. Disponible en: <https://www.varian.com/oncology/treatment-techniques/internal-radiation-therapy-brachytherapy/internal-radiation>

- Viswanathan A; Thomadsen B. 2012. **American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part I: General principles.** *Brachytherapy*. 11: 33-46.
- Xoft.com, A subsidiary of ICADX [sede web]. New York, Lynn Granito, Berry and Company public relations 2010 [actualizada 2017; fecha de acceso 5 Febrero 2017]. Disponible en: <http://www.xoftinc.com>.
- ZEISS.com, Carl Zeiss Meditec AG [sede web] Jena, Germany: Ludwin Monz, 1996-2012 [actualizada 2017, fecha de acceso 20 Febrero 2017]. Disponible en: <http://www.zeiss.es>.
- Zhang, H., Gopalakrishnan, M., Lee, P., Kang, Z. and Sathiaseelan, V. 2016. **Dosimetric impact of cylinder size in high-dose rate vaginal cuff brachytherapy (VCBT) for primary endometrial cancer.** *J Appl Clin Med Phys*. Sep; 17(5):6182.
- Zhou J, Zamdborg L, Sebastian E. 2015. **Review of advanced catheter technologies in radiation oncology brachytherapy procedures.** *Cancer Manag Res*. Jul; 7:199-211.