

BRAQUITERAPIA DE ALTA TASA DE DOSIS EN 2 FRACCIONES DE 9 GY

COMO ALTERNATIVA TERAPÉUTICA PARA CÁNCER DE CUELLO UTERINO
REPORTE PRELIMINAR CON 3 AÑOS DE SEGUIMIENTO CLÍNICO

RAÚL VERA V, MARÍA G. VILLEGAS, MILAGROS GÓMEZ G, PERFECTO ABREU, DORIS BARBOSA, ANDRÉS VERA G, RAÚL VERA G, LAURA RUAN, FABIO DE LIMA, FRANCISCO MEDINA, JESÚS ROMERO, JESÚS DÁVILA, NELSON URDANETA, ENRIQUE GUTIÉRREZ

GRUPO DE RADIOTERAPIA ONCOLÓGICA GURVE CARACAS, VENEZUELA

INTRODUCCIÓN

El cáncer constituye una de las causas de morbilidad y mortalidad más importantes dentro de las estadísticas epidemiológicas mundiales y venezolanas, ocupando para el año 2005 el segundo lugar de mortalidad en este país después de las enfermedades cardiovasculares. Según los registros realizados por el programa de oncología del Ministerio del Poder Popular para la Salud (POMPPS) se estima que el riesgo de cáncer de una persona con una expectativa de vida de 74 años es de una por cada cuatro y que una de cada siete tiene el riesgo de morir por esta causa ⁽¹⁾. El cáncer de cuello uterino es un problema de salud pública en el ámbito mundial, para el año 2002 la incidencia fue de 493 110 casos y la mortalidad de 273 399 casos, con una prevalencia a los 5 años de 1 409 265 casos ⁽²⁾. El cáncer de cuello uterino ocupa el primer lugar

de incidencia y mortalidad por cáncer en las mujeres venezolanas según los datos estadísticos publicados en el Anuario Epidemiológico de 2005 y de morbilidad del Registro Central de Cáncer del POMPPS, con una incidencia de 3 659 casos y mortalidad de 1 612 casos respectivamente, es por esta razón que en las últimas décadas se ha invertido grandes cantidades de recursos para la prevención, diagnóstico y tratamiento de esta patología ⁽²⁾. El estado venezolano realizó importantes avances en el tratamiento, entre las más destacadas el desarrollo y ejecución del “Plan Nacional: cáncer de cuello uterino” en el año 1973 donde el tratamiento estándar para esta patología depende del estadio clínico en el que se encuentre, siendo bien conocido y discutido que la radioterapia juega un papel preponderante en el control local y la sobrevida desde los estadios IB2 hasta los estadios localmente avanzados.

El esquema de tratamiento con radiaciones ionizantes universalmente conocido para el cáncer de cuello uterino incluye radioterapia externa concurrente con quimioterapia y braquiterapia de baja, mediana o alta tasa de dosis, con la finalidad de alcanzar una dosis total entre 80-82 Gy para los estadios precoces y de 85-90 Gy para los localmente avanzados ^(3,4) al punto de prescripción o mejor conocido como “punto A”

Recibido: 20/08/2008 Revisado: 31/08/2008

Aceptado para publicación: 06/09/2008

Correspondencia: Dra. Milagros Gómez. Avda. Principal con calle Santa Ana. Instituto Médico La Floresta Sótano 2. Radioterapia Urb. La Floresta, Caracas, Venezuela. Teléfono: 0212 284551. E mail: gomezmilagros@yahoo.com.mx

en un tiempo total de tratamiento radioterapia, quimioterapia y braquiterapia menor a 8 semanas, con el fin de mejorar el control local y la sobrevida global de la enfermedad ⁽²⁾, esta dosis sería alcanzada con fraccionamiento diario de radioterapia externa a toda la pelvis a razón de 1,8 - 2,0 Gy concurrente con quimioterapia según el esquema del "Plan Nacional" hasta alcanzar una dosis de 45 Gy, más dosis de refuerzo a parametrios afectados hasta 10 Gy, seguido de implantes de braquiterapia, los cuales pueden ser realizados con baja tasa de dosis (LDR) o mediana tasa (MDR) cuyo isótopo más utilizado ha sido el ¹³⁷Cs, o con alta tasa de dosis (HDR) donde el isótopo más representativo es el ¹⁹²Ir.

Actualmente no existe un consenso mundial relacionado al número de implantes y la dosis por fracción en braquiterapia HDR, donde la mayoría de los centros utilizan entre 6 a 8 Gy/fracción en 4 a 6 fracciones con la premisa que a menor número de fracciones mayor sería la dosis por fracción ^(1,2). En Venezuela se utiliza en la mayoría de las unidades de braquiterapia, la alta tasa de dosis (HDR), con un fraccionamiento semanal de 7 Gy por 4 fracciones, sin embargo, en la práctica clínica la demanda por esta patología supera la oferta de las unidades públicas de braquiterapia haciendo difícil cumplir el protocolo de tratamiento.

El propósito del presente estudio es evaluar la efectividad del tratamiento y la morbilidad de la braquiterapia HDR con ¹⁹²Ir, aumentando la dosis por fracción/semanal a 9 Gy y reduciendo el número de fracciones a dos en pacientes con diagnóstico comprobado de cáncer de cuello uterino. El presente es un informe preliminar con 3 años de seguimiento clínico, con la finalidad de plantear una alternativa de tratamiento que permita aumentar la oferta de braquiterapia en los servicios públicos de salud.

MÉTODOS

Previa aprobación del protocolo de investigación por el comité de ética del grupo de

radioterapia oncológica GURVE, consentimiento informado por parte de las pacientes y siguiendo las recomendaciones realizadas por el Dr. Álvaro Martínez (comunicación personal), fueron ingresadas entre enero 2005 y diciembre de 2006, 20 pacientes con diagnóstico histológico comprobado de cáncer de cuello uterino, índice de Karnofsky > 70 %, hemoglobina ≥ 11 g/dL, hematocrito ≥ 29 %, HIV negativo, con la finalidad de poder comparar los resultados con los publicados en la literatura internacional.

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO

El tratamiento administrado fue radioterapia externa conformada guiada por imágenes tomográficas a toda la pelvis, fraccionamiento estándar de 1,8 ó 2 Gy/fracción hasta 45 ó 46 Gy, adicionalmente en los casos localmente avanzados dosis de refuerzo a parametrios con protección de línea media hasta 10 Gy, concurrente con quimioterapia según el protocolo del Plan Nacional de Cuello Uterino. La planificación del tratamiento fue realizada por el departamento de Física Médica de la unidad en plataforma Eclipse[®] versión 6.5 en el cual se realiza el cálculo de la dosis absorbida, asociado a un acelerador lineal Varian[®] 2100/CD. El protocolo de investigación incluye implantes útero vaginales a razón de 9 Gy/semanal al punto de prescripción de dosis (Punto A) en dos fracciones, la dosis al (Punto B) es del 30 % y la restricción de dosis a vejiga y recto es ≤ 60 % de la dosis al punto de prescripción, planificación de braquiterapia fue realizada por el departamento de Física Médica de la unidad en plataforma Brachy Vision[®] versión 6.5 asociado a un equipo de carga diferida Vari Source[®], el cual consta de una fuente radiactiva de alta tasa de dosis (HDR) con una actividad máxima de 370 GBq (10 Ci), en un tiempo total de 8 semanas para cumplir el tratamiento quimiorradiante y braquiterapia.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La base de datos fue desarrollada en

plataforma Excel, los datos fueron analizados por frecuencia, media, porcentual y prueba de Fisher, para los cálculos se incluyeron el total de los 19 casos, independientemente del estado actual de las pacientes.

RESULTADOS

Del total de 20 pacientes con diagnóstico histológico comprobado de cáncer de cuello uterino tratadas bajo el protocolo de investigación braquiterapia protocolo GURVE RVV 2005 se excluye 1 paciente por ser portador de HIV, de las 19 pacientes restantes con edades comprendidas entre 22 y 69 años (edad media 43 años), el diagnóstico histopatológico más frecuente fue carcinoma epidermoide en el 78 % de los casos (n=15), seguido de adenocarcinoma y carcinoma indiferenciado cada uno con el 11 % de los casos (n=2) respectivamente. En cuanto al estadio clínico de la enfermedad según Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) corresponde al estadio II-B el 53 % (n=10), III-B el 37 % (n=7), I-B2 el 5 % (n=1) y IV-A 5 % (n=1) respectivamente. El seguimiento

clínico fue realizado satisfactoriamente en el 84 % de los casos (n=16), del total de la serie la sobrevida global a los 3 años de seguimiento es del 68 % (n=13), libres de enfermedad en el 63 % (n=12) y vivas con enfermedad el 5 % (n=1), 3 pacientes fallecieron por enfermedad representando el 16 % de la serie, la sobrevida global para los estadios clínicos IB-2 y II-B es del 73 % (n=8) de las cuales el 100 % están libres de enfermedad a los 3 años, para los estadios III-B y IV-A la sobrevida global es del 63 % de los casos (n=5), para este grupo se reportan pacientes libres de enfermedad el 57 % (n=4), vivas con enfermedad 14 % (n=1), muerta con enfermedad 29 % (n=2) (Figura 1). En relación con las complicaciones agudas presentadas durante el tratamiento con quimioterapia y radioterapia en el 69 % de los casos (n=13) no presentaron ninguna complicación, las complicaciones gastrointestinales, dermatológicas y múltiples fueron reportadas en el 21,5 % - 5 % de los casos respectivamente, ninguna de las complicaciones fue de toxicidad severa. La recurrencia local ocurre en el 21 % de los casos (n=4). En relación con las complicaciones crónicas en el



Figura 1. Sobrevida a los 3 años.

VSE: viva sin enfermedad **VCE:** viva con enfermedad. **MCE:** muerta con enfermedad.

80 % de los casos (n=15) no se reportó ninguna complicación, por otra parte, fueron reportados casos de enteritis, hidronefrosis, rectitis grado II y sinequia vaginal en el 5 % de los casos, de los cuales sólo en el caso de enteritis e hidronefrosis fue requerido tratamiento quirúrgico, dichas complicaciones no son derivadas del tratamiento con braquiterapia, el resto de las complicaciones reportadas fueron resueltas sólo con tratamiento médico y ninguna fue toxicidad grado III.

DISCUSIÓN

La presente investigación fue desarrollada con la finalidad de aportar información científica para la resolución de un problema de salud pública en la realidad social venezolana, donde los servicios públicos de radioterapia oncológica presentan serias dificultades en cubrir las demandas de las unidades de braquiterapia, específicamente en cumplir con el protocolo total de 8 semanas de tratamiento con quimioterapia y radioterapia para cáncer de cuello uterino, se hace necesario desarrollar una investigación que permita reducir el número de procedimientos de braquiterapia a ser realizados en esta patología y con ello reducir los tiempos de espera y los costos por paciente en el sistema público nacional de salud, con la menor tasa de complicaciones tardías y sin modificar negativamente la sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global.

Posterior a la búsqueda de información bibliográfica disponible y la comunicación personal con 21 centros de radioterapia oncológica de referencia internacional (14 de la comunidad europea y EE.UU, 7 latinoamericanos), el análisis crítico de la información obtenida y la dosimetría calculada por nuestro departamento de física médica, se decide administrar un esquema de tratamiento de braquiterapia de alta tasa de dosis a razón de 9 Gy/semana en dos sesiones, como tratamiento complementario de la dosis alcanzada por radioterapia externa a fraccionamiento estándar en pacientes con diagnóstico histológico comprobado de cáncer

de cuello uterino en Venezuela, partiendo de la premisa demostrada por autores y centros de radioterapia oncológica de conocido prestigio internacional, en relación con los factores de corrección dosimétrico utilizados para alta tasa de dosis y la radio equivalencia en baja tasa de dosis, según el esquema de fraccionamiento utilizado⁽³⁻⁵⁾, hasta la fecha no se han publicado en EE.UU, estudios clínicos aleatorizados donde se compare braquiterapia de alta tasa de dosis vs., baja tasa de dosis en esta patología, igualmente no existe consenso en el número de procedimientos y la dosis ideal en braquiterapia de alta tasa de dosis para cáncer de cuello uterino⁽⁵⁾, sin embargo, estudios clínicos aleatorizado fase III realizados en Asia, demostraron en 221 pacientes a los 3 años de seguimiento clínico tratados con braquiterapia de baja tasa de dosis vs., alta tasa de dosis respectivamente, tasas de sobrevida libre de enfermedad de 69,6 % vs. 70 %, de sobrevida global de 70,9 % vs. 68,4 % (P=0,75), complicaciones grado III y IV de 2,8 % vs. 7,1 % (P=0,23)⁽⁵⁾ concluyendo que baja tasa de dosis es equivalente a alta tasa de dosis en pacientes tratados con esta patología⁽⁵⁻⁹⁾ Por otra parte, Peterit y col., utilizan el esquema de 45 Gy en 25 fracciones para radioterapia externa a la pelvis combinada con 5 fracciones de alta tasa de dosis (5,5 a 6 Gy por fracción) o 4 fracciones de alta tasa (6,5 a 7 Gy/fracción)⁽¹⁰⁾. En vista de la falta de consenso internacional y la falta de evidencia científica del esquema de tratamiento ideal de braquiterapia, en nuestra investigación se decide aumentar la dosis por fracción y reducir el número de fracciones para evaluar la sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad y la tasa de complicaciones agudas y crónicas presentadas en nuestra serie. Si bien estamos conscientes que nuestra serie es pequeña, esta nos permite realizar un informe preliminar consistente como base para futuras investigaciones, aún más por la dificultad del seguimiento de las pacientes, las cuales no acuden voluntariamente a los controles aun cuando provienen de una institución privada, en nuestra

serie fueron seguidas satisfactoriamente el 84 % de los casos, los resultados preliminares con 3 años de seguimiento clínico registramos tasas de sobrevida global de 68 % de toda la serie, 73 % para los estadios IB2 y IIB y del 63 % para los estadios III y IV-A, tasa de sobrevida libre de enfermedad del 63 %, no reportamos toxicidad grado III durante el tratamiento como complicaciones agudas y durante el seguimiento como complicaciones crónicas inherentes exclusivamente a la braquiterapia, la recurrencia local ocurrió en el 21 % de la serie y nuestros resultados son comparables coincidentemente con la reciente comunicación personal realizada por uno de los autores de este trabajo en su viaje a Inglaterra con Firuzza y col. quien refiere su serie de 113 pacientes tratados con braquiterapia de alta tasa de dosis de 9 Gy en dos fracciones y con 5 años de seguimiento clínico, tasas de control local y sobrevida libre de enfermedad del 74,5 % y 62 % respectivamente, el control local del 100 % para estadio I, 80 % para estadio

II y 67,2 % para estadio III, la tasa de sobrevida libre de enfermedad fue de 88,8 % para estadio I, 76,5 % para estadio II y 50,4 % para estadio III, recidiva local ocurrió en el 19 % de los casos, ningún paciente desarrolló toxicidad grado III rectal o en vejiga.

Los resultados obtenidos en nuestra investigación indican que la braquiterapia de alta tasa de dosis en dos fracciones de 9 Gy es segura y efectiva en el tratamiento de cáncer de cuello uterino en paciente venezolanas, con buena tolerancia al tratamiento, reduciendo costos de inversión por paciente en material médico quirúrgico y de recursos humanos, así como también el tiempo de espera y el tiempo total de tratamiento de las pacientes con cáncer de cuello uterino. Nuestros resultados son comparables con otras series nacionales e internacionales a fraccionamiento estándar. Se requeriría realizar un estudio multicéntrico comparando prospectivamente los dos esquemas de braquiterapia de alta tasa de dosis.

REFERENCIAS

1. Capote Negrín LG. Frecuencia del cáncer en Venezuela. Fundación Badan 30 Años, Temas. Disponible en: URL: <http://www.fundacionbadan.org/30temaspdf/fasc-nro2.pdf>
2. Descriptive Epidemiology Group, IARC. GLOBOCAN 2002. Disponible en: URL: [www. http://www-dep.iarc.fr](http://www-dep.iarc.fr)
3. Capote Negrín LG. Aspectos epidemiológicos del cáncer en Venezuela. *Rev Venez Oncol.* 2006;(18)4:269-281.
4. Nag S, Erickson B, Thomadsen B, Orton C, Demanes JD, Petereit D. The American Brachytherapy Society recommendations for HDR brachytherapy of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48:201-211.
5. Fu K, Philips T. High dose rate vs. low dose rate intra cavitary brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990;19:791-796.
6. Orton CG, Seyedsadr M, Somnay A. Comparison of high and low dose rate remote after loading for cervix cancer and the importance of fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;21:1425-1434.
7. Orton CG, Seyedsadr M, Somnay A. Comparison of high and low dose rate remote after loading for cervix cancer and the importance of fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;21:1425-1434.
8. Ertsanguansinchai P, Lertbutsayanukul C, Shotelersuk K, Khorprasert C, Rojpornpradit P, Chottetanaprasith T, et al. Phase III randomized trial comparing LDR and HDR brachytherapy in treatment of cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59(5):1424-1431.
9. Hareyama M, Sakata K, Oouchi A, Nagakura H, Shido M, Someya M, et al. High-dose-rate versus Low-dose-rate intra cavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix: A randomized trial. *Cancer.* 2002;94(1):117-124.
10. Petereit DG, Sarkaria JN, Potter DM, Schink JC. High-dose-rate versus low-dose-rate brachytherapy in the treatment of cervical cancer: Analysis of tumor recurrence. The University of Wisconsin experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;45:1267-1274.