Soluciones de reconstrucción mediante RMN

Antonio Otal Palacín

Tabla de contenidos

# Prefacio

This is a Quarto book.

To learn more about Quarto books visit <https://quarto.org/docs/books>.

# 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 braquiterapia 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. La braquiterapia se utiliza sobre todo para tratar diversos tipos de cáncer y ciertas enfermedades benignas, como la hiperplasia benigna de próstata.

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[1](#ref-goodwin1968). Este uso temprano de la braquiterapia 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 braquiterapia y se desarrollaron normas y reglamentos para la estandarizarización los procedimientos de radioterapia[2](#ref-adosage1934)–[4](#ref-thetrea1949b).

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

Por definición, la braquiterapia aporta directamente la dosis de radiación deseada al objetivo utilizando fuentes radiactivas selladas colocadas dentro o en las inmediaciones del tumor. Cabe señalar que esta definición se ha revisado ligeramente al incluir las fuentes de braquiterapia electrónica como alternativa a las fuentes radiactivas selladas.

En términos generales, la braquiterapia aprovecha el hecho de que las fuentes están conectadas directamente al volumen diana y se mueven con él cuando se mueve. La variación en el paciente durante el tratamiento es mínima. En comparación con las técnicas de haz externo, 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.

### 1.1.2 Inconvenientes de BT frente a EBRT

Los inconvenientes de la braquiterapia comparada con la EBRT incluyen:

1. Procedimiento invasivo: La braquiterapia 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 braquiterapia 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 braquiterapia está sujeta a incertidumbres clínicas, siendo la mayor la variabilidad en el contorno de los volúmenes objetivo y los órganos en riesgo entre los clínicos. 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 como el de cuello de útero, endometrio (uterino), ovario, vulva, vagina y trompas de Falopio.

* **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[5](#ref-jemal2008). El cáncer de cuello uterino es un problema importante en todo el mundo y es el tercer cáncer más frecuente en mujeres. La prevalencia de la infección por el virus del papiloma humano (HPV) está estrechamente relacionada con la incidencia del cáncer cervicouterino. En adelante y salvo se diga lo contrario, el texto se centrará en este tipo de cáncer.
* **Cáncer de endometrio (uterino)**: La braquiterapia 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 braquiterapia 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 braquiterapia se ha utilizado para tumores recurrentes en el fondo vaginal. El tratamiento con braquiterapia 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 braquiterapia 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 de otras localizaciones ginecológicas. Cuando se producen tumores vaginales primarios, la braquiterapia es una de las opciones de tratamiento. La aplicación de la braquiterapia 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.

### 1.1.4 Evolución de los sistemas de implantación

Su origen se remonta a comienzos del siglo XX, cuando se introdujeron por primera vez fuentes radiactivas implantadas manualmente en los tumores. 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*), 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.

La llegada de los dispositivos de carga diferida remotos (RAL) a finales del siglo XX supuso avances significativos en la práctica de la braquiterapia. Dichos dispositivos remotos permitían la colocación de fuentes radiactivas a distancia en agujas o aplicadores, reduciendo todavía más las exposición 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 braquiterapia 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 sistema 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[1](#ref-goodwin1968),[6](#ref-tod1938),[7](#ref-tod1953). Su objetivo era estandarizar la dosimetría y el tratamiento en diferentes pacientes mediante la definición de puntos de referencia específicos. El punto crítico de este sistema es el Punto A, situado en una región con un gradiente de dosis relativamente bajo. La selección del Punto A permitió lo siguiente:

El sistema Manchester consiste en una combinación de tubos intrauterinos y ovoides, que se insertan en la vagina y el útero de la paciente[8](#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 Manchester y sus aplicadores fueran más populares que los disponibles anteriormente y formó la base de los métodos modernos de aplicación de braquiterapia intracavitaria y especificación de dosis.

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 poscargados en el sistema Manchester también ayudó a superar las limitaciones asociadas con el uso de aplicadores de radio peligrosos y 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 braquiterapia 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 braquiterapia ginecológica debido a las limitaciones técnicas de entonces, 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 braquiterapia se basaban en la dosimetría de película plana y las técnicas de imágenes en 2D. El uso del punto A y el punto B como puntos de referencia en braquiterapia 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[9](#ref-pötter2001).

El uso de imágenes en 3D para la planificación de la braquiterapia se introdujo por primera vez a mediados de la década de 1990, al generalizarse en los países desarrollados la planificación de tratamientos de radioterapia de haz externo (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 los avances en EBRT aparecieron los primeros TPSs de braquiterapia 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 braquiterapia [16a].

Inicialmente, las imágenes de CT proporcionaron mejores cálculos de dosis dentro de los tumores y los órganos de riesgo 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[10](#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 imagen por resonancia magnética nuclear (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[11](#ref-sagae2023).

La introducción de la imagen por resonancia magnética nuclear (MRI) en braquiterapia 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 braquiterapia guiada por MRI[12](#X769a93fef83b5d500388707f7ed9ce5485e95f7). 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 braquiterapia guiada por RM. El ensayo francés STIC de 2012[13](#ref-charra-brunaud2012) demostró que la braquiterapia 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[14](#ref-mayadev2017) de que la braquiterapia 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 braquiterapia ginecológica. Un estudio publicado en 2010[15](#ref-viswanathan2010), descubrió que solo el 2% de los oncólogos radioterápicos 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 braquiterapia de cérvix

En la braquiterapia de cáncer de cérvix actual se utilizan diferentes tipos de modalidades de imagen 3D para guiar y planificar el tratamiento. Dichas modalidades son Ultrasonidos (US), Tomografía computarizada (CT) e Imagen por Resonancia Magnética Nuclear (MRI):

### 1.2.1 Ultrasonidos (US)

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 braquiterapia 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 endo-cervical está estrechado u obliterado, ya que permite una mejor visualización y evita la perforación durante el procedimiento.

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 braquiterapia[17](#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 braquiterapia ginecológica[18](#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[19](#ref-van2015). En segundo lugar, el uso de la ecografía en la planificación de la braquiterapia se ha visto obstaculizado por problemas como la mala resolución de la imagen, la reproducibilidad inadecuada y la visualización sub-óptima de estructuras críticas[20](#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. Por todo ello, aunque la ecografía es una modalidad de imagen prometedora, todavía no se ha extendido como estándar de imagen en braquiterapia gnecológica.

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

La imagen PET/TC 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/TC puede ayudar a identificar tumores primarios, detectar la afectación de ganglios linfáticos regionales y evaluar la presencia de metástasis a distancia[21](#ref-ora2022) . Es especialmente útil para detectar la enfermedad metastásica a distancia, que es crucial para determinar las estrategias de tratamiento adecuadas y el pronóstico .

Además, la PET/TC 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[22](#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/TC con FDG no son válidas para la braquiterapia, que es una modalidad de tratamiento común para los cánceres ginecológicos. El uso de PET/TC para la planificación de la braquiterapia es limitado 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 braquiterapia ginecológica[23](#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 braquiterapia.

En segundo lugar, el uso de PET/CT para la planificación de la braquiterapia puede no proporcionar la suficiente resolución espacial y detalle anatómico necesarios para la colocación precisa de aplicadores y agujas[23](#ref-liu2019). La braquiterapia 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 (Liu et al., 2019).

### 1.2.3 Tomografía Computarizada (CT)

La tomografía computarizada (CT) es una modalidad de imagen ampliamente utilizada en braquiterapia 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 braquiterapia.

En braquiterapia 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[24](#ref-özsarlak2003). La información obtenida mediante CT es esencial para la planificación del tratamiento, ya que guía la colocación de aplicadores y agujas[25](#ref-huang2018).

El CT puede utilizarse en la braquiterapia cervical para proporcionar información valiosa para la planificación del tratamiento y la optimización de la dosis a los órganos de riesgo. Su uso está muy extendido y los oncólogos radioterápicos están familiarizados con su interpretación. La TC permite delinear los órganos en riesgo (OAR) de forma comparable a la MRI[26](#ref-viswanathan2007) , proporcionando información útil como la posición de la sonda intra-uterina, el grosor del tabique recto-vaginal y la relación entre la vejiga/recto-sigmoide y el aplicador.

Sin embargo, las imágenes de CT tienen ciertas limitaciones cuando se trata de tratar tumores cervicales en braquiterapia. 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 resonancia magnética. 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[24](#ref-özsarlak2003).

Otra limitación de las imágenes de TC en braquiterapia 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 TC, 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.

En los últimos años, se ha producido un cambio hacia el uso de la MRI como método de imagen preferido para la segmentación tumoral en braquiterapia ginecológica. La braquiterapia guiada por MRI ha mostrado resultados prometedores en la mejora de los resultados del tratamiento al optimizar la cobertura del tumor y reducir la dosis de radiación a los tejidos sanos. Sin embargo, la disponibilidad de MRI con inserción de aplicador para la planificación 3D es limitada en la actualidad en algunos caentros, por lo que el CT sigue siendo una modalidad de imagen valiosa para la planificación de braquiterapia en estos casos[27](#ref-ohno2016).

### 1.2.4 Resonancia Magnética Nuclear (MRI)

La imagen por resonancia magnética es una sofisticada técnica médica de diagnóstico por imagen. A diferencia de los rayos X, que emplean radiaciones ionizantes, la IRM utiliza potentes campos magnéticos y ondas de radiofrecuencia para generar imágenes sin exponer a los pacientes a radiaciones ionizantes.

El principio de la resonancia magnética nuclear 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 núcleos de hidrógeno o protones) 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 de RM resultantes. El flujo general de trabajo de una máquina de MRI sería:

1. **Pulso de RF y excitación:** Para generar una imagen de RM, el paciente se coloca dentro de la máquina de RM. 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 MR 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.

La MRI es la modalidad de imagen recomendada para la braquiterapia adaptativa guiada por imagen para el tratamiento de cáncer de cérvix[28](#ref-petric2014). En primer lugar, la MRI proporciona una definición mucho mejor de los tejidos que la lograda por el CT, lo que permite una visualización y evaluación precisas del tumor y las estructuras circundantes[29](#ref-haie-meder2005). Esta mejor visualización permite una planificación personalizada del tratamiento, ya que la regresión tumoral puede evaluarse en cada fracción administrada, es decir, permite una planificación adaptativa. Además, el uso de la MRI en braquiterapia se ha asociado con un mejor control local y una menor toxicidad para el tejido sano. En cuanto a los resultados del tratamiento, se ha informado de que la braquiterapia guiada por imágenes basada en MRI mejora el control local y reduce la toxicidad tardía en mujeres con tumores grandes en comparación con modalidades anteriores de tratamiento[30](#ref-addley2010).

Para obtener una imagen óptima de MRI para el tratamiento, se deben cumplir unos criterios específicos. Los requisitos técnicos incluyen MR de campo principal igual o superior a 1,5 T, bobinas de superficie pélvica y software para la adquisición, transferencia y contorneado de imágenes[31](#ref-richart2018),[32](#ref-dimopoulos2012). La preparación del paciente implica la inmovilización, el llenado de la vejiga y la evacuación intestina[32](#ref-dimopoulos2012). Las secuencias de RM más útiles son la T2 para visualizar la anatomía y la colocación del aplicador[28](#ref-petric2014),[32](#ref-dimopoulos2012). Secuencias adicionales como la T1 con contraste o la isotrópica 3D pueden proporcionar información complementaria[31](#ref-richart2018).

En cuanto a la magnitud de campo principal de una MR, existen varias ventajas de utilizar un campo de 3T en lugar de un campo de 1,5T para braquiterapia de cérvix. Una de las principales ventajas es la mayor relación señal-ruido (SNR) que proporciona una MR de 3T 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[33](#ref-kataoka2007).

Además, una RM 3T puede reducir el tiempo de exploración necesario para la adquisición de imágenes. La mayor SNR y resolución espacial que proporciona una RM 3T 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 MR de 3T en lugar de una de 1,5T 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 imágenes de MRI[34](#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 del mismo.

Otro inconveniente es el mayor coste de utilizar una MR de 3T en comparación con una de 1,5T. Los costes de adquisición y mantenimiento de un sistema de RM 3T son más elevados, lo que puede limitar su disponibilidad y accesibilidad en determinados entornos sanitarios.

### 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 braquiterapia de cervix es entre CT y MRI.

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 MR.

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 volumnen (DVH)[31](#ref-richart2018). Tanderup et al.[35](#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.[36](#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 cráneo-caudal. Descubrieron que D2cc 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.[37](#ref-oinam2014) informan 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 cráneo-caudal. Sin embargo, concluyen que el registro rígido del aplicador entre los estudios de imágenes de TC y RM es factible y está ampliamente informado en la literatura.

Otro reto es la presencia de artefactos metálicos en las imágenes de TC, especialmente cuando se utilizan aplicadores de braquiterapia metálicos. Estos artefactos pueden distorsionar las imágenes de TC 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 (Zhang et al., 2021).

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 TC y RM. 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 (Li & Wei, 2023).

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

### 1.3.1 Importancia del tratamiento con braquiterapia.

Numerosos estudios destacan el papel fundamental de la braquiterapia intracavitaria (BT) 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, exploró la influencia de los cambios en la política de tratamiento sobre los resultados de la radioterapia para la enfermedad en estadio IIIB FIGO. Demostró que las estrategias de tratamiento que ponían mayor énfasis en la radioterapia intracavitaria arrojaban los mejores resultados. Además, las directrices de la American Brachytherapy Society recomiendan que la braquiterapia debe incluirse como componente de la radioterapia definitiva para el carcinoma cervical, ya que disminuye las recurrencias y las complicaciones cuando se utiliza junto con la EBRT.

Además, otros estudios han demostrado la eficacia de la quimioterapia concurrente con la radioterapia en el tratamiento del cáncer de cuello uterino localmente avanzado. Por ejemplo, un estudio en el que se comparó la radiación pélvica con quimioterapia concurrente con la radiación pélvica y paraórtica para el cáncer de cuello uterino de alto riesgo demostró mejores resultados con la adición de quimioterapia concurrente[38](#ref-pelvicr1999). En otro estudio se observó que la radioterapia y la quimioterapia simultáneas con cisplatino mejoraban los resultados del cáncer de cuello uterino localmente avanzado[39](#ref-concurre1999).

Por lo tanto, teniendo en cuenta los resultados de estos estudios, se puede justificar que un enfoque de tratamiento equilibrado consistente en radioterapia de haz externo (RHE) con quimioterapia concurrente seguida de braquiterapia intracavitaria (BT) desempeña un papel fundamental en la consecución de resultados curativos para el cáncer de cuello uterino localmente avanzado.

En efecto, el panorama del tratamiento del cáncer de cuello uterino ha evolucionado con la introducción de nuevas técnicas de radioterapia de haz externo (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 (PT). Estas técnicas ofrecen una mayor precisión y conformalidad 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 braquiterapia (BT).

Sin embargo, los estudios han indicado que la incorporación de la braquiterapia en el plan de tratamiento del cáncer de cuello uterino es crucial para lograr resultados óptimos. Las investigaciones han demostrado que la braquiterapia 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[40](#ref-tanderup2014a). Además, los estudios han demostrado que el uso de la braquiterapia se asocia a mayores tasas de supervivencia global y específica por causa[41](#ref-han2013).

Por lo tanto, a pesar de los avances en las técnicas de EBRT, excluir la braquiterapia del tratamiento del cáncer de cuello uterino puede provocar una disminución de la supervivencia específica por causa y de la supervivencia global[40](#ref-tanderup2014a). Es importante reconocer las pruebas que respaldan los beneficios de la braquiterapia y garantizar su incorporación en el plan de tratamiento de todos los casos factibles de cáncer de cuello uterino.

Varios organismos de expertos, como la Sociedad de Oncología Ginecológica (SGO), la Sociedad Americana de Braquiterapia (ABS) y la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), han recomendado colectivamente no sustituir la braquiterapia por terapias conformadas de haz externo en la radioterapia primaria con intención curativa para el cáncer de cuello uterino. Estas recomendaciones se basan en una amplia investigación y en el análisis de los resultados del tratamiento, que han demostrado sistemáticamente el papel esencial de la braquiterapia en el tratamiento del cáncer de cuello uterino[42](#ref-holschneider2019). Los estudios han demostrado que la braquiterapia mejora significativamente las tasas de supervivencia y la supervivencia específica de la enfermedad en pacientes con cáncer de cuello de útero en comparación con la radioterapia de haz externo sola o con modalidades alternativas. La Society of Gynecologic Oncology, la American Brachytherapy Society y la National Comprehensive Cancer Network[43](#X45a141312f6b7fb133c99d29c04d9ebb8f8ed3e) hacen hincapié en que las terapias conformadas de haz externo como la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) o la radioterapia corporal estereotáctica (SBRT) no deben utilizarse como alternativas a la braquiterapia. Las preocupaciones provienen de la observación de un descenso en la utilización de la braquiterapia y de los impactos negativos en la supervivencia asociados a esta tendencia. Por lo tanto, estas organizaciones de expertos abogan por el uso continuado de la braquiterapia como componente integral de la radioterapia primaria con intención curativa para el cáncer de cuello de útero con el fin de garantizar los mejores resultados posibles para las pacientes.

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

El American Image-guided Brachytherapy Working Group (ABS )y el European Gynecological GEC-ESTRO Working Group han propuesto recomendaciones para la braquiterapia intracavitaria basada en imágenes para el cáncer de cuello de útero. Estas recomendaciones pretenden estandarizar la dosimetría y mejorar la precisión en la planificación del tratamiento para pacientes con cáncer de cuello de útero. La nomenclatura y las recomendaciones sugeridas por el Grupo Europeo son muy similares a las propuestas por el Grupo Americano. Se ha sugerido que se adopte la nomenclatura del Grupo Europeo para evitar confusiones, y se recomiendan futuros talleres conjuntos de contorneado para facilitar la braquiterapia del cáncer de cuello de útero basada en imágenes[44](#ref-nagControversiesNewDevelopments2006).

Las recomendaciones realizadas por estos dos grupos de trabajo destacan la importancia de la planificación del tratamiento basada en imágenes 3D en la braquiterapia de cérvix. Mientras que como se vio en la [sección 1.1.6](#sec-introduccionimagen3D) en etapas anteriores se prescribia mediante los puntos A, que es un punto empírico y no refleja necesariamente la dosis al tumor, el uso de la dosimetría basada en imágenes permite moldear mejor la distribución de la dosis en la braquiterapia cervical[44](#ref-nagControversiesNewDevelopments2006).

Para facilitar y estandarizar la dosimetría basada en imágenes para la braquiterapia del cáncer cervical, el Grupo de Trabajo Americano de Braquiterapia Guiada por Imágenes y el Grupo de Trabajo Europeo de Ginecología GEC-ESTRO han propuesto una nomenclatura para la definición de volúmenes y recomendaciones para la braquiterapia intracavitaria basada en imágenes . Estas recomendaciones se han debatido y son muy similares entre los dos grupos.

En general, estas recomendaciones del Grupo de Trabajo Americano de Braquiterapia Guiada por la Imagen y del Grupo de Trabajo Europeo de Ginecología GEC-ESTRO se centran en el uso de la braquiterapia intracavitaria basada en la imagen, proponiendo dosimetría estandarizada y modalidades de imagen para el tratamiento del cáncer de cuello de útero[45](#ref-nag2006).

### 1.3.3 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 radioquimioterapia, así como aspectos dosimétricos. Este concepto pretende delimitar con precisión los volúmenes diana para el tratamiento con braquiterapia en el cáncer de cuello de útero.

Según Haide-Meder et al.[12](#X769a93fef83b5d500388707f7ed9ce5485e95f7), el concepto implica el uso de MRI para evaluar el tamaño y la configuración del tumor. La MRI proporciona información más fiable que el examen clínico las imágenes de CT.

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). Estas definiciones de volumen tienen en cuenta la forma del tumor en el momento del diagnóstico y tras la respuesta a la radioquimioterapia.

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[46](#ref-prescrib2013).

### 1.3.4 Braquiterapia 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 braquiterapia 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 volumen diana (CTV) como en los órganos en riesgo (OAR) a lo largo de múltiples tratamientos de BT.

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[47](#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.

El aspecto adaptativo de la IGABT se refiere a la capacidad de modificar el plan de tratamiento en función de los cambios observados en el tumor y los tejidos circundantes. Esto puede implicar el ajuste de la posición y la forma del aplicador de braquiterapia, 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.

Mediante la monitorización continua de la respuesta del tumor y la adaptación del plan de tratamiento, IGABT pretende mejorar los resultados del tratamiento administrando dosis más altas al tumor y minimizando al mismo tiempo la exposición a la radiación de los tejidos sanos. 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.[48](#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 radioterapia externa 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.

Los resultados mostrados por el EMBRACE-I[49](#ref-pötter2021), que fue el primer estudio prospectivo a gran escala sobre IGABT basada en RM 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 monoinstitucionales y estudios de cohortes retrospectivos, contribuyeron a crear la base de pruebas científicas para la IGABT en el tratamiento del carcinoma cervicouterino. Los resultados de estos estudios respaldaron colectivamente el uso de IGABT y proporcionaron datos clínicos y de toxicidad para demostrar su seguridad y eficacia.

### 1.3.5 El estudio EMBRACE

El estudio [EMBRACE](www.embracestudy.dk), acrónimo de “International MRI-guided BRAchytherapy in CErvical cancer”, fue un estudio observacional prospectivo iniciado en 2008. El objetivo principal del estudio era investigar el resultado clínico de la braquiterapia guiada por imagen basada en MRI (IGBT) cuando se aplica en un entorno multicentrico. El estudio se adhirió a las recomendaciones proporcionadas por la GEC-ESTRO con respecto al contorno y la presentación de informes[12](#X769a93fef83b5d500388707f7ed9ce5485e95f7),[50](#X3da22c956ed8136755601703678da42c089b428).

El estudio EMBRACE tenía como objetivo recopilar datos de una amplia cohorte de pacientes tratados con IGBT en entornos monocentricos antes de su participación en el estudio. Comprendía varios estudios, incluidos los estudios EMBRACE, RetroEMBRACE y EMBRACEII. El estudio EMBRACEII, por ejemplo, incluyó a pacientes con cáncer de cuello uterino avanzado tratadas con radioterapia de intensidad modulada (IMRT), quimioterapia y braquiterapia guiada por MRI (RM-GBT).

El impacto del estudio EMBRACE en la braquiterapia 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 braquiterapia 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 radioquimioterapia. El estudio pretende intensificar el tratamiento con braquiterapia, en particular con braquiterapia intersticial, para mejorar el control local y la supervivencia en pacientes con tumores avanzados y mala respuesta inicial.

### 1.3.6 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 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 braquiterapia 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 braquiterapia 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 Braquiterapia 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[35](#ref-tanderup2008),[51](#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 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 (CTV HR).

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.

En conclusión, el proceso de integración de las recomendaciones del GEC ESTRO en el actual ICRU 89 supuso la creación de un grupo de trabajo, el desarrollo de un lenguaje común y de métodos prácticos para la braquiterapia, la evaluación de las incertidumbres dosimétricas, la definición de un protocolo detallado y la validación de las recomendaciones mediante estudios clínicos.

### 1.3.7 Braquiterapia intracavitaria e intersticial

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

La braquiterapia 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[52](#ref-murofushi2020). La braquiterapia 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[53](#ref-aggarwal2018). Es una técnica relativamente sencilla y menos invasiva en comparación con la braquiterapia intersticial .

Por otro lado, una combinación de braquiterapia 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 mejor cobertura de los tumores más grandes o complejos[54](#ref-fabian2019). A menudo se utiliza en casos en los que la braquiterapia intracavitaria por sí sola puede no proporcionar dosis de radiación adecuadas a todo el tumor[52](#ref-murofushi2020).

Las ventajas de la braquiterapia intracavitaria incluyen su simplicidad, facilidad de uso y menor invasividad en comparación con una combinación de braquiterapia intracavitaria e intersticial . La braquiterapia intracavitaria se puede realizar utilizando aplicadores estándar, como tándem y ovoides o cilindros vaginales, que están fácilmente disponibles y se utilizan habitualmente en la práctica clínica[53](#ref-aggarwal2018). Requiere la inserción de menos agujas o catéteres en el tejido, lo que reduce la complejidad del procedimiento y el potencial de complicaciones . La braquiterapia intracavitaria también permite preservar relativamente los tejidos circundantes, como la vejiga y el recto, debido a la proximidad de la fuente de radiación al tumor.

Sin embargo, la braquiterapia intracavitaria puede tener algunas limitaciones en comparación con una combinación de braquiterapia intracavitaria e intersticial . Una posible desventaja es la capacidad limitada de administrar radiación a todo el volumen tumoral, especialmente en casos con tumores voluminosos o extensos[55](#ref-ohkubo2013). La braquiterapia intracavitaria por sí sola puede no proporcionar dosis de radiación adecuadas a todo el tumor, lo que da lugar a un control tumoral subóptimo[52](#ref-murofushi2020). En estos casos, una combinación de braquiterapia intracavitaria e intersticial permite una mejor cobertura del tumor y una mejor distribución de la dosis[56](#ref-tan2015). Además, la braquiterapia intersticial se puede utilizar para tratar zonas específicas del tumor o zonas con menor respuesta a la radiación, lo que proporciona un enfoque de tratamiento más adaptado y personalizado[54](#ref-fabian2019).

### 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.

En kirisits et al.[57](#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 mayor. 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.[58](#ref-nomden2012) presentaron la un estudio clínico del aplicador intersticial compatible MRI/CT, el aplicador Utrecht, para braquiterapia 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 exclusico de la parte intracavitaria. Esto indica que la adición de braquiterapia intersticial en combinación con braquiterapia intracavitaria mejora la conformidad de la dosis.

También Derks et al.[59](#Xe124ed69d00cecdd02438671e8ed233e98f28a8) compararon la técnica de braquiterapia 3D guiada por MRI con la braquiterapia 2D convencional, demostrando la superioridad de la técnica de braquiterapia 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[60](#Xa947d25c9626221255a59297a1b4eb24ba34099).

### 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 histograma dosis-volumen (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 braquiterapia 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. Las restricciones más habituales son las siguientes:

* **D90**: El D90 se refiere a la dosis que cubre el 90% del volumen objetivo clínico de alto riesgo (HR-CTV). Es una métrica esencial para evaluar la dosis de radiación administrada al área objetivo.
* **D2cc**: D2cc es la dosis que recibe un volumen específico de un órgano en riesgo (OAR). Representa la dosis más alta recibida por un volumen de 2 cc (centímetros cúbicos) de OAR. Se ha descubierto que D2cc es valioso para evaluar los efectos secundarios tardíos en órganos como la vejiga y el recto.

### 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 utiizar equivalente biológicos que nos permitan sumar la dosis de las diferentes fases del tratamiento.

Para gestionar la suma de dosis de las fracciones de radioterapia de haz externo (EBRT) y braquiterapia (BT), se recomienda calcular una 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 cm3 de recto, el Volumen tumoral bruto (GTV) o el Volumen objetivo clínico de alto riesgo (HR CTV).

Como recomienda la 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 órganos de riesgo.

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.

## 1.4 Reconstucción de aplicadores

### 1.4.1 Aplicadores en braquiterapia

Un aplicador de braquiterapia 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 braquiterapia deben estar aprobados y marcados para su uso clínico que requiere de 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 MR.

### 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 la tomografía computarizada (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 sistema de planificación del tratamiento (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 (DR) y las bibliotecas de aplicadores (AL)

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.

El objetivo principal de las *dummies* es proporcionar una referencia o marcador para que los físicos médicos 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 utilizan maniquíes compatibles con tomografía computarizada. Estos maniquíes están hechos de materiales compuestos de materiales de alto número atómico para que sean fácilmente visibles sobre la imagen de CT. 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 braquiterapia de cérvix es la imagen por resonancia magnética nuclear.

La reconstrucción directa sobre MRI requiere del uso de *dummies* específicas visibles en MRI[61](#ref-perez-calatayud2009). La señal producida por la *dummy* representa la trayectoria de la fuente de radiación dentro del aplicador, al igual que se vio en el caso de CT. 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 resonancia magnética, lo que dificulta determinar la ruta de la fuente dentro de ellos[62](#ref-richartReviewStrategiesMRI2018). 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 braquiterapia para el cáncer de cuello uterino. La posición de la punta es crucial ya que determina la ubicación precisa de la fuente de radiación.

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[63](#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.

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. Por lo tanto, la identificación y reconstrucción precisas de la posición de la punta es esencial para una planificación exitosa del tratamiento de braquiterapia.

También la determinación de la posición de la punta en la reconstrucción de aplicadores puede verse afectada por el espesor de corte de las imágenes de resonancia magnética. 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 braquiterapia basada en imágenes 3D. Consisten en modelos 3D precisos y predefinidos de diferentes tipos de aplicadores utilizados en procedimientos de braquiterapia. Estas bibliotecas se utilizan para importar la configuración del aplicador al sistema de planificación del tratamiento (TPS) y hacerla coincidir con la señal producida por el aplicador en las imágenes de resonancia magnética[63](#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[63](#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 sistema de planificación del tratamiento (TPS) y alinearla con la señal de anulación, en otras palabras la sombra negra que deja el aplicador en la imagen, producida por la misma en la MRI, no es necesario ver explicitamente la punta del aplicador.

## 1.5 Planes virtuales

### 1.5.1 El template Benidorm

El objetivo del aplicador Benidorm (Lorca Marin, Murcia, Spain) para braquiterapia intersticial es proporcionar un nuevo aplicador de braquiterapia para tumores ginecológicos, en particular para el carcinoma cervical localmente avanzado[64](#Xb9f99f516e75d9d09adde3a98b43169e15eb8e5). Este aplicador combina la radioterapia intracavitaria con agujas intersticiales transperineales compatibles con MR, 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 intrauterina, parametrial y paravaginal. El aplicador Benidorm 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 MR.

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 MR 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 MR para el tratamiento de braquiterapia.

### 1.5.2 La elección de las agujas

Como se vio en la [sección 1.5.1](#sec-tb), el aplicador Benidorm posee 35 orificios rectos y 16 divergentes. Eso resulta en 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.

Es por ello que diseñar un tratamiento con el mínimo número de agujas que a su vez asegure la cobertura correcta del volumen objetivo.

## 1.6 Objetivos

Este trabajo se centra en la 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 RM 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 oncólogo radioterapeuta y del físico médico.

Por otro lado, se 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.

También presenta la implementación de una técnica de planificación virtual pre-plan para el aplicador Benidorm en braquiterapia ginecológica multi-intersticial, tanto transperineal como endocavitaria.

# 2. Material y métodos

## 2.1 Artículo sobre librerías

## 2.2 Applicators, magnetic resonance imaging acquisition, and TPS

The Utrecht Interstitial CT/MRI Applicator Set (Nucletron, an Elekta company, Elekta AB, Stockholm, Sweden) has been specifically developed for combined intracavitary/ interstitial treatment of gynecologic cancers [12]. Its design is based on the Fletcher CT/MRI Applicator Set (Nucletron, an Elekta company, Elekta AB, Stockholm, Sweden), and it uses the ovoids as a template for interstitial needle placement (up to 4 plastic needles in each). The insertion depth of the needles can be controlled using insertion tool. The final needle set-up is implant dependent in both trajectory and depth. However, although there are dummies for the endocavitary component, there are none for the interstitial one. Currently, the needle positions are reconstructed using their black tunnel signal on T2 MRI and their insertion depth.

The TB (Lorca Marin, Murcia, Spain) consists of a template to allocate multiple Titanium needles and a cylinder, uterine tandem [17,18]. This template improves the existing MUPIT [14] template (Nucletron, an Elekta company, Elekta AB, Stockholm, Sweden) in that it implements both titanium needles and an intracavitary component, and is fully MRI compatible. The template consists of two perineal plates with two central holes that allow placement of a vaginal cylinder, available in different sizes to accommodate different vaginal lengths and intrauterine tubes of varying angles and lengths. Additionally, the plates are drilled with holes to introduce straight and angled titanium needles [18]. The plates have three dimples where three A-vitamin pellets are placed. These pellets produce a high signal in both T1 and T2 sequences and are used in the reconstruction process. The needles are reconstructed following their black tunnel signal and tip void. In T1 MRI, the positions can be determined properly but in T2, there is insufficient contrast [18]. Therefore, the depth of each needle must be obtained by measuring the free length with a ruler.

The MRI scans of the patients were acquired with a 1.5 T MRI imager (Optima MR 450w, software version DV24, GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, USA). An eight-channel phased array receiver coil was used following standard clinical MRI protocols. Following the GEC-ESTRO recommendations [6,7,8], the acquisition consisted of an axial T2 weighted fast recovery fast spin echo (FRFSE) sequence with the slice thickness reduced to 2 mm. This sequence was used for both delineation and reconstruction. Magnetic resonance imaging acquisition setting details have been described in a publication by Richart et al. [18]. The developed library has been implemented in the Oncentra Brachytherapy TPS, version 4.3.0, with a brachytherapy module that includes a library of rigid applicators. An independent program, the Library Manager Applicator (LMA), was used to add 3D models of the applicators to the Oncentra database.

## 2.3 Utrecht and Template Benidorm applicators implementation in the TPS library

In the Oncentra TPS (Nucletron, an Elekta company, Elekta AB, Stockholm, Sweden), the input files for the library application manager are a set of Extensible Markup Language (xml) files organized in a hierarchical structure. The main file has a rule.xml extension. In this main file, each applicator, with all its options, is configured for use in Oncentra. The blocks used in this file are separate files that include information about properties of channels, ovoids, etc. These blocks are divided in four kinds of files: tubes, ovoids, cylinders, and fixations. These files contain four subsections: 1) a description of the file, including the part ID and the type; 2) the set of anchor points; 3) the connectors used; 4) information about the surface of the element (called the cursive in Oncentra).

## 2.4 The Utrecht applicator

In this case, we started from a model provided by Elekta without the interstitial component. The first challenge was to determine distance from the surface of the ovoids of the output points of the needles. We used the technical information provided by Elekta to obtain the coordinates of the output points of the needles in the intrinsic reference system of the ovoids (Figure 1). To determine the coordinates in the reference system of the applicator, we had to find the required translation and a rotation. The translation is given by the tip position of each ovoid tube. To find the rotation, we obtained the plane of each of the ovoid tubes from the data in the file corresponding to the ovoid tube in the center curve section, using the minimum square method. After defining the planes, we had to match the x and z directions in both reference systems.

Once we had the output points, the next step was to create a file corresponding to each needle. A 3D model of each needle was created with FreeCAD (version 0.14, http://www.freecadweb.org/) and open parametric modeler software. By exporting this model to an Wavefront .obj file (obj) and processing it in Excel, we got the cursive section. The connector for the needle in this new file was also obtained using a FreeCAD model. The connectors defined in the ovoid tube file are the outputs points for the ovoid computed in the Utrecht applicator reference system.

## 2.5 Template Benidorm

The modeling process for TB was different. Because only intrauterine tubes from the vaginal applicator set were included in the Oncentra data base, we had to use FreeCAD to create a new 3D model of the template. Using this program, we translated the real prototype to a vector file and modeled titanium needles, 4 cylinders (45 mm, 80 mm, 100 mm, and 135 mm), and the perineal plates with the A-vitamin pellets (Figure 2). This step gave us the necessary information regarding the skin of the applicator, and provided data we needed for the relative positions of all the parts that configured the applicator, so that the connectors could be created. With all this information, we created different files and their links using techniques described in previous sections.

## 2.6 Reconstruction procedure

For the Utrecht applicator, the MRI T2 reconstruction process was based on the points that the rigid section and the interstitial part have in common. First, the rigid part was reconstructed using the specific dummies that existed for the tandem and ovoids, which were clearly visible in T2 sequence, together with the cursive of the applicator. These have been described in a previous publication [19] and the dummies are currently provided to users by Elekta. These dummies consist of catheters filled with a saline and iodine mixture. Just water provides sufficient visibility, and the iodine colors the liquid to facilitate checking for bubbles. The distal end of the dummy corresponds with the maximum source-to-indexer distance of the high-dose-rate afterloader. The tip position of both ovoids and the tip position of the intrauterine tandem (MRI markers) are used as anchor points to locate the applicator. Small corrections to better fit the signal void and the MRI markers are made, using the indentations in the cursive of the ovoids and tandem. Unlike tandem and ovoids, this type of dummy is incompatible with plastic needles, due to their narrower diameter. Because the needles are not perfectly rigid, slight deviations in the modeled positions of the needle tips can be present. To account for this, small corrections can be made by rotating the needles at their exit points on the ovoids.

The correct modeling of the intracavitary component gives us the location of the needle output points; these are the exit points at the ovoid’s surface. Combining this information with the free length, enables us to know the complete needle position. In case of TB, once the choice of the needles was made, we entered the configuration of needles and the free length data into a home-made java application (Figure 3) to generate xml files and then imported them to mum source-to-indexer distance of the high-dose-rate afterloader. The tip position of both ovoids and the tip position of the intrauterine tandem (MRI markers) are used as anchor points to locate the applicator. Small corrections to better fit the signal void and the MRI markers are made, using the indentations in the cursive of the ovoids and tandem. Unlike tandem and ovoids, this type of dummy is incompatible with plastic needles, due to their narrower diameter. Because the needles are not perfectly rigid, slight deviations in the modeled positions of the needle tips can be present. To account for this, small corrections can be made by rotating the needles at their exit points on the ovoids.

The correct modeling of the intracavitary component gives us the location of the needle output points; these are the exit points at the ovoid’s surface. Combining this information with the free length, enables us to know the complete needle position. In case of TB, once the choice of the needles was made, we entered the configuration of needles and the free length data into a home-made java application (Figure 3) to generate xml files and then imported them to the LMA from Oncentra. In the LMA, we chose the cylinder and the intrauterine components and then exported that information to Oncentra. After selecting the previously composed model, we located the three pellets in the image to determine the position of the applicator. As in the Utrecht case, we made some small corrections using the cursive data to improve the position of the cylinder and the intrauterine tandem, and verified these changes using the signal void data from the MRI image. Slight deviations from the modeled positions of the needles were corrected as described above with the aim of matching the theoretical position with the black signal on the MRI image. A good match is important because the position of tip of the needle is inter-related to the free-length data (Figure 4).

## 2.7 Pre-plan

The template Benidorm (Lorca Marin, Murcia, Spain), Figure 1, born out of the idea to combine technical advantages of MUPIT, intrauterine probe, and imaging advantages of MRI-based brachytherapy, while preserving the stability, geometry, and robustness of the implant. The design allows covering any desired volume in gynecological cancer from distal vagina to uterus and distal parametrium, avoiding possible errors of free-hand needle placement. This device is constructed using a template, which is fixed to the perineum, allowing the employment of titanium needles and an intrauterine component to provide a central brachytherapy dose [9,10,11]. The template consists in two perineal plates with two central holes, allowing placement of a vaginal cylinder (available in different sizes) to accommodate different vaginal lengths. These cylinders can also engage different intrauterine tubes of varying angles and lenghts. Additionally, the plates are drilled with 12 rows of holes, with 1.1 cm apart, to introduce straight and angled titanium needles 1.9 mm in diameter and 200 mm length. The plates have three dimples where A-vitamin pellets are placed as a recognizable fiducial marker in MRI to be used in the reconstruction process. The number, location, and depth of the needles are decided by the physician, and they are customized for each patient.

The MRI scans of the patients were acquired with a 1.5 T MRI imager (Optima MRI 450w, software version DV24, GE Medical Systems Milwaukee, Wisconsin, USA). An eight-channel phased array receiver coil was employed, according to standard clinical MRI protocols. Following the GEC-ESTRO recommendations [1,2,3], the acquisition consists on axial T2 weighted fast recovery fast spin-echo (FRFSE) sequence, with a slice thickness reduced to 2 mm. This sequence is used for both delineating and reconstruction. Magnetic resonance imaging acquisition setting details were included in a previous publication from Richart et al. [11].

An applicator library has been specifically developed for this applicator, using free available software [12] (Figure 1). The anchor points are three inserted A-vitamin pellets. This library is feasible and very efficient; thus saving time, significantly reducing needle identification errors and avoiding uncertainty. It allows to solve all the steps involved in the treatment planning (contouring, reconstruction, and optimization) in just a MRI T2 sequence mainly in saving time.

The implemented pre-planning procedure is as follow: 1: Pre-brachytherapy MRI T2 acquisition is carried out with the template in place just with the vaginal cylinder (without uterine tube and needles) 3-5 days prior to brachytherapy implant. A vaginal obturator of a known length (40, 60, 100, or 130 mm according to the vaginal length) is introduced and the bladder is filled with 50 cc of saline solution. 2: On this image set, the CTV is drawn. Clinical and image gross target volume (GTV) at diagnosis and the GTV at the time of the brachytherapy were unified in a single CTV (including GTV, high-risk CTV [CTV HR R] and intermediate-risk CTV [CTV IR ]), based on GEC ESTRO recommendations [13,14,15]. The required needles and their depths are selected to encompass CTV (as conformal as possible). To facilitate this task, a Java based application linked to the treatment planning system (TPS) (Oncentra Prostate version 4.3, Elekta AB, Stockholm, Sweden) has been developed. From this procedure, each needle identification and its depth is obtained previously to the implant. 3: With this information, radiation oncologist proceeds with implantation and then, a post-implant MRI is performed, in which the contouring, needles plus tandem reconstruction, and optimization are stablished.

## 2.8 Cancers

The authors of this review are radiation oncologists and medical physicists with extensive experience in MRI-based cervix HDR brachytherapy treatments with an interstitial component, representing the Spanish centres with the largest number of implants performed. The three TPSs analysed were Brachyvision v16.0 from Varian (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA), Oncentra v4.6.2 from Elekta (Elekta AB, Stockholm, Sweden), and Sagiplan v2.2 from BEBIG (Eckert & Ziegler BEBIG GmbH, Berlin, Germany). Most of the authors are users of Oncentra Brachy, with just one user of Brachyvision; there are no Sagiplan users.

The reviews of the TPSs were doneb ased on the authors’ clinical experience and interactive demos providedb y the software manufacturers. In these demos, the TPS version tested was the latest one commercially available, including also all the new tools currently developed tob e included in future releases. After an introduction to most of the utilities and tools of the planning systems, the specialist from the vendor company (henceforth named specialist) was asked to answer some of the issues that are routinely faced in a clinical environment and that willb eb riefly describedb elow. In order to follow a systematic approach on the evaluation of each TPS capabilities, demos were carriedb ased on the questionnaire summarized in Table 1. Specialists were also asked about external software and devices commercially available or under development that could shed some light on these problems.

The rationale underlying each question is discused below

| Question | Description |
| --- | --- |
| Q1 | Tools for commissioning and QA. |
| Q2 | Image registration and utilities to optimize information from previous treatments data. |
| Q3 | MRI contouring. Removing the endocavitary component. |
| Q4 | Catheter reconstruction. Endocavitary component library. |
| Q5 | Needle reconstruction. Interstitial component. |
| Q6 | Interpolated images. |
| Q7 | Use of EQD2 in the optimization process. |
| Q8 | EQD2 combination with externa lbeam radiation therapy. (EBRT). Optimal and mandatory constrains. |
| Q9 | Dwell times locking. |
| Q10 | Optimization methods. Implementation of D90 and D2cc. |
| Q11 | DVH resolution. |
| Q12 | D2cc location. |
| Q13 | Model-based dose calculation algorithms (MBDCA). |

The work plan has been complemented by a review of the literature on this specific topic. The bibliography review methodology was based on a keyword search in the PubMed database of publications from the last ten years. Such keywords include MRI, cervical cancer, HDR brachytherapy, catheter reconstruction, dose accumulation, etc. On the other hand, more specific keywords, such as deep learning, electromagnetic tracking, auto-segmentation, and synthetic-CT, were also included. The study aims to highlight the general shortcomings of the TPSs and the possible improvements that could be made to them in the opinion of a group of experienced users. However, it is not the authors' intention to make comparisons between them, much less to recommend a ranking.

### 2.8.1 Q1—Tools for Commissioning and QA

Aside from the verification of the applicator’s geometry, the medical physicist must check the TPS calculation of the dose (based on TG43 and also TG186 when possible), the applicator’s geometry within the digital libraries, and all the tools involved in a treatment planning. Digital libraries reproduce the geometry of the applicators. However, the real path of the source could differ from the symmetric axis of the applicator, which is usually the path introduced by the manufacturer in the corresponding libraries [12]. This effect appears predominantly on curved applicators (e.g., ring). Medical physicists

should analyse the possible discrepancies during the commissioning period and correct the source path introduced in the digital libraries when the TPS allows it. MBDCAs should be also commissioned. The AAPM/ESTRO/ABG working group on MBDCA in brachytherapy (WG-DCAB) has developed and validated using several test cases for clinical users to perform a standardized commissioning process, including a generic GYN shielded applicator. These tests have been implemented in the two TPSs that include this possibility and shared via the Joint AAPM/IROC-Houston Brachytherapy Source Registry [28]. Vendor-specific manuals have also been shared to guide the physicists.

TPSs should be compatible with these generic models and facilitate the MBDCA commissioning by implementing the tools necessary to perform an in-depth comparison of the 3D dose distributions. Finally, TPSs must easily perform the quality control tests suggested in the guidelines [29–31].

### 2.8.2 Q2—Image Registration and Utilities to Optimize Informationf rom Previous Implants

GYN IGABT image registration would be a fundamental tool to use in different phases of the planning process, such as in applicator reconstruction, volumes definition or propagation, dose accumulation in multifraction BT, or dose accumulation of EBRT + BT.

In the case of applicator reconstruction or when transferring the target volume contours of a first MRI implant to the scans used for a second implant, for images with the applicator in place, a rigid registration of the applicator is recommended [21,32]. Rigid registration can also be used when a CT study is performed prior to the administration of the second fractions of each implant, allowing verification of the position and geometry of the OARs at the time of administration of these fractions. This will offer the possibility to rectify the dosimetry if necessary.

If the brachytherapy treatment consists of more than one implant, it would be very useful to include the dose distributions of previous implants in the optimization.

Since the brachytherapy applicator completely deforms the anatomy compared to the EBRT images, rigid registration has been questioned as a valuable method. Deformable registration could, in principle, combine the dose from each tissue voxel in the EBRT fractions with the corresponding one for each BT fraction.

### 2.8.3 Q3-MRI contouring. Removing the endocavitary component

A significant issue for cervix segmentation is the presence of the applicator. Such an applicator causes deformation of the surrounding tissues, hindering the correct segmentation [33]. Additionally, the high dose gradient in the vicinity of the applicator may impact the accuracy of the surrounding tissues’ DVH dosimetric parameters [34,35]. These issues will increase the dose uncertainty. Therefore, it is necessary to develop techniques to remove the applicator from the image, not only for accurate tumour segmentation but also for a more accurate DVH evaluation.

### 2.8.4 Q4-Catheter reconstruction. Endocavitary component library

Determining the source path and the most distal dwell position, together with the matching of the anatomical geometries, are the catheter reconstruction objectives [13]. The CT dummy design that allows a direct reconstruction (DR) of the brachytherapy source channels is straightforward, and all vendors include them in their product catalogues. By contrast, applicator reconstruction is more challenging when MRI is used and even more so in T2-weighted sequences. The materials visible in MRI are usually liquids, and this limits the construction diameter of the dummy. Some solutions, however, are available for the endocavitary part [36].

An alternative to this modality of reconstruction is the use of applicator libraries containing accurate 3D models. The corresponding applicator can be selected and then displaced and rotated until it matches the image using reference points located both in the image and the model. Thereby, the source path and the most distal dwell position are clearly defined. This method is only valid for rigid applicators and, therefore, excludes the interstitial part.

### 2.8.5 Q5-Needle reconstruction. Interstitial component

As discussed in Q4, the use of applicator libraries is only helpful in the case of rigid applicators and therefore the use of applicator libraries is, in principle, not possible for the interstitial part. Thus, direct reconstruction is the only way to make such reconstruction. In contrast to the case of needles on CT images, identifying needle trajectories and needle tips is still an open issue in MRI.

### 2.8.6 Q6-Interpolated images

In the case of the DR modality, the determination of the most distal dwell position involves an extra challenge due to the finite slice thickness. Even though a slice thickness lower or equal to 3 mm is suitable for MRI images, the acquisition protocols of a given institution may not offer such a possibility while still needing to achieve millimetric precision on the reconstruction. This precision goal is especially important for the tip position. A possible solution is to add reconstructed images between two slice thicknesses, thus reducing the uncertainty.

### 2.8.7 Q7-Use of EQD2 in the optimization process

Objective and tolerance doses on locally advanced cervix cancer are expressed in EQD2 and not in physical dose units. This accounts for the fact that two treatment modalities with different fractionations and biological effectiveness are intended to be combined (EBRT + BT).

Independently of the method, optimization is based on an iterative process in which the medical physicist and radiation oncologist verifies whether all objective and tolerance doses (in EQD2) are fulfilled. At the time of publishing this review, these iterations are done using an external spreadsheet.

### 2.8.8 Q8-EQD2 combination with externa lbeam radiation therapy. (EBRT). Optimal and mandatory constrains

As previously mentioned, the most used parameter for combining theb iological effect of EBRT and BT fractions is EQD2. Therefore, mandatory and optimal constraints shouldb e expressed using that quantity. If TPSs can combine the doses of the different fractions in an agile way, an excess or lack of dose canb e detected in the EBRT phase and compensated during the BT phase. In addition, for the definition of the intermediate-risk clinical target volume (CTV-IR), it is necessary to transfer the pre-EBRT GTV to the MRI of the BT treatment (ICRU 89) [21].

### 2.8.9 Q9-Dwell times locking

The most recent protocols (EMBRACE II and ICRU 89) suggest de-escalating vaginal doses (vaginal TRAK representing less than 30% of total) and controlling the contribution from the interstitial component (less than 20–30%) [21,25]. This question was intended to identify the tools that the TPSs have in order to facilitate the control of the contribution of the different components. As an example, dwell-time locking allowsb locking a particular component (orj ust several needles), so it cannotb e modifiedb y the inverse optimization algorithm, manual optimization, or renormalization tools. As a result, the intracavitary and interstitial components couldb e graphically optimized separately.

### 2.8.10 Q10-Optimization methods. Implementation of D90 and D2cc

Once the catheters are reconstructed, the dwell times must be chosen to fulfil the prescribed dose to the target volumes. To this end, several optimization methods have been used. This question was included to get details on the different optimization methods available for each TPS and their limitations. Specifically, the specialists were questioned about the inclusion of inverse-optimization algorithms and the possibility to aim the optimization towards the dosimetric metrics suggested to be reported (D 90 , D 2cc , etc.). Moreover, the capability of the optimizers to control the dwell time gradient/homogeneity and the weight of each component (intracavitary or interstitial) was also assessed.

### 2.8.11 Q11-DVH resolution

Following the advice of ICRU 89, the EMBRACE group decided to abandon the dose reportb ased on minimum (D100) and maximum doses. Instead, more robust dosimetric metrics were gathered: D98, D90, D2cc, and D0.1cc, among others. The control of the DVH resolution limitations is extremely important in the case of the OAR for which D2cc and D0.1cc are suggested tob e reported. This question was aimed to identify the strategies of the different TPSs tob e able to identify the doses deposited for volumes up to 0.1 cm.

### 2.8.12 Q12-D2cc location

A D 2cc value above a certain threshold is the cause of toxicities in OARs. The ratio between the D 2cc and ICRU bladder point dose is correlated with the development of urinary morbidity [37,38]. Mazeron et al. also found an increased likelihood of rectal bleeding when the rectal D 2cc was greater than 70 Gy. If the position of D 2cc is known, it would be possible to take this information into account during the optimization process (i.e., manual fine tuning).

### 2.8.13 Q13-Model-based dose calculation algorithms (MBDCA)

Introduction of MBDCAs capable of accounting for tissue and applicator heterogeneities inb rachytherapy hasb een a major development inb rachytherapy treatment planning in recent years. Their emergence and the protocols for early adopters was addressedb y AAPM, ESTRO, ABS, and ABG Task-Group 186 (TG186) [39]. TG186 emphasizes that although prescriptionsb ased on the TG-43 dose calculation formalism must remain in effect, they shouldb e compared against MBDCA planning systems to understand its possible shortcomings and limitations. For this reason, the availability of MBDCAs was checked for each TPS.

# 3. Discusión

## 3.1 A method to incorporate interstitial components into the TPS gynecologic rigid applicator library (Otal2017 publicado en 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[63](#ref-hellebust2010). Sin embargo, mediante la aplicación del método expuesto en la [sección 2.6](#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 incluídas.

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[65](#ref-pérez-calatayud2011).Las agujas se reconstruyeron utilizando la metodología descrita en Pérez-Calatayud et al[66](#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 oncólogo radioterapeuta. 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.

En opinion de nuestro grupo, 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 dificulades 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 vienen de la más precisa determinación 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 utilizado para la delimitación del tumor[32](#ref-dimopoulos2012).

Con el nuevo método presentado aquí, 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 físicos) 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 aquí propuesto es específico para el TPS Oncentra y para los aplicadores Elekta 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.

## 3.2 Pre-plan technique feasibility in multi-interstitial/endocavitary perineal gynecological brachytherapy (Rodriguez2017 publicado en octubre 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 RMN y planificación de RMN para dosimetría. En el plan virtual, la plantilla se reconstruye utilizando la biblioteca de un trabajo anterior de los autores[67](#X4d9ef2d0b6e6345ebd21eac0a1e35fda0b4e3ed).

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

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 órganos de riesgo. “Un implante subóptimo nunca puede transformarse en una aplicación satisfactoria mediante ninguna forma de optimización de la planificación del tratamiento”[68](#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 MR 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 MR exclusiva ya que evitan imprecisiones derivadas de los procedimientos de registro TC-RM[63](#ref-hellebust2010). En consecuencia, ha crecido el interés por desarrollar dispositivos totalmente compatibles con la MR que permitan la inserción y el guiado en tiempo real de los aplicadores de braquiterapia[69](#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[70](#ref-fokdal2013) o paravaginal[71](#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[70](#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.

|  |
| --- |
| Figura 3.2: Filas 1 y 2 plan virtual antes del implante. Filas 3 y 4 el implante final |

Este procedimiento de planificación previa se ha aplicado con éxito en 10 pacientes consecutivas. 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 oncólogo radioterapeuta experimentado ha realizado la segmentación de los volúmenes tanto en la MR previa a la braquiterapia como en la MR 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.

## 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 (Otal2022 publicado en julio 2022)

El principal objetivo de este estudio es proponer mejoras y señalar las lagunas de los TPS 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 oncólogos radioterápicos y físicos médicos. 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 son las siguientes. 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.

Existe un software de segmentación que 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 braquiterapia.

Otras herramientas, esta vez relacionadas con la segmentación de volúmenes clínicos y órganos en riesgo, que sería interesante incorporar a los TPS específicos de braquiterapia automatizarían dicha segmentación mediante 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[72](#ref-ma2021)–[74](#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 órganos de riesgo en la RM y obtener las densidades electrónicas necesarias para el cálculo de la dosis[75](#ref-boulanger2021). Estos CT sintéticos podrían ser útiles en el caso de la braquiterapia 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[76](#ref-beld2018),[76](#ref-beld2018)–[78](#ref-vanheerden2021) para comprobar la trayectoria de la fuente de braquiterapia 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 autorreconstrucción. 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 MR[79](#ref-shaaer2021).

## 3.4 Discusión general

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

La participación en dos publicaciones previas,por un lado la de Rodriguez et al[80](#ref-villalba2015) y por otra la de Richart et al[81](#ref-richart2015) son el punto de partida del primero de los artículos publicados. En el primero de ellos, se presenta el Template Benidorm (TB) [sección 2.5](#sec-templatebenidorm). Va a ser 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 resonancia magnética (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, se abordan los problemas de reconstrucción de agujas de titanio en el contexto del uso del TB para implantes intersticiales en radioterapia.

Los implantes intersticiales a menudo utilizan agujas de titanio que son difíciles de reconstruir con precisión en imágenes de resonancia magnética (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 físicos médicos 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 raiz del atículo de Richart et al y uniendo las soluciones expuestas en él con la librería de aplicadores del TPS Oncentra el resultado es la publicación Otal2017[67](#X4d9ef2d0b6e6345ebd21eac0a1e35fda0b4e3ed). En él como hemos visto, además de modificar el modelo de aplicador Utrecht de la biblioteca para añadir la parte instersticial, se introduce un aplicador nuevo en la misma, el Template Benidorm.

La inclusión del Template 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 MR previa al tratamiento que ya se hacía con el mismo propósito pero confiando en la experiencia del oncólogo que, después del visionado de la MRI, determinaba la configuración del template el día del implante. La utilización de el modelo virtual dota al equipo formado por el físico médico y el oncólogo de una herramienta más sofisticada para la realización de un implante adecuado.

Paralelamente a la publicación Otal2017 y Rodriguez2017, se enviaron trabajos al 2016 World Congress of Brachytherapy (San Francisco, CA) y al 5º Congreso Conjunto 21 SEFM /16 SEPR (Girona). En este último, el póster de presentación correspondiente a Rodriguez2017 fue seleccionado como finalista para el premio al mejor póster del congreso, seleccionado por la comité científico de Sociedad Española de Física Médica de dicho congreso, lo que es indicativo del interés que despiertó la idea.

Por otro lado, la idea de las bolas de vitamina A como marcadores expuesta en la publicación de Richart et al.[81](#ref-richart2015) va a ser explorada en trabajos posteriores. En la publicación de Otal et al.[82](#ref-otal2017). En dicha publicación se describe la inclusión en el modelo de la biblioteca de aplicadores del TPS Sagiplan (Eckert & Ziegler BEBIG, Berlin, Alemania) 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 3.3 (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 3.3 (b)](#fig-viena2)).

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  | | --- | --- | --- | | |  | | --- | | (a) Soportes para las bolas de vitamina A montados sobre el aplicador | |  |  |  |  | | --- | --- | | |  | | --- | | (b) Detalle de las esferas sobre la imagen | |   Figura 3.3: Aplicador Vienna en MRI |

# Bibliografía

1. 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)

2. 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)

3. 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)

4. 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)

5. 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)

6. 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)

7. 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)

8. 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)

9. 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)

10. 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)

11. 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)

12. 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.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15763303) *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2005;74(3):235-245.

13. 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)

14. 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)

15. 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)

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

17. 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)

18. 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)

19. 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)

20. 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)

21. 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)

22. 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)

23. 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)

24. 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)

25. 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)

26. 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)

27. Ohno T, Wakatsuki M, Toita T, et al. Recommendations for high-risk clinical target volume definition with computed tomography for three-dimensional image-guided brachytherapy in cervical cancer patients. *Journal of Radiation Research*. 2016;58(3):341-350. doi:[10.1093/jrr/rrw109](https://doi.org/10.1093/jrr/rrw109)

28. 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)

29. 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)

30. Addley HC, Vargas HA, Moyle PL, Crawford R, Sala E. Pelvic Imaging Following Chemotherapy and Radiation Therapy for Gynecologic Malignancies. *RadioGraphics*. 2010;30(7):1843-1856. doi:[10.1148/rg.307105063](https://doi.org/10.1148/rg.307105063)

31. 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)

32. 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)

33. 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)

34. 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)

35. 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)

36. 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)

37. 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)

38. 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)

39. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *Cancer/Radiothérapie*. 1999;3(4):345-347. doi:[10.1016/s1278-3218(99)80083-3](https://doi.org/10.1016/s1278-3218(99)80083-3)

40. 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)

41. 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)

42. Holschneider CH, Petereit DG, Chu C, et al. Brachytherapy: A critical component of primary radiation therapy for cervical cancer. *Brachytherapy*. 2019;18(2):123-132. doi:[10.1016/j.brachy.2018.11.009](https://doi.org/10.1016/j.brachy.2018.11.009)

43. Network NCC. Cervical Cancer (Version 1.2022).

44. Nag S. [Controversies and New Developments in Gynecologic Brachytherapy: Image-based Intracavitary Brachytherapy for Cervical Carcinoma](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16814157). *Seminars in Radiation Oncology*. 2006;16(3):164-167.

45. NAG S. Controversies and New Developments in Gynecologic Brachytherapy: Image-Based Intracavitary Brachytherapy for Cervical Carcinoma. *Seminars in Radiation Oncology*. 2006;16(3):164-167. doi:[10.1016/j.semradonc.2006.02.005](https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2006.02.005)

46. 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)

47. 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)

48. 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)

49. 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)

50. Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, et al. [Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC ESTRO Working Group (II): Concepts and Terms in 3D Image-Based Treatment Planning in Cervix Cancer Brachytherapy-3D Dose Volume Parameters and Aspects of 3D Image-Based Anatomy, Radiation Physics, Radiobiology.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16403584) *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2006;78(1):67-77.

51. 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)

52. 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)

53. 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)

54. 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)

55. Ohkubo Y, Kato S, Kiyohara H, Suzuki Y, Nakano T, Kamada T. Granulocyte-colony stimulating factor-producing cervical cancers treated with carbon-ion irradiation. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2013;39(5):1111-1115. doi:[10.1111/jog.12024](https://doi.org/10.1111/jog.12024)

56. Tan PW, Koh VY, Tang JI. Educational article Outpatient combined intracavitary and interstitial cervical brachytherapy: barriers and solutions to implementation of a successful programme a single institutional experience. *Journal of Contemporary Brachytherapy*. 2015;3:259-263. doi:[10.5114/jcb.2015.52625](https://doi.org/10.5114/jcb.2015.52625)

57. 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)

58. 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)

59. Derks K, Steenhuijsen JLG, van den Berg HA, et al. [Impact of Brachytherapy Technique (2D versus 3D) on Outcome Following Radiotherapy of Cervical Cancer.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5881591) *Journal of contemporary brachytherapy*. 2018;10(1):17-25.

60. 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](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25555313). *Brachytherapy*. 2015 Mar-Apr;14(2):260-266.

61. 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)

62. 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*. Published online julio de 2018.

63. 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)

64. Rodríguez Villalba S, Richart Sancho J, Otal Palacín A, Perez-Calatayud J, Santos Ortega M. [Development and Clinical Implementation of a New Template for MRI-based Intracavitary/Interstitial Gynecologic Brachytherapy for Locally Advanced Cervical Cancer: From CT-based MUPIT to the MRI Compatible Template Benidorm. Ten Years of Experience](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5116450). *Journal of Contemporary Brachytherapy*. 2016;8(5):404-414.

65. 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)

66. 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)

67. Otal A, Richart J, Rodriguez S, Santos M, Perez-Calatayud J. [A Method to Incorporate Interstitial Components into the TPS Gynecologic Rigid Applicator Library](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5346603). *Journal of Contemporary Brachytherapy*. 2017;9(1):59-65.

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

69. 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)

70. 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)

71. 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)

72. 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)

73. 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)

74. 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)

75. 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)

76. 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)

77. 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)

78. 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)

79. 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)

80. 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)

81. 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)

82. Otal A, Richart J, Domingo C, et al. EP-1795: A novel MRI markers system in applicator reconstruction for brachytherapy. *Radiotherapy and Oncology*. 2017;123:S985-S986. doi:[10.1016/s0167-8140(17)32157-6](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(17)32157-6)