Soluciones para la reconstrucción de aplicadores ginecológicos en braquiterapia sobre MRI

Antonio Otal Palacín

marzo 2024

Tabla de contenidos

# Resumen

Numerosos estudios destacan el papel fundamental de la braquiterapia intracavitaria en la consecución de resultados curativos para el cáncer de cuello de útero localmente avanzado, a menudo administrada tras radioterapia de haz externo con quimioterapia concurrente. Es más, excluir la braquiterapia del tratamiento del cáncer de cuello uterino puede provocar una disminución de la supervivencia tanto específica como global.

Por otro lado, la resonancia magnética nuclear (MRI) es la modalidad de imagen preferida para la braquiterapia de cérvix por la mejor definición de los tejidos blandos en comparación con la tomomografía computerizada (CT), permitiendo una mejor visualización del cérvix. Además, al reducirse en cada fracción administrada el tumor, dicha definición es crucial para una planificación adaptativa eficaz.

Pero, así como la MRI posibilita una mejor visualización de estructuras anatómicas, no ocurre lo mismo con los canales de los aplicadores ginecológicos intracavitarios, tanto los de plástico como los de titanio, siendo el reto todavía más difícil en el caso de la parte intersticial con la que cuentan algunos aplicadores. Uno de los principales métodos de reconstrucción consiste en el uso de bibliotecas de aplicadores, modelos 3D de dichos aplicadores que colocan sobre la secuencia de imágenes, bien sea de MRI o de CT. Tradicionalmente, la reconstrucción mediante bibliotecas de aplicadores está limitada a aplicadores rígidos y excluye la parte intersticial.

Este trabajo intenta demostrar que se puede ampliar el uso de bibliotecas de aplicadores a la parte intersticial de aplicadores intracavitarios que dispongan de dicho componente. Además, utilizando los citados modelos es posible crear planes virtuales previos al implante que optimicen la configuración de la parte intersticial del aplicador. Por último, se ha hecho una revisión de las diferentes metodologías utilizadas por todos los TPS disponibles comercialmente para resolver los principales problemas de planificación en una BT de cérvix basada exclusivamente en MRI con tratamiento de componentes intersticiales. Además, se han esbozado algunos aspectos prácticos deseables o convenientes de implementar en futuras versiones de TPS desde las perspectivas del oncólogo radioterápico (ORT) y del físico médico (MP).

# Abstract

Numerous studies highlight the essential role of intracavitary brachytherapy in achieving curative outcomes for locally advanced cervical cancer, often administered following external beam radiation therapy with concurrent chemotherapy. Furthermore, excluding brachytherapy from cervical cancer treatment can lead to a decrease in both specific and overall survival.

On the other hand, magnetic resonance imaging (MRI) is the preferred imaging modality for cervical brachytherapy due to its better soft tissue definition than computed tomography (CT), allowing for improved visualization of the cervix. Additionally, as the tumor reduces with each administered fraction, this definition is crucial for effective adaptive planning.

However, while MRI enables better visualization of anatomical structures, the same cannot be said for the channels of intracavitary gynecological applicators, both plastic, and titanium, with the challenge being even more significant in the case of the interstitial part found in some applicators. One reconstruction method involves libraries of applicators, 3D models of such applicators overlaid onto the sequence of images, whether from MRI or CT. Traditionally, reconstruction using applicator libraries is limited to rigid applicators and excludes the interstitial part.

This work demonstrates that applicator libraries can be expanded to the interstitial part of intracavitary applicators with such a component. Furthermore, by using these models, it is possible to create virtual plans before implantation that optimize the configuration of the interstitial part of the applicator. Lastly, a review has been conducted on the various methodologies used by all commercially available Treatment Planning Systems (TPS) to address the main planning problems in cervical brachytherapy based solely on MRI with interstitial component treatment. Additionally, some practical aspects that are desirable or convenient to implement in future versions of TPS are outlined from the perspectives of the radiation oncologist and the medical physicist.

# Índice de abreviaturas

| Acrónimo | Texto |
| --- | --- |
| AAPM | *American association of physicist in medicine* |
| ABS | *American Brachytherapy Society* |
| BT | *Brachytherapy* |
| CT | *Computed Tomography* |
| CTV | *Clinical target volume* |
| CTV-HR | *High risk Clinical target volume* |
| CTV-IR | *Intermediate risk Clinical target volume* |
| DVH | *Dose-volume histogram* |
| EBRT | *External beam radiation therapy* |
| EMBRACE | *Image guided intensity modulated External beam radiotherapy and MRI adaptative BRAchytherapy in locally advanced Cervical cancer* |
| EQD2 | *Equivalent total doses in 2-Gy fractions* |
| ESTRO | *European Society for Therapeutic Radiation and Oncology* |
| FDG | *Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose* |
| GEC | *Groupe Europeen de Curietherapie* |
| GTV | *Gross tumor volume* |
| GWG | *Gynecologic working group* |
| HDR | *High dose rate brachytherapy* |
| ICRU | *International Commission on Radiation Units and Measurements* |
| IGABT | *Image-guided adaptive brachytherapy* |
| IMRT | *Intensity-modulated radiation therapy* |
| IROC | *Imaging and radiation oncology core* |
| MBDCA | *Model-based dose calculation algorithms* |
| MP | *Medical physicist* |
| MRI | *Magnetic resonance imaging* |
| MUPIT | *A multiple-site perineal applicator* |
| OAR | *Organ at risk* |
| ORT | Oncólogo radioterápico |
| PDR | *Pulsed dose rate brachytherapy* |
| PET/CT | *Positron-Emission Tomography/Computed Tomography* |
| PTV | *Planning Target Volume* |
| RAL | *Remote afterloader* |
| RF | *Radio frecuency* |
| SBRT | *Stereotactic Body Radiation Therapy* |
| TG | *Task group* |
| TPS | *Treatment planning system* |
| TRUS | *Trans-rectal ultrasound* |
| VMAT | *Volumetric modulated arc therapy* |
| WG-DCAB | *Working Group on Model-Based Dose Calculation Algorithms in Brachytherapy* |
| xml | *Extensible Markup Language* |

# 1. Introducción

## 1.1 Braquiterapia ginecológica

La braquiterapia (BT) es una técnica de radioterapia en la que se colocan fuentes radiactivas cerca o directamente dentro de la zona de tratamiento. Las fuentes pueden insertarse en cavidades corporales, colocarse en la superficie del área a tratar o introducirse en los tejidos mediante técnicas intersticiales. El objetivo de la BT es garantizar la administración precisa y segura de la dosis de radiación prescrita en la zona objetivo, minimizando al mismo tiempo las dosis innecesarias en los tejidos sanos circundantes. Cabe señalar que la definición de BT se ha revisado ligeramente al incluir las fuentes de BT electrónica como alternativa a las fuentes radiactivas selladas. La BT se utiliza sobre todo para tratar diversos tipos de cáncer y ciertas patologías benignas, como los queloides[1](#ref-goutos2017).

El primer caso de tratamiento de tumores ginecológicos a través del uso de fuentes radiactivas del que se tiene constancia fue en 1903, cuando se utilizó el radio como isótopo de tratamiento para tratar tumores ginecológicos[2](#ref-goodwin1968). Este uso temprano de la BT se produjo tras el descubrimiento de la radiactividad por Henri Becquerel. Desde el primer momento se toma conciencia del reto que supone el conocimiento de determinar la actividad y la disposición de la fuente y la importancia de ambos factores. Se realizaron observaciones clínicas para investigar la eficacia de la BT y se desarrollaron normas y reglamentos para la estandarizarización de los procedimientos de radioterapia[3](#ref-adosage1934)–[5](#ref-thetrea1949b).

### 1.1.1 Ventajas de la BT frente a la radioterapia de haces externos (EBRT)

En términos generales, la BT aprovecha el hecho de que las fuentes están conectadas directamente al volumen diana y se mueven con él cuando se mueve[6](#ref-viswanathan2012a),[7](#ref-williamson2006) . La variación en el paciente durante el tratamiento es mínima. En comparación con las técnicas de EBRT, la otra ventaja es que el objetivo recibe una dosis suficientemente alta. Al mismo tiempo, la ley del cuadrado inverso garantiza que la dosis para el tejido normal circundante (es decir, el órgano en riesgo) se reduce considerablemente incluso en las proximidades de los volúmenes que se pretenden cubrir con la dosis prescrita.

### 1.1.2 Inconvenientes de BT frente a EBRT

Según Hoskin et al.[8](#ref-clinic2012) Los inconvenientes de la BT comparada con la EBRT incluyen:

1. Procedimiento invasivo: La BT requiere la colocación de aplicadores o fuentes de radiación mediante un procedimiento invasivo, excepto en el caso de los moldes superficiales utilizados para tumores cutáneos. Esto puede aumentar la complejidad y el coste del procedimiento, ya que requiere algún tipo de anestesia y acceso a un quirófano.
2. Acceso limitado: La BT está limitada por las zonas de fácil acceso para la colocación de la fuente. Los tumores superficiales y las cavidades corporales pueden tratarse fácilmente, mientras que los órganos internos, especialmente los del abdomen, presentan dificultades que aún deben superarse en la práctica rutinaria.
3. Variabilidad del médico: La BT está sujeta a incertidumbres clínicas, siendo la mayor la variabilidad al establecer el contorno de los volúmenes objetivo y los órganos de riesgo (OAR). Esta variabilidad puede afectar a la precisión y eficacia del tratamiento.

### 1.1.3 Tipos de tumores ginecológicos

Los tumores ginecológicos son cánceres que se desarrollan en el aparato reproductor femenino. Son varios los tipos de cáncer ginecológico que pueden aparecer: El de cuello de útero, endometrio, ovario, vulva, vagina y trompas de Falopio[@-brachy2012].

* **Cáncer de cuello uterino**: También llamado de cérvix, es el cáncer ginecológico más tratado en todo el mundo. La incidencia del cáncer de cérvix es alta en los países en vías de desarrollo y en partes de Asia y África[9](#ref-jemal2008). El cáncer de cuello uterino es un problema importante en todo el mundo y es el tercer cáncer más frecuente en mujeres ([figura 1.1](#fig-incidenciaCC)). La prevalencia de la infección por el virus del papiloma humano está estrechamente relacionada con la incidencia del cáncer de cuello uterino. En adelante y salvo se diga lo contrario, el texto se centrará en este tipo de cáncer.
* **Cáncer de endometrio (uterino)**: La BT también puede utilizarse como opción de tratamiento para el cáncer de endometrio. Puede emplearse como tratamiento primario o como terapia adyuvante tras la cirugía. El objetivo de la BT endometrial es administrar una dosis elevada de radiación al lecho tumoral y reducir el riesgo de recidiva local.
* **Cáncer de ovario**: Los cánceres de ovario se tratan principalmente con resección quirúrgica seguida de quimioterapia. En casos seleccionados, la BT se ha utilizado para tumores recurrentes en el fondo vaginal. El tratamiento con BT para el cáncer de ovario puede proporcionar un control local práctico en estas situaciones específicas.
* **Cáncer de vulva**: Los cánceres de vulva son tumores poco frecuentes que representan un pequeño porcentaje de las neoplasias ginecológicas. La BT puede considerarse en el tratamiento de los cánceres de vulva, especialmente en los casos localmente avanzados que afectan a los ganglios linfáticos inguinales. El objetivo de la terapia es administrar una alta dosis de radiación al tumor minimizando el daño a los tejidos sanos circundantes.
* **Cáncer de vagina**: Los cánceres vaginales pueden ser primarios o metastásicos provenientes de otras localizaciones ginecológicas. Cuando se producen tumores vaginales primarios, la BT es una de las opciones de tratamiento. La aplicación de la BT en el cáncer vaginal consiste en irradiar selectivamente el tumor, especialmente en el tercio superior de la vagina. La terapia puede proporcionar un control local práctico para los tumores vaginales primarios.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  | | --- | --- | --- | | |  | | --- | | (a) Incidencia del cáncer de cérvix por edad | |  |  |  |  | | --- | --- | | |  | | --- | | (b) Mortalidad provocada por el cáncer de cérvix por edad | |   Figura 1.1: Cáncer de cérvix por paises en 2020. Datos del ([Global Cancer Observatory](https://gco.iarc.fr/)) (tomado de Singh et al.[10](#ref-singh2023)) |

### 1.1.4 Evolución de los sistemas de implantación

El origen de los sistemas de implantación (dispositivos utilizados para administrar y colocar fuentes radiactivas dentro de un tumor o en sus proximidades), se remonta a comienzos del siglo XX, cuando se introdujeron por primera vez fuentes radiactivas implantadas manualmente en los tumores[11](#ref-introd2012). En aquel entonces, este enfoque implicaba una exposición no deseada a la radiación para los médicos y otros profesionales de la salud. Sin embargo, a mediados del siglo XX, se comenzaron a utilizar técnicas de carga diferida (*after-loaders*)[12](#ref-aronowitz2015) ([Figura 1.2 (a)](#fig-afterloader)), en las cuales las agujas huecas o los aplicadores se colocan en el volumen del tumor insertando posteriormente las fuentes radiactivas en dichos dispositivos, con lo que la exposición a la radiación del personal sanitario se redujo de manera importante.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  | | --- | --- | --- | | |  | | --- | | (a) Agujas huecas, para ser cargadas con semillas de radio de varias longitudes y actividades (y espaciadores para separar el tren) fueron ideadas en Londres en 1942 para permitir una carga no homogénea de radio. | |  |  |  |  | | --- | --- | | |  | | --- | | (b) El *after-loader* remoto de un canal y una posición de Walstam (1962). | |   Figura 1.2: Evolución de los dispositivos de carga diferida. (Imagen tomada de Aronowitz[12](#ref-aronowitz2015)) |

La llegada de los dispositivos de carga diferida remotos ([Figura 1.2 (b)](#fig-remoteafterloader)) (RAL) a finales del siglo XX supuso avances significativos en la práctica de la BT. Dichos dispositivos remotos permitían la colocación de fuentes radiactivas a distancia en agujas o aplicadores, reduciendo todavía más las exposiciones a la radiación. Esta última innovación permitió el uso de fuentes de alta actividad para aplicaciones de alta tasa de dosis (HDR) y tasa de dosis pulsada (PDR). La BT de alta tasa de dosis mediante RAL se generalizó en la segunda mitad de los años ochenta del siglo XX con la aparición de ordenadores con una mayor capacidad de cálculo y memoria que a su vez posibilitaron la aparición de los primeros sistemas de planificación (TPS).

### 1.1.5 El Sistema de Manchester

El sistema de Manchester se desarrolló para la planificación de los tratamientos de cáncer de cérvix en los años 30 del siglo XX[2](#ref-goodwin1968),[13](#ref-tod1938),[14](#ref-tod1953). Su objetivo era estandarizar la dosimetría y el tratamiento en diferentes pacientes mediante la definición de puntos de referencia específicos.

En el Sistema Manchester, los dos puntos de referencia utilizados para la dosimetría son el Punto A y el Punto B. El punto A corresponde al triángulo paracervical en el borde medial del ligamento ancho, donde los vasos uterinos cruzan el uréter. Geométricamente, este punto se definió trazando una línea que uniera los bordes superiores de los ovoides vaginales y midiendo 2 cm en dirección superior a lo largo del tándem y luego 2 cm en dirección perpendicular al tándem.

El punto B, otro punto utilizado en el Sistema de Manchester, representa los ganglios pélvicos. Originalmente se definió a 5 cm lateralmente desde la línea media, al mismo nivel que el Punto A. Sin embargo, es importante señalar que la posición real de los ganglios pélvicos puede variar de un paciente a otro ([Figura 1.3](#fig-sistemamanchester)).

El sistema de Manchester consiste en una combinación de tubos intrauterinos y ovoides, que se insertan en la vagina y el útero de la paciente[15](#ref-yordy2012). La geometría de los aplicadores está diseñada de tal manera que el punto A recibe la misma dosis, independientemente de la combinación específica de tubos intrauterinos y ovoides utilizados. Esta característica hizo que el sistema de Manchester y sus aplicadores fueran más populares que los disponibles anteriormente y formó la base de los métodos modernos de aplicación de BT intracavitaria y especificación de dosis.

|  |
| --- |
| Figura 1.3: Diagrama esquemático de los puntos “A” y “B” en el sistema clásico de Manchester.(Tomado de ICRU38[16](#ref-ICRU38)) |

A diferencia de los sistemas aplicadores anteriores, los aplicadores Manchester son fijos y rígidos, lo que reduce la posibilidad de que el aplicador se deslice y cambie la distribución espacial de la dosis. El uso de aplicadores precargados y de carga diferida en el sistema de Manchester también ayudó a superar las limitaciones asociadas con el uso de aplicadores de radio y de tiempos de tratamiento prolongados.

El uso histórico del punto A ha sido casi universal, salvo en la escuela francesa. Hay dos razones principales para este uso generalizado. En primer lugar, el punto A puede delimitar o no la extensión lateral de los parametrios, un aspecto esencial de la BT ginecológica. En segundo lugar, el punto A puede definirse fácilmente incluso en las prácticas clínicas básicas, lo que permite comparar los resultados clínicos entre distintos centros. El punto A (y B) ganó popularidad en la primera época de la BT ginecológica debido a las limitaciones técnicas de la época, hasta que aparecieron ordenadores capaces de trabajar con mapas de dosis.

### 1.1.6 La introducción de la imagen 3D

Antes de la aparición de las imágenes en 3D, los sistemas de planificación y dosimetría del tratamiento de BT se basaban en la dosimetría de película plana y las técnicas de imágenes en 2D. Como se ha comentado previamente, el uso del punto A y el punto B como puntos de referencia en BT ginecológica obtuvo una amplia aceptación debido a su simplicidad y compatibilidad entre diferentes instalaciones. Sin embargo, las limitaciones de estas primeras técnicas se hicieron evidentes, ya que proporcionaban información y precisiones limitadas para predecir los resultados del tratamiento[17](#ref-pötter2001).

El uso de imágenes en 3D para la planificación de la BT se introdujo por primera vez a mediados de la década de 1990 ([figura 1.4](#fig-plato)), al generalizarse en los países desarrollados la planificación de tratamientos de EBRT en 3D sobre imágenes de tomografía computarizada (CT). Esto permitió realizar planes de tratamiento basados en volúmenes de manera relativamente rápida y sencilla. A raíz de esta innovación en la EBRT aparecieron los primeros TPSs de BT que integraban módulos de imágenes 3D. Se observó que estas secuencias tomográficas proporcionan más información anatómica y permiten evaluar mejor la definición del tumor, su relación con la anatomía circundante y los órganos en riesgo, así como la colocación de los aplicadores o catéteres de BT.

|  |
| --- |
| Figura 1.4: Planificación de tratamiento de BT calculado con PLATO (Nucletron, Veenendaal, Países Bajos).(Tomado de Miyata et al.[18](#ref-miyata2023)) |

Inicialmente, las imágenes de CT proporcionaron mejores cálculos de dosis dentro de los tumores y los OAR en comparación con la planificación de tratamiento mediante dos placas ortogonales de rayos X basada en película. Sin embargo, seguía teniendo limitaciones, como la sobre-estimación de los volúmenes tumorales[19](#ref-onal2009a). Dicha sobre-estimación está relacionada con la limitación del CT en la definición de los tejidos. Esa es precisamente una de las ventajas que ofrece la MRI. Otra de las ventajas de la mejor definición de los tejidos es la de permitir una planificación adaptativa, ya que el tumor retrocede con cada fracción administrada[20](#ref-sagae2023).

La introducción de la MRI en BT es a comienzos del siglo XXI. En 2005, el Groupe Europeen de Curietherapie y la Sociedad Europea de Radioterapia y Oncología (GEC-ESTRO) publicaron unas directrices para la planificación óptima de los volúmenes objetivo de BT guiada por MRI[21](#ref-haie-meder2005). Estas directrices destacaban la importancia de la MRI para mejorar el control local y reducir la toxicidad del tejido sano. Estudios y ensayos posteriores destacaron aún más los beneficios de la BT guiada por MRI. El ensayo francés STIC de 2012[22](#ref-charra-brunaud2012) demostró que la BT tridimensional guiada por MRI, era factible y segura en la práctica rutinaria, con un mejor control local y una menor toxicidad en comparación con la 2D. El American Brachytherapy Task Group informó en 2017[23](#ref-mayadev2017) de que la BT guiada por MRI era más eficaz y segura que las prescripciones de dosis tradicionales de punto A.

A pesar de estas evidencias, se hizo patente que era necesaria una adopción más rápida de la planificación basada en MRI en la práctica de la BT ginecológica. Un estudio publicado en 2010[24](#ref-viswanathan2010), descubrió que solo el 2% de los ORT utilizaban la planificación basada en MRI, mientras que la mayoría seguía prescribiendo en el punto A y registrando la dosis según las prescripciones del punto de dosis de la ICRU38[16](#ref-ICRU38).

## 1.2 Imagen en BT de cérvix

En la BT de cáncer de cérvix actual se utilizan diferentes tipos de modalidades de imagen 3D para guiar y planificar el tratamiento. Dichas modalidades son ultrasonidos, tomografía por emisión de positrones, tomografía computarizada e imagen por resonancia magnética nuclear.

### 1.2.1 Ultrasonidos

La ecografía por ultrasonidos es una modalidad de imagen que utiliza ondas sonoras de alta frecuencia para crear imágenes en tiempo real del área de interés. La ecografía puede utilizarse en BT cervical para guiar la inserción de los aplicadores intracavitarios y garantizar una colocación precisa. La ecografía es beneficiosa en los casos en que el canal endocervical está estrechado u obliterado, ya que permite una mejor visualización y evita la perforación durante el procedimiento. Una ventaja añadida es que es una modalidad de imagen que no utiliza radiaciones ionizantes, en contraposición a los sistemas de imágenes descritos en las [secciones 1.2.2](#sec-imagePET) .

El médico puede navegar por el cuello uterino utilizando la guía ecográfica y colocar con precisión los aplicadores, garantizando una geometría óptima del implante. Esto es crucial, ya que se ha demostrado que los implantes técnicamente buenos se correlacionan con un mejor control local y, potencialmente, con mejores resultados de supervivencia en pacientes con cáncer de cuello uterino. Además, la ecografía puede ayudar a identificar cualquier anomalía o patología que pueda afectar al tratamiento de BT[25](#ref-dimopoulos2006).

Por diversos motivos, la ecografía aún no se ha adoptado de forma generalizada para identificar estructuras como el cuello uterino y el útero en la BT ginecológica[26](#ref-vandyk2021). En primer lugar, aunque los primeros estudios sugirieron que se podían realizar mediciones mediante ecografía para guiar la planificación del cáncer de endometrio, estos protocolos no se aplicaron de forma generalizada y no han sido adoptados en el caso de cáncer de cérvix[27](#ref-van2015). En segundo lugar, el uso de la ecografía en la planificación de la BT se ha visto obstaculizado por problemas como la mala resolución de la imagen, la reproducibilidad inadecuada y la visualización sub-óptima de estructuras críticas[28](#ref-St-Amant2017). Por último, existe una curva de aprendizaje asociada a la adquisición, orientación e interpretación de imágenes, y la ecografía bidimensional sólo visualiza una vista limitada de la región de interés. En la publicación de Pérez-calatayud et al.[29](#ref-PrezCalatayud2018ConsideracionesPE) los autores distinguen entre distintas técnicas de US: transrectal, transabdominal, transvaginal y transuterina.

La ultrasonografía transrectal (TRUS) se utiliza para evaluar el cáncer de cérvix, mostrando una correlación similar a la MRI en la delineación del tumor. Además, estudios sugieren un acuerdo significativamente mejor entre TRUS y el estudio histológico en comparación con MRI para evaluar el tumor residual y la invasión parametrial. Sin embargo, los artefactos pueden limitar la visibilidad del aplicador, lo que requiere mejoras en hardware, software y procedimientos operativos. La precisión de TRUS depende de la experiencia del operador, la sensibilidad de la sonda y las características del paciente, lo que subraya la importancia de la formación y protocolos definidos para una evaluación fiable de los volúmenes de interés. Además, la presencia de agujas intersticiales puede afectar la visualización del borde anterior del tumor.

Los estudios realizados con ultrasonido transabdominal en el cáncer de cérvix muestran resultados comparables a los obtenidos con TRUS en cuanto a la visualización de los volúmenes, con una correlación positiva entre las dimensiones del tumor medidas en US y MRI. Sin embargo, la ultrasonografía transabdominal tiene limitaciones en pacientes con patologías pélvicas o con obesidad mórbida.

Como apuntamos al principio de la sección, la ultrasonografía transvaginal es también una opción adecuada para el guiado de la inserción del aplicador intracavitario, permitiendo preveer las dimensiones del mismo e incluso la dificultad del implante.

Por último, aunque la ultrasonografía transuterina parece una alternativa más atractiva para el futuro de la preplanificación y de la planificación, así como del guiado en tiempo real, es necesaria más investigación y experiencia al respecto para poder incluirla en la práctica clínica.

### 1.2.2 Tomografía por emisión de positrones (PET/CT)

La imagen PET/CT con FDG (18F-fluorodesoxiglucosa) es una herramienta valiosa para evaluar la extensión del cáncer ginecológico y la respuesta al tratamiento. La FDG es un radiotrazador que es captado por células metabólicamente activas, como las cancerosas, lo que permite visualizar y cuantificar el metabolismo de la glucosa en los tejidos. La combinación de PET y CT en una única modalidad de imagen proporciona información tanto funcional como anatómica, permitiendo una localización y caracterización más precisa de los tumores.

En el contexto de los cánceres ginecológicos, la imagen PET/CT con FDG se ha utilizado con diversos fines. Se utiliza comúnmente para la estadificación inicial y la evaluación de la extensión de la enfermedad en pacientes con neoplasias ginecológicas, incluidos los cánceres de cuello uterino, endometrio, ovario y vulva. La PET/CT puede ayudar a identificar tumores primarios, detectar la afectación de ganglios linfáticos regionales y evaluar la presencia de metástasis a distancia[30](#ref-ora2022). Es especialmente útil para detectar la enfermedad metastásica a distancia, lo cual es crucial para determinar las estrategias de tratamiento adecuadas y el pronóstico.

Además, el PET/CT con FDG también puede utilizarse para evaluar la respuesta al tratamiento en cánceres ginecológicos. Al comparar las exploraciones PET/CT previas y posteriores al tratamiento, los cambios en la captación de FDG pueden indicar la eficacia de la terapia y ayudar a orientar las decisiones terapéuticas[31](#ref-fracasso2022). Una disminución de la captación de FDG después del tratamiento sugiere una respuesta favorable, mientras que una captación persistente o aumentada puede indicar enfermedad residual o progresiva. El PET/CT puede proporcionar información valiosa para monitorizar la respuesta al tratamiento y ajustar los planes de tratamiento en consecuencia.

Sin embargo, es importante señalar que las imágenes PET/CT con FDG no son válidas para la BT debido a varios factores:

En primer lugar, las imágenes PET/CT con FDG tienen limitaciones para visualizar y delinear con precisión el tumor y los tejidos circundantes en la pelvis, que es la región de interés para la BT ginecológica[32](#ref-liu2019). Los artefactos de movimiento causados por la respiración o el peristaltismo gástrico pueden afectar a la calidad de las imágenes de PET/CT, lo que reduce la precisión en la delineación del tumor. Además, el tiempo de examen requerido para PET/CT es más largo en comparación con otras modalidades de imagen, lo que puede no ser factible para la naturaleza sensible al tiempo de los procedimientos de BT.

En segundo lugar, el uso de PET/CT para la planificación de la BT puede no proporcionar la suficiente resolución espacial y detalle anatómico necesarios para la colocación precisa de aplicadores y agujas[32](#ref-liu2019). La BT requiere una localización precisa del tumor y las estructuras circundantes para garantizar una administración óptima de la radiación y minimizar el daño a los tejidos sanos. Aunque PET/CT puede proporcionar información funcional sobre el metabolismo tumoral, es posible que no proporcione la información anatómica necesaria para la reconstrucción del aplicador y la planificación del tratamiento[32](#ref-liu2019).

### 1.2.3 Tomografía Computarizada

El CT es una modalidad de imagen ampliamente utilizada en BT ginecológica para el tratamiento de tumores cervicales. El CT proporciona información anatómica detallada mediante el uso de rayos X para crear imágenes transversales del cuerpo. Desempeña un papel crucial en la planificación del tratamiento, la segmentación del volumen objetivo y el cálculo de la dosis en los procedimientos de BT.

En BT ginecológica, el CT se utiliza para visualizar la región pélvica y definir con precisión el tumor y las estructuras circundantes. Las imágenes de CT ayudan a determinar el tamaño, la ubicación y la extensión del tumor, así como a identificar cualquier afectación de los ganglios linfáticos o metástasis[33](#ref-özsarlak2003). La información obtenida mediante CT es esencial para la planificación del tratamiento, ya que guía la colocación de aplicadores y agujas[34](#ref-huang2018).

El CT puede utilizarse en la BT cervical para proporcionar información valiosa para la planificación del tratamiento y la optimización de la dosis a los OAR. Su uso está muy extendido y los ORT están familiarizados con su interpretación. El CT permite delinear los OAR de forma comparable a la MRI[35](#ref-viswanathan2007) , proporcionando información útil como la posición de la sonda intrauterina, el grosor del tabique recto-vaginal y la relación entre la vejiga/rectosigmoide y el aplicador.

Sin embargo, las imágenes de CT tienen ciertas limitaciones cuando se trata de tratar tumores cervicales en BT. Como se mencionó en la [sección 1.1.6](#sec-introduccionimagen3D), una limitación es el contraste relativamente bajo de los tejidos blandos en comparación con otras modalidades de imagen, como la MRI. Esto puede dificultar la delimitación precisa del tumor y las estructuras circundantes, especialmente en casos de tumores pequeños o cuando el tumor es isodenso con el tejido cervical normal[33](#ref-özsarlak2003).

Otra limitación de las imágenes de CT en BT es la presencia de artefactos metálicos causados por los aplicadores metálicos utilizados en el procedimiento. Estos artefactos pueden oscurecer los tejidos blandos circundantes y afectar a la precisión de las imágenes de CT, aunque se han desarrollado técnicas de reducción de artefactos metálicos para mitigar este problema y mejorar la calidad de las imágenes de CT en presencia de implantes metálicos.

### 1.2.4 Resonancia Magnética Nuclear

Tal y como se ha discutido anteriormente, la MRI es una sofisticada técnica médica de diagnóstico por imagen. A diferencia de los rayos X, que emplean radiaciones ionizantes, la MRI utiliza potentes campos magnéticos y ondas de radiofrecuencia para generar imágenes sin exponer a los pacientes a radiaciones ionizantes.

El principio de la MRI se basa en el comportamiento de los núcleos atómicos cuando se someten a un campo magnético intenso y a determinados pulsos de radiofrecuencia (RF). En concreto, los núcleos (normalmente de hidrógeno) se alinean con el campo magnético externo como si fuesen pequeños imanes.

Las máquinas de MRI disponen de potentes imanes que crean un campo magnético sólido y uniforme. También hay bobinas que inducen campos magnéticos adicionales con un gradiente de campo que varían a través del espacio. Estos campos son los responsables de la codificación espacial en las imágenes resultantes. El flujo general de trabajo de una máquina de MRI sería[36](#ref-dale2015mri):

1. **Pulso de RF y excitación:** Para generar una MRI, se envía un pulso inicial de RF, que altera temporalmente la alineación de los momentos magnéticos de los protones. Este proceso se conoce como excitación.
2. **Relajación y emisión de la señal:** Los protones vuelven a su estado alineado después de que se apague el pulso de RF. Este proceso implica la relajación T1 (relajación longitudinal) y la relajación T2 (relajación transversal). A medida que los protones se relajan, emiten señales de radiofrecuencia, que la máquina de MRI puede detectar.
3. **Detección y procesamiento de señales:** Las señales emitidas son detectadas por bobinas de radiofrecuencia situadas alrededor del cuerpo del paciente. Estas bobinas captan señales de radiofrecuencia débiles, cuya intensidad varía en función de las propiedades del tejido local. A continuación, el sistema informático de la máquina de MRI procesa las señales.
4. **Codificación espacial:** Las bobinas de gradiente desempeñan un papel crucial en la codificación espacial de las señales. La máquina de MRI puede determinar el origen de la señal dentro del cuerpo aplicando campos de gradiente controlados y variables. Esta información se utiliza para crear un mapa espacial de las señales emitidas.
5. **Reconstrucción de imágenes:** Las señales recogidas se procesan matemáticamente para crear una imagen 2D o 3D. Los distintos tipos de tejidos y estructuras tienen tiempos de relajación diferentes, lo que contribuye al contraste de las imágenes finales.

Para obtener una imagen óptima de MRI para el tratamiento, se deben cumplir unos criterios específicos. Los requisitos técnicos incluyen MRI de campo principal igual o superior a 1.5 T, bobinas de superficie pélvica y software para la adquisición, transferencia y contorneado de imágenes[37](#ref-richart2018),[38](#ref-dimopoulos2012). La preparación del paciente implica la inmovilización, el llenado de la vejiga y la evacuación intestina[38](#ref-dimopoulos2012). Las secuencias de MRI más útiles son la T2 para visualizar la anatomía y la colocación del aplicador[38](#ref-dimopoulos2012),[39](#ref-petric2014). Secuencias adicionales como la T1 con contraste o la isotrópica 3D pueden proporcionar información complementaria[37](#ref-richart2018).

En cuanto a la magnitud de campo principal de una máquina de MRI, existen varias ventajas de utilizar un campo de 3 T en lugar de un campo de 1.5 T para BT de cérvix. Una de las principales es la mayor relación señal-ruido (SNR) que proporciona una máquina de MRI de 3 T además de una mejora en la resolución espacial. Estos factores resultan en una mejor calidad de imagen, lo que incrementa la precisión en la segmentación de objetos y por tanto en la planificación del tratamiento. También permite la visualización de estructuras más pequeñas mejorando la detección de anomalías sutiles[40](#ref-kataoka2007).

Además, máquina de MRI de 3 T puede reducir el tiempo de exploración necesario para la adquisición de imágenes. La mayor SNR y resolución espacial que proporciona una máquina de MRI de 3 T permite una adquisición de imágenes más rápida sin comprometer la calidad de la imagen. Esto puede mejorar la comodidad del paciente y la eficiencia del flujo de trabajo en el entorno clínico.

No obstante, aunque utilizar una máquina de MRI de 3 T en lugar de una de 1.5 T ofrece ventajas, hay que tener en cuenta ciertos inconvenientes. Uno de los principales inconvenientes es la mayor susceptibilidad a los artefactos y las distorsiones a intensidades de campo más elevadas. La presencia de implantes o aplicadores metálicos pueden causar artefactos de susceptibilidad, afectando a la precisión de las secuencias de MRI[41](#ref-kumar2020). Además, el aumento de la intensidad del campo magnético puede provocar una mayor deposición de potencia de RF en el paciente, lo que puede afectar a la seguridad de este.

Otro inconveniente es el mayor coste de utilizar una MRI de 3 T en comparación con una de 1.5 T. Los costes de adquisición y mantenimiento de un sistema de MRI de 3 T son más elevados, lo que puede limitar su disponibilidad y accesibilidad en determinados entornos sanitarios.

Respecto a equipos de MRI con campos principales mayores de 7 T como el MAGNETOM TERRA de Siemens Healthineers o del SIGNA 7.0T de GE Healthcare, no hay todavía estudios de su uso en BT.

### 1.2.5 Registro de imágenes

El registro de imágenes consiste en alinear y superponer imágenes adquiridas por separado para crear una imagen fusionada que combine la información de ambas. Esta fusión permite combinar la información suministrada por cada uno de los grupos de imágenes iniciales. El registro más habitual que se realiza en la BT de cérvix es entre CT y MRI.

|  |
| --- |
| Registro de MRI y CT de la región pélvica(Tomado de Speight[42](#ref-speight2019)) |

Existen dos tipos principales de registro de imágenes: registro rígido y registro deformable. El registro rígido consiste en alinear las imágenes aplicando transformaciones de traslación, rotación y escalado. Asume que las estructuras anatómicas de las imágenes mantienen su forma y tamaño. El registro rígido se basa en la suposición de que las posiciones relativas de las estructuras permanecen constantes entre las imágenes de CT y MRI.

El registro deformable, por otro lado, permite transformaciones más complejas al tener en cuenta las deformaciones locales y los cambios de forma entre las imágenes. Tiene en cuenta la naturaleza no lineal y no rígida de las estructuras anatómicas. Los algoritmos de registro deformable utilizan modelos matemáticos para estimar el campo de deformación que mejor alinea las imágenes.

Por otro lado el registro de imágenes influye de manera importante sobre las incertidumbres en los parámetros de los histogramas dosis-volumen (DVH)[37](#ref-richart2018). Tanderup et al.[43](#ref-tanderup2008) encontraron que las incertidumbres en la reconstrucción del aplicador, como las traslaciones y rotaciones, pueden influir más en los parámetros DVH del recto y la vejiga, especialmente en la dirección anteroposterior. Demostraron que las desviaciones en estos parámetros pueden ser de hasta un 5-6% por mm de desplazamiento del aplicador. Schindel et al.[44](#ref-schindel2013) analizaron el efecto de los desplazamientos del tándem y los ovoides en su conjunto, así como las incertidumbres de reconstrucción inducidas al desplazar el tándem y los ovoides de forma independiente en la dirección cráneocaudal. Descubrieron que el D2cc[[1]](#footnote-64) del recto es el parámetro más sensible a los desplazamientos, cambiando aproximadamente un 10% por cambio de ±1.5 mm. Para evitar cambios dosimétricos superiores al 10%, las incertidumbres de la reconstrucción deben mantenerse dentro de los 3 mm.

Hay que tener en cuenta que cuando se utilizan tomografías computarizadas como modalidad de imagen de respaldo, el registro con MRI debe realizarse con cuidado. Oinam et al.[46](#ref-oinam2014) analizan de un método de reconstrucción que utiliza un registro rígido entre CT y MRI, y evalúan las incertidumbres del registro. Descubrieron que el impacto de las incertidumbres en el registro sobre los parámetros DVH de la vejiga, el recto y el sigmoide es muy sensible a los desplazamientos anteroposteriores. El D2cc del recto también se ve afectado en gran medida por las incertidumbres del registro cráneocaudal. Sin embargo, concluyen que el registro rígido del aplicador entre los estudios de imágenes de CT y MRI es factible y está ampliamente informado en la literatura.

Otro reto es la presencia de artefactos metálicos en las imágenes de CT, especialmente cuando se utilizan aplicadores de BT metálicos. Estos artefactos pueden distorsionar las imágenes de CT y dificultar el proceso de registro. Se pueden emplear técnicas especializadas, como algoritmos de reducción de artefactos metálicos, para mitigar estos artefactos y mejorar la precisión del registro[47](#ref-katsura2018).

Además, el registro manual de imágenes introduce la posibilidad de error humano y subjetividad. La exactitud del registro depende de la pericia y precisión del operador a la hora de identificar los puntos o regiones correspondientes en las imágenes de CT y MRI. Los métodos de registro automatizados o semiautomatizados, como los basados en el aprendizaje profundo, han demostrado ser prometedores para mejorar la precisión y la eficiencia del proceso de registro[48](#ref-shi2022). No obstante, lo ideal, además de la tendencia más actual es la reconstrucción y la planificación directamente en la imagen de MRI. Solamente se usa imagen CT como apoyo a la reconstrucción del aplicador, pero siempre sobre la MRI.

## 1.3 Esquema de tratamiento actual del cáncer de cuello de útero

### 1.3.1 Importancia del tratamiento con BT.

El tratamiento del cáncer de cuello uterino ha evolucionado gracias a la introducción de nuevas técnicas de EBRT, como la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), la terapia de arco volumétrico modulado (VMAT), la radioterapia corporal estereotáctica (SBRT) y la terapia con protones. Estas técnicas ofrecen una mayor precisión y conformación en la administración de la radiación a la zona diana, al tiempo que minimizan el daño a los tejidos sanos circundantes. Como consecuencia, en algunas zonas de Estados Unidos se ha tendido a utilizar exclusivamente tratamientos de EBRT, excluyendo el uso de BT[49](#ref-gill2014).

Por otro lado, diversos estudios apoyan que la quimioterapia concurrente combinada la radiación pélvica y para-aórtica mejora el control local y la supervivencia del cáncer de cuello uterino de alto riesgo[50](#ref-morris1999)–[53](#ref-li2016).

Sin embargo, los estudios han indicado que la incorporación de la BT en el plan de tratamiento del cáncer de cuello uterino es crucial para lograr resultados óptimos. Las investigaciones han demostrado que la BT puede administrar dosis significativamente más altas de radiación al tumor primario, minimizando al mismo tiempo la dosis a los órganos críticos de riesgo, como el intestino y la vejiga[54](#ref-tanderup2014a). Además, los pacientes tratados con radioterapia externa y braquiterapia tenían una tasa significativamente mejor de supervivencia general en comparación con aquellos tratados únicamente con radioterapia externa[55](#ref-han2013). Por lo tanto, a pesar de los avances en las técnicas de EBRT, excluir la BT del tratamiento del cáncer de cuello uterino puede provocar una disminución de la supervivencia tanto específica como global.

Además numerosos estudios destacan el papel fundamental de la BT intracavitaria en la consecución de resultados curativos para el cáncer de cuello de útero localmente avanzado, a menudo administrada tras radioterapia de haz externo (EBRT) con quimioterapia concurrente. Uno de estos estudios, realizado en el Centro Oncológico M. D. Anderson de la Universidad de Texas[56](#ref-logsdon1999), exploró la influencia de los cambios en la política de tratamiento sobre los resultados de la radioterapia para la enfermedad en estadio IIIB FIGO[[2]](#footnote-67). Demostró que las estrategias de tratamiento que ponían mayor énfasis en la radioterapia intracavitaria arrojaban los mejores resultados. Por todo esto, las directrices de la *American Brachytherapy Society* (ABS)[6](#ref-viswanathan2012a),[57](#ref-viswanathan2012) así como la The Groupe Européen de Curiethérapie (GEC) and the European SocieTy for Radiotherapy & Oncology (ESTRO)[38](#ref-dimopoulos2012) recomiendan que la BT debe incluirse como componente de la radioterapia definitiva para el carcinoma cervical, ya que disminuye las recidivas y las complicaciones cuando se utiliza junto con la EBRT.

Por lo tanto se puede justificar que un enfoque de tratamiento equilibrado consistente en EBRT con quimioterapia concurrente seguida de BT intracavitaria desempeña un papel fundamental en la consecución de resultados curativos para el cáncer de cuello uterino localmente avanzado.

### 1.3.2 BT intracavitaria e intersticial

Existen dos modalidades principales de BT para el cáncer de cuello de útero: la BT intracavitaria y una combinación de BT intracavitaria e intersticial.

La BT intracavitaria implica el uso de un aplicador intracavitario, como un tándem y ovoides o cilindros vaginales, para colocar la fuente de radiación dentro de la cavidad corporal, concretamente el útero o la vagina. Esta técnica se utiliza habitualmente y se ha demostrado que proporciona un control local eficaz para los cánceres de cuello uterino en estadio temprano[58](#ref-murofushi2020). La BT intracavitaria administra radiación al tumor y a los tejidos circundantes dentro de la cavidad corporal, dirigiéndose al tumor primario y a las zonas adyacentes con riesgo de diseminación tumoral[59](#ref-aggarwal2018). Es una técnica relativamente sencilla y menos invasiva en comparación con la BT intersticial.

Por otro lado, una combinación de BT intracavitaria e intersticial implica el uso tanto de aplicadores intracavitarios como de agujas intersticiales. En este enfoque, el aplicador intracavitario se utiliza para administrar la radiación al tumor dentro de la cavidad corporal, mientras que las agujas intersticiales se insertan en el tejido que rodea el cuello uterino para administrar la radiación directamente al tumor y a los tejidos circundantes. Esta técnica combinada permite una focalización más precisa del tumor y proporciona una mayor conformación de dosis de los tumores más grandes o complejos, a la vez que una mejor protección de los OAR[60](#ref-fabian2019). A menudo se utiliza en casos en los que la BT intracavitaria por sí sola no puede proporcionar el cubrimiento adecuado en dosis a todo el tumor[58](#ref-murofushi2020).

### 1.3.3 Recomendaciones de la ABS y la GEC-ESTRO

Entre los años 2005 y 2012 se publicaron cuatro artículos por la GEC-ESTRO[21](#ref-haie-meder2005),[38](#ref-dimopoulos2012),[61](#ref-potter2006),[62](#ref-hellebust2010) con el objetivo de brindar recomendaciones para la planificación del tratamiento en BT de cérvix utilizando imágenes 3D. Estos artículos abordan conceptos y términos, parámetros de volumen de dosis y aspectos de anatomía, física de las radiaciones y radiobiología. Era su intención también la de establecer un lenguaje común para mejorar la precisión y la consistencia en la planificación del tratamiento, permitiendo que diferentes centros y expertos se comunicasen de manera efectiva y se comprendieran las especificaciones clínicas y técnicas necesarias para la BT cervical. Al utilizar un lenguaje común y seguir un protocolo estandarizado, se busca reducir las variaciones en la definición de los volúmenes objetivo y asegurar que el tratamiento sea óptimo y seguro para cada paciente. Con estos esfuerzos, se esperaba mejorar los resultados clínicos y facilitar la investigación y comparación de resultados entre diferentes centros.

En 2011 aparecieron sendas publicaciones de la ABS[6](#ref-viswanathan2012a),[57](#ref-viswanathan2012). Su objetivo era el mismo que tenían las publicaciones de GEC-ESTRO, recomendando la adopción de las directrices de esta última para el contorneo, la planificación de tratamiento basada en imágenes y el informe de dosis.

En la [tabla 1.1](#tbl-ABSreportdosis) se muestran los esquemas de tratamiento más habituales en EEUU según la ABS.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| (a) Fraccionamiento al tumor   | Dosis EBRT | Dosis por Fracción | Total de Fracciones | | --- | --- | --- | | 45 Gy / 25 fracciones | 5.5 Gy | 5 | | 45 Gy / 25 fracciones | 6 Gy | 5 | |  |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| (b) Límites de dosis a los OAR en EQD2   | OAR | D2cc en términos de EQD2 | | --- | --- | | Recto | 70-75 Gy | | Sigma | 70-75 Gy | | Vejiga | Aproximadamente 90 Gy | |

Tabla 1.1: Resumen de los principales esquemas de fraccionamiento propuestos por la ABS[6](#ref-viswanathan2012a)

En los artículos de GEC-ESTRO no se propone ningún fraccionamiento en particular[61](#ref-potter2006). Solamente se hace algún comentario del equivalente de dosis de baja tasa propuesto por ICRU38[16](#ref-ICRU38).

Entre las recomendaciones realizadas por estos dos grupos de trabajo destacan la importancia de la planificación del tratamiento basada en imágenes 3D en la BT de cérvix. Tal y como se discutió en la [sección 1.1.6](#sec-introduccionimagen3D), en etapas anteriores se prescribía mediante los puntos A, que es un punto empírico y no refleja necesariamente la dosis al tumor, sin embargo, el uso de la dosimetría basada en imágenes permite moldear mejor la distribución de la dosis en la BT cervical[63](#ref-lindegaard2008).

### 1.3.4 Definición de los volúmenes

El nuevo concepto de definición de volumen propuesto tiene en cuenta la forma del tumor primario en el momento del diagnóstico y tras la respuesta a la radio quimioterapia, así como aspectos dosimétricos. Este concepto pretende delimitar con precisión los volúmenes diana para el tratamiento con BT en el cáncer de cuello de útero.

Según Haide-Meder et al.[21](#ref-haie-meder2005), el concepto implica el uso de MRI para evaluar el tamaño y la configuración del tumor.

También se menciona la importancia de la delimitación precisa del volumen tumoral macroscópico (GTV), la definición y delimitación del volumen diana clínico (CTV) y el volumen diana de planificación (PTV). Este concepto se centra en la adaptación de la isodosis en forma de pera mediante la optimización para una dosis fija y/o un volumen fijo, lo que requiere un lenguaje común y una terminología precisa.

Por otro lado, se analiza las definiciones de volumen en radioterapia adaptativa mencionando definiciones y términos específicos para el tumor primario, como el volumen tumoral bruto del tumor primario (GTV-T), el volumen objetivo clínico del tumor primario (CTV-T) y el GTV-T residual tras la radioterapia (GTV-Tres)([tabla 1.2](#tbl-definicionesvolumenes)). Estas definiciones de volumen tienen en cuenta la forma del tumor en el momento del diagnóstico y tras la respuesta a la radio quimioterapia.

Tabla 1.2: Definición de los volúmenes de tratamiento

| Volumen | Definición |
| --- | --- |
| GTV | Volumen tumoral macroscópico |
| CTV | volumen diana clínico |
| PTV | Volumen diana de planificación |
| GTV-T | Volumen tumoral bruto del tumor primario |
| CTV-T | Volumen objetivo clínico del tumor primario |
| GTV-Tres | GTV-T residual tras la radioterapia |

En este concepto también se tienen en cuenta los aspectos dosimétricos. Destaca la importancia del cálculo preciso de la dosis y la planificación del tratamiento, así como la evaluación de los parámetros de dosis y volumen descritos en la ICRU89[45](#ref-ICRU89).

### 1.3.5 BT adaptativa guiada por la imagen (IGABT)

El concepto de BT adaptativa guiada por imagen (IGABT) o BT 4D implica el uso de técnicas de imagen, como la MRI o el CT, para guiar y modificar el tratamiento de BT en pacientes con cáncer de cuello de útero. El objetivo de la IGABT es mejorar la precisión del tratamiento y optimizar la distribución de la dosis tanto en el CTV como en los OAR a lo largo de múltiples tratamientos de BT.

La IGABT tiene en cuenta los cambios dinámicos que se producen en el CTV y los tejidos circundantes durante el tratamiento. Estos cambios pueden incluir regresión tumoral, edema y cambios en los OAR[64](#ref-pötter2008). Mediante el uso de imágenes antes y durante el procedimiento de BT, el médico puede evaluar la respuesta del tumor y ajustar el plan de tratamiento en consecuencia. Este enfoque garantiza que los volúmenes del CTV y la distribución de la dosis sean adecuados para la evolución de la respuesta a lo largo del tiempo.

Esto puede implicar el ajuste de la posición y la forma del aplicador de BT, la adaptación de la dosis de radiación o la alteración de la técnica de tratamiento para optimizar la cobertura del objetivo y preservar las estructuras críticas.

El uso de la guía por imagen permite una visualización y orientación precisas del CTV, lo que garantiza que el tratamiento se administre con precisión en la zona prevista.

El estudio publicado por Möller et al.[65](#ref-möller2020) proporcionó información sobre los resultados y efectos secundarios de la IGABT en el tratamiento del carcinoma cervical avanzado. En el estudio participaron 138 pacientes con cáncer de cuello uterino avanzado que recibieron EBRT e IGABT. El estudio reveló que las tasas de control local y pélvico eran excelentes, lo que indica la eficacia de la IGABT en el tratamiento de los carcinomas cervicales avanzados. Además, el estudio informó de que la toxicidad grave tardía era poco frecuente, lo que respalda aún más la seguridad del IGABT.

EMBRACE-I[66](#ref-pötter2021) fue el primer estudio prospectivo a gran escala sobre IGABT basada en MRI para el cáncer de cuello de útero localmente avanzado. El estudio mostró una elevada tasa de control pélvico y supervivencia global con una morbilidad grave limitada, aportando así pruebas científicas significativas sobre la seguridad y eficacia de la IGABT.

Estos estudios, junto con otras series mono institucionales y estudios de cohortes retrospectivos, contribuyeron a crear la base de pruebas científicas para la IGABT en el tratamiento del carcinoma de cuello de útero[67](#ref-tan2018)–[69](#ref-sturdza2022). Los resultados de estos estudios respaldaron colectivamente el uso de IGABT y proporcionaron datos clínicos y de toxicidad para demostrar su seguridad y eficacia.

### 1.3.6 El estudio EMBRACE

El estudio [EMBRACE](www.embracestudy.dk), acrónimo de *International MRI-guided BRAchytherapy in CErvical cancer*, es un estudio observacional prospectivo iniciado en 2008. El objetivo principal del estudio es investigar el resultado clínico de la IGABT basada en MRI cuando se aplica en un entorno multi céntrico. El estudio se adhirió a las recomendaciones proporcionadas por la GEC-ESTRO con respecto al contorno y la presentación de informes[21](#ref-haie-meder2005),[61](#ref-potter2006).

|  |
| --- |
| Figura 1.5: Línea temporal de EMBRACE |

El estudio EMBRACE tenía como objetivo recopilar datos de una amplia cohorte de pacientes tratados con IGBT en entornos mono céntricos antes de su participación en el estudio. Comprende varios estudios, incluidos los estudios EMBRACEI, RetroEMBRACE y EMBRACEII. El estudio EMBRACEII incluyó a pacientes con cáncer de cuello uterino avanzado tratadas con IMRT, quimioterapia y BT guiada por MRI.

El impacto del estudio EMBRACE en la BT para el cáncer de cuello de útero ha sido significativo. El estudio ha contribuido a mejorar el control pélvico y la supervivencia en pacientes con cáncer de cuello de útero localmente avanzado. Ha ayudado a establecer la eficacia de la BT adaptativa guiada por MRI (HDR-B) para el carcinoma cervical. Los resultados del estudio han sido comparables a los de otros estudios multicéntricos, con una toxicidad tardía manejable.

Uno de los principales objetivos del estudio EMBRACEII es reducir la toxicidad en pacientes que muestran una buena respuesta tras la radio quimioterapia. El estudio pretende intensificar el tratamiento con BT, en particular con BT intersticial, para mejorar el control local y la supervivencia en pacientes con tumores avanzados y mala respuesta inicial.

A continuación, se enumeran las diferentes fases de EMBRACE, ilustradas en la [figura 1.5](#fig-embracetimeline):

* **EMBRACE I:** Iniciado en 2008 para evaluar la BT guiada por imágenes en un estudio prospectivo multicéntrico[66](#ref-pötter2021). No se establecieron restricciones estrictas en la prescripción de dosis para volúmenes objetivo u órganos en riesgo. Involucró técnicas intracavitarias e intersticiales combinadas. Se reclutaron 1416 pacientes y concluyó en 2015.
* **RetroEMBRACE:** Se llevó a cabo simultáneamente a EMBRACE I e implicó una recopilación retrospectiva de datos en 12 instituciones[70](#ref-petric2021). Utilizó Recomendaciones Gyn GEC ESTRO para la delimitación de objetivos y la presentación de volúmenes de dosis. Recopiló datos de instituciones con experiencia clínica previa antes de EMBRACE I. Se reclutaron 814 pacientes y se finalizó la recopilación de datos en 2013.
* **EMBRACE II:** Iniciado en 2016 con un enfoque en el tratamiento local, nodal y sistémico[71](#ref-potter2018). Prescribe BT adaptativa guiada por MRI con restricciones específicas de volumen de dosis. Incluye radioterapia externa guiada por imágenes y radioquimioterapia concomitante.

### 1.3.7 De las recomendaciones de GEC-ESTRO a la ICRU89

El proceso de integración de las recomendaciones del GEC ESTRO (I-IV) en el actual ICRU 89[45](#ref-ICRU89) implicó varios pasos. Inicialmente, en el año 2000, se creó el Grupo de Trabajo Ginecológico (GWG) del GEC ESTRO con la participación de médicos y físicos de diferentes centros implicados activamente en la BT mediante la planificación del tratamiento basada en imágenes 3D. La tarea del GWG era desarrollar conceptos básicos y un lenguaje común para comunicar adecuadamente los resultados en el campo de la BT basada en imágenes 3D. Esto incluía la descripción y el desarrollo de métodos prácticos para la reconstrucción del aplicador y la identificación de puntos cruciales en el proceso de reconstrucción.

Un paso más en el proceso fue la creación de la Red Europea de BT Ginecológica 3D en mayo de 2005, dentro de la cual se definieron varios proyectos. Uno de estos proyectos se denominó “Reconstrucción de aplicadores” y tenía como objetivo evaluar las incertidumbres dosimétricas relacionadas con las incertidumbres geométricas[43](#ref-tanderup2008),[72](#ref-hellebust2007).

Para facilitar la implementación de estas recomendaciones, se definió un protocolo detallado, que implicaba la determinación de los parámetros de consenso con las recomendaciones GYN GEC-ESTRO[21](#ref-haie-meder2005) para cada centro dentro del entorno de tratamiento respectivo para pacientes con diferentes situaciones clínicas, determinación de objetivos, aplicadores, tasas de dosis y esquemas de fraccionamiento. Además, el protocolo incluía directrices para determinar el GTV y el CTV de alto riesgo.

La integración de estas recomendaciones en el actual ICRU 89 supuso una validación basada en la experiencia clínica y los conceptos dosimétricos de diferentes instituciones. La adherencia a las recomendaciones se controló mediante un simulacro y un programa individualizado de garantía de calidad. Los resultados de los estudios realizados siguiendo estas recomendaciones mostraron resultados prometedores, incluyendo mejores tasas de supervivencia, mejor control local y menor aparición de efectos adversos graves.

### 1.3.8 La inclusión de la componente intersticial

Una vez adoptado el uso de la MRI y la IGABT, se ha demostrado que la componente intersticial añadida a la intracavitaria consigue una mayor conformidad de la dosis y la preservación de los órganos en riesgo.

Kirisits et al.[73](#ref-kirisits2006a) presentaron un aplicador en anillo añadiendo una serie de orificios en dicho anillo que permite la colocación de agujas, el aplicador Vienna. Demuestran que el uso de agujas intersticiales adicionales hace que la dosis prescrita llegue hasta 15 mm en la dirección lateral al punto A, lo que se traduce en una mejor conformidad. La planificación del tratamiento basada en un volumen objetivo, restricciones dosis-volumen y limitaciones para el peso relativo de permanencia de la fuente en las agujas de la parte intersticial permite aumentar la cobertura de dicho volumen objetivo sin aumentar la dosis a estructuras a los OAR.

Por otro lado, Nomden et al.[74](#ref-nomden2012) presentaron un estudio clínico del aplicador intersticial compatible MRI/CT, el aplicador Utrecht, para BT combinada intracavitaria/intersticial en pacientes con cáncer de cuello de útero. En dicho estudio se muestra la ganancia dosimétrica en la cobertura del CTV-HR en comparación con el uso exclusivo de la parte intracavitaria. Esto indica que la adición de BT intersticial en combinación con BT intracavitaria mejora la conformidad de la dosis.

También Derks et al.[75](#ref-derks2018) compararon la técnica de BT 3D guiada por MRI con la BT 2D convencional, demostrando la superioridad de la técnica de BT 3D con agujas intersticiales en el objetivo de lograr un mayor control local y supervivencia en las pacientes de cáncer de cuello uterino. A la vista de estos resultados se concluye que la adición de agujas intersticiales, guiadas por MRI, contribuye a mejorar los resultados del tratamiento.

### 1.3.9 Esquema de tratamiento

En el tratamiento del cáncer de cuello uterino localmente avanzado, un esquema típico implica EBRT pélvica con quimioterapia concurrente seguida de BT. La EBRT generalmente se administra en dosis de 45 a 50 Gy en fracciones de 1,8 a 2 Gy, con posibles sobreimpresiones en los ganglios linfáticos, los parametrios o la pared lateral pélvica, adaptados al escenario clínico y a la experiencia del centro. El esquema HDR-BT de 28 Gy en 4 fracciones se ha establecido gracias a los ensayos EMBRACE, que a menudo se administran en dos aplicaciones durante 1 a 2 semanas, manteniendo un tiempo de tratamiento general por debajo de 50 a 55 días para un control local óptimo[76](#ref-mazeron2015).

### 1.3.10 Prescripción e informes de dosis

Al pasar de una dosimetría 2D a una volumétrica, la prescripción de dosis ya no tiene sentido hacerla a un punto y se ha de pasar a modos de prescripción en 3 dimensiones. El DVH es una herramienta común en la radioterapia externa. Proporciona una representación gráfica de la distribución de la dosis de radiación administrada en un tratamiento en función del volumen del tejido irradiado. Es por ello que parece natural su uso en BT en 3D.

El grupo de trabajo GEC-ESTRO (GYN GEC-ESTRO) introdujo varias métricas para informar y prescribir dosis basadas en la información suministrada por los DVH[61](#ref-potter2006).

### 1.3.11 Equivalentes biológicos

Como se expuso en la [sección 1.3.9](#sec-esquemadetratamiento), el esquema habitual de tratamiento incluye varias sesiones de EBRT con fracciones de 1.8-2 Gy. Dicho fraccionamiento es muy diferente de los que se utilizan para las fracciones de BT. Ello hace necesario utilizar equivalentes biológicos que nos permitan sumar la dosis de las diferentes fases del tratamiento.

Para gestionar la suma de dosis de las fracciones de EBRT y BT, se recomienda calcular unas dosis biológicamente equivalentes. La suma de estas dosis representa la dosis total biológicamente ponderada aplicada al volumen de interés, como la dosis mínima recibida por 2 cc de recto, el GTV o el CTV-HR.

Como recomienda la ICRU89[45](#ref-ICRU89) el equivalente seleccionado es la dosis efectiva en 2Gy por fracción (EQD2). El EQD2 tiene en cuenta la variación en la sensibilidad a la radiación de diferentes tejidos y células tumorales, utilizando una relación alfa/beta (α/β) como medida de radiosensibilidad de los diferentes tejidos. El valor de α/β normalmente se elige en función del tipo de tumor que se está tratando. En el caso del cáncer de cuello uterino, habitualmente se utiliza una relación α/β de 10 para el tumor y un α/β de 3 Gy para el tejido sano. El EQD2 permite una comparación de diferentes esquemas de fraccionamiento y ayuda a optimizar los planes de tratamiento de radiación para lograr los resultados clínicos deseados. También según las recomendaciones del ICRU89, es la elección para adecuada para la prescripción de dosis y para los informes de la dosis recibida por el tumor y por los OAR.

Es importante señalar que la integración de nuevos parámetros y el uso de herramientas tridimensionales para la evaluación del volumen de dosis deben usarse de manera prospectiva para la evaluación a corto y largo plazo, con el fin de establecer información clínica valiosa correlacionada con las relaciones de volumen de dosis en 3D. Además, se deben integrar métodos apropiados para la evaluación de la morbilidad para diferentes sistemas de órganos. Durante un período de transición, estas herramientas 3D deben usarse en paralelo con puntos de referencia basados en películas como proponía el ICRU 38 y otros puntos propuestos en la literatura, como el punto máximo de la vejiga, el punto medio y máximo del recto, etc[77](#ref-srivastava2014)–[80](#ref-kim2007).

## 1.4 Reconstrucción de aplicadores

### 1.4.1 Aplicadores en BT

Formalmente, un aplicador de BT es un dispositivo que se utilizado para administrar radiación directamente al tumor o tejido objetivo. Está diseñado para sostener y colocar las fuentes radiactivas muy cerca del área de tratamiento, lo que permite una administración de radiación precisa y controlada. El aplicador garantiza que la radiación se administre con una dosis alta al tumor y al mismo tiempo minimiza la exposición a la radiación de los tejidos sanos circundantes.

Los aplicadores utilizados en BT deben estar aprobados y marcados para su uso clínico que requiere de la interacción entre fabricantes y clientes con el objetivo de diseñar aplicadores con características específicas para cada zona de tratamiento. Hay diferentes tipos de aplicadores disponibles para diversas áreas de tratamiento, como ginecología, bronquios y mamas. En el caso ginecológico se utilizan canales por donde circula la fuente fabricados en plástico o titanio. La elección de estos materiales no es arbitraria, ya que ambos materiales son compatibles con equipos de MRI.

### 1.4.2 Tipos de reconstrucción

La reconstrucción del aplicador implica identificar con precisión la ruta de la fuente dentro de los catéteres y el aplicador, lo cual es esencial para calcular la dosis administrada al objetivo y a los órganos en riesgo. Implica el uso de modalidades de imágenes, como el CT o la radiografía, para reconstruir la posición de fuentes radiactivas o aplicadores dentro del cuerpo del paciente. El objetivo es garantizar que la ubicación real de las fuentes o aplicadores coincida con la ubicación planificada en el TPS. De no ser que se mencione lo contrario, se asumirá que la reconstrucción se hace sobre conjuntos de imágenes tridimensionales. Existen diferentes dos diferentes enfoques para la reconstrucción del aplicador: La reconstrucción directa y las bibliotecas de aplicadores.

El método de reconstrucción directa se basa en el uso de maniquíes llenos de sustancias que producen una señal de alta intensidad (*dummies*). Estas *dummies* hacen visible la trayectoria de la fuente dentro del aplicador. Sin embargo, la eficacia de este método depende de la disponibilidad de *dummies* que puedan producir una señal visible en la modalidad de imagen elegida. Por lo tanto, el objetivo principal de las *dummies* es proporcionar una referencia o marcador para que los MP determinen con precisión la posición y orientación de los aplicadores o catéteres dentro del cuerpo del paciente. Al utilizar maniquíes, el proceso de planificación del tratamiento se vuelve más preciso y fiable.

Cuando la modalidad de imagen es CT, se deben utilizan maniquíes construídos a partir de materiales compuestos de materiales de alto número atómico para que sean fácilmente visibles. Es importante que dichas *dummies* no produzcan artefactos en la imagen que dificulten la reconstrucción o la segmentación del tumor y los OAR. La cuestión es que como se ha visto en párrafos anteriores, la modalidad de imagen ideal en BT de cérvix es la imagen por MRI.

La reconstrucción directa sobre MRI requiere del uso de *dummies* específicas visibles en MRI[81](#ref-perez-calatayud2009). Sin embargo, a veces no es fácil construir *dummies* para aplicadores con diámetros de canal pequeños o componentes intersticiales donde la señal producida por el maniquí es demasiado débil. Además, en el caso de aplicadores de titanio, dicho material enmascara la señal de una *dummy* construida con sustancias visibles en MRI.

Siguiendo con los aplicadores y agujas de titanio, pueden producirse artefactos en la imagen cuando se utilizan sobre MRI. Los aplicadores y agujas de titanio crean una señal de vacío en la MRI, lo que dificulta determinar la ruta de la fuente dentro de ellos[37](#ref-richart2018). Además, se pueden inducir artefactos de susceptibilidad y abombamiento en el extremo del aplicador y las agujas. Estos artefactos complican aún más la identificación precisa de la trayectoria de la fuente.

Por otro lado, existe la cuestión de la determinación de la primera posición de parada (*tip position*).

El concepto de primera posición de parada se refiere a la ubicación de la punta de un aplicador o aguja utilizada en la planificación del tratamiento de BT para el cáncer de cuello uterino. La determinación precisa de la posición de la punta es crucial para la planificación y el resultado adecuados del tratamiento. Garantiza que las posiciones de parada de las fuentes de radiación estén determinadas correctamente, minimizando las imprecisiones en la distribución de dosis. Una posición incorrecta de la punta puede provocar una administración de dosis incorrecta y potencialmente comprometer la eficacia del tratamiento.

En el caso de poner en servicio un aplicador nuevo, la posición de la punta se verifica y mide en relación con la superficie exterior del aplicador o puntos de referencia dentro del aplicador[62](#ref-hellebust2010). Por ejemplo, la distancia desde la punta de un aplicador o aguja en tándem hasta la primera posición de parada se determina durante la puesta en servicio. De manera similar, la distancia desde la parte superior de un aplicador de anillo hasta el nivel del camino de la fuente también es importante para ubicar el punto A en relación con el aplicador.

También la determinación de la posición de la punta en la reconstrucción de aplicadores puede verse afectada por el espesor de corte de la MRI. Un espesor de corte más pequeño, normalmente alrededor de 3-4 mm, puede provocar incertidumbres al determinar el extremo de la punta de los canales de la fuente. Esta inexactitud se puede reducir mediante el uso de secuencias de imágenes adicionales, como parasagital o 3D, pero la adición de nuevas secuencias introduce nuevos focos de incertidumbre.

### 1.4.3 Bibliotecas de aplicadores

Otro enfoque para la reconstrucción del aplicador es el uso de bibliotecas de aplicadores. Las bibliotecas de aplicadores son un concepto utilizado en el proceso de reconstrucción de la geometría del aplicador en la planificación del tratamiento de BT basada en imágenes 3D. Consisten en modelos 3D precisos y predefinidos de diferentes tipos de aplicadores utilizados en procedimientos de BT. Estas bibliotecas se utilizan para importar la configuración del aplicador al TPS y hacerla coincidir con la señal producida por el aplicador en la MRI[62](#ref-hellebust2010).

Las ventajas de las bibliotecas de aplicadores sobre los métodos de reconstrucción directa son significativas en el caso de reconstrucción exclusiva sobre MRI. En primer lugar, el uso de bibliotecas de aplicadores permite un proceso de reconstrucción rápido y sencillo. El modelo de aplicador importado se puede trasladar y rotar hasta que coincida con la señal de producida por el aplicador real, lo que proporciona una verificación visual de la reconstrucción del aplicador. Esto minimiza el riesgo de introducir una geometría incorrecta del aplicador durante el proceso de reconstrucción.

Además, el uso de bibliotecas de aplicadores reduce la probabilidad de errores e incertidumbres en la reconstrucción. Dado que el modelo 3D del aplicador está representado con precisión en la biblioteca, la verificación visual puede garantizar que la señal de vacío del aplicador coincida con la forma modelada del aplicador. Esto asegura que el proceso de reconstrucción sea más confiable y minimiza los errores sistemáticos en la distribución de dosis durante la planificación del tratamiento.

Sin embargo, existen limitaciones en el uso de bibliotecas de aplicadores. En primer lugar, este método sólo es viable para aplicadores rígidos. Los aplicadores flexibles o ajustables pueden requerir una reconstrucción independiente de cada parte debido a posibles desviaciones de la forma modelada del aplicador durante la inserción en el paciente.

Además, la disponibilidad de bibliotecas de aplicadores depende del sistema de planificación del tratamiento que se utilice. Si bien algunos sistemas TPS tienen una biblioteca de aplicadores disponibles, es posible que otros no proporcionen esta funcionalidad. Además, los métodos para fusionar el sistema de coordenadas del archivo de la biblioteca con el sistema de coordenadas del estudio clínico 3D pueden variar según el sistema de planificación del tratamiento. Esto introduce posibles desafíos e incertidumbres en el proceso de reconstrucción[62](#ref-hellebust2010).

Por otro lado, el uso de bibliotecas de aplicadores puede contribuir a minimizar el problema de la determinación de posición de la punta ya que dichas bibliotecas contienen modelos 3D precisos del aplicador. Al importar la configuración del aplicador correspondiente de la biblioteca al TPS y alinearla con la señal de anulación (la sombra negra que deja el aplicador en la imagen) no es necesario ver explícitamente la punta del aplicador.

## 1.5 Objetivos

En esta tesis doctoral presentada como compendio de publicaciones se presentan tres trabajos científicos. La primera publicación[82](#ref-otal2017) presenta un método para añadir la componente intersticial a una librería de aplicadores rígidos en el entorno Oncentra, en el caso del aplicador Utrecht existente y la adición de un aplicador nuevo completo, permitiendo así una reconstrucción más eficiente utilizando la planificación exclusiva sobre MRI.

El segundo artículo[83](#ref-rodriguez2017) presenta la implementación de una técnica de planificación virtual pre-plan para el aplicador Benidorm en BT ginecológica multi intersticial, tanto transperineal como endocavitaria.

El tercer trabajo[84](#ref-otal2022) es una revisión de las diferentes metodologías utilizadas por todos los TPS disponibles comercialmente para resolver los principales problemas de planificación en una BT de cérvix basada exclusivamente en MRI con tratamiento de componentes intersticiales. Además, se esbozan algunos aspectos prácticos deseables o convenientes de implementar en futuras versiones de TPS desde las perspectivas del ORT y del MP.

# 2. Material y métodos

## 2.1 A method to incorporate interstitial components into the TPS gynecologic rigid applicator library (Febrero de 2017)

### 2.1.1 Aplicadores, adquisición de imágenes de resonancia magnética y planificador de braquiterapia (TPS)

El aplicador Utrecht compatible con CT y MRI (Nucletron, una empresa de Elekta, Elekta AB, Estocolmo, Suecia) se desarrolló específicamente para el tratamiento combinado intracavitario/intersticial de cánceres ginecológicos[74](#ref-nomden2012). Su diseño se basa en el aplicador Fletcher (Nucletron, una compañía de Elekta, Elekta AB, Estocolmo, Suecia), utilizando los ovoides como plantilla para la colocación de agujas intersticiales (hasta 5 agujas de plástico en cada uno). La profundidad de inserción de las agujas puede controlarse mediante una herramienta suministrada por el fabricante [figura 2.1](#fig-utrecht_tool). La colocación final de las agujas depende del implante, tanto en trayectoria como en profundidad. Sin embargo, aunque existen *dummies* para el componente endocavitario, no los hay para el intersticial. Hasta ahora, las posiciones de las agujas se reconstruían utilizando su señal de túnel negro en MRI T2 y la medida de la profundidad de inserción.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  | | --- | --- | --- | | |  | | --- | | (a) Detalle de la profundidad de inserción sobre el aplicador | |  |  |  |  | | --- | --- | | |  | | --- | | (b) Herramienta de inserción | |   Figura 2.1: Procedimiento de medida de la inserción de las agujas |

El objetivo del aplicador Benidorm (Lorca Marin, Murcia, Spain) para BT intersticial es proporcionar un nuevo aplicador de BT para tumores ginecológicos, en particular para el carcinoma cervical localmente avanzado[85](#ref-villalba2015). Este aplicador combina la radioterapia intracavitaria con agujas intersticiales transperineales compatibles con MRI, intentando superar las limitaciones de las plantillas de agujas actualmente disponibles en el mercado. Permite la cobertura total de la extensión craneocaudal y lateral del tumor, incluyendo las regiones intrauterinas, parametriales y paravaginales. El aplicador Benidorm ([figura 2.2](#fig-tb)) está indicado principalmente para casos de carcinoma cervical avanzado con invasión parametrial voluminosa, afectación paravaginal extensa o invasión de la vejiga o el recto. Su diseño permite mejorar el contorno y la planificación conformada del tratamiento basándose únicamente en la MRI.

|  |
| --- |
| Figura 2.2: Vista del aplicador Benidorm |

Consta de una plantilla con orificios rectos y angulados que permiten la inserción de agujas de titanio en con diferente divergencia, junto con los tubos intrauterinos compatibles con MRI existentes en la actualidad. Dispone de 12 filas de orificios, con 35 orificios rectos y 16 orificios divergentes (), ofreciendo la posibilidad de una cobertura total de la extensión del tumor, incluyendo el parametrio distal y toda la vagina. El aplicador también permite la inclusión de un cilindro vaginal y dispone de pistas obturadoras de plástico para evitar el desplazamiento de la aguja. En resumen, el aplicador Benidorm combina las ventajas de los aplicadores MUPIT y Utrecht y permite una planificación exclusiva basada en MRI para el tratamiento de BT.

La configuración de agujas del aplicador Benidorm dota de una gran flexibilidad en la elección de agujas a implantar para cubrir el volumen objetivo. Por otro lado, para corregir la posible desviación de la aguja de su posición óptima puede hacer necesaria la necesidad de inserciones repetidas para su colocación en el sitio previsto. Estas inserciones repetidas de agujas pueden contribuir a aumentar el traumatismo de los tejidos circundantes. Cada inserción puede causar una deformación y un traumatismo adicionales en los tejidos, lo que puede provocar molestias o dolor a la paciente e incidir negativamente en su recuperación post operatoria.

El aplicador Benidorm posee tres alojamientos en los que se colocan tres bolas de vitamina A. Estas bolas producen una señal de excelente visibilidad en las secuencias T1 y T2 de la MRI y su presencia obedece a ayudar en el proceso de reconstrucción. Las agujas se reconstruyen siguiendo la señal del túnel negro y el vacío de la punta. En la MRI en T1, las posiciones pueden determinarse correctamente, pero en T2 el contraste es insuficiente[86](#ref-richart2015). Por lo tanto, la profundidad de inserción de cada aguja ha de obtenerse midiendo la longitud libre con una regla.

Las exploraciones de MRI de los pacientes se adquirieron con un generador de MRI de 1,5 T (Optima MR 450w, software versión DV24, GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, EE.UU.). Se utilizó una bobina receptora *phased array* de ocho canales siguiendo los protocolos clínicos de MRI estándar. Siguiendo las recomendaciones de GEC-ESTRO[21](#ref-haie-meder2005),[57](#ref-viswanathan2012),[61](#ref-potter2006), la adquisición consistió en una secuencia axial de eco espín rápido con recuperación rápida ponderada en T2 (FRFSE) con un grosor de corte reducido a 2 mm. Esta secuencia se utilizó tanto para el contorneo como para la reconstrucción. Los detalles de la configuración de adquisición de MRI están descritos en Richart et al.[86](#ref-richart2015). La biblioteca desarrollada se ha implementado en el Oncentra Brachytherapy TPS (Nucletron, una empresa de Elekta, Elekta AB, Estocolmo, Suecia), versión 4.3.0, con un módulo de braquiterapia que incluye una biblioteca de aplicadores rígidos. Se utilizó un programa independiente, el *Library Manager Applicator* (LMA), para añadir modelos 3D de los aplicadores a la base de datos de Oncentra.

### 2.1.2 Modelización de los aplicadores Utrecht y aplicador Benidorm en la biblioteca de aplicadores de Oncentra

En el Oncentra Brachytherapy TPS, los archivos de entrada para el gestor de la biblioteca de aplicadores son un conjunto de archivos Extensible Markup Language (xml) organizados en una estructura jerárquica. El archivo principal tiene una extensión *rule.xml*. En este archivo principal se configura cada aplicador, con todas sus opciones, para su uso en Oncentra. Los bloques utilizados en este archivo son ficheros independientes que incluyen información sobre las propiedades de los canales, ovoides, etc. Estos bloques se dividen en cuatro tipos: tubos, ovoides, cilindros y fijaciones. Estos ficheros contienen cuatro subsecciones: 1- Una descripción, que incluye el ID de la pieza y el tipo. 2- El conjunto de puntos de anclaje. 3- Los conectores utilizados. 4- Información sobre la superficie del elemento (llamada *skin* en Oncentra).

### 2.1.3 El aplicador Utrecht

En este caso, se parte de un modelo proporcionado por Elekta sin la componente intersticial. El primer paso es determinar la distancia desde la superficie de los ovoides de los puntos de salida de las agujas. Se utilizó la información técnica facilitada por Elekta para obtener las coordenadas de los puntos de salida de las agujas en el sistema de referencia intrínseco de los ovoides ([figura 2.3](#fig-esquemautrecht)). Para determinar las coordenadas en el sistema de referencia del aplicador, se ha de encontrar la traslación y rotación necesarias. La traslación viene dada por la posición de la punta de cada canal del ovoide. Para hallar la rotación, se obtuvo el plano que contiene cada uno de los canales de los ovoides a partir de los datos del archivo correspondiente utilizando un método de mínimos cuadrados. Una vez definidos los planos, se hace coincidir las direcciones x y z en ambos sistemas de referencia.

|  |
| --- |
| Figura 2.3: Sistema de referencia intrínseco del ovoide obtenido de la documentación técnica de Elekta |

Una obtenidos los puntos de salida, el siguiente paso es crear un archivo correspondiente a cada aguja. Se creó un modelo 3D de cada aguja con FreeCAD (versión 0.14, http://www.freecadweb.org/) y el software Open Parametric Modeler. Exportando este modelo a un archivo .obj de Wavefront y procesándolo en Excel, obtuvimos la sección *skin*. El conector de la aguja en este nuevo archivo también se obtuvo utilizando un modelo de FreeCAD. Los conectores definidos en el archivo del canal del ovoide son los puntos de salida del ovoide calculados en el sistema de referencia del aplicador Utrecht.

### 2.1.4 El aplicador Benidorm

El proceso de modelado para el TB fue diferente. Dado que en la base de datos de Oncentra sólo se incluían los tubos intrauterinos del conjunto de aplicadores vaginales, se utilizó FreeCAD para crear un nuevo modelo 3D del *template*. Con este programa, fue convertido el diseño real a un archivo vectorial se modelaron las agujas de titanio con un proceso análogo al descrito en [la sección 2.1.3](#sec-apputrecht), los 4 cilindros (45 mm, 80 mm, 100 mm y 135 mm) y las placas perineales con las esferas de vitamina A ([figura 2.4](#fig-tbfreecad)). Mediante este paso se obtiene la información necesaria sobre el *skin* del aplicador, y se encuentran los datos necesarios para obtener las posiciones relativas de todas las partes que configuran el aplicador, de forma que se puedan crear los conectores. Toda esta información permite la creación de los diferentes archivos y sus enlaces utilizando técnicas descritas en [la sección 2.1.3](#sec-apputrecht).

|  |
| --- |
| Figura 2.4: Modelo del aplicador Benidorm en FreeCAD |

### 2.1.5 Procedimiento de reconstrucción

En el caso del aplicador de Utrecht, el proceso de reconstrucción de la MRI T2 se basó en los puntos que tienen en común la sección rígida y la parte intersticial. En primer lugar, la parte rígida se reconstruye utilizando las *dummies* específicas que existen para la sonda intrauterina y los ovoides, que son claramente visibles en la secuencia T2, junto con el *skin* del aplicador. Estos se han descrito en Pérez-Calatayud et al.[81](#ref-perez-calatayud2009) y las *dummies* son comercializadas por la compañía Elekta. Estas *dummies* consisten en catéteres llenos de una mezcla de solución salina y yodo. El agua es la que proporciona la visibilidad en la imagen, y el yodo simplemente colorea el líquido para facilitar la comprobación de la presencia de burbujas. El extremo distal del maniquí se corresponde con la primera posición de parada de la fuente (*tip position*). La posición de la punta de ambos ovoides y la posición de la punta del tándem intrauterino (marcadores de MRI) se utilizan como puntos de referencia para localizar el aplicador. Se realizan pequeñas correcciones para ajustar mejor el canal negro dejado por el aplicador y los marcadores de MRI, utilizando las marcas de la *skin* de los ovoides y la sonda. A diferencia de la sonda y los ovoides, este tipo de *dummies* son incompatibles con las agujas de plástico, debido a su diámetro más estrecho. Puede haber ligeras desviaciones de las posiciones modeladas de las puntas de las agujas. Para ajustar las agujas a su posición en el implante, pueden realizarse pequeñas correcciones girando las agujas alrededor de los puntos de salida en los ovoides.

La modelización correcta de la componente intracavitaria nos da la localización de los puntos de salida de las agujas, es decir, los puntos de salida en la superficie del ovoide. Combinando esta información con la longitud libre, nos permite conocer la posición completa de la aguja. En el caso del TB, una vez hecha la elección de las agujas, se introduce la configuración de las agujas y los datos de la longitud libre en una aplicación java programada por los autores para generar archivos xml y posteriormente se importa en la biblioteca de aplicadores.

## 2.2 Pre-plan technique feasibility in multi-interstitial/endocavitary perineal gynecological brachytherapy (Octubre 2017)

La descripción del aplicador Benidorm, el procedimiento de adquisición y el modelado en la biblioteca de aplicadores de Oncentra ya se describió en la [sección 2.1.1](#sec-appimagestps).

El procedimiento de pre-planificación implementado es el siguiente:

1. La adquisición de MRI T2 previa a la braquiterapia se realiza con la plantilla colocada sólo con el cilindro vaginal (sin sonda uterina ni agujas) 3-5 días antes del implante de braquiterapia. Se introduce un obturador vaginal de longitud conocida (40, 60, 100 o 130 mm según la longitud vaginal) y se llena la vejiga con 50 cc de solución salina.
2. En este conjunto de imágenes, se dibuja el CTV. El volumen diana (GTV) clínico y de imagen en el momento del diagnóstico y el GTV en el momento de la braquiterapia se unifican en un único CTV, incluyendo GTV, CTV-HR y CTV de riesgo intermedio (CTV-IR), basándose en las recomendaciones del GEC ESTRO[35](#ref-viswanathan2007),[87](#ref-yoshida2010),[88](#ref-gynecolo2011). Las agujas necesarias y sus profundidades se seleccionan para abarcar el CTV (de la forma más conforme posible). Para facilitar esta tarea, se ha desarrollado una aplicación basada en Java vinculada al mismo TPS en el que se ha implementado la biblioteca desarrollada en la [sección 2.1.1](#sec-appimagestps). A partir de este procedimiento, se obtiene la identificación de cada aguja y su profundidad previamente al implante.
3. Con esta información, el ORT procede al implante y, posteriormente, se realiza una MRI post-implante, en la que se establece el contorno, las agujas más la reconstrucción en tándem, y la optimización.

## 2.3 Review on Treatment Planning Systems for Cervix Brachytherapy (Interventional Radiotherapy): Some Desirable and Convenient Practical Aspects to Be Implemented from Radiation Oncologist and Medical Physics Perspectives (Julio 2022)

Los autores de esta revisión son ORT y MP con amplia experiencia en tratamientos de braquiterapia HDR de cérvix con componente intersticial basados en MRI, representantes de los centros españoles con mayor número de implantes realizados. Los tres TPS analizados fueron Brachyvision v16.0 de Varian (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA), Oncentra v4.6.2 de Elekta (Elekta AB, Estocolmo, Suecia), y Sagiplan v2.2 de BEBIG (Eckert & Ziegler BEBIG GmbH, Berlín, Alemania). La mayoría de los autores son usuarios de Oncentra Brachy, con un solo usuario de Brachyvision; no hay usuarios de Sagiplan. Al ser un grupo multidisciplinar se impone el especificar la contribución de cada uno de los autores, apareciendo está en el artículo original.

Las revisiones de los TPS se basaron en la experiencia clínica de los autores y en demostraciones interactivas proporcionadas por los fabricantes de los TPSs. En estas demostraciones, la versión de TPS probada fue la última disponible comercialmente, incluyendo también todas las nuevas herramientas actualmente desarrolladas para ser incluidas en futuras versiones. Tras una introducción a la mayoría de las utilidades y herramientas de los sistemas de planificación, se pidió al especialista de la empresa vendedora (en adelante, especialista) que respondiera a algunas de las cuestiones que se plantean habitualmente en un entorno clínico y que se describirán brevemente a continuación. Con el fin de seguir un enfoque sistemático en la evaluación de las capacidades de cada TPS, se realizaron demostraciones basadas en el cuestionario resumido en la [tabla 2.1](#tbl-cuestionario). También se preguntó a los especialistas sobre software externo y sobre programas y dispositivos externos disponibles comercialmente o en fase de desarrollo que pudieran arrojar alguna luz sobre estos problemas.

Tabla 2.1: El cuestionario presentado a cada uno de los especialistas

| Pregunta | Descripción |
| --- | --- |
| Q1 | Herramientas de puesta en marcha y control de calidad. |
| Q2 | Registro de imágenes y utilidades para gestionar información de tratamientos previos. |
| Q3 | Contorneo en MRI. Eliminar la componente intracavitaria. |
| Q4 | Reconstrucción de catéteres. Bibliotecas de la componente intracavitaria. |
| Q5 | Reconstrucción de agujas. Parte intersticial |
| Q6 | Interpolación de imágenes. |
| Q7 | Uso del EQD2 en la optimización del tratamiento. |
| Q8 | Uso del EQD2 para evaluar el tratamiento con la parte de radioterapia externa. Restricciones óptimas y obligatorias. |
| Q9 | Bloqueo de pesos. |
| Q10 | Métodos de optimización. Registro de los parámetros D90 y D2cc. |
| Q11 | Resolución de los histogramas dosis-volumen. |
| Q12 | Localización de los puntos D2cc. |
| Q13 | Algoritmos de cálculo por heterogeneidad en braquiterapia (MBDCA). |

El plan de trabajo se ha complementado con una revisión de la bibliografía sobre este tema específico. La metodología de revisión bibliográfica se basó en una búsqueda por palabras clave en la base de datos PubMed de publicaciones de los últimos diez años. Dichas palabras clave incluyen MRI, cáncer de cuello de uterino, braquiterapia HDR, reconstrucción de catéteres, acumulación de dosis, etc. Por otra parte, también se incluyeron palabras clave más específicas, como aprendizaje profundo, seguimiento electromagnético, autosegmentación y CTs sintéticos. El estudio pretende poner de manifiesto las carencias generales de los TPSs y las posibles mejoras que podrían introducirse en ellos en opinión de un grupo de usuarios experimentados. Se quiere hacer hincapié en que la intención de los autores no es establecer comparaciones entre TPSs, ni mucho menos establecer una clasificación de calidad.

### 2.3.1 Q1—Herramientas de puesta en marcha y control de calidad

Además de la verificación de la geometría del aplicador, el MP debe comprobar el cálculo TPS de la dosis (basado en TG43[89](#ref-rivard2004) y también en TG186[90](#ref-beaulieu2012a) cuando sea posible), la geometría del aplicador dentro de las bibliotecas digitales y en general de todas las herramientas implicadas en la planificación de un tratamiento. Las bibliotecas de aplicadores reproducen la geometría de los aplicadores. Sin embargo, la trayectoria real de la fuente podría diferir del eje de simetría del aplicador, que suele ser la trayectoria introducida por el fabricante en las bibliotecas correspondientes[62](#ref-hellebust2010). Este efecto aparece predominantemente en aplicadores curvos (por ejemplo, en anillo). Los MP deben analizar las posibles discrepancias durante el periodo de puesta en servicio y corregir la trayectoria de la fuente introducida en las bibliotecas de aplicadores cuando el TPS lo permita. También deberían ponerse en servicio TPSs basados en el uso de *model-based dose calculation algorithms*(MBDCA). El grupo de trabajo AAPM/ESTRO/ABG/ABS sobre MBDCA en braquiterapia (WG-DCAB)[91](#ref-beaulieu2023) ha desarrollado un procedimiento de validación de dichos algoritmos mediante el uso de varios casos de prueba con el objetivo de que los usuarios realicen un proceso de puesta en marcha estandarizado, incluyendo un aplicador ginecológico genérico blindado. Estas pruebas se han implementado en los dos TPS que incluyen esta posibilidad y se han compartido a través del *Joint AAPM/IROC-Houston Brachytherapy Source Registry*[92](#ref-AAPM/IROC). También se han compartido manuales específicos de los proveedores para orientar a los MP.

Los TPS deben ser compatibles con estos modelos genéricos y facilitar la puesta en servicio del MBDCA implementando las herramientas necesarias para realizar una comparación en profundidad de las distribuciones de dosis en 3D. Por último, los TPS deben realizar fácilmente las pruebas de control de calidad sugeridas en las directrices[93](#ref-nath1997)–[95](#ref-elfrink2002).

### 2.3.2 Q2—Registro de imágenes y utilidades para gestionar información de tratamientos previos

El registro de imágenes para IGABT podría ser una herramienta fundamental para utilizar en diferentes fases del proceso de planificación, como en la reconstrucción del aplicador, definición o propagación de volúmenes, acumulación de dosis en braquiterapia multi fracción, o acumulación de dosis de EBRT + BT.

En el caso de la reconstrucción del aplicador o cuando se transfieren los contornos del volumen diana de un primer implante de MRI a las exploraciones utilizadas para un segundo implante, para imágenes con el aplicador colocado, se recomienda un registro rígido del aplicador[16](#ref-ICRU38),[96](#ref-swamidas2020). El registro rígido también puede utilizarse cuando se realiza un estudio de CT antes de la administración de las segundas fracciones de cada implante, lo que permite verificar la posición y la geometría de los OAR en el momento de la administración de dichas fracciones. Esto ofrecerá la posibilidad de rectificar la dosimetría en caso necesario.

Si el tratamiento de braquiterapia consta de más de un implante, sería muy útil incluir en la optimización las distribuciones de dosis de los implantes anteriores.

Dado que el aplicador de braquiterapia deforma completamente la anatomía en comparación con las imágenes de EBRT, el registro rígido ha sido puesto en cuestión. El registro deformable podría, en principio, combinar la dosis de cada vóxel de tejido en las fracciones de EBRT con la correspondiente a cada fracción de BT.

### 2.3.3 Q3—Contorneo en MRI. Eliminar la componente intracavitaria

Una cuestión importante para la segmentación del cuello uterino es la presencia del aplicador. Dicho aplicador provoca la deformación de los tejidos circundantes, dificultando el contorneo preciso[97](#ref-sabater2014). Además, el elevado gradiente de dosis en las proximidades del aplicador puede afectar a la precisión de los parámetros dosimétricos DVH de los tejidos circundantes[98](#ref-anderson2013),[99](#ref-xu2022). Estos problemas aumentarán la incertidumbre de la distribución de dosis. Por lo tanto, es necesario desarrollar técnicas para eliminar el aplicador de la imagen, no sólo para una segmentación precisa del tumor, sino también para una evaluación DVH más precisa.

### 2.3.4 Q4—Reconstrucción de catéteres. Bibliotecas de la componente intracavitaria

Determinar la trayectoria de la fuente y la posición de parada más distal, junto la coincidencia con la anatomía del paciente, son los objetivos de la reconstrucción de las trayectorias de la fuente[38](#ref-dimopoulos2012). El diseño de *dummies* de CT que permiten una reconstrucción directa (DR) de los canales de la fuente de braquiterapia es sencillo, y todos los proveedores los incluyen en sus catálogos de productos. por contra, la reconstrucción del aplicador es más difícil cuando se utiliza MRI, y más aún en secuencias T2. Los materiales visibles en MRI suelen ser líquidos, lo que limita el diámetro de construcción de la *dummy*. No obstante, existen algunas soluciones para la parte endocavitaria[81](#ref-perez-calatayud2009).

Una alternativa a esta modalidad de reconstrucción es el uso de bibliotecas de aplicadores que contienen modelos 3D precisos. El aplicador correspondiente puede seleccionarse y, a continuación, desplazarse y girarse hasta que coincida con la imagen utilizando puntos de referencia situados tanto en la imagen como en el modelo. De este modo, la trayectoria de la fuente y la posición de permanencia más distal quedan claramente definidas. Este método sólo es válido para aplicadores rígidos y, por tanto, excluye la parte intersticial.

### 2.3.5 Q5—Reconstrucción de agujas. Parte intersticial

Como se ha comentado en la [sección 2.3.4](#sec-q4), el uso de bibliotecas de aplicadores solamente es útil en el caso de aplicadores rígidos y, por tanto, el uso de bibliotecas de aplicadores no es, en principio, posible para la parte intersticial. Así pues, la reconstrucción directa es la única forma de realizar dicha reconstrucción. A diferencia del caso de las agujas en las imágenes de CT, la identificación de las trayectorias y las puntas de las agujas sigue siendo una cuestión pendiente en la MRI.

### 2.3.6 Q6—Interpolación de imágenes

En el caso de la reconstrucción directa, la determinación de la posición de parada más distal implica un desafío adicional debido al espesor finito de corte. Si bien un espesor de corte inferior o igual a 3 mm es adecuado para MRI, los protocolos de adquisición de imágenes de una institución determinada pueden no ofrecer esa posibilidad y aun así es necesario lograr una precisión milimétrica en la reconstrucción. Este objetivo de precisión es especialmente importante para la determinación de la posición de la punta. Una posible solución es agregar imágenes reconstruidas entre dos espesores de corte, reduciendo así la incertidumbre.

### 2.3.7 Q7—Uso del EQD2 en la optimización del tratamiento

Las dosis objetivo y de tolerancia de los OAR en el cáncer de cérvix localmente avanzado se expresan en EQD2 y no en unidades de dosis físicas como se explicó en la [sección 1.3.11](#sec-equivalentesbiologicos). Esto es debido a que el esquema de tratamiento combina dos modalidades de tratamiento con diferentes fraccionamientos y efectividad biológica (EBRT + BT).

Independientemente del método, la optimización se basa en un proceso iterativo en el que el MP y el ORT verifican si se cumplen todas las dosis objetivas y de tolerancia (en EQD2). Hoy en día, estas iteraciones se realizan utilizando hojas de cálculo externas.

### 2.3.8 Q8—Uso del EQD2 para evaluar el tratamiento con la parte de radioterapia externa. Restricciones óptimas y obligatorias

Como se mencionó en la [sección 2.3.7](#sec-q7), el parámetro más utilizado para combinar el efecto biológico de las fracciones EBRT y BT es EQD2. Por lo tanto, las restricciones obligatorias y óptimas deben expresarse utilizando esa magnitud. Si los TPS pueden combinar las dosis de las diferentes fracciones de forma ágil, se podría detectar un exceso o falta de dosis en la fase EBRT y compensar durante la fase BT. Además, para la definición del volumen objetivo clínico de riesgo intermedio (CTV-IR), es necesario transferir el GTV pre-EBRT a la MRI del tratamiento con BT (ICRU 89)[45](#ref-ICRU89).

### 2.3.9 Q9—Bloqueo de pesos

Los protocolos más recientes (EMBRACE II e ICRU 89) sugieren reducir las dosis vaginales (TRAK vaginal representa menos del 30% del total) y controlar la contribución del componente intersticial (menos del 20-30%)[71](#ref-potter2018),[100](#ref-prescrib2013). Esta pregunta tuvo como objetivo identificar las herramientas con las que cuentan los TPS para facilitar el control del aporte de los diferentes canales. Por ejemplo, el bloqueo de tiempo de permanencia permite bloquear un canal particular (o simplemente varias agujas), por lo que se bloquea su contribución para que el algoritmo de optimización inversa, la optimización manual o las herramientas de renormalización no lo tengan en cuenta. Con la posibilidad de dicho bloqueo, las componentes intracavitaria e intersticial podrían optimizarse gráficamente por separado.

### 2.3.10 Q10—Métodos de optimización. Registro de los parámetros D90 y D2cc

Una vez reconstruidos los catéteres, se deben elegir los tiempos de permanencia para cumplir con la dosis prescrita para los volúmenes objetivo. Para ello se han utilizado varios métodos de optimización. Esta pregunta se incluyó para obtener detalles sobre los diferentes métodos de optimización disponibles para cada TPS y sus limitaciones. En concreto, se planteó a los especialistas sobre la inclusión de algoritmos de optimización inversa y la posibilidad de orientar la optimización hacia las métricas dosimétricas que se sugiere reportar (D90 , D2cc , etc.). Además, también se evaluó la capacidad de los optimizadores para controlar el gradiente/homogeneidad del tiempo de permanencia y el peso de cada componente (intracavitario o intersticial).

### 2.3.11 Q11—Resolución de los histogramas dosis-volumen

Siguiendo el consejo de ICRU 89, el grupo EMBRACE decidió abandonar el informe de dosis basado en dosis mínima (D100) y máxima. Alternativamente, se definieron métricas dosimétricas más sólidas: D98, D90, D2cc y D0.1cc, entre otras. El control de las limitaciones de resolución de los histogramas dosis-volumen es extremadamente importante en el caso de los OAR para el cual se sugiere registrar los valores de D2cc y D0.1cc. Esta pregunta tuvo como objetivo identificar las estrategias de los diferentes TPS para poder calcular las dosis depositadas para volúmenes de hasta 0.1 cm.

### 2.3.12 Q12—Localización de los puntos D2cc

Un valor de D2cc por encima de cierto umbral es la causa de la toxicidad en los OAR. La relación entre el D2cc y el punto ICRU de dosis se correlaciona con el desarrollo de morbilidad urinaria[76](#ref-mazeron2015),[101](#ref-nkiwane2015). Mazeron et al. también encontraron una mayor probabilidad de sangrado rectal cuando el D2cc rectal era superior a 70 Gy. Si se conoce la posición de D2cc, sería posible tener en cuenta esta información durante el proceso de optimización (es decir, ajuste fino manual).

### 2.3.13 Q13—Algoritmos de cálculo por heterogeneidad en braquiterapia (MBDCA)

La introducción de los MBDCA capaces de tener en cuenta las heterogeneidades del tejido y del aplicador en la radioterapia ha sido un avance importante en la planificación del tratamiento de la radioterapia en los últimos años. Su aparición y los protocolos para los primeros usuarios fueron abordados por AAPM, ESTRO, ABS y ABG Task-Group 186 (TG186)[102](#ref-beaulieu2012). El TG186 enfatiza que, aunque las prescripciones basadas en el formalismo de cálculo de dosis de TG-43 deben permanecer vigentes, deben compararse con los sistemas de planificación MBDCA para comprender sus posibles deficiencias y limitaciones. Por este motivo, se verificó la disponibilidad de MBDCA para cada TPS.

# 3. Resultados

## 3.1 A method to incorporate interstitial components into the TPS gynecologic rigid applicator library (Febrero de 2017)

El método se ha aplicado a 25 pacientes. Mediante este trabajo se ha puesto de manifiesto que la generación de diferentes disposiciones de agujas puede adaptarse a muchas circunstancias clínicas (número de agujas, profundidades de inserción, etc.). Con el TB, como se explicó anteriormente, se ha desarrollado una aplicación específica para configurar las agujas, tanto su presencia como la profundidad a la que se insertan. La figura 5 muestra ambos aplicadores después de su implementación en el sistema Oncentra. La Figura 6 ilustra la reconstrucción del aplicador Utrecht y del TB en imágenes de MRI T2. Este procedimiento de reconstrucción es eficiente y reduce la incertidumbre. Además, toda la reconstrucción y planificación se realiza con una única secuencia de MRI T2, que como se ha mencionado anteriormente es la modalidad de imagen recomendada como óptima para el contorneo[21](#ref-haie-meder2005),[38](#ref-dimopoulos2012),[57](#ref-viswanathan2012),[61](#ref-potter2006).

## 3.2 Pre-plan technique feasibility in multi-interstitial/endocavitary perineal gynecological brachytherapy (Octubre de 2017)

La aplicación Java desarrollada presenta una interfaz de usuario amigable, como se muestra en la [figura 3.1](#fig-preplan1). El usuario puede seleccionar de manera intuitiva las agujas (tanto rectas como divergentes) y la medida que proporciona el oncólogo radioterápico de la longitud libre y por tanto de la profundidad implantada. Con esta información se genera un modelo adaptado para la biblioteca de aplicadores de las agujas y profundidades elegidas. Este modelo se superpone a la MRI previa al implante. Una vez seleccionado el número virtual específico de agujas y profundidades, se realiza un plan virtual en Oncentra TPS y se optimiza según los objetivos de cobertura de los volúmenes a tratar y de la protección de los OAR. La [figura 3.2](#fig-preplan2) muestra un caso de pre-plan virtual de MRI y su planificación ya con el implante hecho. En el plan virtual, la plantilla se reconstruye utilizando la biblioteca del trabajo descrito en la [sección 3.1](#sec-resultadosotal2017).

|  |
| --- |
| Figura 3.1: Detalle de la aplicación desarrollada para la configuración del TB |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  | | --- | --- | --- | | |  | | --- | | (a) Plan virtual sobre la paciente en una imagen pre-implante. La simulación se hace con el cilindro colocado para que la deformación en el cérvix sea equivalente a la del día del implante. | |  |  |  |  | | --- | --- | | |  | | --- | | (b) Plan real el día del implante. En contraposición a la imagen anterior aquí ya se observan los canales negros de las agujas. | |   Figura 3.2: Plan virtual vs plan real |

## 3.3 Review on Treatment Planning Systems for Cervix Brachytherapy (Interventional Radiotherapy): Some Desirable and Convenient Practical Aspects to Be Implemented from Radiation Oncologist and Medical Physics Perspectives (Julio de 2022)

Después de que los especialistas presentaran las demostraciones, respondieron las preguntas planteadas por los autores. Sus respuestas al cuestionario se resumen en esta sección siguiendo el esquema descrito en la sección Materiales y Métodos, junto con los comentarios de los autores.

### 3.3.1 A1—Herramientas de puesta en marcha y control de calidad

Sólo uno de los TPS permite la modificación de la ruta de origen dentro de la biblioteca de aplicadores. Es fundamental para aplicadores curvos, como anillos u ovoides, donde la fuente suele moverse cerca de la pared del aplicador y lejos del eje de simetría.

De los tres TPSs analizados, sólo dos incluyen la posibilidad de realizar cálculos de MBDCA. Ninguno de los casos de prueba disponibles en el momento en que se escribió el manuscrito eran casos clínicos ginecológicos aunque WG-DCAB actualmente está desarrollando casos de prueba específicos para ginecología. Sin embargo, el Caso de Prueba 4, aunque no se parece del todo a una situación clínica, incorpora un aplicador ginecológico genérico blindado y, por tanto, es la más interesante para que el usuario clínico ponga en marcha el TPS. Ninguno de los TPSs analizados incorpora un conjunto completo de herramientas para realizar este proceso de puesta en marcha, lo que requiere que el usuario clínico utilice herramientas externas, como BrachyGuide[103](#ref-pantelis2015) o AMIGO[104](#ref-fonseca2014).

En cuanto a la puesta en marcha del cálculo de dosis por parte del TG43, los autores creen que el procedimiento de verificación no es todo lo operativo que debería. La dosis que devuelve el TPS para puntos específicos se comparará con las tablas de consenso utilizando las funciones del protocolo TG43 para un modelo fuente determinado. Sin embargo, estos puntos sólo se pueden ingresar mediante el teclado y uno a uno. Es deseable un método más ágil y menos propenso a errores.

### 3.3.2 A2—Registro de imágenes y utilidades para gestionar información de tratamientos previos

Los tres TPS permiten un registro rígido, aunque solamente uno incluye la posibilidad de registro de imagen deformable.

En teoría, el registro deformable coincidiría y sumaría la dosis en cada vóxel combinando cada fracción de EBRT con la contribución correspondiente de BT. Sin embargo, ninguno de los TPS disponibles incluye la tecnología necesaria para rastrear el efecto en estructuras biológicamente significativas dentro de los volúmenes objetivo y OAR sin utilizar software externo compatible. Por esta razón, GEC-ESTRO recomienda asumir que las paredes de los órganos adyacentes al aplicador de BT y los volúmenes objetivo recibieron la dosis prescrita de EBRT. Este enfoque conservador, que ya se utiliza ampliamente en la práctica clínica, ha proporcionado resultados fiables tanto para los volúmenes objetivo como para los OAR estáticos, a pesar de ser una suposición bastante importante. Además, siguiendo una de las recomendaciones de EMBRACE II para la planificación de EBRT, se podría generar una región de control alrededor del CTV-HR de 10 mm de espesor para establecer un requisito de homogeneidad de dosis con el fin de evitar puntos críticos en los OAR cercanos al CTV-HR, que probablemente también recibirán una dosis considerable de BT. Se debe prestar especial atención en los casos de EBRT con múltiples PTVs y dosis debido a las dosis más altas en los D2cc de los OAR.

### 3.3.3 A3—Contorneo en MRI. Eliminar la componente intracavitaria

Ninguno de los TPSs permite retirar el anillo u los ovoides de la MRI. En el caso de utilizar bibliotecas de aplicadores para la reconstrucción, la información sobre la posición del aplicador junto con su composición podría ayudar a resolver este problema en futuras versiones de los TPSs.

### 3.3.4 A4—Reconstrucción de catéteres. Bibliotecas de la componente intracavitaria

Todos los TPS analizados tienen acceso a bibliotecas virtuales de aplicadores intracavitarios para la reconstrucción de catéteres. Como se discutió anteriormente, es útil para facilitar y reducir la incertidumbre en la fase de reconstrucción. La DR es una alternativa a este tipo de reconstrucción y la única solución para aplicadores no rígidos, especialmente para la parte intersticial, disponible comercialmente. Sin embargo, tomando el ejemplo de la reconstrucción de un aplicador de anillo que incluye un tándem, ambas partes deben tratarse como dos elementos diferentes de la biblioteca de aplicadores. Por otra parte, el tándem está unido al anillo, por lo que no son estrictamente independientes y pueden ofrecer restricciones geométricas adicionales que podrían usarse para mejorar su reconstrucción. Sería deseable desarrollar más esta idea.

Todos los especialistas mencionan la intención de mejorar el algoritmo de posicionamiento automático de los canales de la fuente en la MRI porque reconocieron la incertidumbre inherente en todos los casos. Los TPSs ya incorporan dichas herramientas, pero sólo son precisas cuando se utilizan en imágenes de CT. Hrinivich et al.[105](#ref-hrinivich2019) han desarrollado un método de auto-reconstrucción del anillo y del tándem utilizando MRI ponderada en T2 con un algoritmo basado en el registro del modelo de superficie tridimensional, optimizado maximizando el gradiente de intensidad de la imagen normal a la superficie del modelo.

### 3.3.5 A5—Reconstrucción de agujas. Parte intersticial

En el caso de la reconstrucción de la parte intersticial, los TPS permiten reconstruir las agujas a través de la zona negra que dejan las agujas de plástico y el desplazamiento entre la punta y la primera posición de parada. Sin embargo, en algunos casos el área negra no se ve con suficiente claridad para realizar dicha reconstrucción de manera eficiente.

En la misma línea, tal y como se ha comentado para la parte intracavitaria, el recorrido de la aguja no es del todo independiente del resto del aplicador. Richart et al.[86](#ref-richart2015) sugieren un método para reconstruir las agujas en el aplicador de Utrecht basado en la longitud insertada de cada aguja según lo informado por el ORT en el momento de la inserción. Esta distancia se determina utilizando una regla grabada en la herramienta de inserción (ver [figura 2.1 (b)](#fig-utrecht_tool2)). En otras palabras, la distancia entre el orificio de salida del aplicador y la punta de la aguja es la distancia denominada *free length*.

Tomando el concepto de *free length*, Otal et al.[82](#ref-otal2017) desarrollaron un método para incluir el componente intersticial como un elemento de la biblioteca de aplicadores. En tal modelo, las agujas salen de los agujeros del ovoide. Tienen una longitud igual a la *free length* y a la dirección de la cavidad en el ovoide. Una vez colocada la primera parte, se colocan las agujas sobre la zona negra, realizando rotaciones alrededor del orificio de salida, manteniendo el punto de salida del ovoide invariante.

Paralelamente a las soluciones basadas en bibliotecas de aplicadores, algunos grupos continúan trabajando en métodos de reconstrucción directa. Aunque el diámetro de la aguja es un desafío para el desarrollo de *dummies*, ya se están desarrollando posibles soluciones. Shaaer et al.[106](#ref-shaaer2020) han probado una *dummy* para MRI destinada a la componente intersticial. En una publicación posterior, con la ayuda de esos marcadores, el mismo grupo realizó una segmentación automática del catéter utilizando una red neuronal convolucional utilizando el modelo U-Net, realizando una reconstrucción con aguja después de un post procesado de la segmentación previa[107](#ref-shaaer2021).

### 3.3.6 A6—Interpolación de imágenes

Dos de los tres TPSs estudiados incluyen la probabilidad de acceder a cortes interpolados entre dos adquiridos. El tercer TPS tiene modelos de agujas en su biblioteca de aplicadores, pero sólo en el caso de las rectas. Todos los especialistas mencionaron la intención del fabricante de mejorar el algoritmo de colocación automática en los conjuntos de imágenes de resonancia magnética porque reconocieron la importante incertidumbre en las versiones actuales de los TPSs.

### 3.3.7 A7—Uso del EQD2 en la optimización del tratamiento

Sólo uno de los TPSs tiene la opción de importar la información dosimétrica de las fracciones dadas previamente. En este caso, la información del DVH se agrega directamente a la planificación de BT y se transforma a unidades EQD2 en función de los valores α/β introducidos por el usuario. No hay una suma de las distribuciones de dosis y los DVH solamente se extraen de las fracciones de EBRT. Sería más conveniente si dicho proceso iterativo se integrara en el TPS y se incorporara a la fase de optimización.

### 3.3.8 A8—Uso del EQD2 para evaluar el tratamiento con la parte de radioterapia externa. Restricciones óptimas y obligatorias

Para obtener el efecto biológico de las fases EBRT y BT en términos de EQD2, es necesario sumar la contribución de las fracciones de BT dadas con la mayor precisión posible[108](#ref-kessler2006). Si bien todos los especialistas coincidieron en la importancia de este punto, los TPSs actuales carecen de las herramientas necesarias para optimizar las fracciones BT considerando las fracciones EBRT dadas anteriormente.

Swamidas et al.[96](#ref-swamidas2020) y Kim et al.[109](#ref-kim2021) proporcionan una descripción general del estado actual del registro de imágenes para la acumulación de dosis en BT ginecológica guiada por imágenes, incluida la combinación con radioterapia externa. Ambos estudios de revisión concluyen que, aunque los algoritmos de registro de imágenes deformables son una herramienta prometedora para la acumulación de dosis de EBRT, BT y BT multi fraccionada, se requiere más investigación y desarrollo antes de que estén listos para su aplicación clínica, especialmente para evaluar las incertidumbres que surgen del registro deformable.

Los TPSs actuales tienen limitaciones al calcular distribuciones de dosis acumuladas y al derivar un DVH compuesto de los planes EBRT y BT en EQD2. Sería deseable promover la investigación y evolución de algoritmos de registro deformable y adaptarlos a las complejidades de la planificación del tratamiento de radioterapia de cérvix.

### 3.3.9 A9—Bloqueo de pesos

Todos los TPSs incluyen herramientas para modificar los tiempos de permanencia: variación manual de tiempos, normalización a puntos o líneas de referencia, renormalización general y optimización gráfica, entre otras. La capacidad de bloquear catéteres individuales y posiciones de permanencia, haciendo que los tiempos de permanencia no sean modificables, solo se incluyó en uno de los TPSs. Esta herramienta es de gran ayuda ya que facilita el control del peso de cada componente (tándem, ovoides/anillo e intersticial).

### 3.3.10 A10—Métodos de optimización. Registro de los parámetros D90 y D2cc

En todos los TPSs se ofrece optimización inversa basada en las métricas dosimétricas objetivas (D90 , D2cc , …). También se informa el valor de D2cc extraído del DVH. Aunque estos módulos de optimización tienen el potencial de ofrecer distribuciones de dosis clínicamente aceptables, ninguno de los TPS proporcionó el control requerido del gradiente de dosis alrededor de las agujas a pesar de tener parámetros específicos para modularlo. Otra herramienta interesante ya incorporada en los algoritmos de optimización inversa de EBRT es la posibilidad de partir de una solución dada por el usuario y utilizarla como estado inicial en el proceso de optimización. Los TPSs de BT serían mucho más utiles si incorporasen la citada posibilidad.

### 3.3.11 A11—Resolución de los histogramas dosis-volumen

Solamente uno de los TPSs analizados gestiona adecuadamente esta cuestión. En los demás casos no se especificó claramente.

### 3.3.12 A12—Localización de los puntos D2cc

Todos los especialistas coincidieron en que la ubicación del parámetro D2cc de cada uno de los OAR es fundamental. Uno de los TPSs incluye una opción que localiza el plano con el valor máximo para una estructura particular, mostrando la contribución de cada fuente a ese punto. El resto no menciona ninguna solución similar.

Un valor numérico de D2cc como restricción en el recto y la vejiga sin conocer la distribución de ese conjunto de puntos calientes no es suficiente para predecir toxicidades posteriores. Por lo tanto como apuntamos en la [sección 2.3.12](#sec-q12) es fundamental conocer la posición de dichos puntos en ese órgano. La ubicación particular de estos puntos de dosis altas puede requerir una nueva optimización de la distribución de dosis. En consecuencia, los autores sostienen que es crucial incluir en los TPS herramientas que hagan visibles estas áreas de dosis altas o, incluso preferiblemente, incluir estas posiciones como datos de entrada en futuros algoritmos de optimización.

### 3.3.13 A13—Algoritmos de cálculo por heterogeneidad en BT (MBDCA)

Debido a su relevancia clínica, los tratamientos de cérvix estuvieron entre los primeros en ser analizados desde la perspectiva de los MBDCA. Se han realizado evaluaciones retrospectivas del impacto de las heterogeneidades en el caso de los planes hechos con el sistema de Manchester[110](#ref-mikell2012)–[112](#ref-sinnatamby2016). Se informó de un pequeño impacto en los parámetros dosimétricos calculados del TG-43, observándose cambios menores en las dosis de los Puntos A y B y los parámetros volumétricos D2cc y D90. Se observaron puntos calientes y fríos con una diferencia de aproximadamente el 10 % en ubicaciones particulares dentro del de los volúmenes así como que la atenuación en las paredes del aplicador de titanio contribuyeron aproximadamente en un 1,3 % a estas reducciones. Hofbauer et al.[113](#ref-hofbauer2016) reevaluaron los planes de tratamiento administrados con aplicadores de plástico en tándem y de anillo con componente intersticial con de 3 a 10 agujas adicionales cuando fue necesario. Los autores informaron de un impacto dosimétrico mínimo, con D90 y V100 para CTV de alto riesgo reducidos en menos del 0,5 % y D2cc y D0,1cc para OAR reducidos en menos del 2 %. Abe et al.[114](#ref-abe2018) evaluaron el impacto en el D2cc de recto de su contenido de gas en pacientes tratados mediante diferentes técnicas. Los autores informaron diferencias con respecto al TG-43 en el rango de 11,9 ± 2,6 % (contenido total de gas) a 0,8 ± 2,0 % (lleno con material equivalente a agua).

Por lo tanto, está claro que, aunque los MBDCA pueden ofrecer información adicional sobre las dosis depositadas, el impacto clínico de las diferencias encontradas con respecto a los parámetros clínicos basados en TG-43 son insignificantes para la BT de cérvix basada en MRI.

# 4. Discusión

## 4.1 A method to incorporate interstitial components into the TPS gynecologic rigid applicator library (Febrero de 2017)

Como se vio en la [sección 1.4.3](#sec-bibapp), la reconstrucción basada en bibliotecas de aplicadores no es posible en el caso de la componente intersticial, ya que el aplicador completo puede no considerarse rígido[62](#ref-hellebust2010). Sin embargo, mediante la aplicación del método expuesto en la [sección 2.1.5](#sec-MM-reconstruction) es factible el uso de las bibliotecas de aplicadores en la reconstrucción de agujas. Por lo tanto, en este trabajo presentamos un método para incluir aplicadores intersticiales en la biblioteca Oncentra TPS para reconstruir dichos aplicadores como un todo con la parte de las agujas incluidas.

En el caso del aplicador Utrecht, la falta de *dummies* dificulta la reconstrucción de la parte intersticial. Como vimos en la [sección 1.4.2](#sec-tiposreconstruccion), la localización de la *tip position* de las agujas es esencial para una correcta reconstrucción, pero el surco negro dejado por la aguja en la imagen en T2 no es suficiente para la determinación de la punta de la aguja. Previamente al desarrollo de la biblioteca presentada en este trabajo, se utilizaba el siguiente procedimiento en la reconstrucción del aplicador de Utrecht: Los canales de los catéteres de la sonda intrauterina y de los ovoides se determinan con la ayuda de la *dummy* descrita por Pérez-Calatayud et al[115](#ref-pérez-calatayud2011).Las agujas se reconstruyeron utilizando la metodología descrita en Pérez-Calatayud et al[116](#ref-perez-calatayud2011). El procedimiento consiste en utilizar la información de profundidad de inserción, es decir, la profundidad desde la superficie del ovoide hasta la punta de la aguja, dato proporcionado por el ORT. A continuación, se coloca en el plano reconstruido una regla de software ajustada a la profundidad de inserción y se utiliza para definir los diferentes puntos del catéter, incluidas las puntas de las agujas. Como se ha indicado anteriormente, la profundidad de inserción reproducida mediante la regla del programa informático corresponde a la distancia desde la superficie del ovoide, pero con un desplazamiento de -0,7 cm, para tener en cuenta la distancia máxima entre la fuente y el indexador de 129 cm en el cargador posterior (microSelectron, versión 2 o 3 de Elekta). Este procedimiento es laborioso e implica cierta incertidumbre en el ajuste del punto de salida de la aguja del ovoide, unido a la suposición de que la aguja es perfectamente recta.

El uso de la biblioteca desarrollada mejora significativamente la eficacia en la reconstrucción. En primer lugar, se selecciona un aplicador virtual configurado en función de las profundidades de las agujas; la posición de la parte intracavitaria se establece sin grandes dificultades con la ayuda de las *dummies* de la parte intracavitaria y la superficie visible del modelo virtual del aplicador. Una vez establecidos los ovoides, los puntos de salida de las agujas quedan determinados y sólo se necesitan ligeras correcciones de las agujas virtuales para ajustar su posición en función de la señal de vacío que se ve sobre la MRI.

Para la evaluación del incremento en la precisión , se utilizaron ambos métodos de reconstrucción en tres planos diferentes. Uno de los beneficios del nuevo método propuesto se evidencia en la determinación más precisa de la punta para la parte intracavitaria, reduciendo la incertidumbre de 2 mm debida al efecto de volumen parcial por el grosor del corte de la MRI. En el caso de las agujas, la reducción de las incertidumbres debidas al límite del espesor de corte viene de la determinación más precisa del punto de salida de los ovoides. Las mayores desviaciones en la determinación de la punta de la aguja se deben a la suposición de agujas perfectamente rectas. Utilizando la biblioteca desarrollada, también es posible modificar la curvatura de la aguja virtual para que se ajuste mejor a las trayectorias reales sobre la imagen.

En el caso del TB, que utiliza agujas de titanio, la reconstrucción se basaba normalmente en los artefactos creados por la aguja en las imágenes de las secuencias T1, utilizando el vacío creado como posición de la punta de la aguja. Sin embargo, los tejidos que rodean las agujas pueden presentar heterogeneidades que complican la identificación precisa de estos patrones de artefactos, aumentando dicha dificultad en las secuencias T2, que es la secuencia utilizada para la delimitación del tumor[38](#ref-dimopoulos2012).

Con el nuevo método desarrollado en el presente trabajo, el tiempo necesario para identificar las posiciones de las agujas se reduce considerablemente, por debajo de un 50%. El aplicador virtual con la profundidad de aguja requerida se selecciona en Oncentra y, utilizando las tres bolas de vitamina A como guías, se fija en el estudio de imagen T2 de RMN. A continuación, cada orientación de la aguja se establece utilizando sólo una imagen de plano axial, en la que el vacío en la punta de la aguja de titanio es claramente visible con un buen contraste. Típicamente, sólo dos planos axiales son suficientes para fijar todas las agujas. Las ventajas de este enfoque para la TB son el ahorro de tiempo (como se ha dicho anteriormente por debajo del 50%, promediando el tiempo medido para diferentes casos y diferentes MP) y la reducción de la probabilidad de identificación errónea del catéter, que puede ser un problema debido al gran número de agujas que se suelen utilizar en la práctica clínica (mínimo 14 agujas).

El método desarrollado y aquí propuesto es específico para el TPS Oncentra y para los aplicadores Utrecht y TB. No obstante, el método es extensible a otros planificadores que posean librerías de aplicadores y otros aplicadores intersticiales distintos de los utilizados.

## 4.2 Pre-plan technique feasibility in multi-interstitial/endocavitary perineal gynecological brachytherapy (Octubre de 2017)

El procedimiento de preplanificación virtual presenta ventajas significativas: estimación de la profundidad de las agujas, posición y número de las mismas, optimización de la cobertura del CTV y minimización de las dosis en los OAR. “Un implante subóptimo nunca puede transformarse en una aplicación satisfactoria mediante ninguna forma de optimización de la planificación del tratamiento”[117](#ref-gecestrohandbook2002). Las correcciones son limitadas en los casos de una dosimetría subóptima debida a un volumen de tratamiento no cubierto. La planificación del tratamiento basada exclusivamente en MRI es preferible a otras modalidades de imagen empleadas tradicionalmente, como el CT o los métodos que utilizan registro de imágenes. Las incertidumbres se reducen con la MRI exclusiva ya que evitan imprecisiones derivadas de los procedimientos de registro CT-MRI[62](#ref-hellebust2010). En consecuencia, ha crecido el interés por desarrollar dispositivos totalmente compatibles con la MRI que permitan la inserción y el guiado en tiempo real de los aplicadores de BT[118](#ref-viswanathan2006) . Una alternativa es un plan virtual, o pre-plan, previo al tratamiento que simule la configuración óptima del aplicador. La principal limitación del pre-plan es la ausencia de la parte intracavitaria durante la adquisición de las imágenes anteriores al tratamiento. También la previsión de la divergencia que tomarán las agujas, sobre todo en el caso de agujas no rígidas. La posición del útero varía en la mayoría de las pacientes, siendo recto tras la inserción de la sonda intrauterina. El pre-plan puede realizarse con componente intracavitaria bajo anestesia general[119](#ref-fokdal2013) o paravaginal[120](#ref-petric2014c). A pesar de un pre-plan virtual, estos autores describen como un sexto de todas las agujas planificadas e implantadas fueron agujas libres, es decir, que no pertenecían a la plantilla debido a la limitación geométrica del anillo[119](#ref-fokdal2013). Las plantillas perineales como la TB evitan las limitaciones anteriores debidas al uso de agujas rígidas, pudiendo añadir un componente intrauterino y cubrir todas las direcciones de extensión del tumor.

Este procedimiento de planificación previa se ha aplicado con éxito en el momento de la publicación a 10 pacientes consecutivas, incorporándose después a la práctica clínica habitual y por tanto aplicándolo a muchas más. Se ha logrado una excelente reproducción de la planificación previa virtual. Cuando se trata a pacientes histerectomizadas, sólo hay un pequeño cambio del pre-plan al post-plan. Según nuestra experiencia, en pacientes sin cirugía, los cambios de agujas también son pequeños, tanto en número como en posición tras la inserción (dentro de 5 mm en la punta para una profundidad típica de 160 mm). El mismo ORT experimentado ha realizado la segmentación de los volúmenes tanto en la MRI previa a la BT como en la MRI posterior al implante. En nuestra opinión, esta técnica de pre-planificación virtual puede extenderse fácilmente a otros aplicadores multi-intersticiales como MUPIT o Syed, con un número optimizado de agujas y una profundidad adecuada. La planificación previa y la biblioteca permiten un implante fácil y una reconstrucción rápida y eficiente.

## 4.3 Review on Treatment Planning Systems for Cervix Brachytherapy (Interventional Radiotherapy): Some Desirable and Convenient Practical Aspects to Be Implemented from Radiation Oncologist and Medical Physics Perspectives (Julio de 2022)

El principal objetivo de este estudio es proponer mejoras y señalar las lagunas de los TPSs existentes, pero no cuantificar sus consecuencias. Se excluyeron del estudio los paquetes de software externos compatibles con los TPS que podrían ayudar a mejorar los problemas aquí señalados, incluidos los entornos de scripting dentro de los TPS que pueden permitir al usuario programar herramientas personalizadas. Como se ha comentado anteriormente, esta revisión se basa en la experiencia clínica de un grupo de ORT y MP. También se utilizaron demostraciones interactivas proporcionadas por los fabricantes de software e impartidas por especialistas de las empresas proveedoras. Se pidió a estos especialistas que propusieran soluciones a algunos de los retos mediante un cuestionario. Las posibles limitaciones de esta metodología se comentan a continuación. Se basa en la opinión de expertos y especialistas, por lo que los sesgos personales pueden estar presentes. No obstante, teniendo en cuenta que se trata de un grupo relativamente grande de profesionales que trabajan en diferentes instituciones (diferentes protocolos, instalaciones, formación, etc.), se minimiza el citado sesgo. Otra posible limitación es el hecho de que no todos los expertos hayan utilizado todos los TPS en su práctica clínica, algo inevitable teniendo en cuenta las realidades de la práctica clínica. El uso de cuestionarios también podría limitar el estudio, ya que intrínsecamente tienen sesgos de selección y muestreo que podrían impedir el descubrimiento de situaciones imprevistas.

El paquete de software Velocity (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) incorpora herramientas más avanzadas para el registro de imágenes que incluyen utilidades para la suma de dosis entre diferentes fracciones. Sería deseable que estas herramientas, o similares, acabaran llegando a los TPS de BT.

Otras herramientas, esta vez relacionadas con la segmentación de volúmenes clínicos y órganos en riesgo, que sería interesante incorporar a los TPS específicos de BT y automatizarían dicha segmentación son las redes neuronales convolucionales. Éstas ya se están incorporando al flujo de trabajo clínico en radioterapia, y existen trabajos recientes en la literatura orientados explícitamente al caso del cérvix[121](#ref-ma2021)–[123](#ref-wang2020), aunque el CT es la modalidad de imagen utilizada en estos trabajos.

Un tema apasionante en radioterapia externa es la generación de CT sintéticos a partir de MRI. El objetivo principal de la generación de estos CT es segmentar los tumores y OAR en la MRI y obtener las densidades electrónicas necesarias para el cálculo de la dosis[124](#ref-boulanger2021). Estos CT sintéticos podrían ser útiles en el caso de la BT cervical y constituyen hoy en día una línea de investigación todavía por explorar.

La comunidad de usuarios ha desarrollado históricamente herramientas “caseras” que intentan compensar las deficiencias de los TPS y que normalmente no pueden incorporarse al flujo de trabajo del planificador. Un ejemplo comúnmente conocido son las hojas de cálculo. Un entorno de scripting robusto en un lenguaje de alto nivel ayudaría a los usuarios a optimizar sus rutinas de trabajo y también sería una fuente de inspiración para los desarrolladores de nuevos productos para la práctica clínica.

En los últimos años, varios grupos de investigación han estado trabajando en sistemas de seguimiento electromagnético[125](#ref-beld2018)–[127](#ref-vanheerden2021) para comprobar la trayectoria de la fuente de BT antes de la administración del tratamiento. Uno de los especialistas entrevistado en miembro de un grupo que está desarrollando dicha tecnología. Aunque su finalidad principal es verificar la trayectoria seguida, en el futuro podría utilizarse como herramienta de auto-reconstrucción. En la actualidad, no está a disposición de los usuarios.

Por último, recientemente se han publicado algunos estudios que investigan la viabilidad de algoritmos basados en aprendizaje profundo para la reconstrucción semiautomatizada de catéteres intersticiales durante la HDR ginecológica basada en MRI[107](#ref-shaaer2021).

## 4.4 Discusión general

El orden cronológico de la discusión de cada una de las publicaciones incluidas en este texto obedece, además de a la lógica, a la intención de justificar el porqué de la aparición de cada una de ellas.

La participación en dos publicaciones previas,por un lado la de Rodriguez et al[85](#ref-villalba2015) y por otra la de Richart et al[86](#ref-richart2015) son el punto de partida del primero de los artículos publicados. En el primero de ellos, se presenta el aplicador Benidorm ([sección 2.1.4](#sec-templatebenidorm)). Fue diseñado para tumores ginecológicos, con un enfoque especial en el carcinoma de cérvix localmente avanzado. Este dispositivo permite la combinación de radioterapia intracavitaria y agujas intersticiales compatibles con MRI. El diseño del aplicador aborda las limitaciones de los aplicadores comerciales existentes, como la incapacidad del componente intracavitario para llegar profundamente al cuello uterino y la incompatibilidad con MRI. Su diseño se orienta al tratamiento de carcinomas cervicales avanzados con invasión parametrial voluminosa, enfermedad primaria extensa que responde mal a la radioterapia externa, y para casos con invasión paravaginal extensa. Es precisamente su diseño orientado a su uso exclusivo con MRI lo que originó la segunda de las publicaciones. En la publicación de Richart et al[86](#ref-richart2015), se abordan los problemas de reconstrucción de agujas de titanio en el contexto del uso del aplicador Benidorm para implantes intersticiales en radioterapia.

Los implantes intersticiales a menudo utilizan agujas de titanio que son difíciles de reconstruir con precisión en MRI. Para resolver este problema, se propone un método que utiliza pequeños marcadores vitamina A fácilmente visibles en imágenes de MRI para ayudar en la reconstrucción de las agujas. Este método se aplica tanto en secuencias T1 como T2 y se evaluó su consistencia mediante la reconstrucción de varios implantes por dos MP con experiencia. Los resultados mostraron diferencias de posicionamiento menores a 1 mm en todos los casos. Además, este método permite usar solo la secuencia T2 para contorneo o reconstrucción. A raíz del artículo de Richart et al.[86](#ref-richart2015) y uniendo las soluciones expuestas en él con la librería de aplicadores del TPS Oncentra el resultado es la publicación Otal et al.[82](#ref-otal2017). En ésta, como hemos visto, además de modificar el modelo de aplicador Utrecht de la biblioteca para añadir la parte intersticial, se introduce un aplicador nuevo en la misma, el aplicador Benidorm.

La inclusión del aplicador Benidorm en la biblioteca de Oncentra sugiere la posibilidad de utilizar el modelo virtual de dicho aplicador como una manera de diseñar la carga de agujas y la profundidad de inserción aprovechando la MRI previa al tratamiento que ya se hacía con el mismo propósito, pero confiando en la experiencia del ORT que, después del visionado de la MRI, determinaba la configuración del template el día del implante. La utilización del modelo virtual dota al equipo formado por el MP y el ORT de una herramienta más sofisticada para la realización de un implante adecuado.

Por otro lado, la idea de las bolas de vitamina A como marcadores expuesta en la publicación de Richart et al.[86](#ref-richart2015) se exploró en trabajos posteriores. En la publicación de Otal et al.[82](#ref-otal2017) se describe la inclusión en el modelo de la biblioteca de aplicadores del TPS Sagiplan de tres marcadores esféricos de vitamina A. La posición precisa de las esferas con respecto a la geometría del aplicador es conocida ya que se diseñaron unos soportes para dichas esferas que se añadieron al modelo ([figura 4.1 (a)](#fig-viena1)). Dichos soportes se fabricaron con el uso de una impresora 3D hechas de ácido poliláctido (PLA). La colocación de los accesorios en el aplicador es sencilla y no afecta la integridad ni otras características del producto. Las esferas son visibles en la MRI y permiten el posicionamiento del aplicador sobre la imagen ([figura 4.1 (b)](#fig-viena2)).

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  | | --- | --- | --- | | |  | | --- | | (a) Soportes para las bolas de vitamina A montados sobre el aplicador | |  |  |  |  | | --- | --- | | |  | | --- | | (b) Detalle de las esferas sobre la imagen en Sagiplan | |   Figura 4.1: Aplicador Vienna en MRI |

En 2018 Richart et al.[37](#ref-richart2018) publicaron un artículo de revisión en donde se intentó recopilar el estado del arte de la reconstrucción de aplicadores en BT de cérvix. Entre otras muchas fueron incluidas las descritas en lo párrafos anteriores de la sección.

En el trabajo de Otal et al.[128](#ref-otal2019_plastic), el aplicador objetivo es el modelo Utrecht de la compañía Elekta (Estocolmo, Suecia), un aplicador plástico. Utilizando las *dummies* del artículo de Pérez-Calatayud et al.[81](#ref-perez-calatayud2009) se obtienen las trayectorias de las fuentes en los tres canales intracavitarios. Con esa información y por un método de mínimos cuadrados se obtiene un modelo geométrico del aplicador adaptado al implante, con lo que el aplicador podrá ser colocado sobre la MRI como si fuese un aplicador de una sola pieza.

Se aplicó el método expuesto a 14 pacientes con carácter retrospectivo. Las distancias entre los puntos en la imagen y los calculados se muestra en el histograma de la [figura 4.2](#fig-utrecht1). En el caso de los ovoides, las diferencias están por debajo del milímetro, no así en el caso de la sonda intrauterina, en el que no se aprecian tan buenos resultados. El peor resultado para la sonda intrauterina es debido a la menor curvatura de la misma lo que hace que en el ajuste exista una indeterminación mayor que en el caso de los ovoides los cuales forman un ángulo que minimiza la incertidumbre en la dirección cráneo-caudal.

|  |
| --- |
| Figura 4.2: Histograma de distancias entre los canales en la MRI y las obtenidas mediante la transformación del modelo de la biblioteca |

El método descrito en Otal et al.[128](#ref-otal2019_plastic) es de uso exclusivo para aplicadores plásticos, ya que las *dummies* del canal son visibles en la MRI. No así para aplicadores metálicos en donde una *dummy* de ese tipo no es viable. En el trabajo de Otal et al.[129](#ref-otal2019_metal), se propone un método diferente adaptado a los aplicadores metálicos, concretamente en el aplicador Fletcher (Mick, Eckert&Ziegler, Germany). Dicho método se basa en obtener medidas de distancias en el aplicador ya implantado y mediante esta parametrización obtener un modelo virtual para la biblioteca del aplicador completo y tratarlo como si fuese rígido, al igual que se hizo para el aplicador Utrecht ([figura 4.3](#fig-fletcher)).

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  | | --- | --- | --- | | |  | | --- | | (a) Detalle de los parámetros de distancia sobre un modelo de CAD | |  |  |  |  | | --- | --- | | |  | | --- | | (b) Aplicador sobre la imagen desde la biblioteca de aplicadores de Sagiplan | |   Figura 4.3: Aplicador Fletcher de Mick |

Posteriormente, en el año 2021 Otal et al.[130](#ref-otal2021) presentaron una herramienta para facilitar y ampliar la reconstrucción de aplicadores plásticos sobre MRI, nuevamente sobre el aplicador Utrecht. Dicha herramienta está desarrollada sobre la plataforma 3DSlicer[131](#ref-fedorov2012) y además de las soluciones aportadas en Otal et al.[128](#ref-otal2019_plastic), ha sido añadida una herramienta que permite la reconstrucción de la parte intersticial a partir de la parte intracavitaria. Las ideas principales para la construcción de la herramienta son las aportadas en el artículo de Otal et al.[82](#ref-otal2017)

Una vez posicionada la parte intracavitaria se seleccionan en un desplegable las agujas colocadas en el implante y se introduce el valor de la profundidad de cada una de ellas, valor registrado por el responsable del implante ([figura 4.4 (a)](#fig-utrecht2)). El punto de salida de cada una de las agujas es conocido de la parte intracavitaria, esto unido a los puntos registrados sobre la imagen de cada una de las agujas es ajustado a un spline polinómico que tiene la longitud aportada anteriormente ([figura 4.4 (b)](#fig-utrecht3)).

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  | | --- | --- | --- | | |  | | --- | | (a) Formulario con la información del implante | |  |  |  |  | | --- | --- | | |  | | --- | | (b) Vista en 3DSlicer del implante completo | |   Figura 4.4: Herramienta en 3DSlicer para la reconstrucción del aplicador Utrecht |

La herramienta desarrollada es independiente de la biblioteca de aplicadores de Oncentra, ya que contiene los modelos tridimensionales del aplicador en ella y por tanto es posible introducirlo en una versión de Oncentra sin la licencia de la biblioteca, la cual no viene incluida con el paquete básico. La salida que aporta son las coordenadas de cada punto de parada de la fuente para todos los canales del aplicador, tanto los intracavitarios como los intersticiales. Dichos valores se pueden introducir en el planificador manualmente, lo cual es bastante tedioso y con peligro de cometer errores de transcripción o diseñar algún procedimiento de exportación de ficheros que permita al planificador importarlo de manera automática. El procedimiento completo de reconstrucción se puede visionar en la plataforma de vídeos [Youtube](https://youtu.be/kv827vIsAZM)(https://youtu.be/kv827vIsAZM). Además de como herramienta de reconstrucción, también puede ser utilizada como herramienta de anotación para que los ficheros resultantes puedan ser útiles como datos para el entrenamiento de algoritmos de inteligencia artificial que posibiliten el desarrollo de soluciones de autoreconstrucción.

El desarrollo de todas las innovaciones expuestas previamente unidas a la inquietud sobre las carencias de los TPSs actuales de un grupo de profesionales, MP y ORT, con sólida experiencia en el tratamiento de tumores de cérvix en BT intersticial con MRI exclusiva, fueron el germen de la publicación Otal et al.[84](#ref-otal2022)

# 5. Conclusiones

Si partimos del hecho de que la MRI es la modalidad de imagen óptima para el tratamiento mediante BT del carcinoma de cérvix avanzado, la reconstrucción exclusiva sobre MRI de aplicadores ginecológicos es una alternativa robusta a la basada en registro de imágenes con CT. Es evidente la reducción de las incertidumbres asociadas a la reconstrucción exclusiva al eliminar las introducidas por los procedimientos de registro de CT-MRI. Por otro lado, es innegable que la peor visibilidad de los aplicadores ginecológicos en MRI, especialmente de la parte intersticial, hace que la reconstrucción sobre dicha modalidad de imagen introduzca nuevos retos. Dichos retos pueden ser superados utilizando técnicas basadas en bibliotecas de aplicadores.

La reconstrucción de aplicadores intra-cavitarios mediante el uso de bibliotecas de aplicadores se revela como una herramienta versátil que puede extenderse a aplicadores que, aunque no sean estrictamente rígidos, pueden configurarse como tales, adaptándose a la disposición específica de cada implante. De esta manera al obtener un modelo de aplicador configurado para un implante específico, no es necesario ver explícitamente sobre la MRI los canales por donde circula la fuente, siempre que haya otras partes visibles del aplicador sobre la imagen, aunque estas sean periféricas. Más importante todavía es que un punto tan crítico como es la *tip-position* de cada canal puede ser determinado gracias a la configuración conocida del aplicador. En el concepto de aplicadores que no sean estrictamente rígidos podemos incluir la parte intersticial aprovechando los puntos comunes de dicha parte con la compartida con la intra-cavitaria y la medida de la profundidad de inserción.

Aprovechando las técnicas descritas en el párrafo anterior donde definimos un modelo de aplicador completo para un implante determinado, podemos utilizar un modelo de este tipo sobre una imagen pre-implante y optimizar la dosimetría previamente al implante real. Las bibliotecas de aplicadores utilizando el concepto anterior permiten la creación de planes virtuales basados en imágenes previas al procedimiento intervencionista. Este enfoque permite probar diferentes configuraciones de la parte intersticial del aplicador buscando la que en opinión del médico intervencionista sea la que resulte en un mejor compromiso de cobertura de los volúmenes blanco y de la protección de los OAR. Estos planes virtuales serían análogos a los utilizados con el mismo fin en braquiterapia de próstata.

Las peculiaridades de la BT de cérvix basada exclusivamente en MRI exige dotar de nuevas herramientas a los TPS con el objeto de ayudar a los profesionales a crear tratamientos cada vez mejores que redunden en la calidad de los tratamientos. Es de vital importancia que las casas comerciales que desarrollan y comercializan los TPS tomen en cuenta las sugerencias y las carencias señaladas por los MP y los ORT que realizan los implantes de braquiterapia, pudiendo ser las herramientas *caseras* desarrolladas por la comunidad de usuarios una fuente de inspiración. Nuevos avances como el seguimiento electromagnético o la explosión de herramientas basadas en inteligencia artificial cuyos resultados van desde la generación de CT sintéticos a partir de una MRI a la segmentación automática de volúmenes (o de aplicadores) pueden hacer evolucionar los TPS de braquiterapia en general y para el tratamiento exclusivo con MRI del cáncer de cérvix en particular.

# Bibliografía

1. Goutos I, Ogawa R. Brachytherapy in the adjuvant management of keloid scars: literature review. *Scars, Burns & Healing*. 2017;3:205951311773548. doi:[10.1177/2059513117735483](https://doi.org/10.1177/2059513117735483)

2. Goodwin PN. Radium Dosage: The Manchester SystemRadium Dosage: The Manchester System. Edited byMeredithW. J., D. Sc., F. Inst. P. Compiled from articles byPatersonRalston,SpiersF. W.,StephensonS. K,ParkerH. M.,TodM. C., andMeredithW. J.. Cloth, $8.75; 42s. Pp. 170, with 66 figures. Edinburgh, E. & S. Livingstone; Baltimore, Md., Williams & Wilkins Co., 2d ed., 1967. *Radiology*. 1968;91(1):175-175. doi:[10.1148/91.1.175a](https://doi.org/10.1148/91.1.175a)

3. A Dosage System for Gamma Ray Therapy. *The British Journal of Radiology*. 1934;7(82):578-579. doi:[10.1259/0007-1285-7-82-578](https://doi.org/10.1259/0007-1285-7-82-578)

4. Parker HM. A Dosage System for Interstitial Radium Therapy. Part IIPhysical Aspects. *The British Journal of Radiology*. 1938;11(125):313-340. doi:[10.1259/0007-1285-11-125-313](https://doi.org/10.1259/0007-1285-11-125-313)

5. The Treatment of Malignant Disease by Radium and X-Rays, Being a Practice of RadiotherapyThe Treatment of Malignant Disease by Radium and X-Rays, Being a Practice of Radiotherapy. By PatersonRalston, M.C., M.D., F.R.C.S.E., D.M.R.E., F.F.R., Christie Hospital and Holt Radium Institute, Manchester. A volume of 622 pages, with numerous figures, tables, and charts. Published by Butler and Tanner, Ltd., Frome and London The Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1948. Price $11.00. *Radiology*. 1949;52(1):125-125. doi:[10.1148/52.1.125a](https://doi.org/10.1148/52.1.125a)

6. Viswanathan AN, Beriwal S, De Los Santos JF, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part II: High-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2012;11(1):47-52. doi:[10.1016/j.brachy.2011.07.002](https://doi.org/10.1016/j.brachy.2011.07.002)

7. Williamson JF. Brachytherapy technology and physics practice since 1950: a half-century of progress. *Physics in Medicine and Biology*. 2006;51(13):R303-R325. doi:[10.1088/0031-9155/51/13/r18](https://doi.org/10.1088/0031-9155/51/13/r18)

8. Comprehensive Brachytherapy - Clinical Use of Brachytherapy. En: CRC Press; 2012:276-281. doi:[10.1201/b13075-26](https://doi.org/10.1201/b13075-26)

9. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2008. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2008;58(2):71-96. doi:[10.3322/ca.2007.0010](https://doi.org/10.3322/ca.2007.0010)

10. Singh D, Vignat J, Lorenzoni V, et al. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative. *The Lancet Global Health*. 2023;11(2):e197-e206. doi:[10.1016/s2214-109x(22)00501-0](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(22)00501-0)

11. - Introduction and Innovations in Brachytherapy. En: CRC Press; 2012:32-37. doi:[10.1201/b13075-9](https://doi.org/10.1201/b13075-9)

12. Aronowitz JN. Afterloading: The Technique That Rescued Brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*. 2015;92(3):479-487. doi:[10.1016/j.ijrobp.2015.02.014](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.02.014)

13. Tod MC, Meredith WJ. A Dosage System for Use in the Treatment of Cancer of the Uterine Cervix. *The British Journal of Radiology*. 1938;11(132):809-824. doi:[10.1259/0007-1285-11-132-809](https://doi.org/10.1259/0007-1285-11-132-809)

14. Tod M, Meredith WJ. Treatment of Cancer of the Cervix UteriA Revised “Manchester Method”. *The British Journal of Radiology*. 1953;26(305):252-257. doi:[10.1259/0007-1285-26-305-252](https://doi.org/10.1259/0007-1285-26-305-252)

15. Yordy JS, Almond PR, Delclos L. Development of the M. D. Anderson Cancer Center Gynecologic Applicators for the Treatment of Cervical Cancer: Historical Analysis. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*. 2012;82(4):1445-1453. doi:[10.1016/j.ijrobp.2011.05.029](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.05.029)

16. ICRU. *ICRU Report 38: Dose and Volume Specification for Reporting Intracavitary Therapy in Gynecology*. International Commission on Radiation Units; Measurements; 1985.

17. Pötter R, Van Limbergen E, Gerstner N, Wambersie A. Survey of the use of the ICRU 38 in recording and reporting cervical cancer brachytherapy. *Radiotherapy and Oncology*. 2001;58(1):11-18. doi:[10.1016/s0167-8140(00)00266-8](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(00)00266-8)

18. Miyata Y, Murakami N, Okuma K, et al. Technical Note: High-Dose-Rate Interstitial Brachytherapy for Pelvic Sidewall Recurrence Using Intraperitoneal Spacers. *Advances in Radiation Oncology*. 2023;8(1):101118. doi:[10.1016/j.adro.2022.101118](https://doi.org/10.1016/j.adro.2022.101118)

19. Onal C, Arslan G, Topkan E, et al. Comparison of conventional and CT-based planning for intracavitary brachytherapy for cervical cancer: target volume coverage and organs at risk doses. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2009;28(1). doi:[10.1186/1756-9966-28-95](https://doi.org/10.1186/1756-9966-28-95)

20. Sagae S, Toita T, Matsuura M, et al. Improvement in radiation techniques for locally advanced cervical cancer during the last two decades. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2023;33(8):1295-1303. doi:[10.1136/ijgc-2022-004230](https://doi.org/10.1136/ijgc-2022-004230)

21. Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group☆ (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiotherapy and Oncology*. 2005;74(3):235-245. doi:[10.1016/j.radonc.2004.12.015](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2004.12.015)

22. Charra-Brunaud C, Harter V, Delannes M, et al. Impact of 3D image-based PDR brachytherapy on outcome of patients treated for cervix carcinoma in France: Results of the French STIC prospective study. *Radiotherapy and Oncology*. 2012;103(3):305-313. doi:[10.1016/j.radonc.2012.04.007](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.04.007)

23. Mayadev J, Viswanathan A, Liu Y, et al. American Brachytherapy Task Group Report: A pooled analysis of clinical outcomes for high-dose-rate brachytherapy for cervical cancer. *Brachytherapy*. 2017;16(1):22-43. doi:[10.1016/j.brachy.2016.03.008](https://doi.org/10.1016/j.brachy.2016.03.008)

24. Viswanathan AN, Erickson BA. Three-Dimensional Imaging in Gynecologic Brachytherapy: A Survey of the American Brachytherapy Society. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*. 2010;76(1):104-109. doi:[10.1016/j.ijrobp.2009.01.043](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.01.043)

25. Dimopoulos JCA, Kirisits C, Petric P, et al. The Vienna applicator for combined intracavitary and interstitial brachytherapy of cervical cancer: Clinical feasibility and preliminary results. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*. 2006;66(1):83-90. doi:[10.1016/j.ijrobp.2006.04.041](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.04.041)

26. Dyk S van, Khaw P, Lin M-Y, Chang D, Bernshaw D. Ultrasound-guided Brachytherapy for Cervix Cancer. *Clinical Oncology*. 2021;33(9):e403-e411. doi:[10.1016/j.clon.2021.02.011](https://doi.org/10.1016/j.clon.2021.02.011)

27. Dyk S van, Schneider M, Kondalsamy-Chennakesavan S, Bernshaw D, Narayan K. Ultrasound use in gynecologic brachytherapy: Time to focus the beam. *Brachytherapy*. 2015;14(3):390-400. doi:[10.1016/j.brachy.2014.12.001](https://doi.org/10.1016/j.brachy.2014.12.001)

28. St-Amant P, Foster W, Froment MA, Aubin S, Lavallée MC, Beaulieu L. Use of 3D transabdominal ultrasound imaging for treatment planning in cervical cancer brachytherapy: Comparison to magnetic resonance and computed tomography. *Brachytherapy*. 2017;16(4):847-854. doi:[10.1016/j.brachy.2017.03.006](https://doi.org/10.1016/j.brachy.2017.03.006)

29. Pérez-Calatayud J, Fernández RC, Martínez TG, et al. Consideraciones prácticas en la implementación de la Resonancia Magnética en la planificación en braquiterapia ginecológica de cérvix. En:; 2018. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:81744000>

30. Ora M, Saini V, Markam K, Nazar A, Gambhir S. Relapsed carcinoma cervix presented with multiple rare visceral metastases: Role of 18f-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. *Indian Journal of Nuclear Medicine*. 2022;37(4):373. doi:[10.4103/ijnm.ijnm\_58\_22](https://doi.org/10.4103/ijnm.ijnm_58_22)

31. Fracasso PM, Duska LR, Thaker PH, et al. An Exploratory Study of Neoadjuvant Cetuximab Followed by Cetuximab and Chemoradiotherapy in Women With Newly Diagnosed Locally Advanced Cervical Cancer. *American Journal of Clinical Oncology*. 2022;45(7):286-293. doi:[10.1097/coc.0000000000000926](https://doi.org/10.1097/coc.0000000000000926)

32. Liu Y, Zheng D, Liu J, et al. Comparing PET/MRI with PET/CT for Pretreatment Staging of Gastric Cancer. *Gastroenterology Research and Practice*. 2019;2019:1-11. doi:[10.1155/2019/9564627](https://doi.org/10.1155/2019/9564627)

33. Özsarlak Ö, Tjalma W, Schepens E, et al. The correlation of preoperative CT, MR imaging, and clinical staging (FIGO) with histopathology findings in primary cervical carcinoma. *European Radiology*. 2003;13(10):2338-2345. doi:[10.1007/s00330-003-1928-2](https://doi.org/10.1007/s00330-003-1928-2)

34. Huang X, Wang J, Tang F, Zhong T, Zhang Y. Metal artifact reduction on cervical CT images by deep residual learning. *BioMedical Engineering OnLine*. 2018;17(1). doi:[10.1186/s12938-018-0609-y](https://doi.org/10.1186/s12938-018-0609-y)

35. Viswanathan AN, Dimopoulos J, Kirisits C, Berger D, Pötter R. Computed Tomography Versus Magnetic Resonance Imaging-Based Contouring in Cervical Cancer Brachytherapy: Results of a Prospective Trial and Preliminary Guidelines for Standardized Contours. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*. 2007;68(2):491-498. doi:[10.1016/j.ijrobp.2006.12.021](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.12.021)

36. Dale BM, Brown MA, Semelka RC. *MRI: Basic Principles and Applications*. Wiley; 2015. <https://books.google.es/books?id=IhwFCAAAQBAJ>

37. Richart J, Carmona-Meseguer V, García-Martínez T, et al. Review of strategies for MRI based reconstruction of endocavitary and interstitial applicators in brachytherapy of cervical cancer. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*. 2018;23(6):547-561. doi:[10.1016/j.rpor.2018.06.005](https://doi.org/10.1016/j.rpor.2018.06.005)

38. Dimopoulos JCA, Petrow P, Tanderup K, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (IV): Basic principles and parameters for MR imaging within the frame of image based adaptive cervix cancer brachytherapy. *Radiotherapy and Oncology*. 2012;103(1):113-122. doi:[10.1016/j.radonc.2011.12.024](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.12.024)

39. Petric P, Mohammed-Al-Hammadi N. MRI findings at image guided adaptive cervix cancer brachytherapy: radiation oncologist’s perspective. *Journal of Contemporary Brachytherapy*. 2014;2:215-222. doi:[10.5114/jcb.2014.43459](https://doi.org/10.5114/jcb.2014.43459)

40. Kataoka M, Kido A, Koyama T, et al. MRI of the female pelvis at 3T compared to 1.5T: Evaluation on high-resolution T2-weighted and HASTE images. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2007;25(3):527-534. doi:[10.1002/jmri.20842](https://doi.org/10.1002/jmri.20842)

41. Kumar R, Narayanan GS, Vishwanthan B, Narayanan S, Mandal S. A prospective comparative dosimetric study between diffusion weighted MRI (DWI) & T2-weighted MRI (T2W) for target delineation and planning in cervical cancer brachytherapy. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*. 2020;25(6):1011-1016. doi:[10.1016/j.rpor.2020.08.008](https://doi.org/10.1016/j.rpor.2020.08.008)

42. Speight R. MRI to CT Image Registration. En: Springer International Publishing; 2019:21-42. doi:[10.1007/978-3-030-14442-5\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-030-14442-5_2)

43. Tanderup K, Hellebust TP, Lang S, et al. Consequences of random and systematic reconstruction uncertainties in 3D image based brachytherapy in cervical cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 2008;89(2):156-163. doi:[10.1016/j.radonc.2008.06.010](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2008.06.010)

44. Schindel J, Zhang W, Bhatia SK, Sun W, Kim Y. Dosimetric impacts of applicator displacements and applicator reconstruction-uncertainties on 3D image-guided brachytherapy for cervical cancer. *Journal of Contemporary Brachytherapy*. 2013;4:250-257. doi:[10.5114/jcb.2013.39453](https://doi.org/10.5114/jcb.2013.39453)

45. Prescribing, Recording, and Reporting Brachytherapy for Cancer of the Cervix: *Journal of the ICRU*. 2013;13(1-2):NP.1-NP. doi:[10.1093/jicru/ndw027](https://doi.org/10.1093/jicru/ndw027)

46. Oinam AS, Tomar P, Patel FD, Singh L, Rai B, Bahl A. CT and MR image fusion of tandem and ring applicator using rigid registration in intracavitary brachytherapy planning. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. 2014;15(2):191-204. doi:[10.1120/jacmp.v15i2.4206](https://doi.org/10.1120/jacmp.v15i2.4206)

47. Katsura M, Sato J, Akahane M, Kunimatsu A, Abe O. Current and Novel Techniques for Metal Artifact Reduction at CT: Practical Guide for Radiologists. *RadioGraphics*. 2018;38(2):450-461. doi:[10.1148/rg.2018170102](https://doi.org/10.1148/rg.2018170102)

48. Shi Z, Wang N, Kong F, Cao H, Cao Q. A semi-supervised learning method of latent features based on convolutional neural networks for CT metal artifact reduction. *Medical Physics*. 2022;49(6):3845-3859. doi:[10.1002/mp.15633](https://doi.org/10.1002/mp.15633)

49. Gill BS, Lin JF, Krivak TC, et al. National Cancer Data Base Analysis of Radiation Therapy Consolidation Modality for Cervical Cancer: The Impact of New Technological Advancements. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*. 2014;90(5):1083-1090. doi:[10.1016/j.ijrobp.2014.07.017](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.07.017)

50. Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic Radiation with Concurrent Chemotherapy Compared with Pelvic and Para-Aortic Radiation for High-Risk Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine*. 1999;340(15):1137-1143. doi:[10.1056/nejm199904153401501](https://doi.org/10.1056/nejm199904153401501)

51. Eifel PJ, Winter K, Morris M, et al. Pelvic Irradiation With Concurrent Chemotherapy Versus Pelvic and Para-Aortic Irradiation for High-Risk Cervical Cancer: An Update of Radiation Therapy Oncology Group Trial (RTOG) 90-01. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(5):872-880. doi:[10.1200/jco.2004.07.197](https://doi.org/10.1200/jco.2004.07.197)

52. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *Cancer/Radiothérapie*. 1999;3(4):345-347. doi:[10.1016/s1278-3218(99)80082-1](https://doi.org/10.1016/s1278-3218(99)80082-1)

53. Li H, Wu X, Cheng X. Advances in diagnosis and treatment of metastatic cervical cancer. *Journal of Gynecologic Oncology*. 2016;27(4). doi:[10.3802/jgo.2016.27.e43](https://doi.org/10.3802/jgo.2016.27.e43)

54. Tanderup K, Eifel PJ, Yashar CM, Pötter R, Grigsby PW. Curative Radiation Therapy for Locally Advanced Cervical Cancer: Brachytherapy Is NOT Optional. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*. 2014;88(3):537-539. doi:[10.1016/j.ijrobp.2013.11.011](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.11.011)

55. Han K, Milosevic M, Fyles A, Pintilie M, Viswanathan AN. Trends in the Utilization of Brachytherapy in Cervical Cancer in the United States. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*. 2013;87(1):111-119. doi:[10.1016/j.ijrobp.2013.05.033](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.05.033)

56. Logsdon MD, Eifel PJ. FIGO IIIB squamous cell carcinoma of the cervix: an analysis of prognostic factors emphasizing the balance between external beam and intracavitary radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*. 1999;43(4):763-775. doi:[10.1016/s0360-3016(98)00482-9](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(98)00482-9)

57. Viswanathan AN, Thomadsen B. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part I: General principles. *Brachytherapy*. 2012;11(1):33-46. doi:[10.1016/j.brachy.2011.07.003](https://doi.org/10.1016/j.brachy.2011.07.003)

58. Murofushi K, Yoshioka Y, Sumi M, Ishikawa H, Oguchi M, Sakurai H. Outcomes analysis of pre-brachytherapy MRI in patients with locally advanced cervical cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2020;30(4):473-479. doi:[10.1136/ijgc-2019-000925](https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-000925)

59. Aggarwal V, Chuprin A, Aggarwal A, Vingan H, Crandley E. Bleeding after interstitial brachytherapy for cervical cancer requiring embolization. *Radiology Case Reports*. 2018;13(6):1141-1145. doi:[10.1016/j.radcr.2018.07.033](https://doi.org/10.1016/j.radcr.2018.07.033)

60. Fabian D, LaRocco A, Olsen M, Quick A. Treatment of locally advanced cervical cancer in a patient with a bicornuate uterus with MRI-guided intracavitary/interstitial brachytherapy. *Journal of Contemporary Brachytherapy*. 2019;11(3):285-291. doi:[10.5114/jcb.2019.85738](https://doi.org/10.5114/jcb.2019.85738)

61. Pötter R, Haie-Meder C, Limbergen EV, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiotherapy and Oncology*. 2006;78(1):67-77. doi:[10.1016/j.radonc.2005.11.014](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2005.11.014)

62. Hellebust TP, Kirisits C, Berger D, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group: Considerations and pitfalls in commissioning and applicator reconstruction in 3D image-based treatment planning of cervix cancer brachytherapy. *Radiotherapy and Oncology*. 2010;96(2):153-160. doi:[10.1016/j.radonc.2010.06.004](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.06.004)

63. Lindegaard JC, Tanderup K, Nielsen SK, Haack S, Gelineck J. MRI-Guided 3D Optimization Significantly Improves DVH Parameters of Pulsed-Dose-Rate Brachytherapy in Locally Advanced Cervical Cancer. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*. 2008;71(3):756-764. doi:[10.1016/j.ijrobp.2007.10.032](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.10.032)

64. Pötter R, Kirisits C, Fidarova EF, et al. Present status and future of high-precision image guided adaptive brachytherapy for cervix carcinoma. *Acta Oncologica*. 2008;47(7):1325-1336. doi:[10.1080/02841860802282794](https://doi.org/10.1080/02841860802282794)

65. Möller S, Mordhorst LB, Hermansson R, et al. Combined external pelvic chemoradiotherapy and image-guided adaptive brachytherapy in treatment of advanced cervical carcinoma: experience from a single institution. *Journal of Contemporary Brachytherapy*. 2020;12(4):356-366. doi:[10.5114/jcb.2020.98116](https://doi.org/10.5114/jcb.2020.98116)

66. Pötter R, Tanderup K, Schmid MP, et al. MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE-I): a multicentre prospective cohort study. *The Lancet Oncology*. 2021;22(4):538-547. doi:[10.1016/s1470-2045(20)30753-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30753-1)

67. Tan LT, Tanderup K, Hoskin P, Cooper R, Pötter R. Image-guided Adaptive Brachytherapy for Cervix Cancer A Story of Successful Collaboration within the GEC-ESTRO GYN Network and the EMBRACE Studies. *Clinical Oncology*. 2018;30(7):397-399. doi:[10.1016/j.clon.2018.04.005](https://doi.org/10.1016/j.clon.2018.04.005)

68. Horeweg N, Creutzberg CL, Rijkmans EC, et al. Efficacy and toxicity of chemoradiation with image-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2019;29(2):257-265. doi:[10.1136/ijgc-2018-000057](https://doi.org/10.1136/ijgc-2018-000057)

69. Sturdza AE, Knoth J. Image-guided brachytherapy in cervical cancer including fractionation. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2022;32(3):273-280. doi:[10.1136/ijgc-2021-003056](https://doi.org/10.1136/ijgc-2021-003056)

70. Petric P, Lindegaard JC, Sturdza A, et al. Results of image guided brachytherapy for stage IB cervical cancer in the RetroEMBRACE study. *Radiotherapy and Oncology*. 2021;157:24-31. doi:[10.1016/j.radonc.2021.01.005](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.01.005)

71. Pötter R, Tanderup K, Kirisits C, et al. The EMBRACE II study: The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies. *Clinical and Translational Radiation Oncology*. 2018;9:48-60. doi:[10.1016/j.ctro.2018.01.001](https://doi.org/10.1016/j.ctro.2018.01.001)

72. Hellebust TP, Tanderup K, Bergstrand ES, Knutsen BH, Røislien J, Olsen DR. Reconstruction of a ring applicator using CT imaging: impact of the reconstruction method and applicator orientation. *Physics in Medicine and Biology*. 2007;52(16):4893-4904. doi:[10.1088/0031-9155/52/16/012](https://doi.org/10.1088/0031-9155/52/16/012)

73. Kirisits C, Lang S, Dimopoulos J, Berger D, Georg D, Pötter R. The Vienna applicator for combined intracavitary and interstitial brachytherapy of cervical cancer: Design, application, treatment planning, and dosimetric results. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*. 2006;65(2):624-630. doi:[10.1016/j.ijrobp.2006.01.036](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.01.036)

74. Nomden CN, Leeuw AAC de, Moerland MA, Roesink JM, Tersteeg RJHA, Jürgenliemk-Schulz IM. Clinical Use of the Utrecht Applicator for Combined Intracavitary/Interstitial Brachytherapy Treatment in Locally Advanced Cervical Cancer. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*. 2012;82(4):1424-1430. doi:[10.1016/j.ijrobp.2011.04.044](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.04.044)

75. Derks K, Steenhuijsen JLG, Berg HA van den, et al. Impact of brachytherapy technique (2D versus 3D) on outcome following radiotherapy of cervical cancer. *Journal of Contemporary Brachytherapy*. 2018;10(1):17-25. doi:[10.5114/jcb.2018.73955](https://doi.org/10.5114/jcb.2018.73955)

76. Mazeron R, Champoudry J, Gilmore J, et al. Intrafractional organs movement in three-dimensional image-guided adaptive pulsed-dose-rate cervical cancer brachytherapy: Assessment and dosimetric impact. *Brachytherapy*. 2015;14(2):260-266. doi:[10.1016/j.brachy.2014.11.014](https://doi.org/10.1016/j.brachy.2014.11.014)

77. Srivastava A. Brachytherapy in cancer cervix: Time to move ahead from point A? *World Journal of Clinical Oncology*. 2014;5(4):764. doi:[10.5306/wjco.v5.i4.764](https://doi.org/10.5306/wjco.v5.i4.764)

78. Madan R, Pathy S, Subramani V, et al. Comparative Evaluation of Two-dimensional Radiography and Three Dimensional Computed Tomography Based Dose-volume Parameters for High-dose-rate Intracavitary Brachytherapy of Cervical Cancer: A Prospective Study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014;15(11):4717-4721. doi:[10.7314/apjcp.2014.15.11.4717](https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.11.4717)

79. Wachter-Gerstner N, Wachter S, Reinstadler E, et al. Bladder and rectum dose defined from MRI based treatment planning for cervix cancer brachytherapy: comparison of dosevolume histograms for organ contours and organ wall, comparison with ICRU rectum and bladder reference point. *Radiotherapy and Oncology*. 2003;68(3):269-276. doi:[10.1016/s0167-8140(03)00189-0](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(03)00189-0)

80. Kim RY, Shen S, Duan J. Image-based three-dimensional treatment planning of intracavitary brachytherapy for cancer of the cervix: Dose-volume histograms of the bladder, rectum, sigmoid colon, and small bowel. *Brachytherapy*. 2007;6(3):187-194. doi:[10.1016/j.brachy.2006.11.005](https://doi.org/10.1016/j.brachy.2006.11.005)

81. Perez-Calatayud J, Kuipers F, Ballester F, et al. Exclusive MRI-based tandem and colpostats reconstruction in gynaecological brachytherapy treatment planning. *Radiotherapy and Oncology*. 2009;91(2):181-186. doi:[10.1016/j.radonc.2008.09.004](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2008.09.004)

82. Otal A, Richart J, Rodriguez S, Santos M, Perez-Calatayud J. A method to incorporate interstitial components into the TPS gynecologic rigid applicator library. *Journal of Contemporary Brachytherapy*. 2017;1:59-65. doi:[10.5114/jcb.2017.65290](https://doi.org/10.5114/jcb.2017.65290)

83. Rodriguez S, Otal A, Richart J, Perez-Calatayud J, Santos M. Pre-plan technique feasibility in multi-interstitial/endocavitary perineal gynecological brachytherapy. *Journal of Contemporary Brachytherapy*. 2017;5:472-476. doi:[10.5114/jcb.2017.70710](https://doi.org/10.5114/jcb.2017.70710)

84. Otal A, Celada F, Chimeno J, et al. Review on Treatment Planning Systems for Cervix Brachytherapy (Interventional Radiotherapy): Some Desirable and Convenient Practical Aspects to Be Implemented from Radiation Oncologist and Medical Physics Perspectives. *Cancers*. 2022;14(14):3467. doi:[10.3390/cancers14143467](https://doi.org/10.3390/cancers14143467)

85. Villalba SR, Sancho JR, Palacin AO, Calatayud JP, Ortega MS. A new template for MRI-based intracavitary/interstitial gynecologic brachytherapy: design and clinical implementation. *Journal of Contemporary Brachytherapy*. 2015;4:265-272. doi:[10.5114/jcb.2015.54051](https://doi.org/10.5114/jcb.2015.54051)

86. Richart J, Otal A, Rodriguez S, et al. A practical MRI-based reconstruction method for a new endocavitary and interstitial gynaecological template. *Journal of Contemporary Brachytherapy*. 2015;5:407-414. doi:[10.5114/jcb.2015.55340](https://doi.org/10.5114/jcb.2015.55340)

87. Yoshida K, Yamazaki H, Takenaka T, et al. A DoseVolume Analysis of Magnetic Resonance Imaging-Aided High-Dose-Rate Image-Based Interstitial Brachytherapy for Uterine Cervical Cancer. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*. 2010;77(3):765-772. doi:[10.1016/j.ijrobp.2009.05.027](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.05.027)

88. Viswanathan AN, Kirisits C, Erickson BE, Pötter R, eds. *Gynecologic Radiation Therapy*. Springer Berlin Heidelberg; 2011. doi:[10.1007/978-3-540-68958-4](https://doi.org/10.1007/978-3-540-68958-4)

89. Rivard MJ, Coursey BM, DeWerd LA, et al. Update of AAPM Task Group No. 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations. *Medical Physics*. 2004;31(3):633-674. doi:[10.1118/1.1646040](https://doi.org/10.1118/1.1646040)

90. Beaulieu L, Carlsson Tedgren Å, Carrier JF, et al. Report of the Task Group 186 on model-based dose calculation methods in brachytherapy beyond the TG-43 formalism: Current status and recommendations for clinical implementation. *Medical Physics*. 2012;39(10):6208-6236. doi:[10.1118/1.4747264](https://doi.org/10.1118/1.4747264)

91. Beaulieu L, Ballester F, Granero D, et al. AAPM WGDCAB Report 372: A joint AAPM, ESTRO, ABG, and ABS report on commissioning of model-based dose calculation algorithms in brachytherapy. *Medical Physics*. 2023;50(8). doi:[10.1002/mp.16571](https://doi.org/10.1002/mp.16571)

92. IROC Houston Joint AAPM/IROC Houston Registry of Brachytherapy.

93. Nath R, Anderson LL, Meli JA, Olch AJ, Stitt JA, Williamson JF. Code of practice for brachytherapy physics: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 56. *Medical Physics*. 1997;24(10):1557-1598. doi:[10.1118/1.597966](https://doi.org/10.1118/1.597966)

94. Bidmead M, Briot E, Burger J, et al. A PRACTICAL GUIDE TO QUALITY CONTROL OF BRACHYTHERAPY EQUIPMENT. :270.

95. Elfrink RJM, Kolkman-Deurloo IKK, Kleffens HJ van, et al. Quality control of brachytherapy equipment in the Netherlands and Belgium: current practice and minimum requirements. *Radiotherapy and Oncology*. 2002;62(1):95-102. doi:[10.1016/s0167-8140(01)00489-3](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(01)00489-3)

96. Swamidas J, Kirisits C, De Brabandere M, Hellebust TP, Siebert FA, Tanderup K. Image registration, contour propagation and dose accumulation of external beam and brachytherapy in gynecological radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*. 2020;143:1-11. doi:[10.1016/j.radonc.2019.08.023](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.08.023)

97. Sabater S, Andres I, Sevillano M, Berenguer R, Machin-Hamalainen S, Arenas M. Dose accumulation during vaginal cuff brachytherapy based on rigid/deformable registration vs. single plan addition. *Brachytherapy*. 2014;13(4):343-351. doi:[10.1016/j.brachy.2013.11.006](https://doi.org/10.1016/j.brachy.2013.11.006)

98. Anderson C, Lowe G, Wills R, et al. Critical structure movement in cervix brachytherapy. *Radiotherapy and Oncology*. 2013;107(1):39-45. doi:[10.1016/j.radonc.2013.01.006](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.01.006)

99. Xu Z, Traughber BJ, Harris E, Podder TK. Effect of applicator removal from target volume for cervical cancer patients treated with Venezia high-dose-rate brachytherapy applicator. *Journal of Contemporary Brachytherapy*. 2022;14(2):176-182. doi:[10.5114/jcb.2022.114929](https://doi.org/10.5114/jcb.2022.114929)

100. Prescribing, Recording, and Reporting Brachytherapy for Cancer of the Cervix: *Journal of the ICRU*. 2013;13(1-2):NP.1-NP. doi:[10.1093/jicru/ndw027](https://doi.org/10.1093/jicru/ndw027)

101. Nkiwane KS, Pötter R, Fokdal LU, et al. Use of bladder dose points for assessment of the spatial dose distribution in the posterior bladder wall in cervical cancer brachytherapy and the impact of applicator position. *Brachytherapy*. 2015;14(2):252-259. doi:[10.1016/j.brachy.2014.11.006](https://doi.org/10.1016/j.brachy.2014.11.006)

102. Beaulieu L, Carlsson Tedgren Å, Carrier JF, et al. Report of the Task Group 186 on model-based dose calculation methods in brachytherapy beyond the TG-43 formalism: Current status and recommendations for clinical implementation. *Medical Physics*. 2012;39(10):6208-6236. doi:[10.1118/1.4747264](https://doi.org/10.1118/1.4747264)

103. Pantelis E, Peppa V, Lahanas V, Pappas E, Papagiannis P. BrachyGuide: a brachytherapy-dedicated DICOM RT viewer and interface to Monte Carlo simulation software. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. 2015;16(1):208-218. doi:[10.1120/jacmp.v16i1.5136](https://doi.org/10.1120/jacmp.v16i1.5136)

104. Fonseca GP, Reniers B, Landry G, et al. A medical image-based graphical platformFeatures, applications and relevance for brachytherapy. *Brachytherapy*. 2014;13(6):632-639. doi:[10.1016/j.brachy.2014.07.004](https://doi.org/10.1016/j.brachy.2014.07.004)

105. Hrinivich WT, Morcos M, Viswanathan A, Lee J. Automatic tandem and ring reconstruction using MRI for cervical cancer brachytherapy. *Medical Physics*. 2019;46(10):4324-4332. doi:[10.1002/mp.13730](https://doi.org/10.1002/mp.13730)

106. Shaaer A, Paudel M, Smith M, et al. Evaluation of an MR-only interstitial gynecologic brachytherapy workflow using MR-line marker for catheter reconstruction. *Brachytherapy*. 2020;19(5):642-650. doi:[10.1016/j.brachy.2020.06.007](https://doi.org/10.1016/j.brachy.2020.06.007)

107. Shaaer A, Paudel M, Smith M, Tonolete F, Ravi A. Deep-learning-assisted algorithm for catheter reconstruction during MR-only gynecological interstitial brachytherapy. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. 2021;23(2). doi:[10.1002/acm2.13494](https://doi.org/10.1002/acm2.13494)

108. Kessler ML. Image registration and data fusion in radiation therapy. *The British Journal of Radiology*. 2006;79(special\_issue\_1):S99-S108. doi:[10.1259/bjr/70617164](https://doi.org/10.1259/bjr/70617164)

109. Kim H, Lee YC, Benedict SH, et al. Dose Summation Strategies for External Beam Radiation Therapy and Brachytherapy in Gynecologic Malignancy: A Review from the NRG Oncology and NCTN Medical Physics Subcommittees. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*. 2021;111(4):999-1010. doi:[10.1016/j.ijrobp.2021.06.019](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.06.019)

110. Mikell JK, Klopp AH, Gonzalez GMN, et al. Impact of Heterogeneity-Based Dose Calculation Using a Deterministic Grid-Based Boltzmann Equation Solver for Intracavitary Brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*. 2012;83(3):e417-e422. doi:[10.1016/j.ijrobp.2011.12.074](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.12.074)

111. Hyer DE, Sheybani A, Jacobson GM, Kim Y. The dosimetric impact of heterogeneity corrections in high-dose-rate 192Ir brachytherapy for cervical cancer: Investigation of both conventional Point-A and volume-optimized plans. *Brachytherapy*. 2012;11(6):515-520. doi:[10.1016/j.brachy.2012.01.011](https://doi.org/10.1016/j.brachy.2012.01.011)

112. Sinnatamby M, Nagarajan V, Reddy KS, Karunanidhi G, Singhavajala V. Comparison of image-based three-dimensional treatment planning using AcurosTM BV and AAPM TG-43 algorithm for intracavitary brachytherapy of carcinoma cervix. *Journal of Radiotherapy in Practice*. 2016;15(3):254-262. doi:[10.1017/s1460396916000248](https://doi.org/10.1017/s1460396916000248)

113. Hofbauer J, Kirisits C, Resch A, et al. Impact of heterogeneity-corrected dose calculation using a grid-based Boltzmann solver on breast and cervix cancer brachytherapy. *Journal of Contemporary Brachytherapy*. 2016;2:143-149. doi:[10.5114/jcb.2016.59352](https://doi.org/10.5114/jcb.2016.59352)

114. Abe K, Kadoya N, Sato S, et al. Impact of a commercially available model-based dose calculation algorithm on treatment planning of high-dose-rate brachytherapy in patients with cervical cancer. *Journal of Radiation Research*. 2018;59(2):198-206. doi:[10.1093/jrr/rrx081](https://doi.org/10.1093/jrr/rrx081)

115. Pérez-Calatayud J, Carmona V, Lliso F, Claumarchirant MDCP, Camacho C, Ballester F. 666 poster UTRECHT APPLICATOR RECONSTRUCTION IN MRI-BASED CERVIX GYNAECOLOGICAL BRACHYTHERAPY. *Radiotherapy and Oncology*. 2011;99:S268. doi:[10.1016/s0167-8140(11)70788-5](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(11)70788-5)

116. Perez-Calatayud J, Meseguer VC, Lliso-Valverde F, et al. SU-E-T-586: Utrecht Applicator Reconstruction in MRI-Based Cervix Gynaecological Brachytherapy. *Medical Physics*. 2011;38(6Part19):3624-3624. doi:[10.1118/1.3612548](https://doi.org/10.1118/1.3612548)

117. Gerbaulet A. *The Gec Estro Handbook of Brachytherapy*. ESTRO; 2010.

118. Viswanathan AN, Cormack R, Holloway CL, et al. Magnetic resonanceguided interstitial therapy for vaginal recurrence of endometrial cancer. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*. 2006;66(1):91-99. doi:[10.1016/j.ijrobp.2006.04.037](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.04.037)

119. Fokdal L, Tanderup K, Hokland SB, et al. Clinical feasibility of combined intracavitary/interstitial brachytherapy in locally advanced cervical cancer employing MRI with a tandem/ring applicator in situ and virtual preplanning of the interstitial component. *Radiotherapy and Oncology*. 2013;107(1):63-68. doi:[10.1016/j.radonc.2013.01.010](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.01.010)

120. Petric P, Hudej R, Hanuna O, et al. MRI-assisted cervix cancer brachytherapy pre-planning, based on application in paracervical anaesthesia: final report. *Radiology and Oncology*. 2014;48(3):293-300. doi:[10.2478/raon-2014-0009](https://doi.org/10.2478/raon-2014-0009)

121. Ma CY, Zhou JY, Xu XT, et al. Deep learning-based auto-segmentation of clinical target volumes for radiotherapy treatment of cervical cancer. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. 2021;23(2). doi:[10.1002/acm2.13470](https://doi.org/10.1002/acm2.13470)

122. Shi J, Ding X, Liu X, Li Y, Liang W, Wu J. Automatic clinical target volume delineation for cervical cancer in CT images using deep learning. *Medical Physics*. 2021;48(7):3968-3981. doi:[10.1002/mp.14898](https://doi.org/10.1002/mp.14898)

123. Wang Z, Chang Y, Peng Z, et al. Evaluation of deep learning-based auto-segmentation algorithms for delineating clinical target volume and organs at risk involving data for 125 cervical cancer patients. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. 2020;21(12):272-279. doi:[10.1002/acm2.13097](https://doi.org/10.1002/acm2.13097)

124. Boulanger M, Nunes JC, Chourak H, et al. Deep learning methods to generate synthetic CT from MRI in radiotherapy: A literature review. *Physica Medica*. 2021;89:265-281. doi:[10.1016/j.ejmp.2021.07.027](https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2021.07.027)

125. Beld E, Moerland MA, Zijlstra F, Viergever MA, Lagendijk JJW, Seevinck PR. MR-based source localization for MR-guided HDR brachytherapy. *Physics in Medicine & Biology*. 2018;63(8):085002. doi:[10.1088/1361-6560/aab50b](https://doi.org/10.1088/1361-6560/aab50b)

126. Bert C, Kellermeier M, Tanderup K. Electromagnetic tracking for treatment verification in interstitial brachytherapy. *Journal of Contemporary Brachytherapy*. 2016;5:448-453. doi:[10.5114/jcb.2016.63356](https://doi.org/10.5114/jcb.2016.63356)

127. Heerden L van, Schiphof-Godart J, Christianen M, et al. Accuracy of dwell position detection with a combined electromagnetic tracking brachytherapy system for treatment verification in pelvic brachytherapy. *Radiotherapy and Oncology*. 2021;154:249-254. doi:[10.1016/j.radonc.2020.09.061](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.09.061)

128. Otal A, Vijande J, Ballester F, et al. Novel Semi-Automatic Reconstruction Method for Plastic Gynaecological Applicators. *Medical Physics*. 2019;46(6):e231-e232. doi:[10.1002/mp.13589](https://doi.org/10.1002/mp.13589)

129. Otal A, Vijande J, Ballester F, et al. Characterization of a Gynaecological Titanium Applicator for Direct Reconstruction On MRI. *Medical Physics*. 2019;46(6):e162-e163. doi:[10.1002/mp.13589](https://doi.org/10.1002/mp.13589)

130. Otal A. PHSOR02Presentation Time: 10:05 AM. *Brachytherapy*. 2021;20(3):S2. doi:[10.1016/j.brachy.2021.05.043](https://doi.org/10.1016/j.brachy.2021.05.043)

131. Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, et al. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magnetic Resonance Imaging*. 2012;30(9):1323-1341. doi:[10.1016/j.mri.2012.05.001](https://doi.org/10.1016/j.mri.2012.05.001)

1. Según ICRU89[45](#ref-ICRU89), los parámetros en forma de se definen como la dosis recibida por al menos un volumen V, donde V se da como porcentaje de una región definida o en unidades de cc. Los parámetros son el volumen que recibe dosis superiores o iguales a la dosis absorbida D especificada como la dosis absorbida. [↑](#footnote-ref-64)
2. El carcinoma de células escamosas de cuello uterino en estadio IIIB de FIGO representa un estadio avanzado de cáncer de cuello uterino en el que el tumor se ha extendido a la pared pélvica, causando invasión parametrial y/o hidronefrosis o riñón no funcional. La clasificación de los estadíos del cáncer de cérvix más utilizada es la de la FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d’Obstétrique), pudiendose encontrar dicha clasificación en ICRU89[45](#ref-ICRU89) [↑](#footnote-ref-67)