

INSTITUTO DAN BENINSON



TRABAJO FINAL ESPECIALIZACIÓN EN FÍSICA DE LA RADIOTERAPIA

Influencia del Tiempo Total de Tratamiento en el Resultado de la Combinación de Radioterapia Externa y Braquiterapia en Pacientes con Cáncer de Cuello de Útero

Alumna: Lic. Agustina CUENCA

Directora: Lic. Judith KESSLER

Índice general

Índice de cuadros	2
Índice de figuras	3
Resumen	4
1 Introducción	6
1.1 Cáncer de Cuello Uterino	6
1.1.1 Estadificación	7
1.1.2 Tratamiento del Cáncer Invasor	8
1.2 Tratamiento de Radioterapia Utilizado en CCU	11
2 Modelo Lineal Cuadrático	14
2.1 Introducción	14
2.2 Modelo LQ vs. Modelos de Leyes de Potencias	15
2.3 Modelo LQ en Detalle	17
2.4 Suma de EBRT y HDR	18
2.5 Efecto del Tiempo Total de Tratamiento	21
3 Resultados	24
3.1 Grupo A (DEBRT=46 Gy, DHDR=28 Gy)	25
3.1.1 Compensación por Interrupciones Grupo A	26
3.2 Grupo B (DEBRT=46 Gy, DHDR=21 Gy)	28
3.2.1 Compensación por Interrupciones Grupo B	30
3.3 Grupo C (DEBRT=50 Gy, DHDR=21 Gy)	31
3.3.1 Compensación por Interrupciones Grupo C	32
4 Conclusiones	34
Bibliografía	36

Índice de cuadros

1.1	Estadificación clínica según FIGO 2009.	7
3.1	EQD2 en Gy en función del tiempo total de tratamiento en días para pacientes que recibieron una dosis por EBRT de 46 Gy en 23 fracciones de 2 Gy y una dosis por braquiterapia de alta tasa de 28 Gy en 4 fracciones de 7 Gy.	25
3.2	Corrección de dosis por fracción y dosis total para el curso de braquiterapia de alta tasa en pacientes cuyo tiempo total de tratamiento supere los 56 días para el grupo A. La presencia de dos días 59 se refiere a dos tratamientos distintos, donde las interrupciones sucedieron en días distintos.	27
3.3	EQD2 en Gy en función del tiempo total de tratamiento en días para pacientes que recibieron una dosis por EBRT de 46 Gy en 23 fracciones de 2 Gy y una dosis por braquiterapia de alta tasa de 21 Gy en 3 fracciones de 7 Gy.	29
3.4	Corrección de dosis por fracción y dosis total para el curso de braquiterapia de alta tasa en pacientes cuyo tiempo total de tratamiento supere los 56 días para el grupo B.	30
3.5	EQD2 en Gy en función del tiempo total de tratamiento en días para pacientes que recibieron una dosis por EBRT de 50 Gy en 25 fracciones de 2 Gy y una dosis por braquiterapia de alta tasa de 28 Gy en 3 fracciones de 7 Gy.	31
3.6	Corrección de dosis por fracción y dosis total para el curso de braquiterapia de alta tasa para pacientes cuyo tiempo total de tratamiento supere los 56 días para el grupo C.	33

Índice de figuras

2.1	Relación entre la dosis total y la dosis por fracción para un número de tejidos animales.	15
2.2	Relación entre la dosis total para alcanzar un isoeffecto y el número de fracciones. (a) Reacciones tempranas en piel de ratón. (b) Lesión tardía en riñón de ratón.	16
3.1	Representación gráfica del Cuadro 3.1, donde el ajuste lineal se corresponde con $EQD2 = -0.833T + 111.163$	26
3.2	Representación gráfica del Cuadro 3.3, donde el ajuste lineal se corresponde con $EQD2 = -0.833T + 108.233$	29
3.3	Representación gráfica del Cuadro 3.5, donde el ajuste lineal se corresponde con $EQD2 = -0.833T + 112.249$	32

Resumen

En el presente trabajo se estudiaron los tratamientos combinados de radioterapia externa y braquiterapia de alta tasa recibidos por pacientes con cáncer de cuello de útero, con el objetivo de determinar la influencia del tiempo total de tratamiento sobre el resultado de los mismos, y buscar opciones para compensar la pérdida de efectividad que se produce al aumentar el tiempo total de tratamiento.

En primer instancia se estudió el modelo lineal-cuadrático (LQ), el cual es recomendado para la comparación y evaluación de diferentes fraccionamientos y tasas de dosis. Utilizando el concepto de dosis biológicamente efectiva (BED) fue posible cuantificar el efecto biológico de las radiaciones, y obtener la suma de las dosis de los tratamientos de radioterapia externa y braquiterapia, teniendo en cuenta la repoblación acelerada que presentan ciertos tumores, como los que se analizaron en este trabajo.

A partir de la BED fue posible obtener una expresión para la dosis equivalente a 2 Gy por fracción (EQD2) para el tratamiento combinado de radioterapia externa y braquiterapia de alta tasa, y así analizar el comportamiento de este parámetro en pacientes cuyo tiempo de tratamiento total se encontraba entre los 44 y 81 días. Además se pudo estudiar la pérdida de control tumoral a medida que aumenta el tiempo total de tratamiento.

Finalmente se analizaron distintas opciones para compensar por las interrupciones en el tratamiento de los pacientes, las cuales ocurren principalmente en el curso de braquiterapia. Se obtuvieron valores de dosis por fracción y dosis total de HDR tal que el valor de EQD2 calculado se encontrara dentro del límite de 8 semanas, a partir del cual se comienza a perder control tumoral. Luego en aquellos casos donde la dosis

por fracción necesaria para compensar la interrupción resultó mayor a 8 Gy, se modificó el esquema de tratamiento de forma tal que la dosis por fracción resultara menor que el límite establecido.

Capítulo 1

Introducción

1.1. Cáncer de Cuello Uterino

El cáncer de cuello uterino (CCU) es el tumor ginecológico más frecuente en los países en vías de desarrollo, encontrándose en segundo lugar por debajo del cáncer de mama. La OMS estima que se diagnostican alrededor de 500.000 nuevos casos por año, dándose el 80 % de ellos en países subdesarrollados^[1] siendo la principal causa del desarrollo de CCU el Virus del Papiloma Humano (HPV), el cual se transmite principalmente a través de las relaciones sexuales.^[2,3,4] Otros factores asociados con el desarrollo de CCU incluyen un inicio precoz de las relaciones sexuales (< 16 años), múltiples parejas sexuales, edad joven al primer parto y bajo nivel socioeconómico. El fumar tabaco se presenta como un factor de riesgo independiente de displasia cervical y cáncer de cuello uterino invasivo.^[5,6]

A través del uso de la citología cervical como método de screening, los países desarrollados han logrado reducir significativamente la incidencia y mortalidad debido al CCU. Es posible detectar la presencia de CCU al visualizar lesiones en el cérvix, o a través de un Pap. Debido a que el Pap puede resultar en falsos negativos en presencia de cáncer invasivo, es necesario realizar luego una biopsia de muestras que provengan de lesiones sospechosas.

1.1.1. Estadificación

Una vez se ha diagnosticado al paciente con carcinoma de cuello de útero, se realiza la estadificación. La misma se determina al momento del diagnóstico del tumor primario, y no varía con el tiempo. El estadio se determina clínicamente, de acuerdo principalmente al tamaño del tumor en el cérvix, o su extensión hacia la pelvis. La estadificación permite, además, estimar de manera confiable el resultado del tratamiento para pacientes con CCU. En el Cuadro 1.1 se presenta el sistema de estadificación FIGO empleado.

Estadio FIGO	
I	Carcinoma limitado al cuello uterino. La extensión al cuerpo no debe ser tomada en cuenta.
IA	Carcinoma invasor diagnosticado solo por microscopía. La profundidad de invasión no debe ser mayor de 5 mm tomada desde la base del epitelio o de la superficie granular desde donde se origina.
IA1	Invasión del estroma no mayor de 3 mm en profundidad y menor de 7 mm en extensión superficial.
IA2	Invasión del estroma mayor de 3 mm pero no mayor de 5 mm en profundidad, con una extensión superficial de 7 mm o menos.
IB	Lesión clínicamente visible, limitada al cuello o lesión microscópica mayor al IA2.
IB1	Lesión clínicamente visible menor o igual a 4 cm en su mayor dimensión.
IB2	Lesión clínicamente visible mayor de 4 cm en su mayor dimensión.
II	Tumor que se extiende más allá del cuello pero no llega a la pared pelviana y/o carcinoma que infiltra vagina pero no su tercio inferior.
IIA1	Tumor menor o igual a 4 cm, invade vagina pero no el tercio inferior, sin invasión parametrial.
IIA2	Tumor mayor de 4 cm, invade vagina pero no su tercio inferior, sin invasión parametrial.
IIB	Con invasión parametrial, pero no llega a la pared pelviana.
III	Tumor que se extiende hasta la pared pelviana.
IIIA	Tumor que involucra tercio inferior de vagina, no extendido a pared pelviana.
IIIB	Tumor que se extiende a la pared pelviana y/o causa hidronefrosis o riñón no funcionante.
IIIC	Tumor que se extiende a ganglios linfáticos pélvicos cercanos (IIIC1) o a los ganglios linfáticos paraaórticos (IIIC2)
IVA	Tumor que invade mucosa de vejiga o recto y/o extendido más allá de la pelvis.
IVB	Metástasis a distancia.

Cuadro 1.1 – Estadificación clínica según FIGO 2009.

Se conoce que la supervivencia a 5 años es cercana al 100 % para pacientes con tumores en estadio IA, mientras que para aquellos pacientes en estadios IB1 y lesiones pequeñas en estadios IIA, la supervivencia promedio se encuentra entre el 70–85 %. En los casos de tumores más localmente avanzados (estadios IB2 a IV), la supervivencia a 5 años varía, ya que se encuentra influenciada por el volumen de enfermedad, la edad del paciente y comorbilidades. En general, la supervivencia a 5 años libre de enfermedad es de 50–70 % para estadios IB2 e IIB, 30–50 % para el estadio III y 5–15 % para el estadio IV. Por otro lado, la presencia de metástasis en pelvis, especialmente de los ganglios paraaórticos se

asocia con una baja probabilidad de supervivencia.

Entre otros factores importantes para estimar la supervivencia de la paciente, se encuentra el subtipo histológico del tumor. Si bien los tumores formados por células adenoescamosas y de células pequeñas solo forman el 5 % de los carcinomas de cuello uterino, estos tienen una prognosis particularmente pobre.

Metodología diagnóstica en cáncer de cuello uterino

Ante la presencia de una lesión infiltrante de cuello uterino debe realizarse:

- Examen ginecológico con evaluación de parametrios por tacto rectal.
- Examen de grupos ganglionares inguinales, axilares, supraclaviculares. Con adenopatías palpables: punción biopsia con aguja fina.
- Citología.
- Colposcopia.
- Biopsia para confirmar histología.
- Análisis de laboratorio.
- Radiografía de tórax.
- Urograma excretor.
- Cistoscopia.
- Rectosigmoideoscopia.
- Estudios de diagnóstico por imágenes:
 - Tomografía computada con contraste oral y endovenoso.
 - Resonancia magnética con gadolinio (RMN).
 - Tomografía por emisión de positrones.

1.1.2. Tratamiento del Cáncer Invasor

Carcinoma microinvasor

- Estadio IA1
 - Tratamiento quirúrgico
 - Conización cervical como tratamiento definitivo en pacientes menores de

35 años, con cono suficiente y deseos de maternidad.

- Histerectomía total simple en pacientes que presenten:
 - ◇ Cono insuficiente (margen de sección menor a 5 mm).
 - ◇ Pacientes ariasas.
 - ◇ Paridad cumplida.
 - ◇ Patología asociada.
 - ◇ Difícil seguimiento.

■ Estadio IA2

Debido al potencial de invasión ganglionar en este grupo de pacientes, la linfadenectomía pelviana debe incluirse en el protocolo de tratamiento.

- Tratamiento quirúrgico en pacientes con buen estado general, bajo riesgo quirúrgico, sin obesidad ni comorbilidades y edad menor o igual a 65 años
- Radioterapia exclusiva + quimioterapia concurrente en pacientes obesas y/o con alto riesgo quirúrgico y/o con edad mayor a 65 años y/o con antecedente de cirugía inadecuada.

- Radioterapia externa de 45–65 Gy en pelvis + braquiterapia + quimioterapia concurrente con cisplatino semanal en dosis de 40 mg/m² durante la radioterapia.

Se recomienda braquiterapia intracavitaria con alta tasa de dosis (HDR) de 36–45 Gy en el punto A, en cuatro o cinco fracciones, siendo la dosis total acumulada de radioterapia externa + braquiterapia en A de 70 a 75 Gy.

Carcinoma invasor clínico

■ Estadio IB1–IIA1

En estos estadios tempranos, tanto la cirugía radical como la radioterapia en centros especializados presentan porcentajes de curación similares. La elección de uno de estos medios dependerá de los recursos disponibles en el centro tratante y/o de los factores del paciente.

El tratamiento quirúrgico permite confirmar la estadificación, establecer factores de pronóstico histológicos y evitar las posibles secuelas de la radioterapia.

Es importante mencionar que, de encontrarse la presencia de ganglios lumboaórticos

sospechosos en los estudios por imágenes, queda inválida la realización del tratamiento quirúrgico.

- Tratamiento quirúrgico en pacientes con buen estado general, bajo riesgo quirúrgico, peso normal, sin complicaciones clínicas y edad menor o igual a 65 años.
- Radioterapia exclusiva + quimioterapia concurrente en pacientes con alto riesgo quirúrgico y/o con obesidad y/o edad mayor a 65 años y/o con antecedentes de cirugía inadecuada.
- Tratamiento radiante exclusivo cuando no existe posibilidad de quimioterapia concurrente se realiza un tratamiento de radioterapia externa en pelvis + braquiterapia.
- Estadios avanzados localmente IB2, IIA2, IIB, IIIA y IIIB
 - Radioterapia + quimioterapia concurrente es el tratamiento primario estándar.
 - Radioterapia exclusiva en pacientes con imposibilidad de realizar quimioterapia concurrente.
 - Quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía radical se realiza para los estadios IB2 y IIA2 cuando no se encuentran dadas las condiciones para garantizar un adecuado tratamiento quimioradiante o radiante exclusivo.
- Estadio IVA
 - Radioterapia + quimioterapia concurrente.
 - Radioterapia exclusiva pelviana completa.
- Estadio IVB
 - Radioterapia pelviana.
 - Quimioterapia.

Existen situaciones especiales que pueden ocurrir durante el tratamiento de cáncer de cuello de útero. Una de ellas se refiere al caso que un paciente se encuentre cursando un embarazo. Si el carcinoma es infiltrante, se debe determinar en que semana de gestación se encuentre el paciente. Hasta la semana número 20 de embarazo, el tratamiento se realiza según el estadio, como si el paciente no presentara un embarazo. Por otro lado, si el embarazo es mayor de 20 semanas, se deberá aguardar la edad gestacional que asegure la vitalidad fetal extrauterina, seguido de cesárea abdominal y finalmente tratamiento del paciente como si no presentara un embarazo.

En ciertos casos es relevante intentar conservar la fertilidad de los pacientes con cáncer temprano. Los estadios IA2, IB1 y IIA con tamaño tumoral hasta 2 cm son pasibles de tratamiento conservador de la fertilidad, siempre y cuando el tumor cervical sea exofítico, los ganglios linfáticos sean informados histológicamente negativos en la congelación y exista un consentimiento informado con solicitud del paciente para efectuar dicha operación. Debe realizarse, además una evaluación histeroscópica del canal endocervical, para verificar su indemnidad.

1.2. Tratamiento de Radioterapia Utilizado en CCU

En la actualidad el tratamiento radioterapéutico recomendado para lograr control local y sobrevida de pacientes que padecen CCU consiste en una combinación de radioterapia externa (EBRT) y un boost de braquiterapia.^[7,8,9] Existen diversos esquemas de fraccionamiento empleando ambas técnicas. Usualmente el curso de radioterapia externa se realiza en 25 fracciones de 1.8–2 Gy, separadas por intervalos de (típicamente) una semana, tal que el tratamiento dure 5 semanas. Por otro lado, la braquiterapia puede suministrarse de distintas maneras, dependiendo del tipo empleado, siendo estas: braquiterapia de baja tasa (LDR) la cual entrega una dosis baja (0.5 Gy/h) por un periodo prolongado de tiempo, braquiterapia de tasa pulsada (PDR) la cual administra radiación en pulsos periódicos (0.5–1 Gy/h), o alta tasa de dosis (HDR) la cual entrega una alta dosis (> 12 Gy/h) en intervalos de tiempo cortos por sesión. Actualmente hay una preferencia por el uso de HDR sobre las otras técnicas, ya que resulta más conveniente para el paciente, fácil de administrar y permite optimizar la dosis que recibe el tejido sano. Otra ventaja que presenta HDR reside en el beneficio económico para el centro de radioterapia, en comparación a LDR y PDR.

El esquema de fraccionamiento, propuesto por la Universidad de Viena^[10] y altamente aceptado a nivel mundial, consiste de una fase de EBRT de 45–50 Gy, seguida de dos aplicaciones de HDR separadas por un período de aproximadamente una semana, con dos fracciones cada una de 7 Gy. Otros esquemas de tratamiento pueden utilizarse, siendo la principal diferencia entre ellos la distribución temporal en la que se entregan las fracciones de braquiterapia. En todos los casos, se requiere que el tiempo total de tratamiento (de radioterapia externa y braquiterapia) no supere las 8 semanas para lograr un mejor control

tumoral y sobrevida^[11,12,13], ya que por cada día de extensión del tratamiento se estima una pérdida del control local de hasta el 1 %.

El efecto biológico causado por la dosis absorbida depende de distintos factores tales como el volumen tratado, la dosis y la tasa de dosis, la dosis por fracción, el intervalo de tiempo entre fracciones, el tiempo total de tratamiento, la calidad de la radiación (LET), otras intervenciones terapéuticas (quimioterapia, hipertermia, etc.), comorbilidades, y factores relacionados con el tumor (hipoxia).^[7,14,15] La dosis por fracción, la tasa de dosis y el tiempo de tratamiento son cantidades importantes que difieren en los tratamientos de EBRT y braquiterapia.

Otro punto de comparación importante entre las técnicas de EBRT y braquiterapia reside en los diferentes niveles de homogeneidad de las distribuciones. El objetivo de la radioterapia externa es entregar una dosis lo más homogénea posible al volumen de interés, con variaciones entre el 95 % y 107 %^[14]. Mientras que la braquiterapia se encuentra caracterizada por distribuciones de dosis altamente heterogéneas, incluso en volúmenes blanco pequeños, debido a la caída en forma continua y rápida de la dosis cerca de las fuentes radioactivas, de acuerdo a la ley de la inversa del cuadrado y a la absorción efectiva de la dosis por los tejidos.^[15] En promedio el GTV (gross tumor volume) puede recibir hasta un 150 % de la dosis que llega a la periferia del CTV (clinical target volume), produciendo esta alta heterogeneidad un importante incremento en el efecto biológico.^[16]

Las diferencias espaciales y temporales en las distribuciones dosimétricas para los tratamientos de EBRT y braquiterapia dificulta la suma de las contribuciones dosimétricas de cada uno a la distribución de dosis total. Además, las variaciones en la anatomía del paciente durante la totalidad del tratamiento complica aún más este procedimiento. Conociendo las diferencias entre ambos tratamientos, la radiobiología proporciona las herramientas necesarias para poder obtener la distribución de dosis total.

Una práctica comúnmente aceptada para el cálculo de la dosis total entregada por los tratamientos de EBRT y braquiterapia^[7,17] radica en emplear varias aproximaciones que facilitan el trabajo: se considera que los volúmenes o puntos de interés en la fase de braquiterapia son irradiados de forma uniforme durante el curso de radioterapia externa. A través de esta aproximación, se asume que ningún área dentro de los órganos de riesgo

es irradiada con una dosis menor que la prescrita durante la fase de EBRT. Por lo tanto, la suma de las contribuciones de las dos fases de tratamiento se basa en la suma de las dosis de la braquiterapia en los puntos y volúmenes de interés y la dosis prescrita en la fase de EBRT, habiendo convertido previamente ambas a su equivalente de 2 Gy por fracción. Esta estrategia facilita el uso del modelo lineal cuadrático (LQ) para la evaluación de las distribuciones dosimétricas del tratamiento combinado de radioterapia externa y braquiterapia.^[18]

Es importante notar que la ecuación básica descrita por el modelo LQ no considera el efecto causado por tiempo total de tratamiento. Por ello, resulta necesario modificar el modelo tal que tenga en cuenta este efecto si se quiere realizar comparaciones entre distintos esquemas de fraccionamiento, con sus correspondientes tiempos totales de tratamiento. En este trabajo se estudiará la influencia del tiempo de tratamiento en el cual se realizan los cursos de EBRT y braquiterapia en el resultado final del tratamiento.

Otra característica que debe considerarse es que el modelo LQ sobreestima el efecto biológico si la dosis por fracción supera 6–10 Gy.^[19,20] Por debajo de este rango, se obtienen estimaciones correctas al asumir la reparación completa del daño subletal entre las fracciones.^[7]

Capítulo 2

Modelo Lineal Cuadrático

2.1. Introducción

Durante las últimas décadas se han desarrollado grandes avances en los esquemas de fraccionamiento en radioterapia, los cuales se deben a un mejor conocimiento del efecto biológico de las radiaciones ionizantes. El entendimiento de las relaciones entre la dosis total equiefectiva y la dosis por fracción para tejidos de respuesta tardía, tejidos de respuesta temprana y tumores proveen la información básica necesaria para optimizar biológicamente los esquemas de tratamiento radiante de acuerdo a la dosis por fracción, el número de fracciones y el tipo de tumor, sitio y plan de tratamiento.

Un hallazgo importante fue publicado por Thames et al.^[21] donde se estudiaron las curvas de isoefectos para diversos tejidos normales, principalmente en ratones. Sus resultados pueden verse en la Figura 2.1. Estos representan la influencia de la dosis por fracción en la respuesta de los tejidos normales, excluyendo la influencia que tendría el tiempo total de tratamiento. En el gráfico se muestra como la dosis total isoefectiva aumenta más rápidamente con la disminución la dosis por fracción mayormente para efectos tardíos que para efectos tempranos. Es posible introducir un modelo lineal cuadrático para describir esta relación entre la dosis total isoefectiva y la dosis por fracción durante un tratamiento de radioterapia fraccionado. El modelo LQ crea entonces un método cuantitativo que permite considerar el balance entre las reacciones tempranas de los tejidos, las reacciones tardías de los tejidos y los efectos del tumor blanco a medida

que la dosis por fracción y la dosis total se modifican.

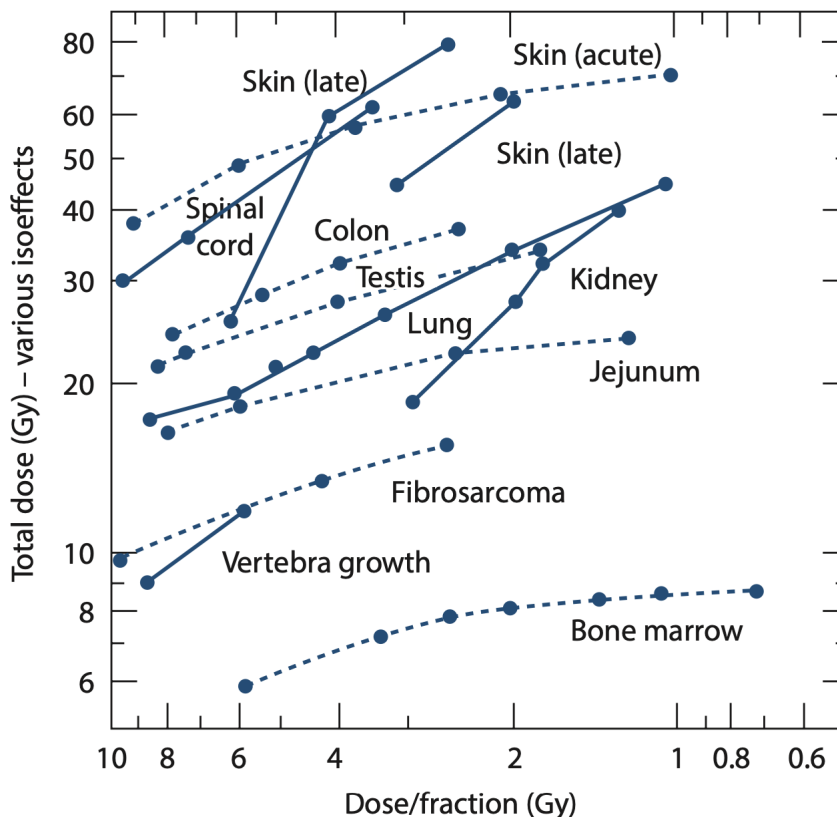


Figura 2.1 – Relación entre la dosis total y la dosis por fracción para un número de tejidos animales.

2.2. Modelo LQ vs. Modelos de Leyes de Potencias

En la Figura 2.2 se muestran dos gráficos de isoefectos que describen el comportamiento del daño a los tejidos sanos debido a la radiación en ratones.^[22,23] El gráfico de la izquierda se corresponde con tejidos de respuesta temprana, y el de la derecha a tejidos de respuesta tardía. En cada caso, la dosis de radiación total necesaria para producir un determinado nivel de daño se grafica en función de la dosis por fracción y el número de fracciones en un gráfico logarítmico doble. En este puede apreciarse que la curva correspondiente a tejidos de respuesta tardía tiene una pendiente mayor a la de tejidos de respuesta temprana.

Las líneas sólidas en la Figura 2.2 se calculan utilizando la siguiente expresión, basada en el modelo LQ:

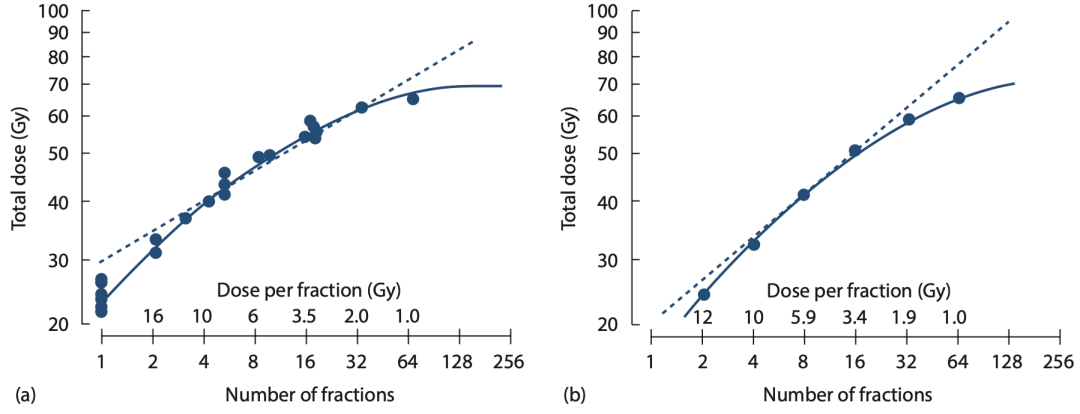


Figura 2.2 – Relación entre la dosis total para alcanzar un isoeffecto y el número de fracciones. (a) Reacciones tempranas en piel de ratón. (b) Lesión tardía en riñón de ratón.

$$\text{Dosis total} = \frac{C}{1 + \frac{d}{\alpha/\beta}} \quad (2.1)$$

Donde d es la dosis por fracción y C es una constante. La pendiente y curvatura de los gráficos se determinan a través del parámetro α/β .

En la Figura 2.2 se muestra, además, el ajuste NSD (nominal standard dose)^[24] a ambos conjuntos de datos. El modelo NSD es del tipo ley de potencias, y representa la relación entre la dosis total y el número de fracciones.

La ecuación para el modelo NSD se puede escribir como

$$\text{Dosis total} = \text{NSD} \times N^{0.24} \times T^{0.11} \quad (2.2)$$

En los estudios realizados en animales el tiempo de tratamiento total T se considera constante. Modelos del tipo en leyes de potencias como NSD resultan en gráficos de líneas rectas los cuales ajustan de forma correcta los datos para tejidos de respuesta temprana entre 4 a 32 fracciones. Sin embargo, este modelo deja de ser adecuado para dosis por fracción pequeñas (1-2 Gy) y grandes (>10 Gy). Para reacciones tardías (Figura 2.2 (b)), el modelo NSD no ajusta de forma correcta los datos como si lo hace el modelo LQ.

2.3. Modelo LQ en Detalle

El modelo LQ se recomienda para la comparación y evaluación de tratamientos con diferentes fraccionamientos y tasas de dosis.^[14,15,25,26,27] En este modelo, la fracción de células que sobreviven (S) a una exposición a la radiación, disminuye a medida que la dosis entregada (d) aumenta de acuerdo a la siguiente expresión:

$$S = \exp(-\alpha d - \beta d^2) \quad (2.3)$$

Donde los parámetros α y β especifican la sensibilidad de la célula a la radiación.

Se asume que cada fracción del tratamiento produce efectos equivalentes. Luego se puede definir una función que permita predecir el efecto biológico equivalente dentro del contexto del modelo LQ, en términos de la dosis por fracción, el número de fracciones (n), y los parámetros α y β :

$$E = -\ln(S)^n = n(\alpha d + \beta d^2) \quad (2.4)$$

Esta ecuación es aplicable a esquemas de tratamiento para los cuales se asume la recuperación total de los tejidos. No resulta necesario realizar correcciones relativas a las diferentes tasas de dosis empleadas en EBRT y HDR, ya que los efectos biológicos producidos son similares en ambas, exceptuando aquellas diferencias que resultan de las diversas homogeneidades dosimétricas.^[7] Por otro lado, si se emplearan LDR y PDR sí sería necesario tener en cuenta que la reparación del daño subletal comienza luego de 15–30 min.

La dosis biológicamente efectiva (BED), se utiliza para cuantificar el efecto biológico de las radiaciones. Se puede definir para el esquema fraccionado como^[20]:

$$\text{BED} = \frac{E}{\alpha} = nd \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) \quad (2.5)$$

Matemáticamente se define como la dosis requerida para lograr el efecto E producido

por n fracciones de d Gy en un número infinito de fracciones de dosis infinitesimalmente pequeñas, mientras que α/β cuantifica la sensibilidad del tejido a los cambios de fraccionamiento. Se puede notar que los tejidos de respuesta temprana, de alto cociente α/β (7–20 Gy), no resultan tan sensibles a cambios en el fraccionamiento, como sí lo son los tejidos de respuesta tardía, caracterizados por un cociente α/β bajo (0.5–6 Gy). En el caso de que dos tratamientos resulten en el mismo efecto a los tejidos, E y α son constantes, y por lo tanto su BED puede ser igualado para comparar ambos tratamientos.

Como se mencionó anteriormente, el efecto biológico de las radiaciones depende, entre otros factores, del esquema temporal en el cual se entrega la dosis, es decir, la dosis por fracción y la tasa de dosis. Es necesario entonces, para conocer el efecto biológico total del tratamiento combinado de EBRT y braquiterapia, que ambos esquemas de tratamiento sean trasladados a un esquema de tratamiento común. De la experiencia clínica se conoce que un esquema de fraccionamiento de 2 Gy por fracción resulta adecuado para realizar comparaciones y sumas entre tratamientos distintos, y en consecuencia, se lo utiliza como esquema de tratamiento de radioterapia de referencia^[7]. Luego, la dosis equivalente a 2 Gy por fracción (EQD2) se define como la dosis que debe ser entregada con 2 Gy por fracción para obtener el mismo efecto biológico que el obtenido por el tratamiento bajo estudio. Por ende, si dos esquemas de tratamiento con la misma LET y tasas de dosis similares tienen el mismo efecto, donde uno de ellos es el esquema de referencia y el otro tiene una dosis genérica $D=nd$, la Ecuación (2.5) puede ser igualada para ambos tratamientos, siendo necesario que se satisfagan las siguientes relaciones:

$$\text{BED} = D \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) = \text{EQD2} \left(1 + \frac{2}{\alpha/\beta} \right) \quad (2.6)$$

$$\text{EQD2} = D \left(\frac{\alpha/\beta + d}{\alpha/\beta + 2} \right) \quad (2.7)$$

2.4. Suma de EBRT y HDR

Si se considera que durante el tratamiento de EBRT los volúmenes de interés son irradiados de forma uniforme, el modelo LQ permite realizar la suma de las dosis de los

tratamientos de EBRT y HDR de forma sencilla. Luego, la dosis biológicamente efectiva total se puede escribir como la suma de las dosis biológicamente efectiva de cada uno de los esquemas de fraccionamiento:

$$BED = BED_{EBRT} + BED_{HDR} \quad (2.8)$$

Se utilizará, entonces, la dosis absorbida en los puntos de interés del blanco y los órganos de riesgo de ambas técnicas para obtener los respectivos EQD2, simulando de esta forma las dos fases de tratamiento con la misma tasa de dosis y fraccionamiento, posibilitando la obtención del EQD2 del tratamiento completo.^[28]

Esta aproximación permite obtener la dosis acumulada del tratamiento combinado de EBRT y HDR para el cáncer de cuello de útero^[7,15,29], sobre-estimando la dosis entregada a los tejidos normales y prediciendo la existencia de toxicidad. Sin embargo, permite estimar valores aceptables de dosis para los órganos de riesgo.^[30]

Es importante notar que, si bien el escenario planteado por esta aproximación resulta razonable, no es exactamente lo que sucede realmente, ya que las distribuciones dosimétricas no son perfectamente homogéneas.

En técnicas como IMRT (intensity-modulated radiation therapy) o VMAT (volumetric modulated arc therapy), donde se requieren distribuciones dosimétricas altamente conformadas, pero no necesariamente uniformes en los órganos de riesgo, en general no se cumplirá que los sub-volúmenes de las paredes de los órganos de riesgo cercanas al volumen blanco de alto riesgo (CTV_{HR}) sean irradiados en igual medida que los órganos de sub-volúmenes que se encuentran a mayores distancias.^[7,15]

Por otro lado, deberá también considerarse si se ha realizado un boost a la región parametrial como parte del esquema de tratamiento EBRT, ya que deberá agregarse como una contribución extra a la dosis entregada a los volúmenes de interés al momento de realizar el esquema de braquiterapia HDR.^[31,32] La heterogeneidad de la distribución de dosis total de la combinación de los tratamientos de EBRT y HDR dependen del peso de las contribuciones de cada técnica al tratamiento total, tal que cuanto más peso tengo

el esquema de HDR, mayor heterogénea será la distribución.^[7]

En la suma de las contribuciones de los esquemas de tratamiento EBRT y HDR se consideran las distribuciones dosimétricas como estáticas. Por lo tanto, se asume que el sub-volumen de cada órgano de riesgo no se modifica durante las fracciones de braquiterapia HDR. Sin embargo, se sabe que en realidad durante el curso del tratamiento, los órganos de riesgo se mueven y deforman en mayor o menor medida dependiendo del órgano en cuestión^[7]. Además, pueden haber variaciones con respecto a la posición del aplicador de una fracción a otra, modificando substancialmente la topografía del tejido.^[7,15,30] Finalmente, los cambios en el volumen y configuración del tumor pueden alterar la configuración de los órganos de riesgo.^[15,33] En consecuencia, el escenario estático que se encuentra implícito en la aproximación al realizar la suma de las contribuciones por EBRT y HDR, no siempre es el más representativo y, por lo tanto, cada caso clínico debe ser considerado cuidadosamente, analizando la aceptabilidad de la aproximación.^[7,28,29]

La herramienta con mayor aceptación a nivel global para evaluar la dosis en los volúmenes de interés y su respectiva homogeneidad es el DVH (dose-volume histogram). La precisión del histograma depende del tipo de sistema de planeamiento (TPS) y del algoritmo utilizado por este, pudiendo influenciar los resultados del análisis. Sin embargo, el DVH no proporciona información relacionada a la distribución espacial de la dosis en un volumen específico, siendo esta una limitación intrínseca de los histogramas de dosis-volumen. Realizar la suma de las dosis entregadas por EBRT y HDR sin tener en cuenta cómo se distribuyen espacialmente en los volúmenes de interés puede ocasionar una sobre-estimación de EQD2 en los órganos de riesgo, comprometiendo la cobertura del blanco durante el proceso de optimización.^[7,34] Resulta imposible obtener un DVH con la información completa de ambas contribuciones^[18,30], siendo necesario tener en cuenta el efecto de la radiación a nivel celular al realizar la suma de ambos esquemas de fraccionamiento.^[7]

Los métodos basados en una dosimetría voxelizada no tienen en cuenta las variaciones de los volúmenes a lo largo del tratamiento total, por lo tanto resultan insuficientes para estudiar el efecto total^[7]. Sin embargo, hasta el momento, no se ha desarrollado un método que tenga en cuenta la evolución temporal de las distribuciones de dosis a lo largo del

tratamiento. Por lo tanto, debido a las variaciones de las interacciones entre fracciones, las interacciones durante las fracciones y las interacciones entre aplicaciones, no es posible realizar un registro de los diferentes conjuntos de imágenes.^[7,29,35,36]

2.5. Efecto del Tiempo Total de Tratamiento

La proliferación de células tumorales resulta extremadamente importante para la determinación del resultado de un tratamiento de radioterapia^[37]. A su vez, también permite explicar por qué al prolongar el tiempo total de tratamiento se produce una reducción de la probabilidad de control tumoral.^[38,39] Un caso particular que sigue esta tendencia es el cáncer de cuello de útero^[11,12,40], donde la prolongación del tiempo total de tratamiento afecta los resultados del mismo, particularmente en el caso de tratamientos combinados. Por lo tanto, en pacientes que reciben un tratamiento combinado, se recomienda que ambos cursos se completen dentro de un plazo de 8 semanas.

Con el objetivo de tener en cuenta el efecto de la proliferación en el modelo LQ, puede añadirse un término que considera el incremento en el número de células a medida que transcurre el tiempo. Utilizando de base el modelo de crecimiento exponencial, se puede escribir entonces la ecuación modificada del modelo LQ para supervivencia celular:

$$-\ln S = nd(\alpha + \beta d) - \frac{\ln 2}{T_{eff}}T \quad (2.9)$$

donde T es el tiempo total necesario para completar el tratamiento y T_{eff} es el tiempo total de duplicación efectivo. Luego, se puede obtener

$$BED = D \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) - \kappa T \quad (2.10)$$

siendo $\kappa = \ln 2 / \alpha T_{eff}$ conocido como el factor de tiempo. Si bien este factor tiene unidades de dosis absorbida por unidad de tiempo, no representa la necesidad de compensar por el efecto de repoblación causado por la extensión del tiempo de tratamiento, si no que se refiere a la dosis biológicamente efectiva (BED) necesaria para lograr dicha compensación.

En el caso particular de este trabajo, se estudiaron pacientes de cáncer de cuello de útero cuyas células tumorales son de tipo escamoso. Se reconoce que este tipo de células son de proliferación alta, por lo tanto se utilizará para el análisis un valor de $\kappa = 1$.

Ciertos tumores demuestran un comportamiento conocido como repoblación acelerada, lo que se refiere a un aumento en la velocidad de proliferación en comparación a la que tenía originalmente al inicio del tratamiento, a medida que el tratamiento progresa^[37,41]. Debido a que la repoblación acelerada se manifiesta semanas luego de haber iniciado el tratamiento, la Ec. (2.10) puede ser modificada con tal de tener esto en cuenta, quedando así

$$BED = D \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) - \kappa \max(T - T_0, 0) \quad (2.11)$$

La Ec. (2.11) indica que el efecto total del tiempo no ocurrirá antes de que haya pasado un tiempo T_0 desde el inicio del tratamiento, ya que el $\max(T - T_0, 0)$ dará un valor diferente de 0 solamente si T es mayor a T_0 . De la literatura se conoce que para el cáncer de cuello de útero, se puede estimar a T_0 como 19 días^[42].

Luego de obtener la expresión del modelo LQ dada por la Ec. (2.11), se debe tener en cuenta el tiempo total de tratamiento en el cálculo de EQD2. Dado un programa de tratamiento (D, d, T) , se puede definir la dosis biológicamente efectiva entregada con un esquema de 2 Gy por fracción, en un tiempo total T' como:

$$BED(EQD2_{T'}, 2, T') = BED(D, d, T) \quad (2.12)$$

De acuerdo con la Ec. (2.10) se tiene

$$EQD2_{T'} = \frac{\alpha/\beta}{2 + \alpha/\beta} \left[D \left(1 + \frac{2}{\alpha/\beta} \right) - \kappa(T - T') \right] \quad (2.13)$$

Finalmente, en el caso estudiado en este trabajo donde se emplea el tratamiento combinado de radioterapia externa y braquiterapia de alta tasa, la Ec. (2.13) puede escribirse como

$$\text{EQD2}_{T'} = \frac{\alpha/\beta}{2 + \alpha/\beta} \left[D_{\text{EBRT}} \left(1 + \frac{d_{\text{EBRT}}}{\alpha/\beta} \right) + D_{\text{HDR}} \left(1 + \frac{d_{\text{HDR}}}{\alpha/\beta} \right) - \kappa(T - T') \right] \quad (2.14)$$

Donde D_{EBRT} y d_{EBRT} representan la dosis total y la dosis por fracción entregada durante EBRT, D_{HDR} y d_{HDR} son la dosis total y la dosis por fracción entregadas en el curso de braquiterapia HDR, T es el tiempo total del tratamiento combinado y T' representa el tiempo total de referencia para el cronograma de tratamiento realizado entregando 2 Gy por fracción.

Capítulo 3

Resultados

En este trabajo se analizaron los tratamientos de pacientes diagnosticados con cáncer de cuello de útero de células escamosas, donde la estadificación de los pacientes fue la siguiente: un estadio IA, dos estadios IIA, tres estadios IIIC1, dos estadios IIIC2 y un estadio IVA.

Como se nombró anteriormente, debido a la rápida proliferación que presentan los tumores de células escamosas, se consideró un valor de $\kappa = 1$. Además, de la literatura se conoce que el factor $\alpha/\beta = 10$, ya que se considera que los tumores de cáncer de cuello de útero presentan una baja sensibilidad al fraccionamiento. Luego, a partir de la Ec. (2.14), fue posible obtener valores para $\text{EQD2}_{T'}$, donde $T' = 39$ días para los tumores analizados.

Todos los pacientes estudiados fueron tratados con técnicas IMRT o VMAT en externa y con braquiterapia intracavitaria 2D, donde los órganos de riesgo no fueron considerados debido al empleo de este tipo de braquiterapia. En todos los casos, las planificaciones fueron realizadas utilizando el Sistema de Planificación de Tratamientos Eclipse 11. Es importante mencionar que si bien hubieron en algunos casos pequeñas interrupciones durante el tratamiento de EBRT, las cuales se contemplan en el tiempo total de tratamiento, las interrupciones significativas se produjeron durante el transcurso de la braquiterapia,

3.1. Grupo A (DEBRT=46 Gy, DHDR=28 Gy)

La prescripción para el grupo de pacientes A fue de 46 Gy en 23 fracciones de 2 Gy de EBRT, mientras que la dosis prescrita de braquiterapia de alta tasa (HDR) fue de 28 Gy en 4 fracciones de 7 Gy. Para cada paciente se calculó el valor de EQD2 del tratamiento realizado en Gy, encontrándose estos valores en el Cuadro 3.1, donde T se refiere al tiempo total de tratamiento expresado en días.

Del Cuadro 3.1, se observa que al aumentar el tiempo total de tratamiento, el valor de EQD2 disminuye considerablemente, lo que se traduce en una disminución en la efectividad del tratamiento. Es importante mencionar que se recomienda que el tratamiento total para pacientes con cáncer de cuello de útero no supere las 8 semanas (56 días), lo que puede referirse a una disminución de EQD2 por debajo de 71.50 Gy. Resulta relevante aclarar que el paciente cuyo tratamiento se extendió por 56 días, no se refiere a una paciente real, si no que fue calculado para obtener un valor de corte para EQD2 con T= 56 días.

DEBRT=46 Gy, DHDR=28 Gy	
T (días)	EQD2 (Gy)
46	79.83
52	74.83
56	71.50
59	69.00
64	64.83
67	62.33
71	59.00
75	55.66

Cuadro 3.1 – EQD2 en Gy en función del tiempo total de tratamiento en días para pacientes que recibieron una dosis por EBRT de 46 Gy en 23 fracciones de 2 Gy y una dosis por braquiterapia de alta tasa de 28 Gy en 4 fracciones de 7 Gy.

En la Figura 3.1 se presenta la representación gráfica del Cuadro 3.1, donde se puede ver el comportamiento lineal que EQD2 con T.

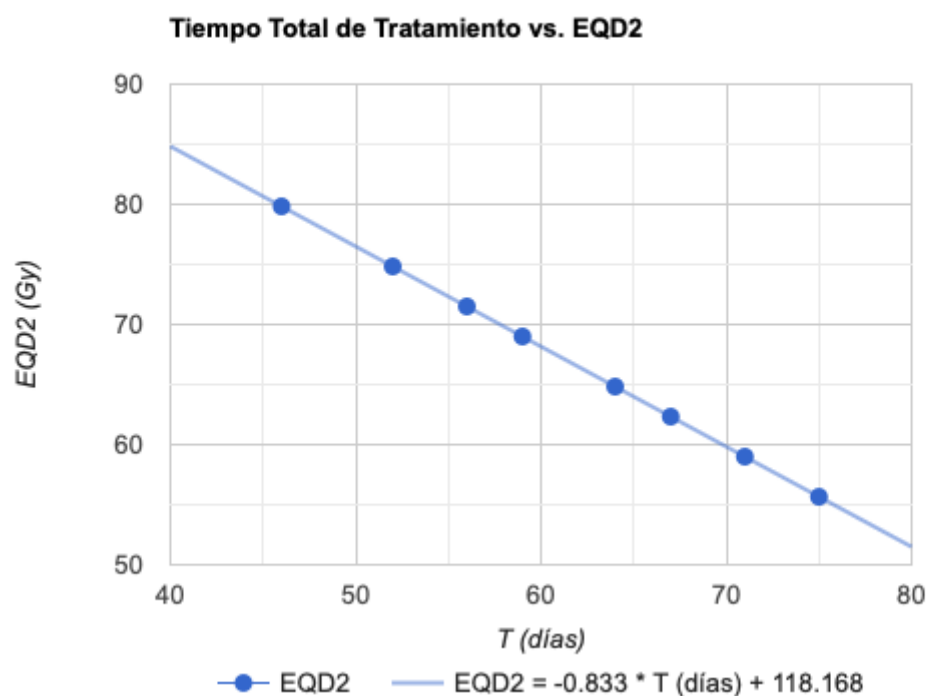


Figura 3.1 – Representación gráfica del Cuadro 3.1, donde el ajuste lineal se corresponde con $EQD2 = -0.833T + 118.163$.

3.1.1. Compensación por Interrupciones Grupo A

Existen diversas opciones para compensar por interrupciones producidas durante el tratamiento de un paciente, entre ellas se encuentran: aumentar el número de fracciones luego de la interrupción, comprimir las fracciones restantes pudiendo darse hasta 3 aplicaciones por semana, realizar dos aplicaciones el mismo día, aumentar la dosis de las fracciones restantes luego de la interrupción, entre otras. Esta última fue la analizada durante este trabajo para compensar por las interrupciones ya que resulta la más sencilla de implementar.

En el Cuadro 3.2 se pueden observar los valores de las fracciones de braquiterapia obtenidos para compensar las diferentes interrupciones ocurridas dentro del tratamiento, así como la dosis de braquiterapia que se entregaría si se eligiese esta opción de compensación. En la primera columna se encuentra el tiempo total de tratamiento de los pacientes cuyo tratamiento superaba los 56 días. En la segunda columna se encuentran las dosis por fracción de braquiterapia de alta tasa que debe darse para compensar la dosis tal que el valor de EQD2 se encuentre dentro del límite de 8 semanas, finalmente

la última describe la dosis total de HDR que recibirían los pacientes una vez completado el tratamiento.

Según criterio médico, la máxima dosis aceptable para una fracción en un tratamiento de braquiterapia 2D es de 8 Gy. Esto se debe a que dicho procedimiento subestima la dosis recibida por los órganos de riesgo. En consecuencia, aquellos casos donde la interrupción del tratamiento fue mayor a 67 días, la decisión sobre cómo compensar la dosis restante quedaría sometida a criterio médico, donde debe tenerse en cuenta cada paciente en particular.

T (días)	dHDR (Gy) después de la interrupción	DHDR (Gy)
59	7.31	29.24
59	7.61	29.22
64	7.71	30.84
67	8.09	32.36
71	9.79	33.59
75	9.41	35.22

Cuadro 3.2 – Corrección de dosis por fracción y dosis total para el curso de braquiterapia de alta tasa en pacientes cuyo tiempo total de tratamiento supere los 56 días para el grupo A. La presencia de dos días 59 se refiere a dos tratamientos distintos, donde las interrupciones sucedieron en días distintos.

Finalmente, se modificaron los planes de tratamiento cuya d_{HDR} necesaria para compensar la interrupción resultó ser mayor a 8 Gy:

Tiempo total de tratamiento 67 días

Este paciente inició su tratamiento de braquiterapia el día 45, recibiendo una fracción por semana hasta terminar el día 67. Como se vio anteriormente, si se quiere compensar por el inicio tardío de la braquiterapia se debería dar una dosis por fracción de 8.09 Gy, lo cual supera el máximo establecido de 8 Gy por fracción para el tipo de braquiterapia utilizada. Por ende, se determinó que una posibilidad para completar el tratamiento tal que $\text{EQD2}=71.50$ Gy, sería entregar una fracción de 7 Gy el día 45 (viernes) y las 3 fracciones restantes entregarlas la siguiente semana (días lunes, miércoles y viernes), tal que haya un día de descanso entre fracción y fracción. Si se empleara este esquema el

tiempo total de tratamiento resultaría ser de 56 días, por lo que $d_{\text{HDR}} = 7$ Gy para cada una de las fracciones, obteniendo así un valor de EQD2 aceptable.

Tiempo total de tratamiento 71 días

El paciente estudiado en este caso inicia la braquiterapia el día 35 de tratamiento, logrando dar 2 fracciones antes de la interrupción en el día 46. Luego, se reinicia el tratamiento el día 59, quedando dos fracciones pendientes.

Se proponen para este paciente dos formas de compensar por la interrupción en el tratamiento: La primera consiste en entregar una de las fracciones restantes el día 59 (lunes) y la última el día 61 (miércoles), tal que las dosis por fracción de braquiterapia restantes serían de 8.01 Gy. Mientras que la segunda forma consiste en entregar ambas fracciones restantes el día 59, tal que $d_{\text{HDR}} = 7.62$ Gy. A través de ambos métodos se obtiene un valor de EQD2 de 71.50 Gy, el cual coincide con $T=56$ días.

Tiempo total de tratamiento 75 días

Este paciente inicia su tratamiento de braquiterapia el día 33, dándose una sola fracción para luego interrumpir el tratamiento por 3 semanas hasta que reinicia el día 61. En este caso se podrían entregar dos fracciones el día 61 (viernes), para luego entregar la fracción restante el siguiente lunes (día 64), de esta manera se requiere que las 3 fracciones luego de la interrupción sean de $d_{\text{HDR}} = 8$ Gy para obtener un valor de EQD2 equivalente al de 56 días.

3.2. Grupo B (DEBRT=46 Gy, DHDR=21 Gy)

En este caso se estudiaron pacientes cuya prescripción de dosis de radioterapia externa fue de 46 Gy en 23 fracciones de 2 Gy, mientras que recibieron una dosis total de 21 Gy por braquiterapia de alta tasa en 3 fracciones de 7 Gy. Para cada paciente se calculó el valor de EQD2 en Gy en función del tiempo de tratamiento total, el cual variaba de 44 a 70 días. Los valores de EQD2 vs. T se encuentran en el Cuadro 3.3, donde nuevamente se visualiza la tendencia de disminuir linealmente con el tiempo total de tratamiento T de EQD2, lo que se traduce como una pérdida de la efectividad en el tratamiento.

DEBRT=46 Gy, DHDR=21 Gy	
T (días)	EQD2 (Gy)
44	71.58
56	61.58
64	54.92
70	49.92

Cuadro 3.3 – EQD2 en Gy en función del tiempo total de tratamiento en días para pacientes que recibieron una dosis por EBRT de 46 Gy en 23 fracciones de 2 Gy y una dosis por braquiterapia de alta tasa de 21 Gy en 3 fracciones de 7 Gy.

Utilizando la Ec. (2.14), se pudo encontrar un valor de EQD2 de 61.58 Gy para el tiempo total de 56 días, donde de prolongarse el tratamiento su efectividad comenzará a disminuir.

Luego, en la Figura 3.2 puede observarse nuevamente la tendencia lineal de EQD2 con respecto a T, para las pacientes analizadas en esta instancia.

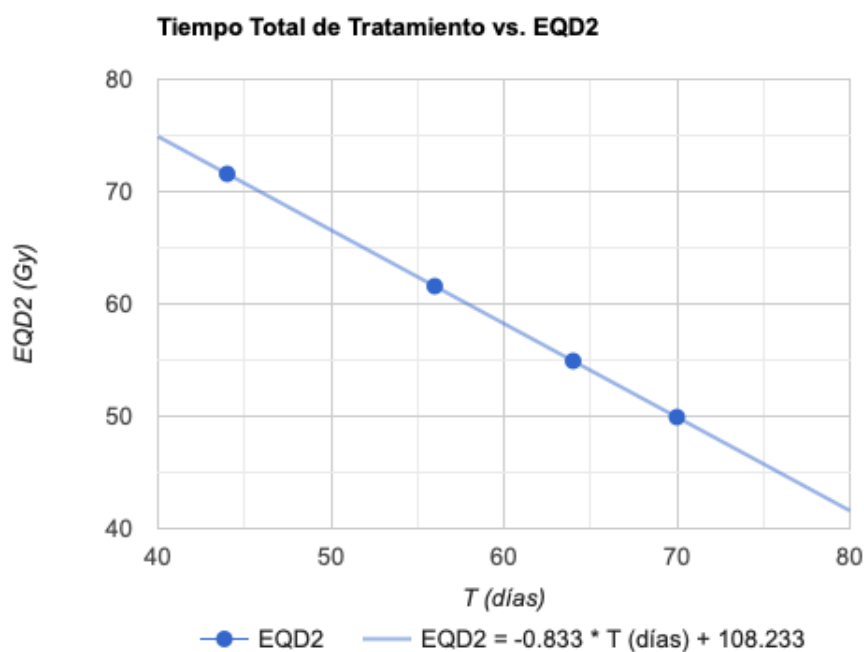


Figura 3.2 – Representación gráfica del Cuadro 3.3, donde el ajuste lineal se corresponde con $EQD2 = -0.833T + 108.233$.

3.2.1. Compensación por Interrupciones Grupo B

De forma similar a lo realizado con el grupo A, se quiso obtener la dosis por fracción luego de las interrupciones con el objetivo de alcanzar un valor de EQD2 correspondiente al límite de 8 semanas.

En el Cuadro 3.4 se muestran la dosis por fracción para compensar las interrupciones en los tratamientos de dos pacientes, cuyo tiempo total de tratamiento se extendió por más de 8 semanas. Es importante destacar que el paciente para el cual $T=70$ días tuvo dos interrupciones, una al principio del tratamiento, donde se compensaría aumentando la dosis por fracción de HDR a 8.39 Gy. Luego, antes de la tercer y última fracción se realizó otra interrupción, para la cual se intentaría compensar aumentando la dosis por fracción a 9.76 Gy.

Para ambos pacientes se puede observar que la dosis por fracción que debería entregarse para compensar por las interrupciones en el tratamiento superan los 8 Gy.

T (días)	dHDR (Gy) después de la interrupción	DHDR (Gy)
64	8.06	24.18
70	8.39	26.38
	9.74	

Cuadro 3.4 – Corrección de dosis por fracción y dosis total para el curso de braquiterapia de alta tasa en pacientes cuyo tiempo total de tratamiento supere los 56 días para el grupo B.

Por último sería necesario modificar aquellos esquemas de tratamiento cuya dosis por fracción de HDR necesaria para compensar por las interrupciones resultó mayor a 8 Gy:

Tiempo total de tratamiento 64 días

En el caso de este paciente la braquiterapia inició 2 semanas luego de terminada la EBRT (día 50), por lo que se decidió compensar esta interrupción entregando 2 fracciones en una semana (martes y jueves) y la restante el lunes siguiente (día 56), tal que la dosis por fracción necesaria para obtener un valor de EQD2 equivalente al de 56 días es de 7 Gy.

Tiempo total de tratamiento 70 días

Este paciente inicia su tratamiento de braquiterapia 2 semanas después de haber terminado la EBRT (día 50) recibiendo una fracción por semana durante 2 semanas, para luego interrumpir nuevamente su tratamiento hasta el día 70.

En este caso particular, la primera interrupción se puede compensar al dar 2 fracciones de 7 Gy en la misma semana. Luego, para compensar la interrupción que extiende el tratamiento hasta el día 70, resulta necesario agregar una cuarta fracción, tal que las fracciones 3 y 4 sean entregadas el mismo día (con 8 horas de separación entre fracciones) y sean ambas de 7.49 Gy.

3.3. Grupo C (DEBRT=50 Gy, DHDR=21 Gy)

Finalmente en esta sección se presentan los datos de pacientes cuyo tratamiento consistió de un curso de radioterapia externa de 25 fracciones de 2 Gy para llegar a una dosis total de 50 Gy, y de un curso de braquiterapia de 3 fracciones de 7 Gy para llegar a 21 Gy.

En el Cuadro 3.5 se observan los valores obtenidos de EQD2 para cada paciente en función de los tiempos total de tratamiento. En este puede verse una tendencia similar a la presentada por las pacientes en los otros grupos, donde a medida que incrementa el tiempo total de tratamiento disminuye el valor de EQD2, siendo el valor límite encontrado cuando T=56 días de 65.58 Gy.

DEBRT=50 Gy, DHDR=21 Gy	
T (días)	EQD2 (Gy)
44	75.58
46	73.92
56	65.58
81	44.75

Cuadro 3.5 – EQD2 en Gy en función del tiempo total de tratamiento en días para pacientes que recibieron una dosis por EBRT de 50 Gy en 25 fracciones de 2 Gy y una dosis por braquiterapia de alta tasa de 21 Gy en 3 fracciones de 7 Gy.

Finalmente, en la Figura 3.3 puede verse el comportamiento lineal que exhibe EQD2 en relación al tiempo total de tratamiento, similar al encontrado anteriormente.

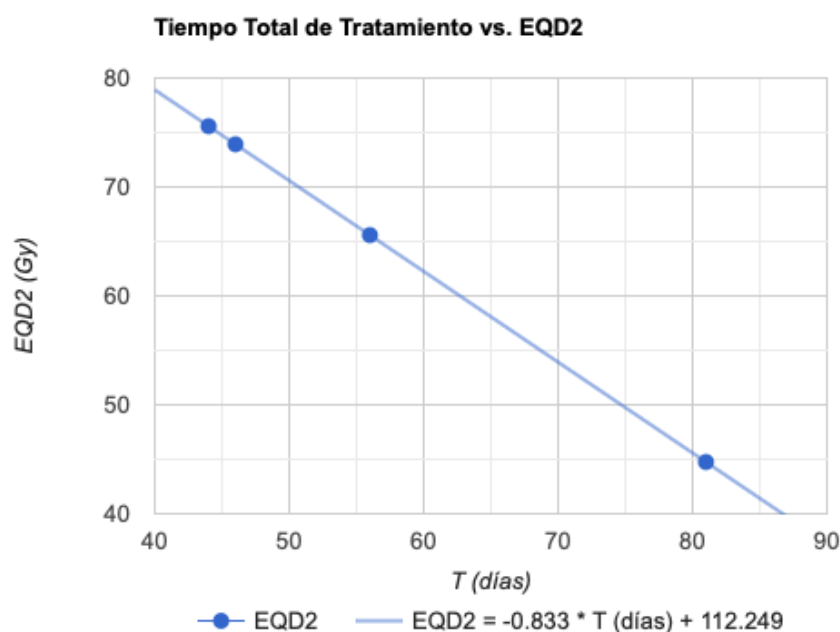


Figura 3.3 – Representación gráfica del Cuadro 3.5, donde el ajuste lineal se corresponde con $EQD2 = -0.833T + 112.249$.

3.3.1. Compensación por Interrupciones Grupo C

Para este esquema de tratamiento, un solo paciente de los estudiados completó su tratamiento en un tiempo mayor a 8 semanas. En este caso, el paciente cuyo tratamiento se prolongó 81 días tuvo las interrupciones debido a la demora en el comienzo de la braquiterapia, pudiéndose calcular entonces que la dosis por fracción que debería darse para obtener un EQD2 coincidente con el de un tratamiento de 8 semanas es de 10.19 Gy, (Cuadro 3.6) siendo este valor muy superior a los 8 Gy máximos de tolerancia establecidos. Por lo tanto, este paciente en particular debe ser analizado por el médico a cargo del caso.

Resultó necesario modificar el plan cuya dosis por fracción de HDR necesaria para compensar por las interrupciones fue mayor a 8 Gy:

T (días)	dHDR (Gy) después de la interrupción	DHDR (Gy)
81	10.19	30.57

Cuadro 3.6 – Corrección de dosis por fracción y dosis total para el curso de braquiterapia de alta tasa para pacientes cuyo tiempo total de tratamiento supere los 56 días para el grupo C.

Tiempo total de tratamiento 81 días

Este paciente inició la braquiterapia el día 67, dándose una fracción por semana hasta el día 81. En este caso resulta necesario agregar una cuarta fracción para compensar por el inicio tardío de la HDR, tal que se entregue una dosis de 7.65 Gy los días 67 (viernes), 70, 72 y 73 (lunes, miércoles y viernes de la siguiente semana), obteniéndose así un valor de EQD2 dentro de lo aceptable.

Una segunda opción posible para compensar este tratamiento requiere dar dos fracciones por día los días 67 y 70, lo que resulta en una dosis por fracción de 7.25 Gy.

Capítulo 4

Conclusiones

En este trabajo se estudió el efecto del tiempo total de tratamiento en el resultado de la combinación de radioterapia externa y braquiterapia en pacientes con cáncer de cuello de útero.

Se describieron los distintos tipos de tratamientos de radioterapia utilizados para el CCU, los cuales consisten en un curso de radioterapia externa (EBRT) de 25 fracciones de $1.8 - 2$ Gy junto con braquiterapia de alta tasa (HDR), siendo conveniente que el tratamiento sea completado dentro de las 8 semanas para lograr un mejor control local tumoral y una mayor sobrevida.

Del estudio del modelo lineal-cuadrático fue posible obtener una expresión para la dosis equivalente a 2 Gy por fracción (EQD2) en el tratamiento combinado EBRT+HDR, la cual se utilizó para visualizar la pérdida de efectividad del tratamiento a medida que el tiempo total aumenta para distintos esquemas de fraccionamiento. Además, fue posible verificar el comportamiento lineal de EQD2 en función al tiempo a partir del estudio de los diferentes tratamientos de los pacientes.

Se analizaron las distintas opciones para compensar por las interrupciones en el tratamiento de los pacientes para los tres grupos estudiados, obteniendo así valores de dosis por fracción y dosis total de HDR, tal que EQD2 coincidiera con el del límite de 8 semanas. Luego, en aquellos casos donde la dosis por fracción superaba los 8 Gy, se modificó el esquema de tratamiento de forma tal que la dosis por fracción resultara menor

al límite establecido.

Es importante mencionar que estos tipos de cálculos deben tomarse como un dato más en la toma de decisiones, siendo el criterio médico fundamental. Sobre todo en aquellos casos donde los pacientes presenten interrupciones largas, ya que la decisión sobre como compensar la dosis varía de paciente en paciente, siendo predominante en la decisión la respuesta obtenida hasta ese momento y su estado general.

El resultado de este tipo de tratamientos compuestos podría mejorarse si se empleara braquiterapia intersticial con planificación 3D, que considere los órganos de riesgo y entregue la dosis prescrita directamente al tumor, disminuyendo así la toxicidad y aumentando la homogeneidad de la dosis. Por otro lado, también podría mejorarse el tratamiento si se realizara una braquiterapia adaptativa, la cual consiste de efectuar resonancias antes de iniciar la radioterapia externa, al momento de iniciar la braquiterapia y antes de la entregar la última fracción, ya que permite analizar cambios en el volumen tumoral, lo cual disminuye el volumen tratado. Más allá de la técnica elegida para realizar el tratamiento, siempre es recomendable que el tiempo total de tratamiento no se extienda del límite de 8 semanas.

Bibliografía

- [1] DM Pakin, SL Whelan, J Ferlay, L Raymond, and J Young. Cancer incidence in five continents. vol vii. international agency for research on cancer. IARC, Scientific Publications, (143).
- [2] F Xavier Bosch, M Michele Manos, Nubia Muñoz, Mark Sherman, Angela M Jansen, Julian Peto, Mark H Schiffman, Victor Moreno, Robert Kurman, Keerti V Shan, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 87(11):796–802, 1995.
- [3] Saibua Chichareon, Rolando Herrero, Nubia Munoz, F Xavier Bosch, Marcel V Jacobs, Judith Deacon, Mercedes Santamaria, Virasakdi Chongsuvivatwong, Chris JLM Meijer, and Jan MM Walboomers. Risk factors for cervical cancer in thailand: a case-control study. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 90(1):50–57, 1998.
- [4] Cora Ngelange, Nubia Munoz, F Xavier Bosch, Mario R Festin, Judith Deacon, Marcel V Jacobs, Mercedes Santamaria, Chris JLM Meijer, and Jan MM Walboomers. Causes of cervical cancer in the philippines: a case-control study. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 90(1):43–49, 1998.
- [5] L Kjellberg, G Hallmans, AM Åhren, R Johansson, F Bergman, G Wadell, T Ångström, and J Dillner. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. British journal of cancer, 82(7):1332–1338, 2000.
- [6] Martha L Slattery, Linda M Robison, Katharina L Schuman, Thomas K French, Thomas M Abbott, James C Overall, and John W Gardner. Cigarette smoking

- and exposure to passive smoke are risk factors for cervical cancer. Jama, 261(11):1593–1598, 1989.
- [7] Jamema Swamidas and Umesh Mahantshetty. Icru report 89: prescribing, recording, and reporting brachytherapy for cancer of the cervix. Journal of Medical Physics, 42(suppl. 1):48, 2017.
 - [8] Beth M Beadle, Anuja Jhingran, Sue S Yom, Pedro T Ramirez, and Patricia J Eifel. Patterns of regional recurrence after definitive radiotherapy for cervical cancer. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 76(5):1396–1403, 2010.
 - [9] Lisa Helen Barraclough, Ric Swindell, Jacqueline E Livsey, Robin D Hunter, and Susan E Davidson. External beam boost for cancer of the cervix uteri when intracavitary therapy cannot be performed. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 71(3):772–778, 2008.
 - [10] Richard Pötter, Petra Georg, Johannes CA Dimopoulos, Magdalena Grimm, Daniel Berger, Nicole Nesvacil, Dietmar Georg, Maximilian P Schmid, Alexander Reinthaller, Alina Sturdza, et al. Clinical outcome of protocol based image (mri) guided adaptive brachytherapy combined with 3d conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. Radiotherapy and Oncology, 100(1):116–123, 2011.
 - [11] Kari Tanderup, Lars Ulrik Fokdal, Alina Sturdza, Christine Haie-Meder, Renaud Mazon, Erik Van Limbergen, Ina Jürgenliemk-Schulz, Primoz Petric, Peter Hoskin, Wolfgang Dörr, et al. Effect of tumor dose, volume and overall treatment time on local control after radiochemotherapy including mri guided brachytherapy of locally advanced cervical cancer. Radiotherapy and oncology, 120(3):441–446, 2016.
 - [12] Daniel G Petereit, Jann N Sarkaria, Richard Chappell, John F Fowler, Trudy J Hartmann, Timothy J Kinsella, Judith A Stitt, Bruce R Thomadsen, and Dolores A Buchler. The adverse effect of treatment prolongation in cervical carcinoma. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 32(5):1301–1307, 1995.
 - [13] Rachelle M Lanciano, Thomas F Pajak, Karen Martz, and Gerald E Hanks. The influence of treatment time on outcome for squamous cell cancer of the uterine cervix

- treated with radiation: a patterns-of-care study. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 25(3):391–397, 1993.
- [14] JJ Mazon, P Scalliet, E Van Limbergen, and E Lartigau. Radiobiology of brachytherapy and the dose-rate effect. The GEC-ESTRO handbook of brachytherapy. Brussels: ESTRO, pages 95–121, 2002.
- [15] Richard Pötter, Christine Haie-Meder, Erik Van Limbergen, Isabelle Barillot, Marisol De Brabandere, Johannes Dimopoulos, Isabelle Dumas, Beth Erickson, Stefan Lang, An Nulens, et al. Recommendations from gynaecological (gyn) gec-estro working group (ii): concepts and terms in 3d image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy—3d dose volume parameters and aspects of 3d image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. Radiotherapy and oncology, 78(1):67–77, 2006.
- [16] C Armpilia, RG Dale, P Sandilos, and L Vlachos. Radiobiological modelling of dose-gradient effects in low dose rate, high dose rate and pulsed brachytherapy. Physics in Medicine & Biology, 51(17):4399, 2006.
- [17] Christian Kirisits, Mark J Rivard, Dimos Baltas, Facundo Ballester, Marisol De Brabandere, Rob van der Laarse, Yury Niatsetski, Panagiotis Papagiannis, Taran Paulsen Hellebust, Jose Perez-Calatayud, et al. Review of clinical brachytherapy uncertainties: analysis guidelines of gec-estro and the aapm. Radiotherapy and oncology, 110(1):199–212, 2014.
- [18] Takafumi Toita, Yasumasa Kakinohana, Kazuhiko Ogawa, Genki Adachi, Hidehiko Moromizato, Yutaka Nagai, Toshiyuki Maehama, Kaoru Sakumoto, Koji Kanazawa, and Sadayuki Murayama. Combination external beam radiotherapy and high-dose-rate intracavitary brachytherapy for uterine cervical cancer: analysis of dose and fractionation schedule. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 56(5):1344–1353, 2003.
- [19] Søren M Bentzen, Wolfgang Dörr, Reinhard Gahbauer, Roger W Howell, Michael C Joiner, Bleddyn Jones, Dan TL Jones, Albert J Van Der Kogel, André Wambersie, and Gordon Whitmore. Bioeffect modeling and equieffective dose concepts in radiation oncology—terminology, quantities and units. Radiotherapy and Oncology, 105(2):266–268, 2012.

- [20] Michael C Joiner and Søren M Bentzen. Fractionation: the linear-quadratic approach. In Basic clinical radiobiology, pages 99–111. CRC press, 2018.
- [21] Howard D Thames Jr, H Rodney Withers, Lester J Peters, and Gilbert H Fletcher. Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation: implications for dose-survival relationships. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 8(2):219–226, 1982.
- [22] BG Douglas and JF Fowler. The effect of multiple small doses of x rays on skin reactions in the mouse and a basic interpretation. Radiation research, 66(2):401–426, 1976.
- [23] FA Stewart, JA Soranson, EL Alpen, MV Williams, and J Denekamp. Radiation-induced renal damage: the effects of hyperfractionation. Radiation research, 98(2):407–420, 1984.
- [24] Frank Ellis. Dose, time and fractionation: a clinical hypothesis. Clinical radiology, 20(1):1–7, 1969.
- [25] Roger G Dale. The application of the linear-quadratic dose-effect equation to fractionated and protracted radiotherapy. The British journal of radiology, 58(690):515–528, 1985.
- [26] Geoffrey Zhang, Tzung-Chi Huang, Vladimir Feygelman, Craig Stevens, and Kenneth Forster. Generation of composite dose and biological effective dose (bed) over multiple treatment modalities and multistage planning using deformable image registration. Medical Dosimetry, 35(2):143–150, 2010.
- [27] Subir Nag and Nilendu Gupta. A simple method of obtaining equivalent doses for use in HDR brachytherapy. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 46(2):507–513, 2000.
- [28] E Flower, Viet Do, J Sykes, Claire Dempsey, L Holloway, K Summerhayes, and DI Thwaites. Deformable image registration for cervical cancer brachytherapy dose accumulation: Organ at risk dose–volume histogram parameter reproducibility and anatomic position stability. Brachytherapy, 16(2):387–392, 2017.

- [29] Laura E van Heerden, Antonetta C Houweling, Kees Koedooder, Zdenko van Kesteren, Niek van Wieringen, Coenraad RN Rasch, Bradley R Pieters, and Arjan Bel. Structure-based deformable image registration: Added value for dose accumulation of external beam radiotherapy and brachytherapy in cervical cancer. Radiotherapy and Oncology, 123(2):319–324, 2017.
- [30] Boon-Keng Teo, Lara P Bonner Millar, Xuanfeng Ding, and Lilie L Lin. Assessment of cumulative external beam and intracavitary brachytherapy organ doses in gynecologic cancers using deformable dose summation. Radiotherapy and Oncology, 115(2):195–202, 2015.
- [31] Jeroen B Van de Kamer, Astrid AC De Leeuw, Marinus A Moerland, and Ina-Maria Jürgenliemk-Schulz. Determining dvh parameters for combined external beam and brachytherapy treatment: 3d biological dose adding for patients with cervical cancer. Radiotherapy and Oncology, 94(2):248–253, 2010.
- [32] Louis Fenkell, Marianne Assenholt, Søren Kynde Nielsen, Christine Haie-Meder, Richard Pötter, Jacob Lindegaard, and Kari Tanderup. Parametrial boost using midline shielding results in an unpredictable dose to tumor and organs at risk in combined external beam radiotherapy and brachytherapy for locally advanced cervical cancer. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 79(5):1572–1579, 2011.
- [33] Nina A Mayr, William TC Yuh, Toshiaki Taoka, Jian Z Wang, Dee H Wu, Joseph F Montebello, Sanford L Meeks, Arnold C Paulino, Vincent A Magnotta, Mustafa Adli, et al. Serial therapy-induced changes in tumor shape in cervical cancer and their impact on assessing tumor volume and treatment response. American Journal of Roentgenology, 187(1):65–72, 2006.
- [34] Kazuma Kobayashi, Naoya Murakami, Akihisa Wakita, Satoshi Nakamura, Hiroyuki Okamoto, Rei Umezawa, Kana Takahashi, Koji Inaba, Hiroshi Igaki, Yoshinori Ito, et al. Dosimetric variations due to interfraction organ deformation in cervical cancer brachytherapy. Radiotherapy and Oncology, 117(3):555–558, 2015.
- [35] Swamidas V Jamema, Umesh Mahantshetty, Kari Tanderup, Deepti Malvankar, Shilpa Sharma, Reena Engineer, Supriya Chopra, Shyam K Shrivastava, and

- Deepak D Deshpande. Inter-application variation of dose and spatial location of d2cm3 volumes of oars during mr image based cervix brachytherapy. Radiotherapy and Oncology, 107(1):58–62, 2013.
- [36] Kristy K Brock, Deformable Registration Accuracy Consortium, et al. Results of a multi-institution deformable registration accuracy study (midras). International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 76(2):583–596, 2010.
- [37] HR Withers, JMG Taylor, and B Maciejewski. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. Acta oncologica, 27(2):131–146, 1988.
- [38] John F Fowler and Mary J Lindstrom. Loss of local control with prolongation in radiotherapy. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 23(2):457–467, 1992.
- [39] Vicente Pedraza Muriel, Maria Rosario Guerrero Tejada, and Juan de Dios Luna del Castillo. Time–dose–response relationships in postoperatively irradiated patients with head and neck squamous cell carcinomas. Radiotherapy and Oncology, 60(2):137–145, 2001.
- [40] Anthony Fyles, Thomas J Keane, Michael Barton, and Janis Simm. The effect of treatment duration in the local control of cervix cancer. Radiotherapy and Oncology, 25(4):273–279, 1992.
- [41] KR Trott and J Kummermehr. Accelerated repopulation in tumours and normal tissues. Radiotherapy and Oncology, 22(3):159–160, 1991.
- [42] Zhibin Huang, Nina A Mayr, Mingcheng Gao, Simon S Lo, Jian Z Wang, Guang Jia, and William TC Yuh. Onset time of tumor repopulation for cervical cancer: first evidence from clinical data. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 84(2):478–484, 2012.