

RADIOBIOLOGÍA CLÍNICA



Sociedad Española de Física Médica

Grupo de trabajo sobre
Radiobiología Clínica

Coordinador/Editor
Damián Guirado Llorente

Miembros
Juan Ciudad Platero
Alberto Sánchez-Reyes Fernández
Waldo Sanjuanbenito Ruiz de Alda
Santiago Velázquez Miranda

Autores

- **Juan Ciudad Platero**

Doctor en Ciencias Físicas, Especialista en Radiofísica Hospitalaria.

Servicio de Radiofísica y Protección Radiológica, Hospital Clínico Universitario de Valencia.

- **Damián Guirado Llorente**

Licenciado en Ciencias Físicas, Especialista en Radiofísica Hospitalaria.

Servicio de Radiofísica, Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

- **Alberto Sánchez-Reyes Fernández**

Doctor en Ciencias Físicas, Especialista en Radiofísica Hospitalaria.

Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Clínic de Barcelona.

- **Waldo Sanjuanbenito Ruiz de Alda**

Licenciado en Ciencias Físicas, Especialista en Radiofísica Hospitalaria.

Servicio de Física Médica y Protección Radiológica, Hospital Universitario San Juan de Alicante.

- **Santiago Velázquez Miranda**

Licenciado en Ciencias Físicas, Especialista en Radiofísica Hospitalaria.

Servicio de Física Médica y Protección Radiológica, Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva.

©SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FÍSICA MÉDICA

Capitán Haya 60, 28020 Madrid

Grupo sobre Radiobiología Clínica, 2003

ISBN: 84-95074-35-4

Depósito legal: AL-187-2003

Imprime: IMPRESUR ARTES GRÁFICAS

Índice

| | |
|--|-----------|
| Prólogo | 1 |
| 1 Principios básicos | 3 |
| 1.1 Introducción | 3 |
| 1.1.1 La escala de tiempos en radiobiología | 3 |
| 1.1.2 Curvas de respuesta temporal, curvas dosis-respuesta y relaciones de isoeфекto | 5 |
| 1.1.3 Índice terapéutico y ventana terapéutica | 6 |
| 1.2 Interacción física y radioquímica celular | 7 |
| 1.2.1 Radiolisis del agua | 7 |
| 1.2.2 Acción de la radiación en disoluciones acuosas | 10 |
| 1.2.3 Rendimiento radioquímico | 11 |
| 1.2.4 Mecanismos de acción de los modificadores químicos de la radiosensibilidad | 12 |
| 1.3 Efectos de la radiación sobre el ADN y los cromosomas | 14 |
| 1.3.1 Estructura del ADN y de los cromosomas | 14 |
| 1.3.2 Tipos de lesiones radioinducidas en el ADN | 16 |
| 1.3.3 Mutaciones radioinducidas | 17 |
| 1.3.4 Importancia del daño de la radiación al ADN | 18 |
| 1.3.5 Aberraciones Cromosómicas | 19 |
| 1.3.6 Evolución de las lesiones en el ADN: reparación y muerte celular . . | 20 |
| 1.3.7 La secuencia de sucesos que determina la radiosensibilidad | 21 |
| 1.4 Efectos celulares de la radiación | 22 |
| 1.4.1 Muerte celular y curvas de supervivencia | 22 |
| 1.4.2 Modelos teóricos de supervivencia celular. El modelo lineal-cuadrático | 25 |
| 1.5 Crecimiento tumoral | 27 |
| 1.5.1 Generalidades | 27 |
| 1.5.2 Modelos teóricos de crecimiento tumoral | 30 |
| 1.6 Tejidos Sanos | 32 |
| 1.6.1 Generalidades | 32 |
| 1.6.2 Dosis de tolerancia. Respuestas precoces y tardías | 32 |
| 1.6.3 Efecto del volumen tratado | 34 |
| 2 El fraccionamiento en radioterapia: modelos de isoeфекto | 37 |
| 2.1 Introducción | 37 |
| 2.2 Modelos de isoeфекto empíricos | 38 |
| 2.3 Supervivencia celular e isoeфекto | 40 |
| 2.4 Aplicaciones prácticas | 45 |
| 2.4.1 Ejemplo 1 | 45 |
| 2.4.2 Ejemplo 2 | 45 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 2.4.3 | Ejemplo 3 | 46 |
| 3 | Relaciones dosis-respuesta | 49 |
| 3.1 | Introducción | 49 |
| 3.2 | Definición de los índices biológicos P_T , P_S y P_{SC} | 50 |
| 3.3 | Modelos de control tumoral | 51 |
| 3.3.1 | Probabilidad de control tumoral basada en la estadística de Poisson | 52 |
| 3.3.2 | Heterogeneidad en la densidad celular. Movimiento del tumor . . . | 53 |
| 3.3.3 | Probabilidad de control tumoral en un esquema temporal de trata- miento cualquiera | 56 |
| 3.3.4 | Métodos de reducción de la información de las distribuciones de dosis para evaluar la probabilidad de control tumoral | 57 |
| 3.4 | La arquitectura de los órganos y la probabilidad de complicaciones del tejido sano, P_S | 61 |
| 3.4.1 | Modelos de probabilidad de complicaciones del tejido sano | 62 |
| 3.4.2 | Métodos de reducción de la información de los HDV para evaluar la probabilidad de complicaciones sobre el tejido sano | 64 |
| 3.4.3 | La evaluación de la probabilidad de complicaciones del tejido sano en la práctica | 65 |
| 3.5 | Aplicación práctica | 66 |
| 4 | El tiempo en radioterapia fraccionada | 71 |
| 4.1 | Introducción | 71 |
| 4.2 | Modelo teórico | 71 |
| 4.2.1 | Reparación incompleta | 72 |
| 4.2.2 | Repoblación | 73 |
| 4.2.3 | Ecuación de isoefecto | 74 |
| 4.2.4 | Factor tiempo y repoblación en el tejido sano | 79 |
| 4.3 | Fraccionamiento acelerado | 80 |
| 4.3.1 | Repoblación acelerada | 81 |
| 4.3.2 | Simulación computarizada de un tratamiento fraccionado | 81 |
| 4.4 | Retratamiento | 82 |
| 4.5 | Aplicaciones prácticas | 84 |
| 4.5.1 | Ejemplo 1 | 84 |
| 4.5.2 | Ejemplo 2 | 85 |
| 4.5.3 | Ejemplo 3 | 87 |
| 5 | El efecto de la tasa de dosis | 91 |
| 5.1 | Introducción | 91 |
| 5.2 | Braquiterapia | 94 |
| 5.3 | El modelo LQ | 97 |
| 5.4 | Efecto de la tasa de dosis con reparación completa entre fracciones | 97 |
| 5.5 | Efecto de la tasa de dosis con reparación incompleta entre fracciones | 99 |
| 5.6 | Efecto de la tasa de dosis variable. Radionúclidos de vida corta | 99 |
| 5.7 | Efecto de la tasa de dosis con repoblación | 100 |
| 5.8 | Aplicación práctica del modelo LQ | 101 |

| | |
|---------------------|------------|
| Bibliografía | 105 |
|---------------------|------------|

Prólogo

El Especialista en Radiofísica Hospitalaria es hoy un miembro imprescindible de todo equipo humano que practique la Radioterapia; no obstante, el proceso para determinar sus funciones y responsabilidades ha sido largo. Como fruto de los esfuerzos de una generación de profesionales, en España contamos con un cuerpo legal en el que se delimitan ambos aspectos; lo que permite al radiofísico gozar de la estabilidad profesional necesaria para el pleno desarrollo de sus capacidades en el ámbito de la medicina moderna. Pero, tal como ha ocurrido en el pasado, es imposible establecer mediante normas todas las aportaciones que el radiofísico puede hacer al equipo multidisciplinar que lleva a cabo la Radioterapia, ni las funciones y responsabilidades que será capaz de asumir en el futuro.

La caracterización de las fuentes y haces de radiación, la planificación y supervisión de cada acción terapéutica individual, son hoy parte fundamental del trabajo del Especialista en Radiofísica Hospitalaria en el área de Radioterapia. Para ello ha de conocer en profundidad los aspectos físicos y tecnológicos de las herramientas que utiliza. No obstante, el radiofísico debe poseer conocimientos sobre el origen del problema médico; y aportar al estudio del problema biológico de la irradiación su dominio de las técnicas matemáticas y de la metodología científica.

Lo anterior, junto con el interés por adquirir un conocimiento más profundo de la Radiobiología expresado por muchos miembros de la Sociedad Española de Física Médica, justificaron la creación de un grupo de trabajo que se ocupase de los fundamentos radiobiológicos de la Radioterapia; este documento es el resultado de su labor.

El material que aquí se presenta es una recopilación de las herramientas radiobiológicas que pueden aplicarse a la práctica clínica. Por ello no incluye algunas cuestiones teóricas, como el estudio exhaustivo de los diferentes modelos de supervivencia celular, de difícil aplicación; y sí otras, como la exposición de varios modelos de las relaciones dosis-respuesta de los tejidos, de mayor interés clínico. En estas páginas pretendemos mostrar el modo en que pueden resolverse los problemas básicos que se presentan en la práctica, por lo que incluimos los valores de todos aquellos parámetros experimentales necesarios para la aplicación de los modelos y planteamos suficientes ejemplos. Algunos temas, como la terapia con radiaciones de alta transferencia lineal de energía y ciertos aspectos particulares de los tratamientos de alta tasa administrados en pocas fracciones de dosis, no son abordados en este documento.

Debido a la creciente complejidad de los métodos matemáticos aplicados en Radiobiología, que precisan, en muchos casos, del manejo y la interpretación de los datos que aportan los sistemas de planificación tridimensionales; las evaluaciones radiobiológicas de los tratamientos, cada vez más, están siendo realizadas por los radiofísicos. Esta nueva función implica una gran responsabilidad: el radiofísico tiene que dominar los útiles necesarios para estas evaluaciones y ser consciente de su potencial limitación en el conocimiento del proceso biológico; lo que exige que radioterapeuta y radiofísico analicen estas cuestiones de forma conjunta, en armonía con el espíritu multidisciplinar de la Radioterapia.

En definitiva, este trabajo quiere ser un punto de partida para aumentar la frecuencia y exactitud del uso de las herramientas radiobiológicas en el quehacer cotidiano de una unidad de radioterapia; y, aunque no trata de esa cuestión directamente, mostrar en qué áreas puede participar el radiofísico en la investigación sobre Radiobiología.

D. Guirado
Granada, 2003

Capítulo 1

Principios básicos

Waldo Sanjuanbenito Ruiz de Alda, Damián Guirado Llorente

1.1 Introducción

Las tres armas más efectivas con las que actualmente cuenta el hombre en la lucha contra el cáncer son la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. La cirugía es, en la mayoría de los casos, el tratamiento de elección; y consigue buenos resultados terapéuticos para tumores no metastásicos. La radioterapia ha sustituido o es complemento de la cirugía en el tratamiento de numerosos tumores, en los que logra probabilidades de control a largo plazo razonables con buenos resultados cosméticos y funcionales; además, es una herramienta eficaz en el tratamiento oncológico de carácter paliativo. La quimioterapia, empleada en algunas fases de los tratamientos oncológicos, evita o ralentiza la diseminación de la enfermedad y reduce sus síntomas.

Pese a la dificultad de obtener datos reales sobre la eficacia relativa de cada una de estas modalidades de terapia, diversos autores han realizado análisis en los que se estima que el tratamiento local (cirugía o radioterapia) tiene éxito en el 30-40% de los nuevos casos de cáncer, con la radioterapia como principal forma de tratamiento en el 15% de ellos [42, 150]. Aunque reciban quimioterapia un 40% de los pacientes, sólo en un 2% del total de nuevos casos puede atribuirse a ésta la curación; no obstante, la quimioterapia permite mejoras significativas como la posibilidad de cirugía menos mutiladora. La importancia de la radioterapia como arma curativa queda reflejada por la proporción de pacientes actualmente curados mediante radioterapia frente a quimioterapia, que es de 7 a 1.

Junto con los progresos técnicos, una de las principales vías para mejorar los resultados actuales de la radioterapia es aumentar la exactitud y aplicación de las herramientas radiobiológicas. La radiobiología proporciona las bases conceptuales de la radioterapia; muestra nuevas vías de acción contra la enfermedad oncológica, como los sensibilizadores de células hipóxicas o el uso de haces de alta transferencia lineal de energía (TLE); aporta los criterios para la elección de dosis y esquemas terapéuticos, y aspira a establecerlos basándose en las respuestas de los tejidos tumoral y sano de cada paciente en particular (radioterapia individualizada).

1.1.1 La escala de tiempos en radiobiología

La irradiación de cualquier sistema biológico genera una sucesión de procesos que tienen lugar en una escala de tiempos muy amplia. Puede hablarse del desarrollo de

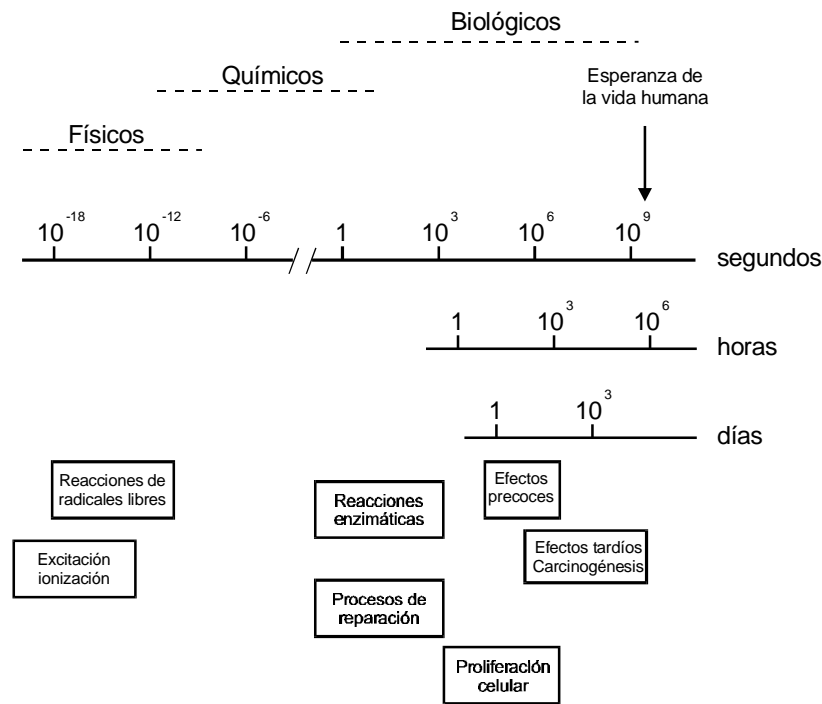


Figura 1.1: La escala de tiempos radiobiológica. Tomado de [153].

tres fases solapadas y continuas, tal y como describe la Figura 1.1, que se explican a continuación.

Fase Física: la interacción entre las partículas cargadas y los átomos que componen un tejido tiene lugar mediante los conocidos mecanismos de ionización (primaria o secundaria) y excitación. Un electrón de alta energía tarda unos 10^{-18} s en atravesar una molécula de ADN, y del orden de 10^{-14} s para una célula de mamífero. Una dosis absorbida de 1 Gy produce unas 10^5 ionizaciones en un volumen celular típico de $10\mu\text{m}$ de diámetro.

Fase Química: los átomos y moléculas afectados por la radiación reaccionan químicamente entre sí y con otros componentes celulares. Los enlaces químicos rotos por efecto de la radiación conllevan la aparición de *radicales libres* que son altamente reactivos. Estos radicales libres tienden a restablecer el equilibrio electrónico en plazos del orden de 1 ms tras la irradiación. Conviene destacar la competencia que tiene lugar entre las reacciones de limpieza (por ejemplo, los compuestos sulfidrilos que inactivan los radicales libres) y las reacciones de fijación que conducen a cambios químicos estables.

Fase Biológica: posteriormente tienen lugar reacciones enzimáticas que actúan sobre el daño químico residual, de tal modo que la mayoría de las lesiones radioinducidas son reparadas con éxito (incluidas las del ADN). Algunas lesiones complejas no son reparadas, y esto puede conducir a la muerte celular, a veces tras una serie de divisiones mitóticas. Los efectos agudos de la irradiación sobre los pacientes, que se observan en las primeras semanas o meses tras el inicio de su tratamiento, son causados por la muerte de esas células que, si son células madre, dará lugar también a la ausencia de las células que éstas habrían originado. Esta pérdida celular masiva tiende a atenuarse con una proliferación celular compensatoria posterior a los procesos de reparación. Las reacciones tardías (fibrosis y telangiectasia de la piel,

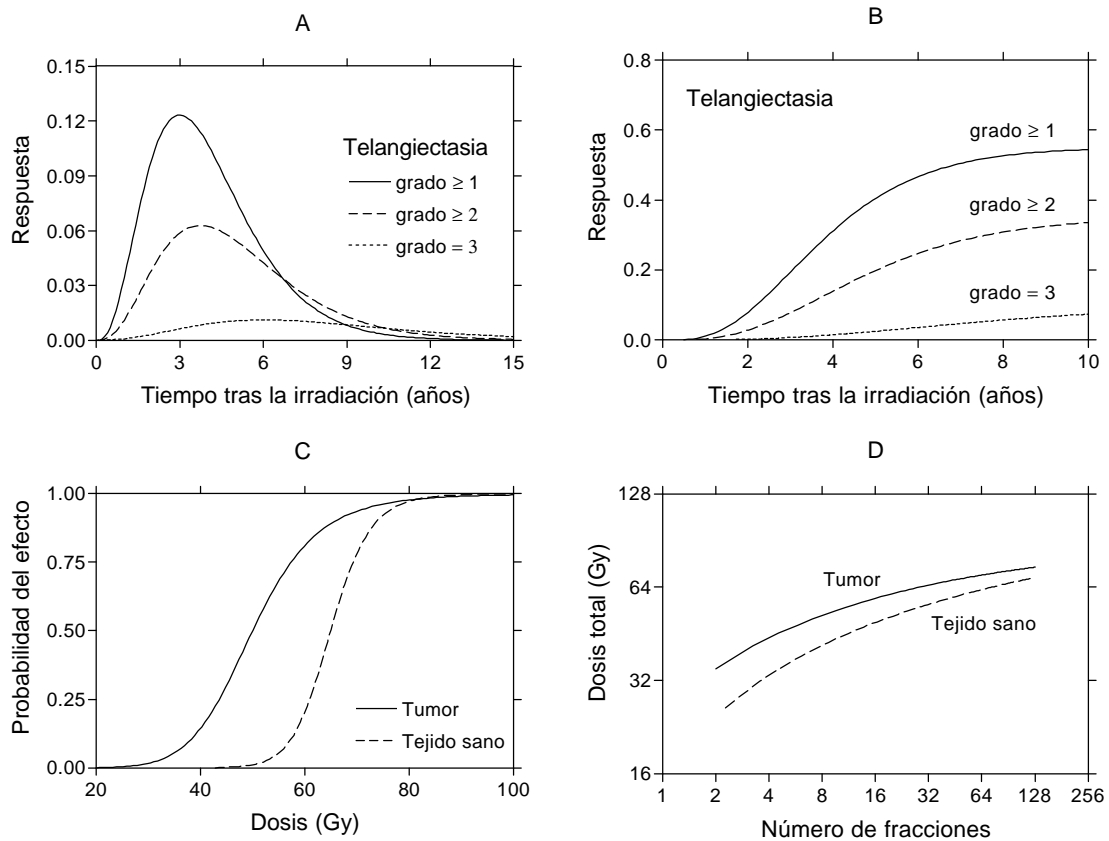


Figura 1.2: (A) Curvas de respuesta temporal, (B) curvas de respuesta acumulada correspondientes a las curvas de (A), (C) relaciones dosis-respuesta, (D) relaciones de isoeffecto. Para (A) y (B) véase [9].

daño de la médula espinal, etc.) así como la carcinogénesis (tumores radioinducidos) pueden aparecer varios años después de la exposición.

1.1.2 Curvas de respuesta temporal, curvas dosis-respuesta y relaciones de isoeffecto

El daño causado en un tejido irradiado mediante un cierto esquema terapéutico (o su probabilidad de aparición), se incrementa durante un cierto período de tiempo y puede decrecer después, tal y como describe la curva de respuesta temporal de la figura 1.2A.

Para cuantificar la magnitud de la respuesta a la radiación, ésta podría medirse en el momento en que se hace máxima, lo cual produciría imprecisiones por la necesidad de conocer la localización de este máximo, que cambia con la dosis. Por ello, los modos habituales para medir esta respuesta son:

Curva de respuesta acumulada: (figura 1.2B) resultante de la integración de la curva de respuesta temporal. En los tejidos en que la curva alcanza un “plateau”, su altura es una buena medida del efecto total de la irradiación del tejido. En los de respuesta tardía, como los tejidos conectivos o los nerviosos, la curva continúa su crecimiento, con lo que no hay más alternativa que elegir un tiempo fijo de medida.

Relaciones dosis-respuesta: (figura 1.2C) representación de la magnitud o probabilidad de la respuesta en un tiempo fijo en función de la dosis administrada para un

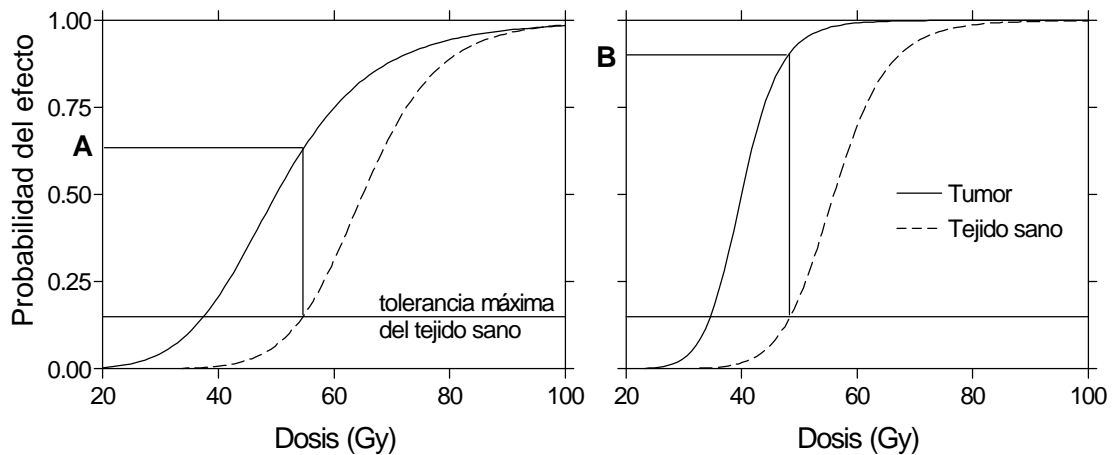


Figura 1.3: Índice terapéutico y ventana terapéutica. Véase la explicación en el texto.

esquema terapéutico determinado. Las curvas de supervivencia celular son un ejemplo típico de estas relaciones radiobiológicas. La posición de la curva sobre la escala de dosis indica la sensibilidad del tejido a la radiación, mientras que la pendiente indica el cambio de respuesta que supone una variación de la dosis.

Relaciones de isoefecto: (figura 1.2D) representación del modo en que varía la dosis total de un tratamiento fraccionado en función del esquema elegido (que puede determinarse, por ejemplo, mediante el número de sesiones) para producir un mismo efecto en un determinado tejido. Experimentalmente estas curvas se obtienen realizando múltiples estudios a diferentes dosis para cada esquema seleccionado, y calculando las curvas de dosis respuesta: para un efecto dado, E , se obtiene la dosis necesaria en cada esquema y se representa como un punto en la gráfica de isoefecto.

1.1.3 Índice terapéutico y ventana terapéutica

El beneficio de un determinado esquema de tratamiento debe considerar conjuntamente la respuesta tumoral y el daño al tejido sano, puesto que al incrementar la dosis de radiación se incrementan tanto el efecto sobre el tumor como el efecto sobre el tejido sano. Si se mide la respuesta tumoral como la proporción de tumores controlados para una determinada dosis, se encuentra que se relaciona de forma sigmoide con la dosis administrada (entendida como dosis total u otra forma de medir la intensidad del tratamiento). Por otro lado, la curva que relaciona la dosis con un determinado efecto sobre un tejido sano (toxicidad) tiene una forma diferente (tanto en su punto de inicio como en su pendiente) y habitualmente no podemos conocer más que la parte inicial de la misma; ya que, por razones éticas, son inaceptables ensayos clínicos que produzcan un daño excesivo. Podemos definir la *tolerancia* como la máxima dosis que puede ser aceptada, y que se refiere en todo caso a un determinado efecto y a un determinado esquema de tratamiento (volveremos sobre esta definición al final del capítulo). La *ventana terapéutica* es el espacio entre las dos curvas descritas (véase la Figura 1.3).

Considérese una droga citotóxica que, combinada con la radiación, suponga un incremento del efecto sobre las células tumorales y, consecuentemente, sobre las células sanas. Las curvas de respuesta tumoral y de toxicidad se desplazarán hacia la izquierda de forma diferente, de tal modo que menos dosis producirá más efecto. Para distinguir cuál de los dos tratamientos, tratamiento combinado o radiación exclusiva, es más aconsejable, debe

observarse cuál de las dos opciones consigue un mayor efecto tumoral para un mismo nivel de tolerancia, aunque éste se produzca a distintas dosis. Así se define el *índice terapéutico* como la respuesta tumoral para un determinado nivel de daño al tejido sano, representados por A y B en la Figura 1.3 según el tratamiento administrado. La aplicación de este concepto en la clínica no es sencilla; de hecho, las mejoras del índice terapéutico observadas en estudios de tumores experimentales en animales son raramente confirmadas en la clínica humana.

1.2 Interacción física y radioquímica celular

Las interacciones de las partículas ionizantes con los medios biológicos consisten, esencialmente, en colisiones de éstas con los electrones del medio. Dependiendo de la energía transmitida al electrón, la molécula a la que pertenece sufre una ionización, una excitación electrónica o una ganancia de energía térmica. Las transferencias de energía térmica no tienen consecuencias biológicas importantes (serían necesarias dosis muy altas, del orden de 10^4 Gy, para aumentar la temperatura del medio unos pocos grados y alterar así la bioquímica celular). Las ionizaciones y excitaciones representan, en cambio, un considerable incremento de la energía interna de la molécula, lo que compromete su estabilidad.

Una partícula cargada (por ejemplo, un electrón de 1 MeV) se mueve rápidamente en el inicio de su recorrido por el medio, depositando muy poca energía (depósitos separados entre sí unos 100 nm de promedio). Conforme reduce su velocidad (y energía) interacciona más con los electrones orbitales del medio, incrementando su tasa de pérdida energética. Esto se traduce en desviaciones de su trayectoria inicial y en una clara tendencia a formar “racimos”, o grupos de ionizaciones, de un tamaño de unos pocos nanómetros. Se piensa que los principales efectos de la radiación son causados fundamentalmente por el daño producido por estas “zonas calientes” [109, 136] (véase la Figura 1.4).

Hay una gran diferencia entre el número de interacciones que tienen lugar entre la radiación y el medio (o la energía que representan) y el efecto biológico que producen. Se estima que 1 Gy de dosis absorbida puede generar unas 10^5 ionizaciones en cada célula. Considerando que una célula puede contener unas 10^{13} moléculas de agua y unas 10^8 moléculas mayores, la proporción de moléculas que sufren una ionización es muy pequeña y, no obstante, una de esas 10^5 lesiones puede ser letal para la célula. La ineficacia letal de la mayoría de las ionizaciones se debe fundamentalmente a tres factores: el pequeño número de ionizaciones que se producen lo suficientemente cerca del ADN como para dañarlo, los procesos de reparación celular y los procesos de limpieza o barrido de los radicales libres.

1.2.1 Radiolisis del agua

Los sistemas biológicos están compuestos mayoritariamente por agua, por lo que las ionizaciones producidas por la radiación ocurren en su mayor parte en moléculas de agua. Los efectos químicos generados por la interacción de la radiación con las moléculas de agua se desarrollan en dos fases que se describen a continuación.

Fase de descomposición del agua en radicales

Desde 1901 se sabe que la radiación es capaz de descomponer el agua, mediante complejos procesos, en los radicales $\text{HO}\cdot$ y $\text{H}\cdot$. El término *radical* describe a un átomo o

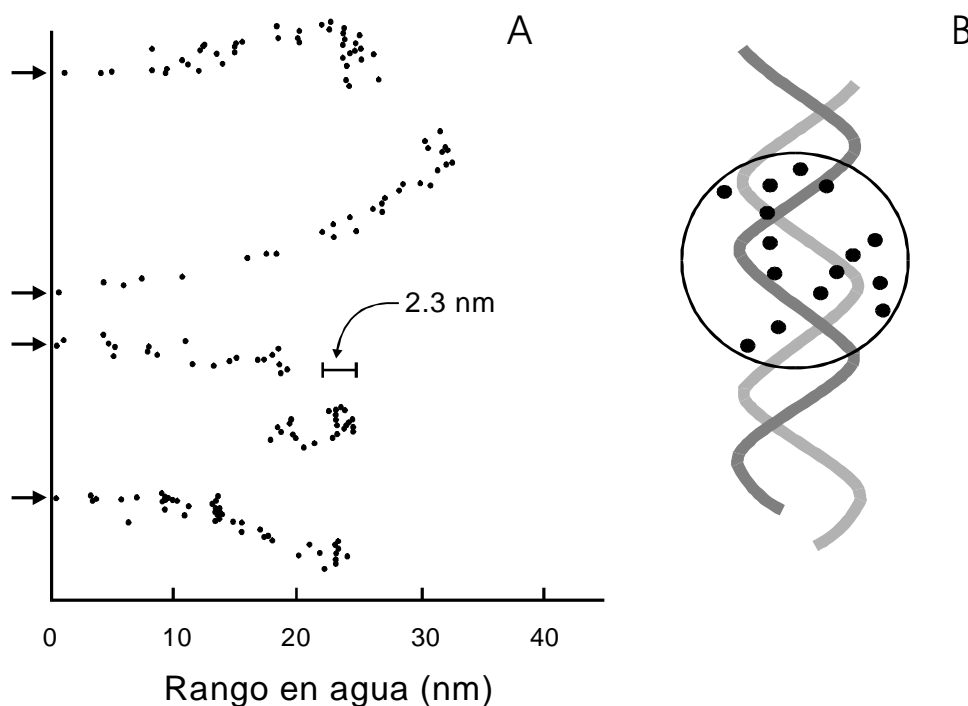
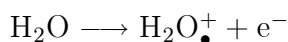


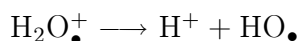
Figura 1.4: Simulación de los eventos de deposición de energía para varios electrones de 1 KeV (A). Nótese la relación de escala con respecto a los 2 nm de la doble hélice de ADN (B). Tomada de [109].

grupo de átomos que contiene un electrón desapareado y que tiene una gran reactividad química; se representan añadiendo un “•” al símbolo químico. Un radical puede ser neutro o estar cargado (radical ion). Los radicales $\text{HO}\cdot$ y $\text{H}\cdot$ producidos en la radiolisis del agua son muy reactivos, lo que les distingue de los iones OH^- y H^+ formados en la disociación iónica espontánea del agua, puesto que estos últimos no tienen electrones desapareados, véase la Figura 1.5.

El fenómeno inicial en la formación de radicales es la ionización de moléculas de agua, lo que requiere unos 13 eV:



Los radicales iones, como el H_2O^+ , son extremadamente inestables, con un tiempo de vida de unos 10^{-10} s, y originan radicales neutros, como el hidroxilo $\text{HO}\cdot$ (gran agente oxidante), que son muy reactivos (10^{-5} s):



Los electrones arrancados inicialmente a las moléculas de agua tienen poca energía cinética como para que su probabilidad de recombinación sea significativa; progresivamente van perdiéndola por colisiones y, cuando ésta es pequeña, son capturados por moléculas de agua fuertemente polarizadas, convirtiéndose en electrones acuosos o disueltos, e_{ac}^- . Estos electrones son poderosos agentes reductores capaces de disociar moléculas de agua próximas en los radicales $\text{HO}\cdot$ y $\text{H}\cdot$. Los electrones acuosos desaparecen de forma habitual reaccionando químicamente con iones H^+ , con oxígeno disuelto o con moléculas orgánicas.

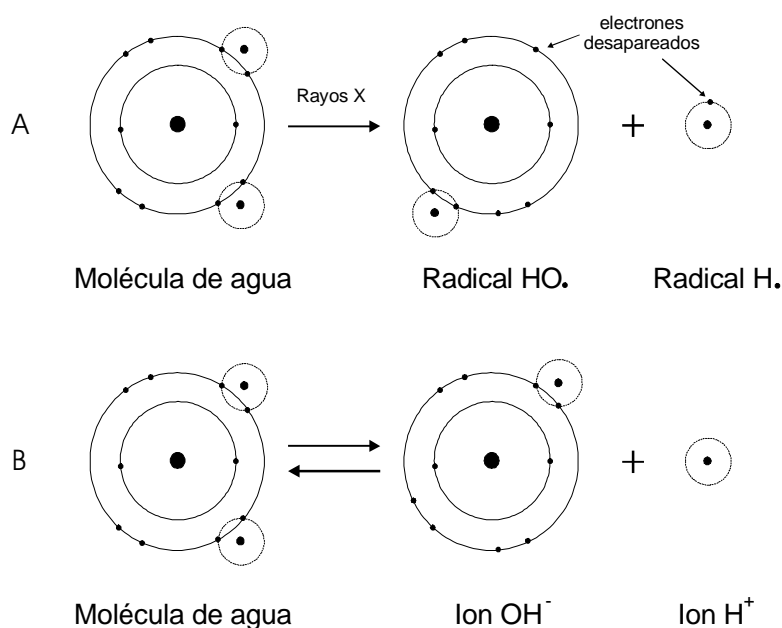


Figura 1.5: Comparación entre la radiólisis del agua (A) y su disociación espontánea (B). Tomada de [170].

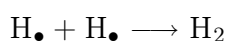
Por otro lado, se cree que las moléculas de agua excitadas por la radiación, H_2O^* , se disocian en radicales $\text{HO}\cdot$ y $\text{H}\cdot$, ya que sólo se necesitan 5 eV para producir la disociación. La mayor parte de estos radicales se recombinan por proximidad, aunque algunos pueden escapar a la recombinación.

Fase de descomposición molecular del agua

Los radicales resultantes de la fase anterior ($\text{HO}\cdot$ y $\text{H}\cdot$ y e_{ac}^-) reaccionan ocasionalmente entre ellos para volver a formar agua, pero más frecuentemente reaccionan creando nuevas moléculas y otros radicales. Así, inmediatamente después del paso de una partícula ionizante (10^{-12} s) los radicales se distribuyen muy heterogéneamente a lo largo de su trayectoria. Esta distribución depende de la TLE de la partícula y varía a lo largo de la trayectoria. Los radicales $\text{HO}\cdot$ y $\text{H}\cdot$ pueden reaccionar entre ellos originando moléculas de agua, peróxido de hidrógeno e hidrógeno, que encontraremos a los 10^{-7} s (junto con $\text{HO}\cdot$ y $\text{H}\cdot$) alrededor del recorrido de la partícula incidente. La Tabla 1.1 muestra cómo varía su proporción en función de la TLE de la partícula incidente. El parámetro tabulado, *rendimiento radioquímico* (G), que se definirá más tarde, da la concentración de diversos productos finales de la radiólisis del agua producida por 1 Gy si multiplicamos su valor por 10^{-8} mol/l.

Las reacciones que tienen lugar entre los 10^{-7} y los 10^{-3} s dependen de diversos factores como la TLE de la radiación, la pureza del agua y, sobre todo, de la presencia de oxígeno disuelto. Más adelante se estudiará la influencia del grado de oxigenación del medio.

La probabilidad de que una reacción particular tenga lugar depende fuertemente de la distribución espacial de radicales y, por tanto, de la TLE. Por ejemplo, las reacciones



son más probables en las trayectorias de las partículas de alta TLE.

El esquema de la Figura 1.6 resume el proceso de radiolisis del agua.

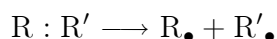
1.2.2 Acción de la radiación en disoluciones acuosas

Si se considera la célula como una disolución acuosa, puede hablarse de un *efecto directo* de la radiación al producir ésta lesiones en las moléculas de soluto de la célula, y de un *efecto indirecto* consecuencia de la interacción de las moléculas de soluto con los productos de la radiolisis del agua. Nos ocupamos a continuación de cada uno de ellos.

Efecto directo

El exceso de energía de las moléculas excitadas o ionizadas por la radiación puede ser disipado, bien por emisión de fotones y regreso a la situación inicial (fluorescencia), o bien por la ruptura de un enlace covalente y excisión de la molécula en dos radicales. Esta segunda opción es más frecuente en las ionizaciones que en las excitaciones, puesto que la energía transmitida es mayor.

El enlace covalente, representado por “:”, está constituido por un par de electrones de espines opuestos; cuando se rompe, cada fragmento molecular o radical se lleva un electrón desapareado, esto los hace muy reactivos (con vida media del orden de 10^{-5} s).



La ruptura de un enlace no requiere que el evento físico inicial tenga lugar en un electrón del enlace, ya que la energía absorbida puede migrar dentro de la molécula y la ruptura puede producirse en el lugar de la misma donde el enlace sea más débil. Además de esta migración intramolecular, puede producirse un efecto análogo de transmisión de energía y ruptura de enlaces entre diferentes moléculas.

Efecto indirecto

Los radicales procedentes de la radiolisis del agua se difunden en la célula y reaccionan con las moléculas de soluto de la misma produciendo modificaciones químicas. Por ejemplo, un electrón procedente de la radiolisis del agua puede interactuar con una molécula de agua originando un grupo HO_{\bullet} que, a su vez, produce una lesión en una molécula

| TLE (KeV μm^{-1}) | G | | | | | | |
|----------------------------------|------------------|------------------------------|-----------------|----------------|----------------|-------------------------------|-------------------|
| | H ₂ O | e _{ac} ⁻ | HO _• | H _• | H ₂ | H ₂ O ₂ | HO ₂ • |
| 0.23 | 4.08 | 2.63 | 2.72 | 0.55 | 0.45 | 0.68 | 0.008 |
| 12.3 | 3.46 | 1.48 | 1.78 | 0.62 | 0.68 | 0.84 | — |
| 61 | 3.01 | 0.72 | 0.91 | 0.42 | 0.96 | 1.00 | 0.05 |
| 108 | 2.84 | 0.42 | 0.54 | 0.27 | 1.11 | 1.08 | 0.07 |

Tabla 1.1: Rendimiento radioquímico, G , en función de la TLE de las partículas para algunas especies moleculares y radicales formados en la radiolisis del agua. La concentración producida por una dosis de 1 Gy es $G \times 10^{-8}$ mol/l. Citado en [170].

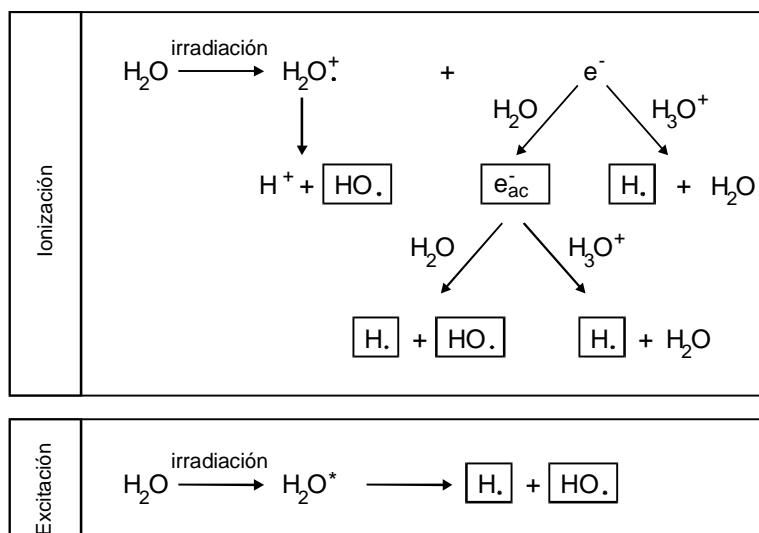
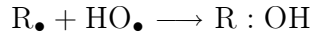
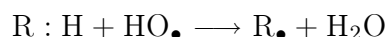


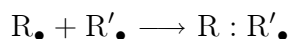
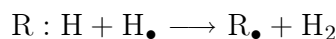
Figura 1.6: Representación esquemática de los estados en la radiolisis del agua. Tomada de [170].

de ADN. El efecto indirecto predomina para radiaciones de baja TLE. Algunas de las reacciones que pueden producirse para una molécula orgánica R : H son:

- Deshidrogenación seguida de hidroxilación producida por radicales $\text{HO}\cdot$:



- Deshidrogenación y formación de nuevos compuestos producida por radicales $\text{H}\cdot$:



- Ruptura de enlaces dobles por e_{ac}^- seguida de la formación de nuevos compuestos por adición.

1.2.3 Rendimiento radioquímico

Tras el paso de la radiación ionizante por un medio biológico, todas las moléculas de la disolución vuelven a un estado estable, aunque algunas de ellas con cambios químicos. Se define el rendimiento radioquímico para una reacción, G , como el número de moléculas dañadas o formadas por cada 100 eV de energía absorbida.

En principio, todos los radicales formados a partir de las moléculas de agua que escapan a la recombinación terminan por reaccionar con las moléculas de soluto. Por lo tanto, en disoluciones diluidas, el número de moléculas transformadas no depende de su concentración inicial, sino del número de radicales formados (es decir, de la dosis absorbida). No obstante, cuando la concentración es muy pequeña, el tiempo requerido para que un radical encuentre a una molécula se hace largo, por lo que la probabilidad de recombinación aumenta y, en consecuencia, disminuye G .

El número de moléculas de soluto transformadas puede ser empleado para medir la dosis absorbida por la solución. El dosímetro químico más usado en la actualidad es el dosímetro de Fricke, que se basa en la oxidación del Fe^{2+} a Fe^{3+} en disolución ácida (H_2SO_4).

Si consideramos una disolución con una sola especie, moléculas A, el número de moléculas formadas por la radiación, A', es casi independiente de la concentración inicial de moléculas A (como acaba de señalarse). Si una segunda especie, moléculas B, está presente, el ataque de los radicales a las moléculas A se modifica: puede reducirse si hay competición entre ellas para capturar los radicales (la molécula B estaría actuando como *radioprotector*) o puede incrementarse si la molécula B aumenta la actividad de los radicales (B actuaría como *radiosensibilizador*). La acción de la molécula B puede ser muy importante, incluso con concentraciones muy bajas, si su afinidad por los radicales es muy grande. Este es el fundamento de los modificadores químicos de la radiosensibilidad, sobre los que se trata a continuación.

1.2.4 Mecanismos de acción de los modificadores químicos de la radiosensibilidad

Existen sustancias químicas que actúan en las reacciones químicas descritas anteriormente modificando la radiosensibilidad de los sistemas biológicos. Nos ocupamos a continuación de una de las más importantes, el oxígeno.

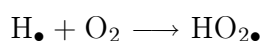
Efecto oxígeno

El oxígeno es un gran radiosensibilizador, ya que incrementa el efecto de los radicales libres si está presente en el momento de la irradiación. Se conoce como OER (*oxygen enhancement ratio*), o *factor de potenciación del oxígeno*, a la proporción en que ha de ser aumentada la dosis, cuando ésta se imparte en condiciones de hipoxia, para obtener un efecto radioquímico o biológico idéntico al que se obtendría en condiciones de buena oxigenación. Por ejemplo, para radiaciones de baja TLE, tenemos valores de OER de entre 2.5 y 3 (es decir, se necesita incrementar en un factor de 2.5 a 3 la dosis para producir el mismo efecto que en presencia de oxígeno).

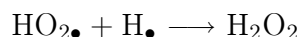
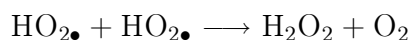
Aunque el mecanismo de radiosensibilización no se conoce exactamente, se considera que el oxígeno puede contribuir a la fijación de radiolesiones que, de no encontrarse éste en el medio irradiado, podrían haber sido reparadas. Para que tenga lugar dicho efecto, el oxígeno debe estar presente en el momento de la irradiación, ya que la radiosensibilización será parcial si se administra unos pocos milisegundos después.

Los diferentes tipos de reacción que pueden producirse son [170]:

1. La molécula de oxígeno, que tiene gran afinidad por los electrones ya que dispone de dos desapareados (gran agente oxidante), captura aquéllos formados inmediatamente después de una ionización, evitando su recombinación con los iones positivos.
2. Ciertas reacciones con radicales ocurren sólo en disoluciones oxigenadas:
 - Captura de un radical H_\bullet por una molécula de O_2 :

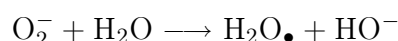
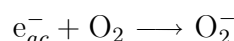


y, posteriormente, la formación de peróxido de hidrógeno mediante:



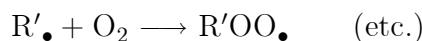
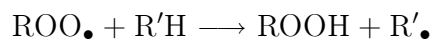
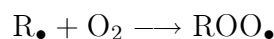
En este proceso la captura de radicales $\text{H}\bullet$ incrementa el número de radicales $\text{HO}_2\bullet$ disponibles, ya que se reduce el número de reacciones de recombinación entre los radicales $\text{H}\bullet$ y $\text{HO}_2\bullet$.

- Los electrones acuosos pueden reaccionar con el oxígeno disuelto originando nuevos radicales:

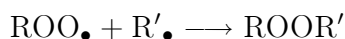


El radical $\text{H}_2\text{O}_2\bullet$ es un agente oxidante menos poderoso que el oxígeno pero tiene un tiempo de vida media superior, lo que le permite difundirse más y originar peróxido de hidrógeno a la vez que captura radicales $\text{H}\bullet$.

- La reacción del oxígeno con radicales orgánicos disueltos puede producir radicales peróxido ($\text{ROO}\bullet$), hidroperóxidos (ROOH) y peróxidos (ROOR') mediante: Reacciones en cadena



Formación de peróxidos



Los hidroperóxidos y peróxidos son sustancias tóxicas que se acumulan durante la irradiación, y causan lesiones que se suman a las producidas por la radiación en ausencia de oxígeno. En la materia viva, una acción importante del oxígeno es la peroxidación de lípidos insaturados, que da lugar a una alteración funcional y estructural de las membranas celulares.

Otros radiosensibilizantes y radioprotectores

Las sustancias que tienen un alto potencial oxidante poseen también propiedades radiosensibilizantes análogas a las del oxígeno. Entre los radiosensibilizantes más importantes tenemos las pirimidinas halogenadas, el meta y mesonidazol y algunos citostáticos como el cisplatino, la hidroxurea, la adriamicina y la actinomicina-D; lo que debe considerarse cuando se administran conjuntamente con la radioterapia.

Los radioprotectores son sustancias que, estando presentes durante la irradiación, disminuyen sus efectos, por lo que tienen una acción preventiva. La toxicidad de estos compuestos limita su uso práctico. Su mecanismo de acción química es poco conocido; por ejemplo, las proteínas o péptidos con grupos RSH son donadores de $\text{H}\bullet$ que pueden evitar, mediante recombinación, el daño que causarían los radicales provenientes de la radiolisis del agua.

1.3 Efectos de la radiación sobre el ADN y los cromosomas

Los radicales libres producidos por la interacción de la radiación con las moléculas de agua reaccionan con diversas macromoléculas celulares. La mayoría de estas reacciones no son importantes para la supervivencia; no obstante, el correcto funcionamiento celular y la eficaz transmisión de su información genética dependen del mantenimiento de la integridad de las moléculas de ácido desoxirribonucleico (ADN).

Los daños al ADN son la principal causa de los efectos radiobiológicos (muerte celular, pérdida de capacidad reproductiva, mutaciones,...); por ello, los mecanismos de reparación de las moléculas de ADN dañadas juegan un papel esencial. Los procesos de reparación pueden conseguir una restauración completa o incompleta del ADN; en este último caso, las consecuencias pueden ser serias (por ejemplo, una carcinogénesis).

Las moléculas de ADN son los principales constituyentes de los cromosomas, que transmiten la información genética a las células hijas. Las lesiones en los cromosomas, o las aberraciones cromosómicas, son un buen indicador del daño en una población celular y pueden ayudar a predecir los efectos de la radiación. De hecho, el análisis cromosómico es la técnica más utilizada para realizar dosimetría biológica.

1.3.1 Estructura del ADN y de los cromosomas

La molécula de ADN es larga y posee una estructura característica en forma de doble hélice constituida por dos ramas (véase la Figura 1.7), cada una de las cuales está formada por una secuencia de nucleótidos. Los nucleótidos se unen entre sí dando lugar a una larga cadena que sigue un orden específico, y sirve de código para almacenar la información precisa para instruir a la célula en la producción de los compuestos necesarios para la vida. Cada nucleótido está compuesto por tres fragmentos: una base púrica (*adenina*, A, o *guanina*, G) o una base pirimidínica (*citoxina*, C, o *timina*, T), una molécula del azúcar desoxirribosa conectada a la base, y una molécula de ácido fosfórico conectada al azúcar.

Los nucleótidos están unidos entre sí por enlaces fosfodiéster (fuerzas de Van der Waals) que unen las moléculas de azúcar con las de ácido fosfórico. Otras fuerzas que contribuyen a mantener la estabilidad de la doble hélice son los puentes de hidrógeno que unen las bases enfrentadas entre sí. Las bases las cadenas complementarias se emparejan entre ellas en la parte interior de la hélice de modo específico: la de adenina se enfrenta a su base complementaria, la timina, con dos enlaces (A=T); mientras que la guanina y la citosina se unen entre sí mediante tres enlaces (G≡C).

La sucesión de nucleótidos en el ADN es la base de la información genética, ya que codifica la secuencia de aminoácidos en las proteínas. El ADN de cada célula de un organismo tiene normalmente la misma composición. Más aún, el número de bases púricas (A+G) es igual al de bases pirimidínicas (C+T), pero el cociente (G+C)/(A+T) varía según la especie animal de que se trate.

Una vuelta de la doble hélice tiene una longitud de 3.4 nm y en cada vuelta hay 10 pares de bases, por lo que la distancia entre ellos es de unos 0.34 nm. En total existen del orden de 3×10^6 nucleótidos/nm en la molécula de ADN. El diámetro de la doble hélice es de unos 2 nm, muy pequeño comparado con su longitud, que tiene varios centímetros.

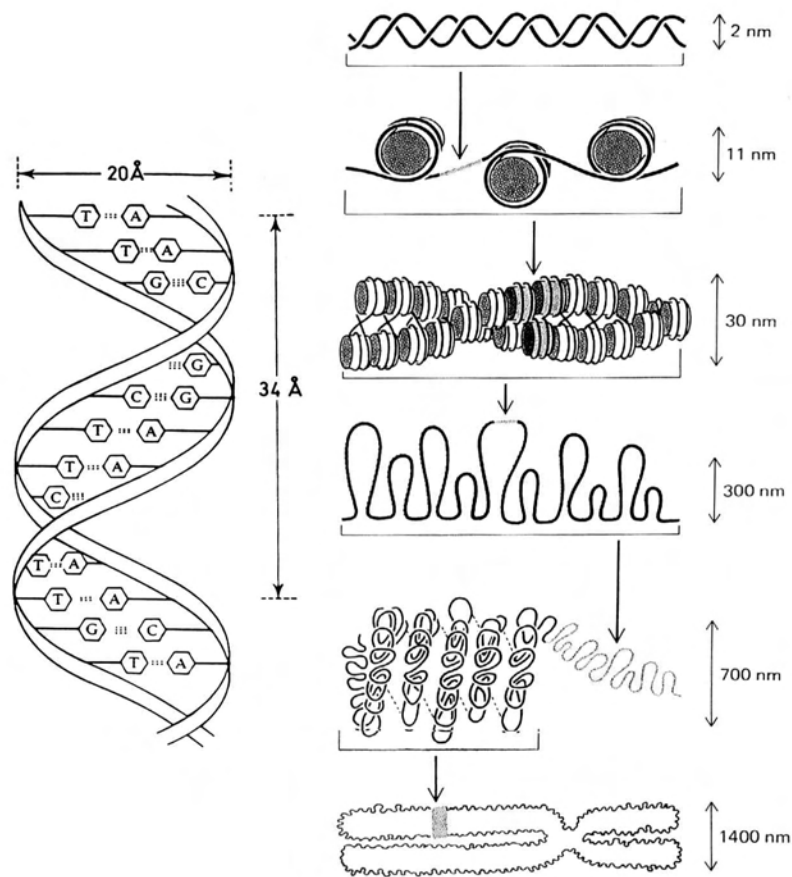


Figura 1.7: Estructura básica y empaquetamiento del ADN. Tomado de [136]

Durante la fase S del ciclo celular tiene lugar la síntesis de ADN, denominada *replicación*. La otra función del ADN es la *transcripción*, por la cual el ADN expresa su información. De estas dos funciones del ADN, la replicación es la más radiosensible. Información más detallada sobre estos procesos puede encontrarse en Tubiana *et al.*, 1990 [170].

Tal y como se representa en la Figura 1.7, la doble hélice de la molécula de ADN se enrolla alrededor de partículas globulares de proteínas básicas, denominadas *histonas*, y forma los *nucleosomas*. Los nucleosomas se agrupan para generar la fibra que constituye el cromosoma, que tiene un diámetro de unos 25 nm. Estas fibras forman una espiral irregular (de un diámetro de unos 300 nm) que da lugar a la estructura que se observa por el microscopio.

Sólo durante la división celular los cromosomas aparecen bien definidos gracias al enrollamiento de sus fibras. En la interfase se encuentran distendidos e hidratados, y no son visibles individualmente. Cuando no pueden distinguirse los cromosomas individualizados, el material cromosómico recibe el nombre de *cromatina*.

Los cromosomas normales poseen una constricción central denominada *centrómero*, y las zonas extremas, que son esenciales para su estabilidad, se denominan *telómeros*. Casi todos los cromosomas se dividen longitudinalmente en dos partes denominadas *cromátidas*. Así pues, una simple molécula de ADN constituye el esqueleto de un cromosoma; dicha molécula se extiende continuamente de un extremo a otro del mismo. La funciona-

lidad integral del cromosoma depende de la continuidad de la molécula de ADN.

El núcleo de una célula humana contiene casi un metro de ADN dividido en 46 cromosomas, lo que se traduce en unos 3×10^9 pares de nucleótidos. Se necesitan unos 1000 pares para codificar cada una de las 10^5 proteínas del genoma de las células de un mamífero. Las zonas que codifican la síntesis de proteínas (*genes*) no se expresan todas en una misma célula. Esta expresión selectiva se incrementa con el grado de diferenciación celular.

1.3.2 Tipos de lesiones radioinducidas en el ADN

La irradiación del ADN puede tener como resultado varios tipos de lesiones que dependen de la componente dañada (véase la Tabla 1.2). Se han identificado alrededor de cien lesiones distintas, entre las que destacan las roturas de cadena por su frecuencia e importancia. A continuación se describen las lesiones de mayor interés:

Roturas de la cadena de ADN

Son las lesiones mejor conocidas; en ellas los efectos indirectos juegan un papel fundamental. Las roturas pueden ser:

Roturas simples. Suelen tener lugar en el enlace entre la base y la desoxirribosa, aunque también pueden darse en el enlace fosfodiéster entre el fosfato y la desoxirribosa. Una gran proporción de roturas simples se producen por la acción de los radicales $\text{HO}\bullet$. El número de roturas simples es tres o cuatro veces mayor en células bien oxigenadas que en células hipóxicas.

Roturas dobles. Implican a las dos cadenas de la doble hélice del ADN. Pueden producirse por la interacción de una sola partícula, o por la combinación de dos roturas simples debidas a dos partículas que atraviesan la misma región (antes de que la primera rotura pueda ser reparada).

La energía necesaria para que se produzca una rotura simple es de 10 a 20 eV, y el número de estas roturas es directamente proporcional a la dosis en un rango muy amplio. Para la variación del número de roturas dobles con la dosis, ha existido controversia entre una relación lineal o no lineal, que quizás pueda atribuirse a los diferentes métodos experimentales empleados. Hoy parece que estas discrepancias se resuelven a favor de la relación lineal [118, 119].

Una dosis de fotones de 1 Gy produce alrededor de 1000 roturas simples y 50 roturas dobles por célula. Esta dosis provoca la muerte reproductiva de un 50% de las células irradiadas, lo que demuestra que las roturas dobles no son necesariamente letales y pueden ser reparadas.

Alteración de bases

Las bases pueden ser parcialmente destruidas o modificadas químicamente por la radiación. Lo más frecuente es que sufran hidroxilación (por el radical $\text{HO}\bullet$) con formación de hidroperóxido en presencia de oxígeno. La más importante de estas reacciones es la hidropoxidación de la timina.

Los radicales producidos por los efectos indirectos reaccionan con las bases, siendo mucho más sensibles las pirimidínicas que las púricas. Podríamos ordenarlas de mayor a menor radiosensibilidad de la siguiente manera:

$$\text{Timina (T)} > \text{Citosina (C)} \gg \text{Adenina (A)} > \text{Guanina (G)}$$

Por cada una de las bases se han descrito unas 20 modificaciones de la estructura molecular. El número de alteraciones de las bases es un 25% del número de roturas simples producidas.

Destrucción de azúcares y otras lesiones

Otras posibles lesiones producidas por la radiación en el ADN son las alteraciones de la desoxirribosa (2-3% de las roturas simples), cruces de eslabones en la espiral, uniones de dos partes de una cadena simple, uniones entre cadenas, formación de dímeros (bases adyacentes que se unen por enlaces covalentes formando un anillo ciclobutano entre ellas), etc. La formación de dímeros tiene importantes consecuencias, ya que en ese punto de la cadena se interrumpe la replicación del ADN.

Una de las mayores dificultades para el estudio de los efectos de las radiaciones ionizantes sobre el ADN es el gran número de productos que se forman.

1.3.3 Mutaciones radioinducidas

Algunas de las lesiones producidas por la radiación pueden ser insuficientes para incapacitar la reproducción de la célula, pero pueden dar lugar a una mutación. Las mutaciones generalmente se manifiestan como alteraciones no letales de la secuencia de bases del ADN, aunque, si son severas, pueden ser letales. El resultado de una mutación es la expresión de una proteína alterada o el incremento o decremento del nivel de una proteína normal.

La frecuencia de las mutaciones radioinducidas aumenta con la dosis hasta las dosis por fracción habitualmente empleadas en radioterapia. A dosis mayores predominan los efectos letales y la frecuencia de las mutaciones se reduce. Por otra parte, la frecuencia de mutaciones por unidad de dosis aumenta con la TLE de la radiación.

| | | |
|--------------------------------|-------------------------------------|---------|
| Daño físico inicial | Ionizaciones en el núcleo celular | 100.000 |
| | Ionizaciones directas en el ADN | 2.000 |
| | Excitaciones directas en el ADN | 2.000 |
| Lesiones radioinducidas | Roturas simples de la cadena de ADN | 1.000 |
| | Alteraciones de la Timina | 250 |
| | Roturas dobles de la cadena de ADN | 40 |
| | Alteraciones de la desoxirribosa | 25 |
| Efectos celulares | Efectos letales | 20-80% |
| | Aberraciones cromosómicas | 100% |
| | Mutaciones | 0,001% |

Tabla 1.2: Lesiones y efectos inducidos en el ADN por 1Gy de radiación de baja TLE en una célula [178].

Las consecuencias biológicas de las mutaciones dependen del lugar en el que ocurren. Por ejemplo, se puede elevar la resistencia celular a los agentes citotóxicos por mutación de la enzima a la cual la droga va dirigida y, por otro lado, puede darse una transformación celular si un gen mutado hace decrecer los mecanismos normales de control de la proliferación celular. Cada uno de estos ejemplos tiene implicaciones obvias en el uso de la radiación en terapia oncológica y en los efectos de la exposición a la radiación ambiental.

El análisis molecular de las mutaciones no letales ha permitido estudiar con detalle el daño inducido por la radiación al ADN. Una observación interesante es que la radiación ionizante tiende a producir una mayor proporción de grandes cambios que los mecanismos espontáneos de mutación. Mientras que puede argumentarse que las radiaciones ionizantes tienen un espectro de mutaciones particular, no está bien fundamentado que un cierto tipo de mutación sea inducido específicamente por la radiación [172].

1.3.4 Importancia del daño de la radiación al ADN

La irradiación con dosis de uso clínico habitual (de 1 a 3 Gy) induce un gran número de daños al ADN, tal y como se describió en el apartado anterior. Diversos experimentos muestran que la incidencia de muerte celular no se correlaciona bien con el número de roturas simples de la cadena de ADN y, en cambio, se correlaciona mejor con la incidencia de las roturas dobles del ADN [118]. La Tabla 1.3 muestra la correlación entre la muerte celular y distintos tipos de daño al ADN para distintos modificadores del efecto de la radiación.

La medida de roturas dobles es el método más empleado para estudiar el daño inducido en el ADN por la radiación. Entre los procedimientos experimentales usuales que permiten el estudio de los fragmentos de ADN de células irradiadas, podemos citar la *elución por filtración neutra*, la *electroforesis de gel con campo pulsante* y la *electroforesis de gel de célula única (comet assay)* [109].

Pero, ¿por qué se cree que el daño radioinducido en el ADN es el suceso que determina la muerte celular por irradiación y las mutaciones? Entre las principales pruebas están las siguientes [109]:

1. La dosis necesaria para matar células irradiando sólo el citoplasma es mucho mayor que la dosis que produce igual efecto irradiando sólo el núcleo.
2. Los daños producidos por isótopos de emisión radiactiva de corto alcance (como el H^3 y el I^{125}) son mayores si se encuentran incorporados al ADN.
3. La incidencia de aberraciones cromosómicas tras la irradiación está fuertemente ligada a la muerte celular producida.
4. Los análogos de la timidina, como el IUDR y el BrUdR, modifican la radiosensibilidad cuando se incorporan específicamente a la cromatina.

Algunos de los daños causados por la radiación en el ADN son químicamente semejantes a los que ocurren de forma natural en las células: este daño “espontáneo” se produce por la inestabilidad térmica del ADN, así como por procesos oxidativos y enzimáticos endógenos; algunos procesos metabólicos generan radicales que atacan al ADN.

Sin embargo, los tipos de daño más complejos causados por la radiación, complejidad que aumenta con la TLE, pueden no ocurrir espontáneamente, puesto que las concentraciones localizadas de radicales endógenos son menos probables en la vecindad inmediata del ADN [172].

1.3.5 Aberraciones Cromosómicas

Son unos de los efectos citológicos de la radiación más evidentes. La radiación induce un retraso (dependiente de la dosis) en la entrada de las células en la mitosis (véase la Figura 1.8) y, cuando las células irradiadas en la interfase empiezan a dividirse, se observan aberraciones cromosómicas. Mientras las aberraciones más serias conducen a la muerte celular prematura, otras se manifiestan sólo tras varias divisiones celulares.

Las aberraciones pueden clasificarse como *cromátidas*, si afectan a una sola cromátida (se dan preferentemente en la fase G2); o como *cromosómicas*, si afectan a las dos (principalmente debidas a irradiaciones en la fase G1). Las irradiaciones en la fase S conducen a ambos tipos de aberraciones dependiendo de si la zona afectada del cromosoma se había replicado ya o no. Las aberraciones consisten en una variedad de cambios y desapariciones en los cromosomas, que son observables al microscopio y que se originan en la no reparación o mala reparación de ciertas roturas. Los fragmentos pueden intercambiarse entre cromosomas, entre ramas de un mismo cromosoma o incluso dentro de una misma rama. Así, puede haber cromosomas con longitudes de brazos anormales, cromosomas pegados entre sí que forman estructuras en forma de “X” o de “O”, incluso cromosomas *dicéntricos*, que contienen dos centrómeros, o *acéntricos*, que no contienen centrómero.

Parece que las células toleran una gran variedad de cambios en la estructura de los cromosomas y que en los individuos irradiados algunos cambios persisten a lo largo de su vida. Los tumores se caracterizan por su *inestabilidad cromosómica* y la radiación la incrementa. Sin embargo, parece que son letales los cambios cromosómicos que conllevan una pérdida sustancial del genoma.

El análisis cromosómico es el método más desarrollado y fiable para realizar dosimetría biológica. Distintas técnicas como la *condensación prematura de cromosomas* (PCC) o la *hibridación fluorescente in situ* (FISH) [109] han permitido el desarrollo de varios métodos de análisis cromosómico: análisis de cromosomas dicéntricos presentes en la primera mitosis inducida *in vitro*, que es el método empleado habitualmente para propósitos dosimétri-

| Factor | Muerte celular | Roturas dobles | Roturas simples | Daños a bases | Entrecruzamiento ADN-proteínas |
|-----------------------|----------------|----------------|-----------------|---------------|--------------------------------|
| Alta TLE | ↑ | ↑ | ↓ | ↓ | - |
| Hipoxia | ↓ | ↓ | ↓ | 0 | ↑ |
| Tioles | ↓ | ↓ | ↓ | 0 | ↓ |
| Hipertermia | ↑ | ↑ | 0 | 0 | 0 |
| Peróxido de Hidrógeno | 0 | 0 | ↑ | ↑ | - |

↑ incremento; ↓ disminución; 0 efecto pequeño o inexistente; - desconocido

Tabla 1.3: Correlación del número de roturas dobles en el ADN con la muerte celular [60].

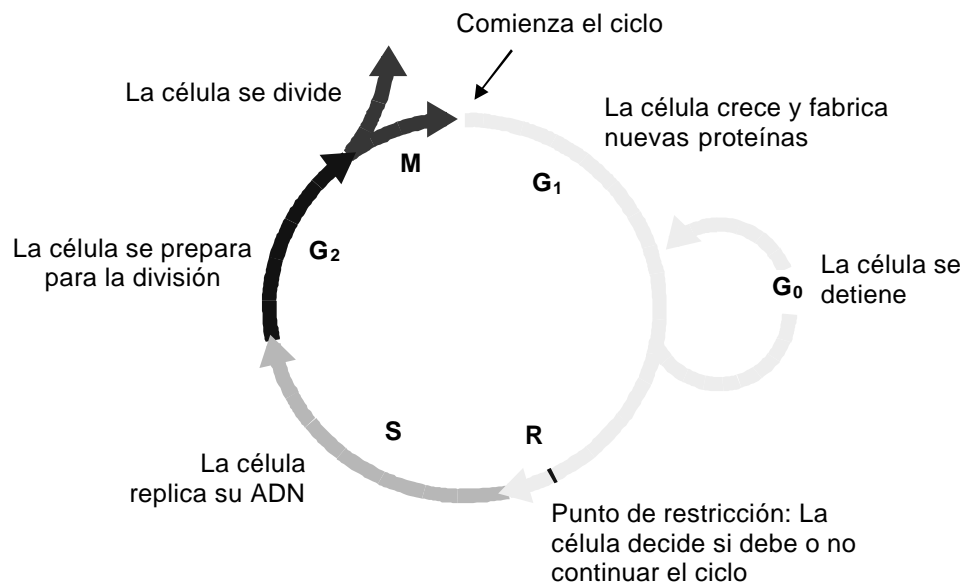


Figura 1.8: El ciclo celular. En tejidos proliferativos y activos, como el epitelio intestinal y la médula ósea, al igual que para cultivos celulares *in vitro*, la duración del ciclo celular está entre 10 y 48 horas. En general, las células son más sensibles cuando se encuentran en mitosis (M) y más resistentes en la fase S; las fases G₁ y G₂ tienen una radiosensibilidad intermedia.

cos; análisis de micronúcleos, cuerpos esféricos de material nuclear presentes en el citoplasma, que permite un reconocimiento rápido del daño originado por las radiaciones ionizantes; y frecuencia de intercambios entre cromátidas hermanas (SCE).

1.3.6 Evolución de las lesiones en el ADN: reparación y muerte celular

La capacidad de reparación del ADN es común a todos los organismos, desde las bacterias a los humanos. En los mecanismos de reparación se encuentran implicados muchos genes, cuyos productos intervienen en procesos coordinados que controlan la restitución de los diferentes tipos de daños.

Es probable que las formas más sencillas de daño en el ADN producidas por factores endógenos o por la radiación (roturas simples, por ejemplo), sean reparadas de modo rápido y eficiente; de tal manera que este tipo de lesiones no producen cambios importantes en los organismos.

Los daños más complejos sobre las moléculas de ADN (como las roturas dobles) son más difíciles de reparar y, muchas veces, la reparación se produce con errores; lo que incrementa la frecuencia de mutaciones y aberraciones cromosómicas. No obstante, la supervivencia celular no implica una reparación completa del ADN, puesto que existen mutaciones genéticas o aberraciones cromosómicas compatibles con la vida.

Los sistemas de reparación pueden ser constitucionales, existen permanentemente en las células ejerciendo un control continuo de la integridad del ADN, como la *excisión-*

resíntesis; o inducidos, aparecen como respuesta a una lesión específica ya que apenas funcionan permanentemente en la célula, como el mecanismo *SOS*. Para ampliar la información sobre mecanismos de reparación pueden consultarse las obras Tubiana *et al.* 1990 y UNSCEAR 2002 [170, 172].

El parámetro que se correlaciona mejor con la muerte celular para la mayor parte de tipos de células, es la cantidad de daño en los cromosomas observada tras la primera mitosis. Esto ha incentivado la idea de que la principal causa de muerte celular tras la irradiación son las mitosis aberrantes, que conllevan una distribución desigual de cromosomas o una pérdida de fragmentos cromosómicos. El desequilibrio metabólico que probablemente produce tal pérdida de ADN es incompatible con la proliferación celular posterior, y conduce a la muerte celular.

Desde hace muchos años se sabe que algunas células irradiadas no entran en mitosis hasta que no empiezan a degenerar. Así, los linfocitos mueren rápidamente en la denominada *muerte en interfase*, lo que produce las consecuencias clínicas de una rápida disminución del número de células tras la administración de una droga o un tratamiento con radiaciones. El fenómeno de la *apoptosis* está estrechamente relacionado con la muerte celular en interfase. La apoptosis es importante en el desarrollo embriológico de los tejidos y puede ser descrita como un proceso programado de muerte celular. Actualmente se está investigando el control de este proceso como herramienta en la lucha contra el cáncer.

1.3.7 La secuencia de sucesos que determina la radiosensibilidad

La compleja secuencia de procesos que siguen a la inducción inicial del daño producido por los radicales libres al ADN, y que puede conducir a la muerte celular o a mutaciones, se ilustra en la Figura 1.9.

Para establecer en qué etapa de esta secuencia se determina la radiosensibilidad celular, se han estudiado las diferentes categorías de células de mamíferos que son más sensibles a la radiación. Las evidencias actuales sugieren que los mecanismos de sensibilidad difieren entre dichas categorías celulares.

La radiosensibilidad celular podría determinarse durante la *fase de inducción* [180, 139]. Se ha comprobado una correlación entre la reparación de las roturas de cadenas del ADN y la supervivencia celular, siendo importante la velocidad de la reparación en algunos y el nivel residual de daño al ADN no reparado en otros [118]. Ambos parámetros pueden estar ligados. También se ha apreciado que la reparación de roturas dobles de la cadena de ADN no significa necesariamente que la función de los genes dañados se haya restaurado. Se ha probado la capacidad de las células para restaurar la función de los genes [130] y se ha medido la fidelidad de la reparación de las lesiones, observándose que dicha fidelidad es menor en las líneas celulares humanas más radiosensibles. Además, los siguientes factores pueden alterar los procesos que tienen lugar en la inducción y reparación del daño posterior a la radiación [109]: *estructura de la cromatina*, que puede influir en la inducción y reparación de las lesiones del ADN; *estructura de la membrana*, el daño causado a las membranas celulares en el punto de unión entre el ADN y la membrana nuclear puede ser importante en determinadas situaciones; *respuestas inducidas por la radiación*, hay evidencias de reparación inducible; la radiación puede producir efectos subletales de larga duración que se manifiestan como *inestabilidad cromosómica*, fenómeno que tiene un papel importantes en los efectos tardíos de la radiación.

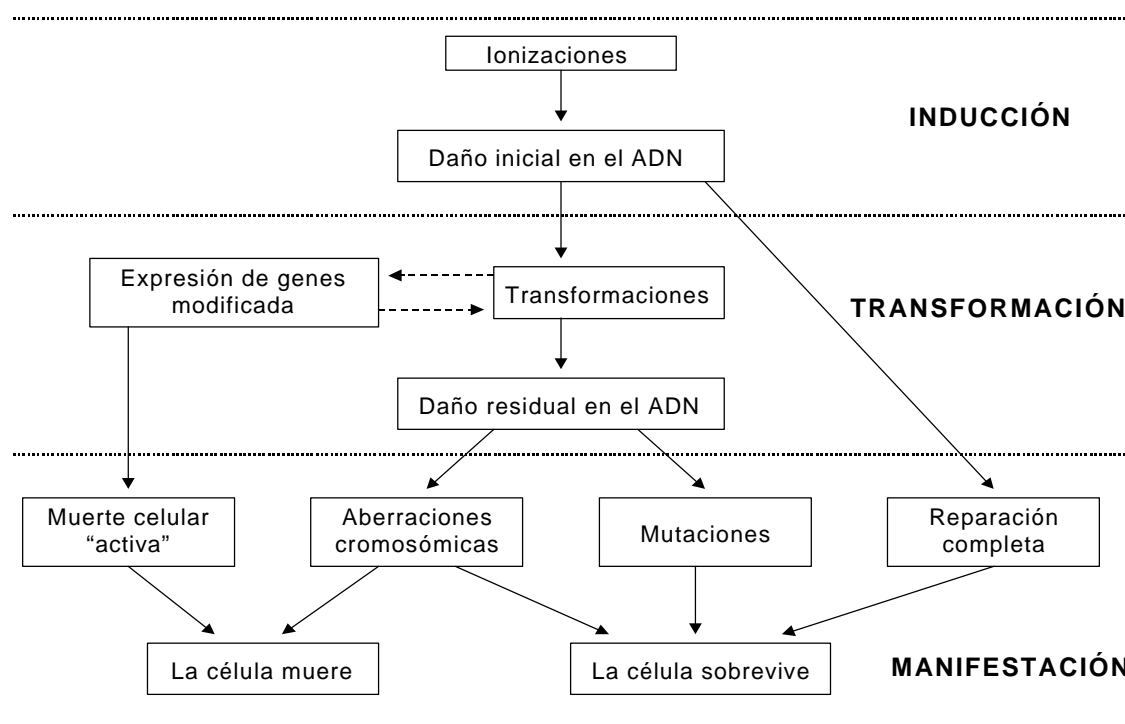


Figura 1.9: La secuencia de procesos desde la irradiación hasta los efectos en las células. Tomada de [109].

1.4 Efectos celulares de la radiación

La expresión en el nivel celular del daño molecular que produce la radiación puede presentarse de diferentes formas. Tras la irradiación, la célula intentará evitar la fijación de las lesiones y la transmisión a las células hijas del material genético dañado; para ello dispone de puntos de control del ciclo celular donde tratará de reparar las lesiones producidas (véase la Figura 1.8). El resultado puede ser, en esencia, uno de entre los siguientes: muerte diferida, que supone que las células sólo efectúan unos pocos ciclos antes de morir; célula viable pero modificada en su genoma, modificación que puede manifestarse tras un período de latencia más o menos largo; y muerte celular.

En Radioterapia, y desde un punto de vista teórico, un tumor se considera controlado cuando todas sus células han perdido la capacidad proliferativa indefinida y, por consiguiente, la capacidad de invasión local y de metástasis a distancia. Es decir, con la terapia perseguimos producir en las células tumorales uno de los dos mecanismos de muerte posibles: muerte diferida o muerte celular. Nos ocupamos a continuación del modo en que puede cuantificarse esta muerte celular entendida en el sentido amplio que acaba de exponerse.

1.4.1 Muerte celular y curvas de supervivencia

Es usual cuantificar la muerte celular mediante una *curva de supervivencia*, que consiste en la representación gráfica de la fracción de células supervivientes en función de la dosis administrada. La *fracción de supervivencia*, s , viene dada por:

$$s = \frac{N(d)}{N_0} \quad (1.1)$$

donde $N(d)$ es el número de células supervivientes tras la dosis d y N_0 el número de células inicial.

Un tumor humano de unos 2 cm de diámetro puede contener 10^{11} células, de las cuales un 0.1% en promedio son clonogénicas [170], por lo que tenemos unos 10^8 clonógenos en el tumor. Hagamos ahora un cálculo grosero: si el control tumoral sigue la estadística de Poisson (véase el Capítulo 3), la probabilidad de curación es $P = \exp(-N_0s)$, donde N_0 es el número de clonógenos del tumor y s la fracción de supervivencia para el programa de radioterapia completo. Por tanto, una supervivencia global $N_0s = 1$ nos da una probabilidad de control tumoral del 37%; y una supervivencia de $N_0s = 0.1$, una probabilidad del 90%. Por ello, es interesante estudiar la curva de supervivencia hasta valores de s de 10^{-9} y aún menores; así pues, la representación usual de las curvas de supervivencia se hace mediante coordenadas semilogarítmicas.

La situación ideal es disponer de una curva de supervivencia para un cierto tumor y un cierto esquema terapéutico; lo cual, por el momento, es inaccesible. La manera habitual de obtener la curva de supervivencia de una población celular es el *ensayo clonogénico* (Figura 1.10). Éste consiste en la siembra de un número determinado de células en cajas de cultivo; tras conservar una muestra de control e irradiar el resto con diferentes dosis, se cultivan durante varios días, después de esto las células se fijan, se tiñen y se procede a contar las colonias formadas; entendiendo por colonia aquella población de células integrada por un mínimo de 50 elementos formados a partir de una sola célula. Si definimos la *eficacia de siembra* como el número de colonias formadas dividido por el número de células sembradas, la supervivencia para una dosis d se obtiene dividiendo la eficacia de siembra de la muestra irradiada por la eficacia de siembra del control, esto es:

$$s = \frac{C(d)/M(d)}{C_0/M_0} \quad (1.2)$$

donde $C(d)$ y C_0 son el número de colonias formadas tras la dosis d y para el control respectivamente, $M(d)$ es el número de células sembradas en la muestra que se irradia con una dosis d y M_0 es el número de células sembradas en la muestra empleada como control.

Para una población de células en la que la muerte por radiación supere a la proliferación, las curvas de supervivencia serán monótonas decrecientes, y pueden clasificarse atendiendo a su forma [27].

Es necesario destacar que la estructura del agregado celular en el momento de la irradiación juega un importante papel en el modo en que éste responderá más tarde. Cabe esperar que la supervivencia dependa de las características de los agregados y, consecuentemente, que los llamados cultivos en *monocapa* presenten una respuesta a la radiación diferente de la de otros cultivos organizados con una estructura tridimensional, más próxima a la forma tumoral real, como sucede en los esferoides multicelulares [68].

Mediante ensayos clonogénicos, y a través de los valores que adoptan algunos parámetros (como los de un modelo de supervivencia), puede evidenciarse la variación de la radiosensibilidad por la incidencia de factores físicos, químicos y biológicos (tasa de dosis, TLE, efectos del fraccionamiento, radiosensibilizantes y radioprotectores, fase del ciclo celular y otros). Éstos se consideran factores externos en contraposición a la naturaleza de la población celular, que determina lo que se conoce como *radiosensibilidad*

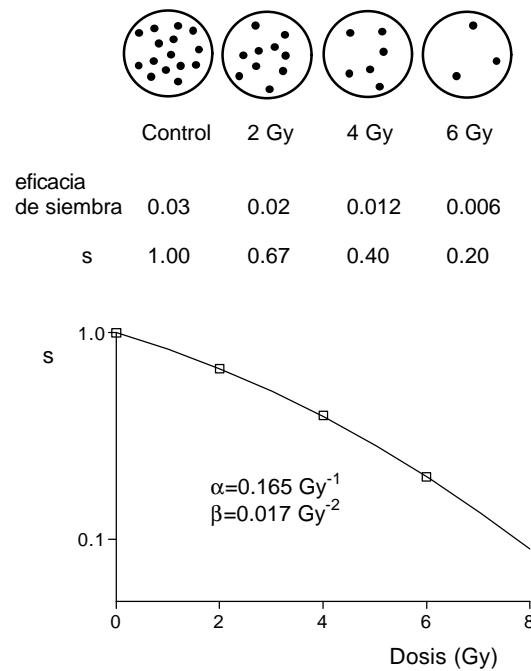


Figura 1.10: Esquema de un ensayo clonogénico. Para una determinada dosis, la fracción de supervivencia, s , se calcula dividiendo la eficacia de siembra para esa dosis por la eficacia de siembra para el control. Los datos se ajustan al modelo LQ.

intrínseca. Así, según esta definición, una población celular posee una radiosensibilidad inherente, independiente de las condiciones en que se encuentre, a la que se añaden otras componentes asociadas con factores externos. Sin embargo, la radiosensibilidad depende del ensayo que se emplee para determinarla.

Puesto que el método usual para determinar la radiosensibilidad es el ensayo clonogénico para un cultivo en monocapa, asumimos que la radiosensibilidad intrínseca se refiere a la obtenida mediante este tipo de experimento en condiciones de cultivo estándar. Ahora bien, el conocimiento de la radiosensibilidad de una población celular mediante un ensayo clonogénico nos aporta alguna información, pero en modo alguno permite evaluar el resultado de un tratamiento. En la reacción de los tejidos sano y tumoral a la radiación interviene un gran número de factores que hacen de la monocapa un modelo simple en exceso. En principio, nada nos asegura que los resultados obtenidos mediante métodos distintos puedan ser comparados de forma sencilla.

En el caso de un tejido tumoral, la radiosensibilidad global de las células que lo constituyen depende, entre otras cosas, de los siguientes aspectos: la propia estirpe celular que compone el tumor (o varias si existe heterogeneidad), el nivel de oxigenación de las células, el nivel de nutrientes, la estructura tridimensional y el microambiente físico. Ahora bien, para determinar la radiosensibilidad intrínseca hemos de variar por completo las condiciones en que se encuentran las células, pues la definición exige la realización de un ensayo clonogénico. Cabe preguntarse si este hecho hará inútil el concepto o si, por el contrario, existe alguna relación entre la radiosensibilidad intrínseca determinada mediante un ensayo clonogénico, y la respuesta a la radiación de los tumores humanos *in vivo*.

En 1981 Fertil y Malaise [50] mostraron la correlación de la respuesta *in vitro* a bajas dosis con la respuesta clínica característica de varios tipos de tumores. Este estudio incluía 26 líneas celulares y, para medir la radiosensibilidad, Fertil y Malaise utilizaron la fracción de supervivencia a 2 Gy, conveniente por ser del orden de las que se administran en los tratamientos fraccionados de la radioterapia del cáncer. Estudios posteriores confirman los resultados de estos autores [39].

1.4.2 Modelos teóricos de supervivencia celular. El modelo lineal-cuadrático

Una vez descritas las curvas de supervivencia, es conveniente su modelización teórica. Los modelos empleados para describir las curvas de supervivencia han de considerar ciertos aspectos aceptados en la actualidad. El primero de ellos se refiere a la existencia de dos componentes fundamentales del daño celular: *daño letal* y *daño subletal*¹. El daño letal produce la muerte directa de la célula. El daño subletal puede, o bien ser reparado, o bien producir la muerte de la célula por acumulación tras una dosis de radiación adicional. Según esto, la tasa de reparación del daño subletal jugará un importante papel. Los resultados experimentales muestran que pueden existir diferentes tipos de daño subletal con tasas de reparación diferentes, y que éstas pueden aproximarse convenientemente por un proceso exponencial [165], aunque este proceso no ha de tener necesariamente una sola componente [117]. Por otra parte, hay resultados que apoyan la existencia de procesos de reparación múltiple [4, 53, 167, 173, 176]. Además, se ha sugerido que los procesos de reparación exhiben efectos de saturación [64]. Igualmente se ha mostrado que la tasa de reparación aparente del daño subletal depende de la dosis [53, 135, 167].

Otro hecho a tener en cuenta es que, el efecto final de una dosis de radiación, depende del tipo de radiación y del ritmo con que ésta se administre. Por tanto, los parámetros que caractericen la respuesta de la población celular irradiada dependerán de la calidad de la radiación. Por otra parte, el modo en que responde una población celular a la radiación depende de la forma en que sus constituyentes se distribuyen en el ciclo reproductivo en el momento en que se administra la dosis [155]. Además, si las condiciones de la irradiación son tales que, durante la misma, varía significativamente el número de clonógenos que componen la muestra irradiada, habrá que tener en cuenta la repoblación celular.

Por último, los factores físicos y químicos que dependen de la disposición celular, entre los cuales destacamos la distribución de oxígeno y nutrientes, influirán en la supervivencia. El medio ambiente y la estructura tridimensional de un agregado tumoral producirán compartimentación celular, lo que implica la existencia de subpoblaciones celulares con distinta respuesta a la radiación dentro del agregado.

Existe un buen número de modelos que tienen en cuenta algunos de los presupuestos anteriores, y que pueden aplicarse, con mayor o menor éxito, al análisis de la supervivencia celular en función de las condiciones en que se produce la irradiación. Estos modelos suelen ser formulaciones deterministas [24, 27, 33, 90, 111, 145, 146, 162], aunque también existen aproximaciones estocásticas a este problema [1, 75, 93].

Un modelo analítico que considere un buen número de los presupuestos anteriores, si tiene solución, resultará lo bastante complicado como para ser inaplicable. Los intentos de modelos analíticos tienen interés desde el punto de vista teórico, pero si desea entenderse

¹Puede hablarse de una tercera forma de daño, el *daño potencialmente letal*, que es aquél que puede repararse dependiendo de las condiciones del cultivo o muestra experimental [170].

el problema en toda su extensión se requieren métodos de simulación computarizada. Si no queremos renunciar a una descripción analítica, necesaria por otra parte en la práctica clínica, optaremos por un modelo que describa con suficiente precisión la supervivencia celular, a la vez que posea un tratamiento matemático lo más sencillo posible. Esto último es necesario para obtener los parámetros experimentales que nos permitan aplicar el modelo a las poblaciones celulares que nos interesen en cada momento. Sin un conjunto completo de parámetros experimentales, los modelos sólo poseen un atractivo teórico, pero no pueden ser llevados a la práctica.

El modelo más empleado en el análisis de la supervivencia es el denominado *lineal-cuadrático* (LQ), que se basa en la siguiente forma funcional:

$$-\ln s = \alpha d + \beta d^2 \quad (1.3)$$

donde s es la fracción de supervivencia, d la dosis y α y β son constantes características de la población celular estudiada.

El modelo LQ ha sido ampliamente utilizado en los últimos años, tanto en su forma convencional [24, 90], como en la que adopta para la radioterapia fraccionada [6, 43]. A pesar de su simplicidad, proporciona una descripción satisfactoria de la curva de supervivencia de una población celular homogénea y se le ha dotado de sencillas interpretaciones biológicas [126]², si bien hoy día es considerado por muchos como un modelo puramente empírico. No obstante, para dosis relativamente bajas de radiación de baja TLE (unos pocos Gy), la distribución de las lesiones del ADN (básicamente roturas dobles) siguen aproximadamente la distribución de Poisson y el modelo LQ puede sustentarse en una base mecanicista [142, 188, 189]. La aplicación del modelo LQ ha proporcionado un conjunto de datos experimentales bastante completo para los parámetros α , β y α/β de diferentes tejidos tumorales y sanos. Las condiciones en que puede aplicarse la forma más simple de este modelo son tres:

1. La dosis se administra en un tiempo mucho menor que el tiempo medio de reparación del daño subletal.
2. Durante la irradiación la repoblación celular es despreciable.
3. Si la dosis se administra en fracciones, el intervalo de tiempo entre dos irradiaciones consecutivas es suficientemente largo como para que la reparación de todo el daño subletal sea completa.

Bajo estos presupuestos, la forma del modelo para una aplicación fraccionada de la dosis es:

$$-\ln s = \alpha \sum_{k=1}^N d_k + \beta \sum_{k=1}^N d_k^2 = D \left[\alpha + \frac{\beta}{D} \sum_{k=1}^N d_k^2 \right] \quad (1.4)$$

donde D es la dosis total impartida en una secuencia de N fracciones y d_k es la dosis de la fracción k -ésima.

En los Capítulos 4 y 5 veremos el modo de extender el modelo LQ a situaciones en que se produce repoblación celular y reparación incompleta durante el tratamiento.

²Así, según el modelo de Chadwick y Leenhouts, las roturas dobles originadas por la radiación en las moléculas de ADN pueden producirse por los depósitos de energía de una sola partícula (que da lugar a la componente lineal de la muerte celular), y por las deposiciones de energía de dos partículas (responsables del término cuadrático) [24].

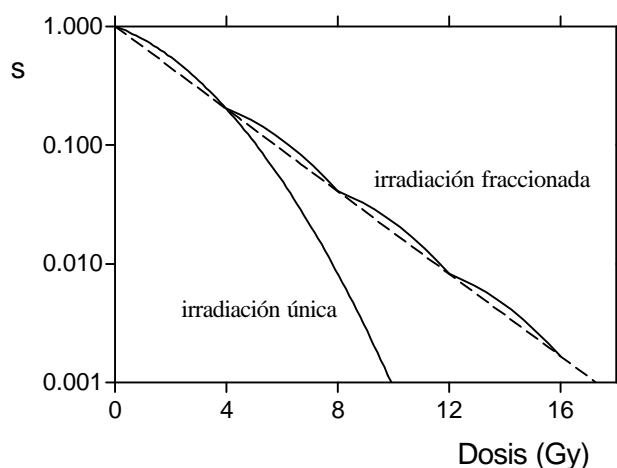


Figura 1.11: Efecto del fraccionamiento en la supervivencia celular según el modelo LQ. Cuando la dosis se administra en fracciones, en este caso de 4Gy, la curva resultante es una línea recta producto de la “repetición” del tramo inicial de la curva para irradiación única.

Un aspecto interesante que puede analizarse con sencillez mediante este modelo es la diferencia entre los tratamientos fraccionados y no fraccionados. Como puede verse en la Figura 1.11, el fraccionamiento de la dosis produce un aumento de la supervivencia, con respecto a la irradiación única, para una misma dosis total.

1.5 Crecimiento tumoral

1.5.1 Generalidades

El crecimiento tumoral maligno se caracteriza por la desorganización de su estructura tisular y el desarrollo anormal y en general insuficiente de vasos sanguíneos. Así, las células que componen un tumor crecen en un ambiente precario en nutrientes y oxígeno, y en el que la eliminación de residuos metabólicos es lenta.

Aun para pequeños volúmenes (por debajo del tamaño que puede detectarse clínicamente), existe heterogeneidad en la población celular que compone un tumor; heterogeneidad que consiste en diferentes patrones de proliferación, diferentes grados de oxigenación y distinta respuesta a la terapia. La influencia del medio ambiente es tan importante, que la tradicional visión que explica la progresión tumoral en términos genéticos está siendo sustituida por otra en la que se cree también fundamental el ambiente en el que dicha progresión tiene lugar.

El patrón de vascularización puede cambiar de una región a otra dentro de un tumor, lo que condiciona la llegada de nutrientes a las distintas zonas. El término nódulo tumoral se emplea para referirnos a una subunidad tumoral que manifiesta cierto patrón morfológico: una zona proliferativa, una zona de hipoxia y una zona de necrosis. Éstas muestran, respectivamente, las regiones con un aporte suficiente de oxígeno y nutrientes, en las que las células están dentro del ciclo proliferativo; aquéllas con déficit de oxígeno y nutrientes, con células en fase quiescente y degenerativa; y las zonas donde se acumulan desechos y células muertas. El tumor completo está formado por un conjunto de estos nódulos cuya forma dependerá de cómo se desarrolle el sistema vascular en las diferentes regiones que

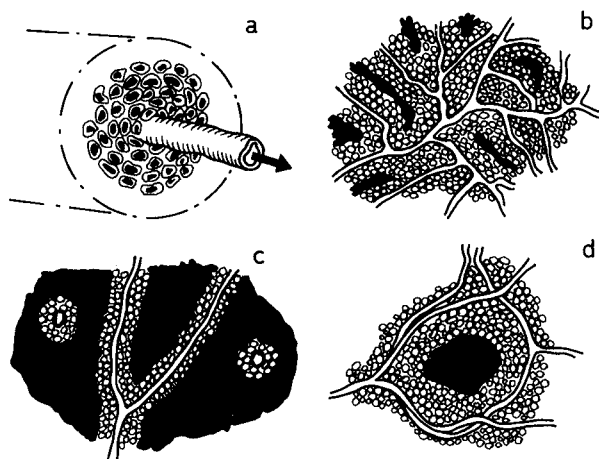


Figura 1.12: Patrones esquemáticos de la vascularización de un tumor. (a) Capilar rodeado por células viables, (b),(c) y (d), regiones con diferentes modos de vascularización en las que se observan las células viables y la región de necrosis (en negro). Tomado de [23].

lo integran (Figura 1.12).

En la Figura 1.13 puede verse una forma simple de nódulo tumoral, semejante a las micrometástasis aisladas o a ciertas regiones de los grandes tumores. Este tipo de estructura se reproduce muy bien en el sistema experimental de esferoides multicelulares [158, 177] y en ella podemos apreciar los diferentes compartimentos que suelen contener los tumores reales con heterogeneidad celular desde etapas tempranas del crecimiento, compartimentos que describimos a continuación:

1. Células que se encuentran dentro del ciclo proliferativo y que dan lugar a todas las nuevas células del tumor. Entre ellas se encuentran las células clonogénicas, es decir, aquéllas que tienen la capacidad de regenerar el tumor completo o, equivalentemente, aquellas células que en condiciones adecuadas pueden generar un clon.
2. Células en estado quiescente, pero que pueden volver al ciclo. De entre ellas algunas tienen capacidad clonogénica.
3. Células diferenciadas (estériles) que no pueden dividirse.
4. Estroma: tejido normal, como vasos sanguíneos y fibroblastos, que en algunos casos excede al tejido tumoral propiamente dicho.
5. En la mayoría de tumores existe un compartimento formado por células muertas o moribundas que conocemos como necrosis.

El movimiento entre compartimentos es frecuente. El paso de la quiescencia a la proliferación, que puede acontecer como consecuencia de un tratamiento, se llama *reclutamiento*. Puede producirse el abandono de células viables de la masa tumoral, lo que podría originar metástasis. La pérdida celular también se produce por diferenciación o muerte y supone hasta un 90% del total de nuevas células generadas en muchos tumores.

El concepto de célula clonogénica es fundamental en el estudio del cáncer. Cuando un tumor vuelve a crecer tras algún tipo de terapia que no ha tenido éxito, lo hace porque existen células madre neoplásicas que no han sido destruidas. ¿Cómo pueden identificarse

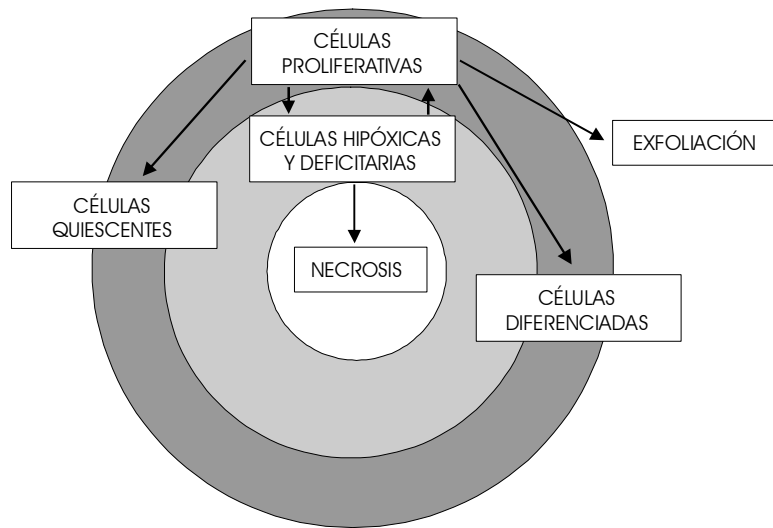


Figura 1.13: Distribución de los elementos celulares de un nódulo tumoral situado en el seno de un medio del que obtiene los nutrientes. Tomado de [177].

estas células? El procedimiento experimental consiste en la realización de un ensayo de formación de colonias (o ensayo clonogénico) en ciertas condiciones de cultivo, así aquellas células del tumor que pueden dar lugar a una colonia de más de 50 células (5 ó 6 generaciones) se llaman clonogénicas. Con este número pretende eliminarse del cómputo de células clonogénicas a las células que han iniciado el camino de la diferenciación o a las que han sido dañadas por el tratamiento. El concepto de célula clonogénica proporciona una base conceptual para la comprensión de las características de la evolución temporal de la respuesta de un tumor al tratamiento, tal y como se muestra en la Figura 1.14. La proporción de células clonogénicas en los tumores humanos rara vez excede un 0.1%.

La experiencia clínica muestra que los tumores grandes son más difíciles de curar que los pequeños, por ello son precisas mayores dosis de radiación en los primeros que en los segundos. Esto se explica en parte por el mayor número de clonógenos en los tumores grandes, pero también juegan un importante papel en la respuesta a la terapia la fracción de células hipóxicas y la heterogeneidad celular presente en las grandes masas tumorales, que implican una mayor resistencia a la radiación. Empíricamente, cuando un tumor aumenta en un factor 10 su volumen, la dosis total debe aumentarse en unos 10 Gy, véase la Tabla 1.4.

| | Diámetro (cm) | | | |
|------------------------------|---------------|-----------|-------------|-----------|
| | < 2 | 2-4 | 4-6 | > 6 |
| Dosis(Gy) | 60 | 70 | 75 | 75 - 80 |
| Tiempo de tratamiento | 6 semanas | 7 semanas | 7.5 semanas | 8 semanas |

Tabla 1.4: Relación entre el diámetro del tumor y la dosis requerida para el control local de la mayor parte de los tumores del tracto aerodigestivo superior. Tomada de [51].

Aunque para alcanzar tasas de control altas en los casos de metástasis o enfermedad subclínica se requieren dosis de unos 50 Gy, administrados en fracciones de 2 Gy 5 veces por semana; pueden obtenerse beneficios con dosis más bajas cuando está comprometida la tolerancia de los tejidos sanos [184].

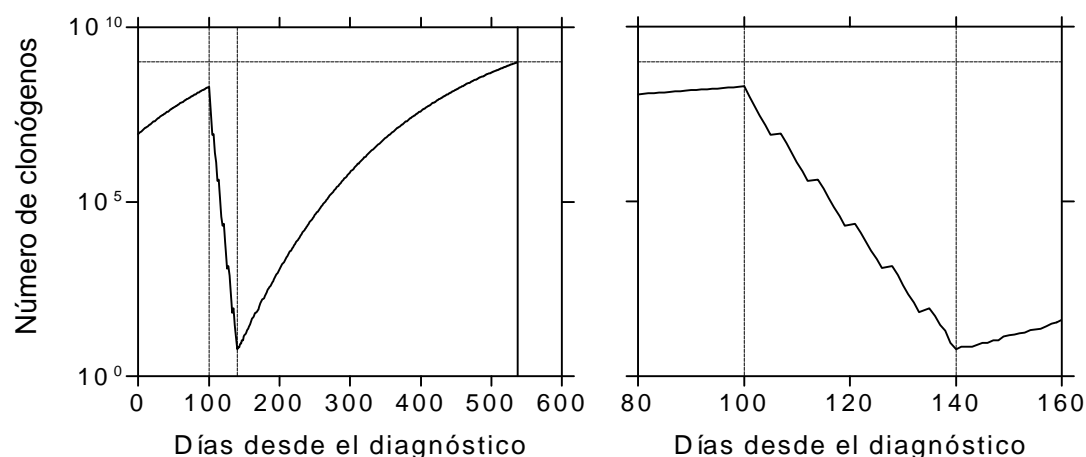


Figura 1.14: Evolución del número de clonógenos de un tumor desde el diagnóstico y tras la aplicación de un tratamiento fraccionado que no consigue eliminarlos. Obtenido mediante simulación computarizada basada en una cinética de proliferación con tiempo de duplicación variable con el tamaño tumoral [2, 67].

Debe destacarse que el crecimiento del tumor es sólo uno de los aspectos que decidirán el desarrollo de la enfermedad, y no es el más importante en muchos casos. Algunos tumores que se reducen rápidamente tras el tratamiento, recrecen igualmente rápido una vez finalizado éste; por ello, la *remisión parcial* no es un criterio definitivo para evaluar el resultado de un tratamiento.

1.5.2 Modelos teóricos de crecimiento tumoral

La forma más simple de modelo teórico de crecimiento tumoral es una relación matemática que expresa la variación del tamaño del tumor con el tiempo.

Aunque los tumores humanos que han podido medirse con cierta precisión (tumores de pulmón primarios y metastásicos) manifiestan un patrón exponencial en su crecimiento [147, 154], los tiempos de seguimiento parten del momento en que los tumores son detectables radiológicamente, esto es, las primeras etapas del crecimiento no se observan. Si a esto añadimos que el crecimiento exponencial no es común en tumores de experimentación, ya sean animales o *in vitro*, podemos admitir que, en general, el aumento de volumen se ralentiza a medida que crece el tumor [97]. Así, el crecimiento de un tumor sigue una curva sigmoide que se caracteriza por estar compuesta de tres fases bien diferenciadas: una fase inicial exponencial, una fase lineal y una fase de “plateau” final (Figura 1.15).

El modelo de crecimiento exponencial describe la variación del volumen tumoral con el tiempo mediante la expresión:

$$V(t) = V_0 \exp \left[\frac{\ln 2}{T_D} (t - t_0) \right] \quad (1.5)$$

donde T_D es el *tiempo de duplicación*, o tiempo necesario para que el volumen se haga doble, y $V_0 \equiv V(t_0)$ es el volumen inicial.

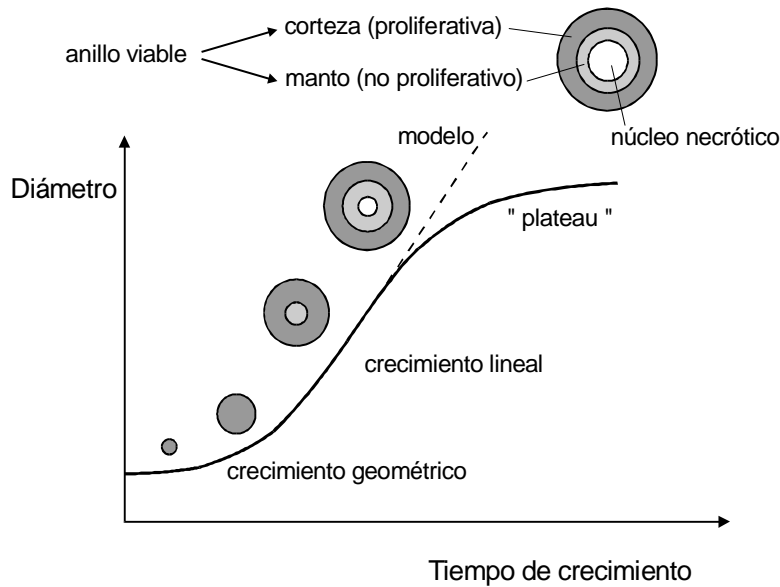


Figura 1.15: Modelo de “corteza constante” de Conger y Ziskin [29]. En este modelo se supone que las células proliferan con ritmo constante en el anillo externo del tumor, de un espesor que no cambia salvo en las fases iniciales. El modelo no es capaz de reproducir la zona de “plateau” de la curva sigmoide de crecimiento, y predice un aumento de volumen indefinido.

El modelo de Gompertz es el más utilizado para representar un crecimiento sigmoide como el descrito anteriormente. Se trata de un modelo empírico relativamente sencillo y que ajusta una gran variedad de curvas de crecimiento tumoral. En este modelo la variación del volumen con el tiempo viene dada por:

$$V(t) = V_0 \exp \{A[1 - \exp(-a(t - t_0))]\} \quad (1.6)$$

donde A y a son los parámetros del modelo y $V_0 \equiv V(t_0)$ es el volumen inicial.

El valor de A determina el volumen máximo asintótico:

$$V_{\max} = \lim_{t \rightarrow \infty} V(t) = V_0 \exp(A) \quad (1.7)$$

Ahora el tiempo de duplicación no permanece constante y aumenta cuando el tumor se hace más grande, es decir el ritmo de crecimiento se enlentece progresivamente.

$$T_D = -\frac{1}{a} \ln \left\{ 1 + \frac{\ln 2}{\ln[V(t)/V_{\max}]} \right\} \quad (1.8)$$

Esta característica del modelo de Gompertz puede emplearse para tratar el fenómeno de *replacación acelerada*, que se presenta en la irradiación de algunos tipos de tumores; pues describe adecuadamente el aumento del ritmo proliferativo cuando el número de clonógenos disminuye como consecuencia de la terapia [2, 67, 68].

El modelo exponencial y el modelo de Gompertz están entre los modelos más simples para describir el crecimiento de los tumores. Existen modelos de base biológica planteados mediante ecuaciones diferenciales de gran interés teórico pero, por ahora, poca aplicación práctica. Gran parte del trabajo que ha servido de base para el desarrollo de este tipo

de modelos lo realizó Greenspan en la década de los 70 [65, 66] tomando como base el crecimiento de los esferoides multicelulares. Entre los trabajos recientes en esta área pueden citarse los de Byrne [22].

1.6 Tejidos Sanos

1.6.1 Generalidades

La proliferación celular en los tejidos normales es, en contraste con los tumores, altamente organizada, de tal modo que la producción celular se controla mediante mecanismos homeostáticos. En los tejidos maduros, siempre que no existan condiciones patológicas, la producción de nuevas células está equilibrada con la desaparición de las células diferenciadas maduras (el factor de pérdida celular es 1).

El grado de organización de las células dentro de los compartimentos proliferativo y funcional tiene importantes consecuencias en la repuesta de los tejidos a la radiación. En términos generales los tejidos pueden dividirse en dos categorías: aquéllos en que pueden separarse claramente los compartimentos de células madre, de amplificación y células maduras; y aquéllos en los que no existe tal separación. A los primeros los conocemos como *tejidos jerárquicos* y a los segundos como *tejidos flexibles*. En realidad existen muchas situaciones intermedias entre estos extremos.

Los tejidos con gran renovación celular, como la piel, mucosas, epitelio intestinal y sistema hematopoyético, son ejemplos de organización jerárquica con compartimentos de células madre y diferenciadas separados (véase la Figura 1.16). Las células madre que pueden regenerar los tejidos de este tipo constituyen una pequeña proporción del total, y la mayor parte del tejido está formada por el compartimento de amplificación.

Los tejidos de lenta renovación, como el hígado, el riñón, el pulmón y el sistema nervioso, son ejemplos de organización flexible. En estos tejidos no hay compartimentos separados y las células funcionales son capaces de dividirse aunque, en condiciones normales, esto sucede muy lentamente.

Los tejidos normales responden a la muerte celular producida por la radiación aumentando su tasa de proliferación. Esta es una reacción homeostática a la pérdida celular y no es exclusiva de la respuesta a la radiación como agente citotóxico. Tras la exposición a la radiación, el tiempo en que se produce el daño funcional está determinado por el período de vida de las células maduras. Por ello, el período de latencia entre la irradiación de un tejido y la manifestación de un cierto daño en el mismo depende de su tasa de renovación y no de su radiosensibilidad. Los tejidos con gran actividad proliferativa (rápida renovación), como el intestino y la piel, expresan el daño de la radiación rápidamente; mientras que los tejidos de renovación lenta, como el riñón, manifiestan un tiempo de latencia largo entre irradiación y daño funcional.

1.6.2 Dosis de tolerancia. Respuestas precoces y tardías

Puede definirse la *tolerancia* de un cierto tejido para un determinado tratamiento con radiaciones, como la dosis que genera un índice de complicaciones aceptable para ese paciente en particular. Se dispone de un conjunto de valores para las dosis de tolerancia de diferentes órganos determinados del análisis estadístico de los resultados de la terapia

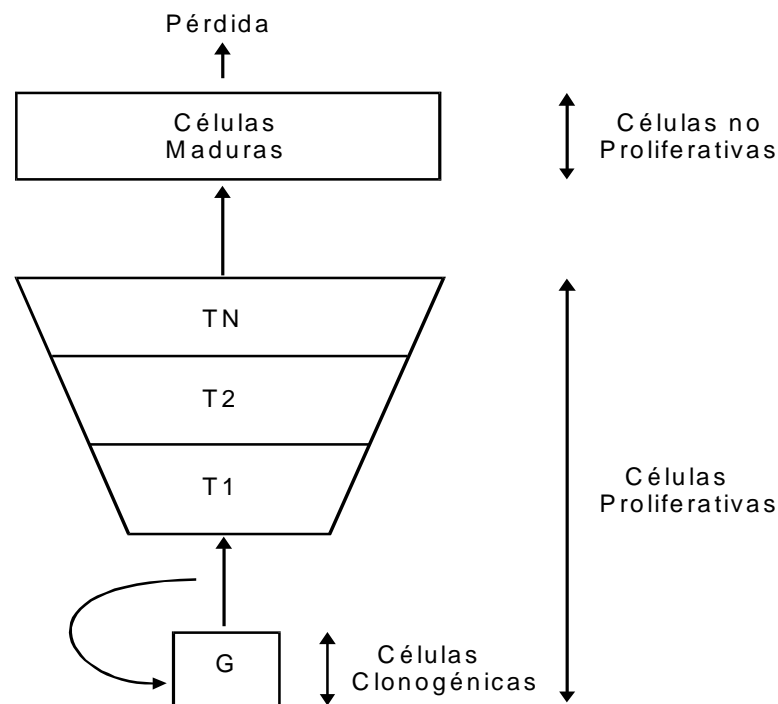


Figura 1.16: Ejemplo de la organización jerárquica de la epidermis. Una pequeña población de células germinales automantenido (G) da lugar a una gran población de células proliferativas en las distintas etapas del compartimento de transición y amplificación (T1 a TN). Tras la última división de transición las células pasan al compartimento de madurez y se van perdiendo por descamación y migración. Tomado de [174].

para muchos pacientes (Tabla 1.6); así, puede establecerse la tolerancia de acuerdo con un cierto grado de efecto sobre un tejido, la dosis necesaria para alcanzar dicho grado de efecto dependerá de factores como el estado de salud del paciente, de la medicación y, de manera importante, del volumen tratado.

Los efectos de la radiación sobre los tejidos normales pueden dividirse en dos tipos: *precozes* y *tardíos*. La diferencia entre ellos es importante en la presentación clínica de la morbilidad relacionada con el tratamiento, y es preciso distinguirlos.

El desarrollo de los efectos precozes en tejidos de rápida renovación está determinado por su estructura jerárquica. El tiempo necesario para que se presenten las reacciones está relacionado con la vida de las células diferenciadas, y la intensidad de la reacción refleja el balance entre la mortandad de células madre y la regeneración de los clonógenos supervivientes. Para los efectos precozes las células blanco están bien identificadas en contraste con lo que sucede para efectos tardíos.

Los efectos tardíos suelen presentarse en tejidos de lenta proliferación, como pulmón, hígado, corazón y sistema nervioso central; pero no sólo se producen en estos tejidos. En la piel, junto con las reacciones precozes de la epidermis, pueden acontecer algunos daños tardíos como fibrosis y telangiectasia. Así, pueden tener lugar secuencialmente en un órgano diferentes tipos de lesiones, en respuesta a mecanismos de formación y células blanco distintos.

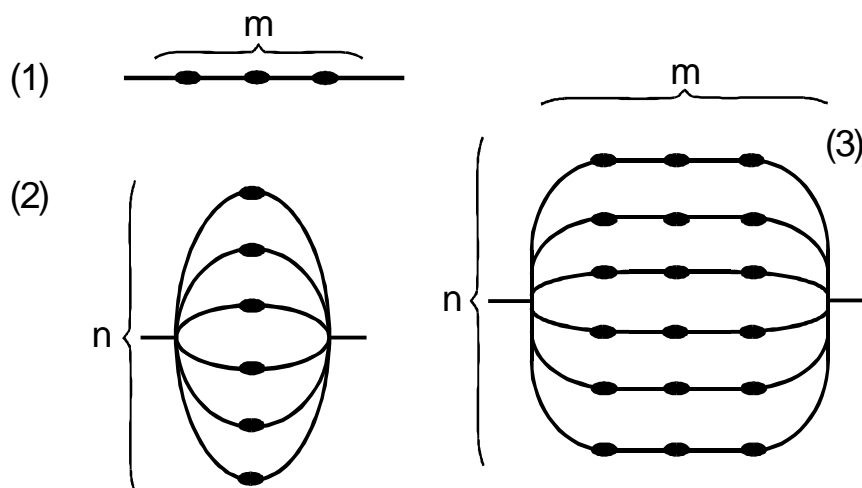


Figura 1.17: Organización tisular: (1) tejido en serie con m unidades funcionales, (2) tejido en paralelo con n unidades funcionales, (3) tejido en serie/paralelo con $n \times m$ unidades funcionales. Estas estructuras pueden tomarse como base para el cálculo de la probabilidad de lesión en cada tipo de tejido, véase [88].

Existen algunas obras de carácter general en las que puede encontrarse una descripción detallada de los efectos precoces y tardíos de la radiación en los diferentes órganos o sistemas [170], y es casi obligada la consulta del trabajo de Emami *et al.* “Tolerancia de los tejidos normales a la irradiación terapéutica” [48], del cual se presenta una tabla resumen al final de este apartado.

1.6.3 Efecto del volumen tratado

Es habitual, cuando se irradian grandes volúmenes de tejido, reducir la dosis total para hacer tolerable el tratamiento. Esto forma parte de los conocimientos empíricos en radioterapia, aunque puede explicarse atendiendo a varias razones que se resumen en la Tabla 1.5 y de las que hablamos a continuación.

El efecto de volumen varía de unos órganos a otros dependiendo de su organización y es un factor importante para determinar su tolerancia clínica. Ejemplos de esto son el riñón y el pulmón. Ambos órganos son muy sensibles cuando se irradian por completo (véase la Tabla 1.6), pero toleran bien la irradiación de volúmenes parciales con altas dosis, debido a que el resto del órgano puede realizar las funciones necesarias para la vida en condiciones fisiológicas normales.

La radiosensibilidad de los tejidos depende mucho de su organización en unidades funcionales separadas, y también de la posibilidad de que las células clonogénicas supervivientes puedan migrar dentro del tejido y repoblarlo. Los tejidos con alta capacidad migratoria como la piel, las mucosas y el tracto intestinal, pueden ser tratados con altas dosis en pequeños volúmenes, puesto que la repoblación se produce rápidamente a partir de los tejidos circundantes. La alta sensibilidad de órganos como el riñón y los pulmones se debe en gran parte a su alto grado de compartimentación en unidades funcionales (nefronas y alveolos respectivamente); su alta tolerancia a la irradiación parcial se debe a la organización en paralelo de sus unidades funcionales (Figura 1.17).

En contraste con lo anterior, otras estructuras más semejantes a formas tubulares, como la médula espinal, tienen una organización en serie de sus unidades funcionales (Figura 1.17). En teoría, la destrucción de una de estas unidades puede causar un fallo en el funcionamiento del órgano entero. Con la misma dosis en un gran volumen del órgano, la probabilidad del daño de una unidad aislada aumenta.

La modelización de los tejidos tomando como base una organización serie-paralelo, explica la aparente paradoja de que un órgano de alta tolerancia, como la médula espinal, pueda ser deteriorado gravemente por la inactivación de una pequeña parte; o de que un órgano con baja tolerancia, como el riñón, puede soportar altas dosis en parte de su volumen sin repercusiones vitales. La cuantificación de estos principios se analizará con cierto detalle en el Capítulo 3, dedicado a las relaciones dosis-respuesta.

| Mecanismo | Explicación |
|---------------------------------------|--|
| Aumenta la toxicidad para las células | La toxicidad celular puede incrementarse si se irradia un gran volumen |
| Migración celular | Los pequeños volúmenes afectados pueden recuperarse gracias a la migración de células desde los tejidos que los rodean. También son posibles efectos de nueva inervación y nueva vascularización |
| Organización funcional | La pérdida local de funcionalidad puede darse o no dependiendo de la organización (en serie o paralelo) del órgano |
| Capacidad de reserva fisiológica | Muchos órganos aunque sean afectados parcialmente pueden compensar este daño si el resto funciona bien |
| Tolerancia del paciente | Ciertas reacciones, como la mucositis, pueden ser menos molestas para algunos pacientes si se confinan en un pequeño volumen |
| Heterogeneidad de la dosis | Los puntos calientes en la dosis absorbida por los tejidos normales pueden aparecer con más frecuencia si los volúmenes tratados son mayores |

Tabla 1.5: Mecanismos del efecto volumen y su explicación. Modificado de [13].

Tabla 1.6: Dosis de tolerancia para una probabilidad del 5% de complicaciones a los 5 años del tratamiento (DT 5/5) y dosis de tolerancia para 50% de complicaciones a los 5 años (DT 50/5), teniendo en cuenta el efecto de volumen, para un tratamiento administrado en fracciones de 2 Gy, 5 días por semana. Tomada de [48].

| Órgano | DT 5/5 (cGy) | | | DT 50/5 (cGy) | | | Efecto final |
|-------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|--------------------|--------------------|---------------------|--|
| | Volumen | | | Volumen | | | |
| | 1/3 | 2/3 | 3/3 | 1/3 | 2/3 | 3/3 | |
| Riñón | 5000 | 3000 | 2300 | | 4000 | 2800 | Nefritis clínica |
| Vejiga | | 8000 | 6500 | | 8500 | 8000 | Contractura y pérdida de volumen |
| Cabeza femoral | | | 5200 | | | 6500 | Necrosis |
| Articulación mandibular | 6500 | 6000 | 6000 | 7700 | 7200 | 7200 | Limitación de la función articular |
| Costilla | 5000 | | | 6500 | | | Fractura patológica |
| Piel | 10 cm ² | 30 cm ² | 100 cm ² | 10 cm ² | 30 cm ² | 100 cm ² | |
| | | | 5000 | | | 6500 | Telangiectasia |
| | 7000 | 6000 | 5500 | | | 7000 | Necrosis |
| Cerebro | 6000 | 5000 | 4500 | 7500 | 6500 | 6000 | Necrosis, infarto |
| Base del encéfalo | 6000 | 5300 | 5000 | | | 6500 | Necrosis, infarto |
| Nervio óptico | No vol. | parcial | 5000 | | | 6500 | Ceguera |
| Quiasma | No vol. | parcial | 5000 | | | 6500 | Ceguera |
| Médula espinal | 5 cm | 10 cm | 20 cm | 5 cm | 10 cm | 20 cm | |
| | 5000 | 5000 | 4700 | 7000 | 7000 | | Mielitis, necrosis |
| Cola de caballo | No efecto vol. | | 6000 | | | 6000 | Daño nervioso clínico |
| Plexo braquial | 6200 | 6100 | 6000 | 7700 | 7600 | 7500 | Daño nervioso clínico |
| Cristalino | No vol. | parcial | 1000 | | | 1800 | Catarata |
| Retina | No vol. | parcial | 4500 | | | 6500 | Ceguera |
| Oído med/ext | 3000 | 3000 | 3000 | 4000 | 4000 | 4000 | Otitis aguda |
| | 5500 | 5500 | 5500 | 6500 | 6500 | 6500 | Otitis crónica |
| Parótida | | 3200 | 3200 | | 4600 | 4600 | Xerostomia |
| Laringe | 7900 | 7000 | 7000 | 9000 | 8000 | 8000 | Necrosis del cartilago |
| | | 4500 | 4500 | | | 8000 | Edema laríngeo |
| Pulmón | 4500 | 3000 | 1750 | 6500 | 4000 | 2450 | Neumonitis |
| Corazón | 6000 | 4500 | 4000 | 7000 | 5500 | 5000 | Pericarditis |
| Esófago | 6000 | 5800 | 5500 | 7200 | 7000 | 6800 | Estenosis clínica |
| | | | | | | | perforación |
| Estómago | 6000 | 5500 | 5000 | 7000 | 6700 | 6500 | Ulceración |
| | | | | | | | perforación |
| Intestino delgado | 5000 | | 4000 | 6000 | | 5500 | Obstrucción, perforación, fístula |
| Colon | 5500 | | 4500 | 6500 | | 5500 | Obstrucción, perforación |
| Recto | No efecto vol. | | 6000 | | | 8000 | Necrosis, fístula, estenosis, proctitis severa |
| Hígado | 5000 | 3500 | 3000 | 5500 | 4500 | 4000 | Fallo hepático |

Capítulo 2

El fraccionamiento en radioterapia: modelos de isoefecto

Alberto Sánchez-Reyes Fernández

2.1 Introducción

La mayor parte de los tratamientos efectuados en radioterapia se administran en una fracción diaria de 180 ó 200 cGy, cinco días por semana, hasta alcanzar la dosis total deseada, que suele estar comprendida entre 40 y 80 Gy. Este fraccionamiento es consecuencia de los primitivos estudios de los autores franceses Regaud [131, 132] y Coutard [30, 31] realizados en los años 20 y 30, primero en testículos de machos cabríos y luego con pacientes humanos. Estos autores, partiendo de experiencias previas, ensayaron diversas pautas de fraccionamiento; y valoraron los resultados según tres parámetros fundamentales: curación del tumor, efectos agudos y efectos crónicos. Tras múltiples experimentos llegaron a la conclusión de que las fracciones diarias de 180 a 200 cGy administradas 5 ó 6 veces por semana a lo largo de 6 ó 7 semanas, eran la pauta de tratamiento que mayor índice de curaciones propiciaba, con unos efectos agudos (sobre piel y mucosas) tolerables por el paciente y unos efectos tardíos aceptables. Esta pauta se conoce universalmente como *tratamiento estándar*. Sin embargo, ya sea por necesidades de irradiación, averías de las unidades generadoras, o por consideraciones de índole radiobiológico, a veces esta pauta ha de cambiarse, suministrándose dosis por día diferentes a 180-200 cGy. Surge así la pregunta de cómo variarán los diversos factores (curación tumoral y aparición de efectos agudos o tardíos) respecto a este nuevo fraccionamiento y, por tanto, qué nueva dosis total respecto a la convencional, debe administrarse al paciente. El problema no es de entrada sencillo, ya que se plantea la posibilidad de relacionar y ajustar entre sí los parámetros que definen un tratamiento, tales como dosis por fracción, dosis total y tiempo de realización del mismo.

Para responder a esta pregunta surgieron desde los primeros años 40 los modelos de isoefecto, que intentan precisamente comparar la efectividad de tratamientos efectuados con pautas de dosis diferentes; así como explicar el porqué de dichas diferencias. Estos modelos pueden dividirse en dos clases: modelos empíricos basados únicamente en consideraciones experimentales y modelos deducidos a partir de bases radiobiológicas.

En este capítulo explicaremos de una forma somera dichos modelos y se mostrarán varios ejemplos prácticos, con el fin de que el lector pueda familiarizarse con ellos de una forma simple y agradable.

2.2 Modelos de isoefecto empíricos

La importancia del tiempo en el cual la dosis es administrada en un tratamiento fue ya reconocida en la primera década del pasado milenio, cuando empezaron a reemplazarse los tratamientos de sesión única por los tratamientos fraccionados. Así, en las décadas de los años 1920 y 1930 se empezaron a tabular los primeros factores de recuperación celular a partir de la experiencia clínica con los pacientes. En estos primitivos modelos se relacionaba la tolerancia respecto a la dosis total en función de la dosis por fracción, clasificándose la tolerancia según la siguiente escala: depigmentación del vello, depilación permanente, atrofia, necrosis y, por último, hiperqueratosis [110].

El primer modelo realmente de isoefecto surgió en los años 40 y es debido a Strandqvist [157], que correlacionó la dosis total suministrada y el tiempo global del tratamiento. Dicho modelo se basa en la llamada ley de Schwarzschild, aplicada en fotoquímica y determinada en los años 1930, que establece que el efecto de la exposición a la luz es proporcional al producto de la intensidad (I) y el tiempo (T) elevado a una potencia p , siendo p menor que 1. Es decir:

$$IT^p = \text{constante} \quad (2.1)$$

Esta ecuación indica que cuando el tiempo de exposición aumenta, el efecto de la luz sólo puede ser el mismo si la dosis D ($D = \text{intensidad} \times \text{tiempo}$) también aumenta, siendo por tanto la ecuación (2.1) equivalente a:

$$DT^{p-1} = \text{constante} \quad (2.2)$$

o bien

$$D = \text{constante } T^{1-p} \quad (2.3)$$

Strandqvist determinó que el isoefecto seguía precisamente la ley de Schwarzschild [ecuación (2.3)], y encontró que el valor de $1 - p$ del isoefecto para la piel estaba alrededor de 0.22; es decir, que la dosis total para un mismo efecto era proporcional a $T^{0.22}$ (véase la Figura 2.1).

Cohen (1949) [28] fue el primero en comparar los datos de la respuesta de tejidos normales como la piel (tratamientos únicos de un día) con la recurrencia del cáncer de piel. A partir de datos experimentales determina que las pendientes en la ecuación de Strandqvist dependen del tipo de tejido y del tumor, pudiendo variar desde valores de 0.22 hasta 0.35.

Múltiples experimentos fueron realizados en animales para determinar relaciones entre el tipo de efecto, la dosis por fracción y el efecto total, pero no fue hasta mediados de los años 1960 cuando apareció la fórmula de Ellis de la NSD [45, 47]. En 1967 F. Ellis publicó una fórmula matemática basada en estos antiguos trabajos de Strandqvist y en nuevos datos experimentales, en la que se relacionaban la dosis total, el tiempo de duración del tratamiento y el número de fracciones con que se administraba éste. Al principio determinó que el valor del exponente que acompañaba al número de fracciones era 0.22, pero corregido por R. Oliver y adaptado a un protocolo de tratamiento de cinco días por semana, el valor final del coeficiente se tomó como 0.24. La expresión definitiva de la ecuación fue así:

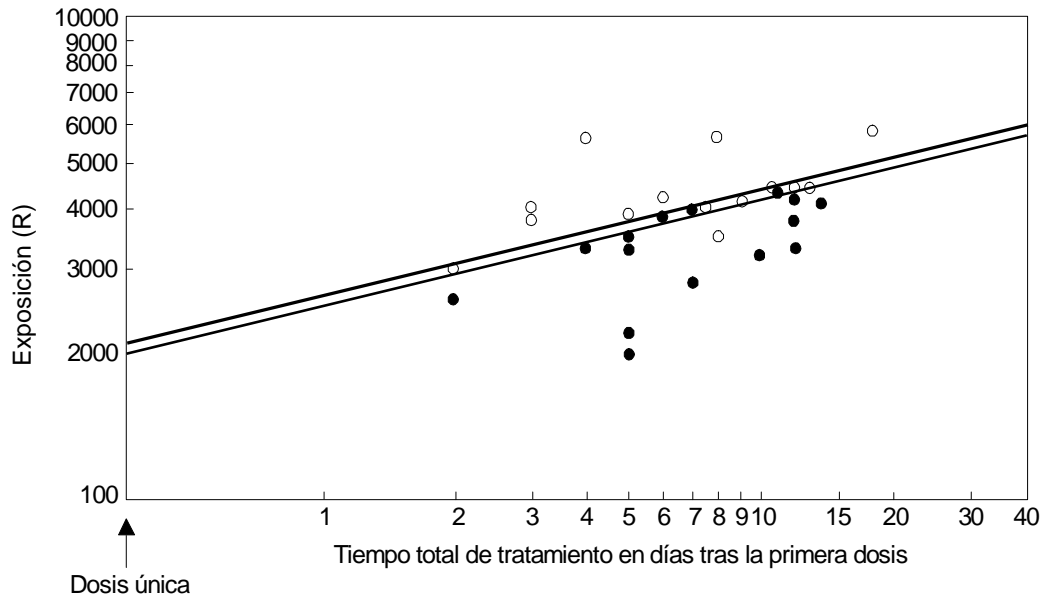


Figura 2.1: Datos clásicos de Strandqvist (1944) obtenidos de la radioterapia de tumores de piel. Los círculos rellenos representan las recurrencias y los vacíos las complicaciones.

$$D = NSD T^{0.11} n^{0.24} \quad (2.4)$$

donde NSD (*nominal standart dose*), de donde toma prestado el nombre este modelo, es un factor cuyas unidades se denominan *rets*; T es el tiempo del tratamiento (en días) y n el número de fracciones total, ya que NSD sólo está definida para el tratamiento completo. Así, dos pautas de fraccionamiento son iguales si el valor de la NSD para ambas es el mismo. Evidentemente este modelo es muy sencillo y no distingue ni distintos tipos de tejidos ni la diferente respuesta de los mismos a la radiación (aparición de efectos agudos y tardíos). Así mismo, este modelo sólo es válido para el tejido conjuntivo, predice únicamente los efectos agudos y no pueden sumarse los datos obtenidos para tratamientos consecutivos (no es aditivo).

Una variación de esta fórmula es la desarrollada por Kirk *et al.* [92] llamada modelo CRE (*cumulative radiation effect*), que determinaba los niveles de daño en piel, siendo la ecuación:

$$D = CRE T^{0.11} n^{0.24} \quad (2.5)$$

Ahora n es el número de sesiones recibidas, pero no necesariamente el número de sesiones total. A tolerancia completa $CRE = NSD$, aunque para niveles de reacción menores pueden generarse familias de curvas de isoeffecto, cada una de ellas correspondiente a un valor de CRE . Nuevamente, la falta de linealidad en esta ecuación hace que las correspondientes magnitudes no sean aditivas, por lo que no podemos calcular el efecto total de un tratamiento como suma de los efectos parciales de las diferentes fases del mismo.

Orton y Ellis realizaron una mejora y depuración de este tipo de modelos en 1973 [122], estableciendo lo que se conoce en la bibliografía como modelo TDF (*time, dose, and fractionation*). Dicho modelo considera que dos pautas terapéuticas son iguales, es decir, producen el mismo efecto, si el valor de un parámetro llamado TDF es el mismo

para ambas. Dicho valor se calcula en función del tiempo y del fraccionamiento mediante la siguiente expresión:

$$TDF = nd^{1.538}X^{-0.169}10^{-3} \quad (2.6)$$

donde n es el número total de fracciones, d es la dosis por fracción y X es un factor de proporcionalidad que relaciona los días de la semana con el número de sesiones por semana, es decir, el valor de T/n (en el caso del fraccionamiento clásico este valor es de 7/5: 7 días, 5 sesiones). El parámetro TDF sí es aditivo por ser la expresión (2.6) lineal en n .

En general un TDF de 100 se corresponde con la dosis máxima de tolerancia de la piel y del tejido conectivo-vascular. Aunque el modelo matemático se caracterizaba por ser de fácil aplicación y correlacionar los tres factores fundamentales en la realización del tratamiento radioterápico (tiempo, dosis y número de fracciones), sólo es útil para predecir los efectos del tratamiento sobre algunos tejidos. Análisis posteriores han determinado que los exponentes que emplea son, en general, más propios de los efectos agudos que de los crónicos. Al igual que ocurría con el modelo NSD , el TDF sólo es útil para un cierto rango de valores en las variables del tratamiento: cuando intentamos calcular valores de fraccionamientos no convencionales los resultados son erróneos.

Actualmente estos modelos no se utilizan, y han sido desplazados por aquéllos que se deducen de las ecuaciones de supervivencia celular. Para un estudio histórico de la evolución de estos modelos más amplio que el presentado aquí, puede consultarse el trabajo de Thames (1988) [164].

2.3 Supervivencia celular e isoeffecto

Como ya se ha comentado en el primer capítulo, puede obtenerse la curva de supervivencia celular para un determinado tipo de células mediante un ensayo clonogénico. Para la modelización de esta curva, tal como se ha explicado anteriormente, existen multitud de modelos matemáticos que intentan, de una forma más o menos afortunada, reproducir el hecho experimental de la existencia del hombro a bajas dosis y el comportamiento lineal a altas dosis. Así mismo, estos modelos introducen la variable temporal a fin de reproducir todos los fenómenos asociados con este parámetro, tales como la dependencia con la tasa de dosis, los fenómenos de reparación, etc.

Ahora bien, realicemos el siguiente experimento:

Seleccionemos un tipo de células, ya sean tumorales o de cualquier tejido humano, irradiémoslas y determinemos su curva de supervivencia celular. Dejemos pasar un tiempo prudencial y volvamos a irradiar las células supervivientes; volvamos a determinar la curva de supervivencia celular... Repitamos este procedimiento n -veces. Observaremos en muchas ocasiones que:

1. Obtenemos cada vez menos células supervivientes.
2. Generalmente la supervivencia final obtenida para la dosis total, $D = \sum d$, no es la misma que la que hubiéramos calculado a partir de la curva de supervivencia inicial.
3. La forma de la curva de supervivencia siempre es la misma independientemente de la historia anterior de las células irradiadas (véase la Figura 2.2A).

Este experimento nos indica que las células supervivientes tienen una recuperación total, comportándose como las células que no se han irradiado nunca ¹.

Este hecho, habitual en el laboratorio y en células cultivadas *in vitro*, determinó que diversos autores como Barendsen (1982) [6], Thames *et al.* (1982) [161], Withers (1983) *et al.* [182] o Fowler (1984) [52], y mediante una serie de razonamientos de orden radiobiológico, intentaran generalizarlo tanto a tejidos sanos como a tumores, con el fin de determinar y modelizar el isoeffecto en los tratamientos de radioterapia.

Así, siguiendo los razonamientos de estos autores, podemos considerar que el efecto biológico, E , en tejidos irradiados o tumores (con la pauta terapéutica que sea) está únicamente determinado por la fracción celular superviviente:

$$E = -\ln(\text{fracción celular superviviente}) \quad (2.7)$$

Si usamos el modelo de supervivencia LQ para un tratamiento administrado en n fracciones de dosis d , suponiendo una recuperación celular total entre sesión y sesión, E adoptará la siguiente forma:

$$E = \alpha nd + \beta nd^2 \quad (2.8)$$

El modelo lineal-cuadrático proporciona diversas formas de calcular relaciones de isoeffecto, pero todas se basan en suposiciones similares. Las dos principales son la *dosis extrapolada de tolerancia (DET)*, introducida por Barendsen en 1982 [6] y el *efecto total*, introducido por Thames y Hendry en 1987 [163]. Fowler (1989) [54] sugirió el término *dosis biológica equivalente (DBE)* para una cantidad equivalente a la *DET*. Aquí emplearemos la terminología *DBE*.

Definiendo la *DBE (Biological effective dose)* o su traducción al español *dosis biológica equivalente* como E/α , obtenemos finalmente:

$$DBE = nd(1 + \beta/\alpha d) \quad (2.9)$$

o también

$$DBE = nd \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) \quad (2.10)$$

Una expresión que solamente depende del cociente α/β , característico para un tipo de tejido y una reacción particular, de la dosis d y del número de fracciones n . Observemos cuál es el significado radiobiológico de la *DBE*:

1. *DBE* tiene unidades de dosis (Gy).
2. *DBE* es la dosis que tendríamos que suministrar al tejido o tumor para conseguir el isoeffecto deseado en fracciones infinitamente pequeñas (n infinitamente grande), suponiendo que la célula sólo tiene posibilidad de morir siguiendo la vía de muerte celular α (véase la Figura 2.2B).

¹En realidad las células irradiadas previamente pueden manifestar una sensibilidad mayor en irradiaciones posteriores por el aumento del daño residual, y, si la población celular es heterogénea, la irradiación previa destruirá preferentemente las células más sensibles. Además, pueden producirse otros fenómenos como la inducción de mecanismos de reparación por las irradiaciones previas o la sincronización de las células en el ciclo proliferativo.

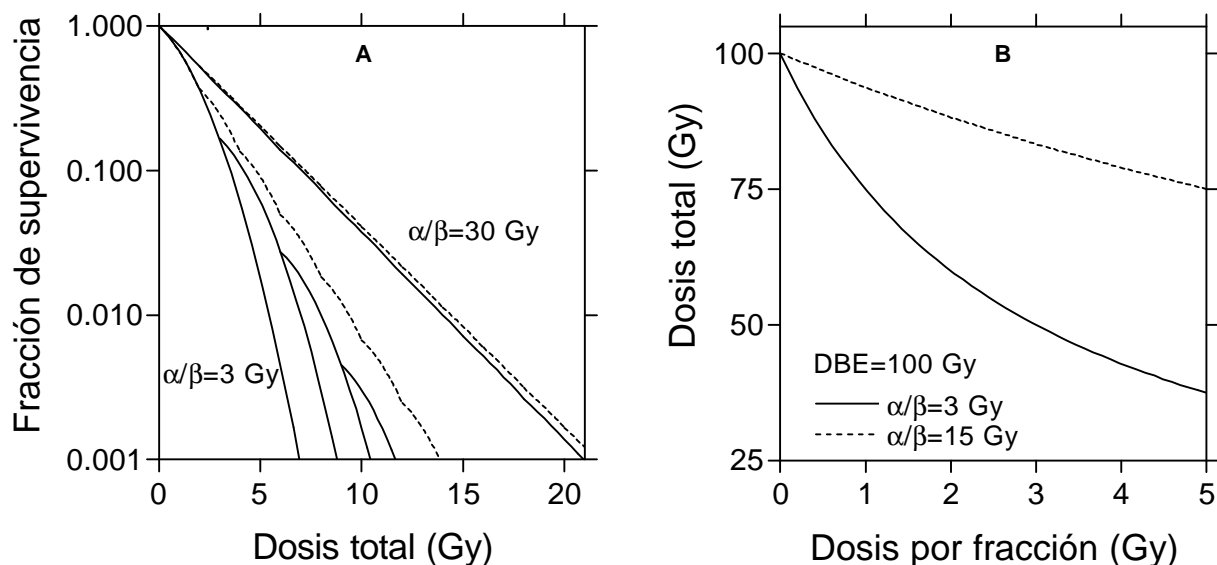


Figura 2.2: En la gráfica A se muestra que la irradiación fraccionada produce una “repetición” de la curva de supervivencia, y el efecto del valor de α/β sobre sus resultados para dosis por fracción de 2 Gy (línea discontinua) y 3 Gy (línea continua) ($\alpha = 0.3 \text{ Gy}^{-1}$). En la gráfica B se representan dos curvas para una *DBE* constante de 100 Gy y 2 valores de α/β distintos. También ilustra la interpretación de la *DBE* como dosis extrapolada de tolerancia, ya que su valor coincide con la dosis física si ésta se imparte en fracciones infinitamente pequeñas.

3. Puesto que la formulación *DBE* establece que un cierto efecto se corresponde con una cierta fracción de células muertas, la *DBE* es aditiva; de tal manera que el efecto global de varias irradiaciones consecutivas puede calcularse como la suma de la *DBE* correspondiente a cada una de ellas.

Debemos reseñar también que el concepto de *DBE* puede aplicarse a cualquier modelo de supervivencia celular existente en la literatura, lo que dará lugar a expresiones matemáticas diferentes para cada uno de ellos [146].

Ahora es pertinente hacerse la siguiente pregunta: ¿cuándo dos tratamientos de radioterapia con distinto fraccionamiento [número de fracciones y dosis por fracción (n_1, d_1) y (n_2, d_2)] son equivalentes para un cierto efecto? La respuesta es inmediata: cuando los valores de la *DBE* que proporcionan dichos esquemas sean iguales, es decir:

$$n_1 d_1 \left(1 + \frac{d_1}{\alpha/\beta} \right) = n_2 d_2 \left(1 + \frac{d_2}{\alpha/\beta} \right) \quad (2.11)$$

Esta expresión ha tenido un gran auge entre los radioterapeutas en los últimos años por dos motivos: de una parte su simplicidad matemática; de otra, y esta es la razón más importante, su capacidad para predecir los efectos agudos y tardíos de diversos tejidos. En efecto, esta ecuación, radiobiológicamente hablando, sólo depende del cociente α/β y se ha demostrado que los valores pequeños de este cociente corresponden a tejidos con respuesta tardía, mientras que los valores grandes corresponden a los tejidos de respuesta aguda. Véase la Figura 2.3.

Con la aplicación del modelo lineal-cuadrático al análisis de los resultados clínicos, se ha generado una colección suficiente de datos experimentales para el coeficiente α/β de

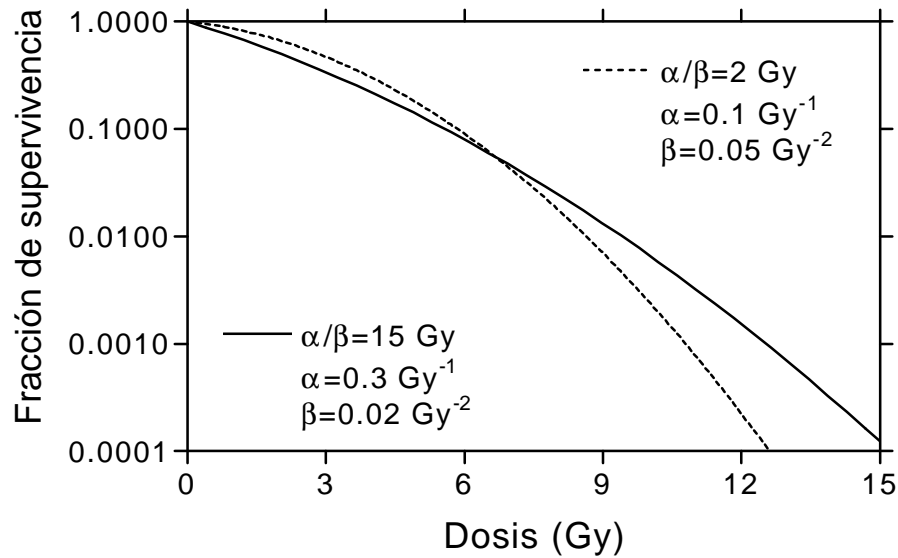


Figura 2.3: Representación de curvas de supervivencia del modelo LQ típicas para tejidos de respuesta rápida y tumores (línea continua), y para tejidos de respuesta lenta (línea discontinua). Los valores de los parámetros utilizados para confeccionarlas se muestran en la figura.

diferentes tejidos, tumorales y sanos [166] (consúltese la Tabla 2.1). Los valores de α/β suelen ser grandes para los tumores salvo excepciones (melanoma, liposarcoma y, tal vez, tumores de próstata [20]) y para las reacciones precoces de los tejidos sanos; un valor orientativo entre 10 y 15 Gy es adecuado en gran variedad de situaciones [14, 166, 181]. Para las reacciones tardías del tejido sano, el valor de α/β es pequeño, unos 2 Gy [166]. Por consiguiente, el efecto de la dosis por fracción y de la reparación entre fracciones consecutivas es especialmente importante para la respuesta tardía de los tejidos sanos, pero influye mucho menos en la respuesta del tumor y las reacciones precoces de los tejidos sanos (véase la Figura 2.2B).

En la Figura 2.4, se muestra la relación entre la dosis total y la dosis por fracción para conseguir un mismo efecto en varios tejidos de animales de experimentación. La pendiente es mayor para las respuestas tardías que para las precoces.

Tabla 2.1: Valores del parámetro α/β . Modificado de [81, 166].

| Tejido/Tumor | α/β (Gy) | Tejido/Tumor | α/β (Gy) |
|------------------------------|--------------------------|-----------------------------|------------------------|
| <i>Reacciones precoces</i> | | | |
| Piel (eritema) | 8.8(6.9,11.6) | Pulmón (agudo) | > 8.8 |
| Piel (descamación) | ($t \leq 29$ días) 11.2 | Piel (descamación) | ($t > 29$ días) 18-35 |
| Mucosa oral (mucositis) | 9.3(5.8,17.9) | | |
| <i>Reacciones tardías</i> | | | |
| Laringe supraglótica | 3.8(0.8,14) | Laringe (necrosis) | ~ 3.4 |
| Orofaringe | ~ 4.5 | Piel (telangiectasia) | 3.9(2.7,4.8) |
| Piel (fibrosis subcutánea) | 1.9(0.8,3) | Hombro (movimiento) | 3.5(0.7,6.2) |
| Ojo (daño en córnea) | 2.9(-4,10) | Intestino (estenosis/perf.) | 3.9 ± 0.7 |
| Nervio (plexopatía braquial) | ~ 2 | Nervio (neuropatía óptica) | 1.6(-7,10) |
| Pulmón (neumonitis) | 3.3 ± 1.5 | Médula (mielopatía) | < 3.3 |
| Pulmón (fibrosis) | 3.1(-0.2,8.5) | | |
| <i>Tumores</i> | | | |
| Laringe | 14.5 ± 4.9 | Orofaringe | ~ 16 |
| Cuerda vocal | > 9.9 | Cavidad oral | > 6.5, 10.3 |
| Amígdala | 7.2(3.6, ∞) | Nasofaringe | 16(-11,43) |
| Pulmón | $\sim 50 - 90$ | Cervix | > 13.9 |
| Piel | 8.5(4.5,11.3) | Melanoma | 0.6(-1.1,2.5) |
| Liposarcoma | 0.4(-1.4,5.4) | Próstata* | 1.2(0.03,4.1) |

* Tomado de [20].

Los paréntesis encierran un intervalo de confianza del 95%

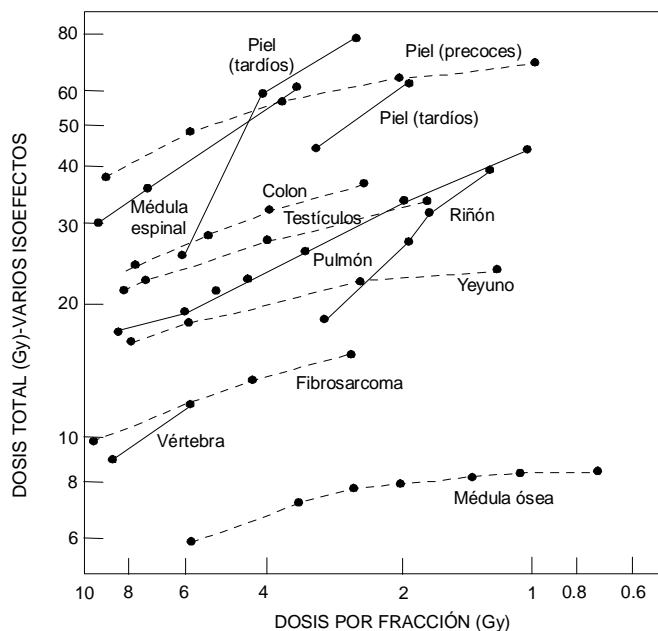


Figura 2.4: Relación entre la dosis total y la dosis por fracción que producen un mismo efecto para varios tejidos en animales de experimentación. La pendiente es mayor para las respuestas tardías (líneas continuas) que para las precoces (líneas discontinuas). Tomado de [82].

2.4 Aplicaciones prácticas

2.4.1 Ejemplo 1

Comparar un tratamiento convencional, 30 fracciones de 2 Gy, 1 fracción por día, 5 días por semana; con otro tratamiento a 3 Gy/día, 1 sesión por día, 5 días por semana.

Para los cálculos de este ejemplo se ha asumido un valor de $\alpha/\beta = 3$ Gy para tejidos de respuesta tardía, mientras que un valor del cociente $\alpha/\beta = 10$ Gy se ha escogido para el caso de tejidos de respuesta aguda. Evidentemente el lector puede emplear otros valores de los coeficientes.

Efectos tempranos o agudos: $DBE = 60(1 + 0.2) = 72 \text{ Gy}_{10}$; como: $72 \text{ Gy}_{10} = 3n \left(1 + \frac{3}{\alpha/\beta}\right)$; $n = 18.5$ (redondeamos a 19). Por tanto, la dosis física total equivalente a 3 Gy/fr es 57 Gy.

Efectos tardíos: $DBE = 60(1 + 2/3) = 100 \text{ Gy}_3$; $100 \text{ Gy}_3 = 3n \left(1 + \frac{3}{\alpha/\beta}\right)$; $n = 16.6$ (redondeamos a 17). Por tanto, la dosis física total equivalente a 3 Gy es 51 Gy.

Obsérvese que, para evitar confusiones y no sumar cantidades que no deben sumarse, se han escrito las unidades de DBE como $\text{Gy}_{\alpha/\beta}$.

2.4.2 Ejemplo 2

En un tratamiento de cáncer de cabeza y cuello se planifica un esquema estándar: 70 Gy en 35 fracciones, una por día, de 2 Gy. Se realiza una reducción de campos para excluir la médula espinal cuando la dosis llega a 44 Gy. Por un error dosimétrico, las 5 primeras fracciones que se administran son de 4 Gy. ¿Cuántas fracciones de 2 Gy son necesarias para establecer un nuevo tratamiento equivalente al previsto? ¿Cuándo debemos realizar la exclusión medular en este nuevo esquema? ¿Qué diferencia se produce entre las dosis biológicas equivalentes al tumor a que dan lugar los esquemas previsto y realizado?

Para simplificar, supondremos que, tanto el tumor como la médula espinal, reciben exactamente 4 Gy ó 2 Gy, según el caso, para cada fracción del tratamiento.

Tomemos como efecto tardío limitante la fibrosis subcutánea, $\alpha/\beta = 1.9$ Gy. Para mielopatía de la médula espinal $\alpha/\beta = 3$ Gy. Para el tumor tomaremos $\alpha/\beta = 10$ Gy. Supongamos que se produce reparación completa tras la irradiación, puesto que dos fracciones consecutivas están separadas por 24 h. Tampoco tenemos en cuenta el efecto de la proliferación.

En primer lugar calcularemos la dosis biológica equivalente para fibrosis subcutánea a que daría lugar el esquema original según la expresión (2.10):

$$DBE_o = 70 \left(1 + \frac{2}{1.9}\right) = 143.68 \text{ Gy}_{1.9}$$

Ahora, para evaluar cómo ha de ser el nuevo programa teniendo en cuenta el error cometido, aplicaremos la propiedad aditiva de la dosis biológica equivalente. Para el tratamiento erróneo se tiene:

$$DBE_e = 20 \left(1 + \frac{4}{1.9}\right) = 62.11 \text{ Gy}_{1.9}$$

Así, llamando DBE_c a la dosis biológica equivalente del tratamiento corregido ha de cumplirse:

$$DBE_o = DBE_e + DBE_c$$

con lo que

$$DBE_c = 2n \left(1 + \frac{2}{1.9} \right) = 143.68 - 62.11 = 81.57 \text{ Gy}_{1.9}$$

de donde $n = 19.87$. Puesto que hemos de tomar un número entero de fracciones, redondeamos en la forma habitual y hacemos $n = 20$.

Con respecto a la médula espinal procedemos de idéntica forma. La dosis biológica equivalente planificada hasta el momento de la exclusión fue:

$$DBE_{o,ex} = 44 \left(1 + \frac{2}{3} \right) = 73.33 \text{ Gy}_3$$

aplicando la misma propiedad de antes se obtiene $n = 8$.

La dosis biológica equivalente sobre el tumor para cada uno de los esquemas se calcula de la misma forma que las anteriores.

En conclusión, el programa con que continuamos estará constituido por 20 fracciones de 2 Gy, y se realizará la exclusión medular tras la sesión 8 de esta nueva serie. En la Tabla 2.2 se presenta un resumen de los resultados del proceso de cálculo.

Tabla 2.2: Resultados de la DBE para los diferentes tejidos y efectos del ejemplo 2.

| DBE (Gy) | Primitivo | Actual | | |
|-------------------|-----------|---------|-----------|-----------------|
| | | Erróneo | Calculado | Total |
| Tumor | 84.00 | 28.00 | 48.00 | 76.00 (-9.5%) |
| Piel (fibrosis) | 143.67 | 62.11 | 82.11 | 144.22 (+0.4%)† |
| Médula (mielitis) | 73.33 | 46.67 | 26.67 | 73.33 (+0.0%) |
| Tiempo total‡ | 47 días | | | 33 días |

† Debido al redondeo en el número de fracciones.

‡ Calculado suponiendo que el tratamiento comienza un lunes.

2.4.3 Ejemplo 3

Pueden emplearse las ecuaciones de isoeffecto para realizar una presentación de los histogramas dosis-volumen en términos de dosis biológica. Una primera opción es representar la fracción de volumen de un cierto tejido, sano o tumoral, frente a la DBE que recibe. Sin embargo, es mucho más simple realizar una transformación de las dosis físicas recibidas a diferentes dosis por fracción (como consecuencia de la inhomogeneidad de la distribución de dosis) a una dosis equivalente a la administrada con una dosis por fracción de 2 Gy, para la cual se definen los niveles de tolerancia de los diferentes tejidos.

De la ecuación de isoeffecto (2.10) podemos calcular la “dosis equivalente a la alcanzada mediante un esquema de 2 Gy por fracción” como sigue:

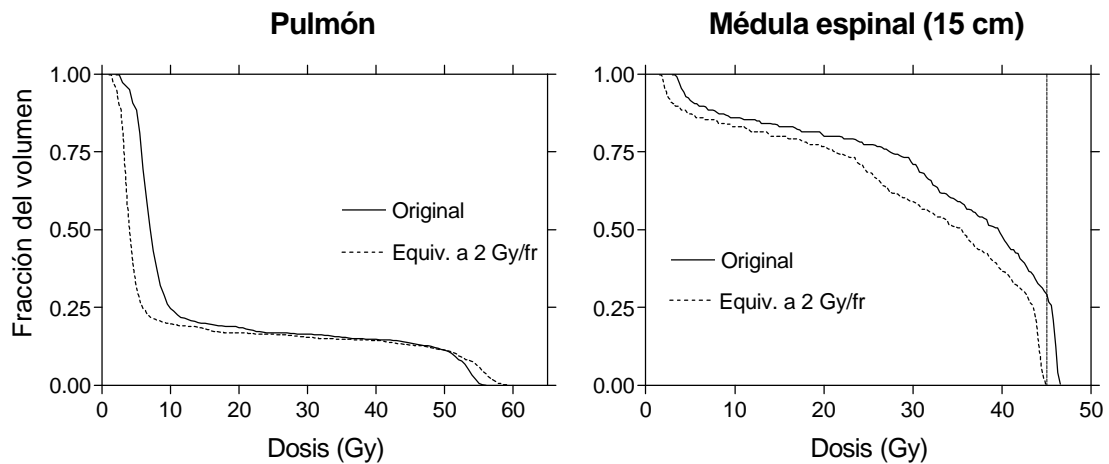


Figura 2.5: Histogramas dosis-volumen para dosis “físicas” (líneas continuas) y dosis equivalentes a las administradas mediante un esquema de 2 Gy por fracción (líneas de trazos), para el pulmón y la médula espinal en dos planificaciones de tratamientos distintos. En el caso de la médula espinal se representa el nivel de tolerancia para un tratamiento de 2 Gy por fracción que en el histograma dosis-volumen original parece superarse.

$$DE_{2\text{Gy}} = D \frac{\alpha/\beta + d}{\alpha/\beta + 2} \quad (2.12)$$

donde d es la dosis por fracción del esquema para el que calculamos la equivalencia.

La ecuación (2.12) puede aplicarse a los datos de los histogramas de dosis-volumen suministrados por un planificador. En la Figura 2.5 se presentan dos ejemplos: uno para tejido pulmonar irradiado en un tratamiento de cáncer de mama, y otro para la irradiación de la médula espinal en un tratamiento de cabeza y cuello. En ambos casos se muestra, junto al histograma de dosis-volumen original, la transformación de las dosis a $DE_{2\text{Gy}}$.

El modelo LQ es usado universalmente para las evaluaciones radiobiológicas en radioterapia. No obstante, fenómenos como la reoxigenación y la redistribución en el ciclo celular no son tratados con sencillez por esta aproximación. Por otra parte, los valores que poseemos para los parámetros del modelo pueden no representar adecuadamente a un individuo particular; y existen grandes esperanzas en el desarrollo de ensayos predictivos de la radiosensibilidad (para el tumor y los tejidos sanos) que puedan aplicarse individualmente a cada paciente. Por último, no está claro que el formalismo LQ sea consistente para bajas dosis por fracción (por debajo de 1 Gy): algunos datos sugieren que las predicciones del modelo subestiman el efecto de la radiación a bajas dosis por fracción, tal vez porque esas dosis no son suficientes para activar ciertos mecanismos de reparación [107].

A pesar de estas limitaciones, el modelo LQ proporciona una interpretación adecuada para los tratamientos convencionales de radioterapia; ciertamente más correcta que la interpretación a que da lugar el uso de dosis físicas no corregidas por los efectos del fraccionamiento.

Capítulo 3

Relaciones dosis-respuesta

Santiago Velázquez Miranda

3.1 Introducción

El importante desarrollo de las nuevas tecnologías aplicadas a la radioterapia conformada ha ampliado el horizonte de posibilidades, lo que ha producido un creciente interés por los métodos para la valoración de los planes terapéuticos. No resulta extraño: los sistemas de planificación tridimensional generan una ingente cantidad de datos que se muestra a veces abrumadora y no siempre plenamente aprovechable. Incluso a pesar del avance que supuso la condensación de información en forma de *histogramas dosis-volumen* (HDV), no se resolvieron los problemas de la valoración de la competición entre control tumoral y toxicidad.

De hecho, las concepciones tradicionales basadas en el sentido común y la experiencia a la hora de valorar el mejor plan de tratamiento, son simplemente inadecuadas para contestar a las cuestiones que cotidianamente aparecen en la radioterapia moderna, por ejemplo: ¿cómo se debe aumentar la dosis a una próstata más allá del límite convencional, con mayor o menor heterogeneidad de distribución sobre el *volumen blanco de planificación* (PTV)?, ¿pueden el recto o la vejiga tolerar una dosis localizada en un pequeño volumen?, y, si es así, ¿cómo de pequeño el volumen y cómo de alta la dosis? ¿Cómo debemos tratar la demanda de mayores dosis de tratamiento y menos toxicidad? ¿Cómo podemos realizar un análisis epidemiológico más exacto con todos los datos a nuestra disposición? ¿Cómo comparar dos pacientes con técnicas de tratamiento no estándar?

Es posible encontrar todavía estudios sobre la repercusión de distintos niveles de dosis en la terapia del cáncer de vejiga o cualquier otro, en los que no se especifica si el tratamiento está realizado con dos o cuatro campos o con alguna técnica más sofisticada; en los que no se reseña la energía de los haces utilizados, o no se dice nada del tipo de normalización o cómo repercutió el volumen del paciente en la distribución de dosis. ¿Cómo abordar la superación de esta clase de disparidades terapéuticas?

En este capítulo se describe una manera de resolver este tipo de problemas a través de la utilización de índices biológicos como la *probabilidad de control tumoral* (P_T), la *probabilidad de complicación de los tejidos sanos* (P_S) y la *probabilidad de control tumoral sin complicaciones* (P_{SC} o P_+).

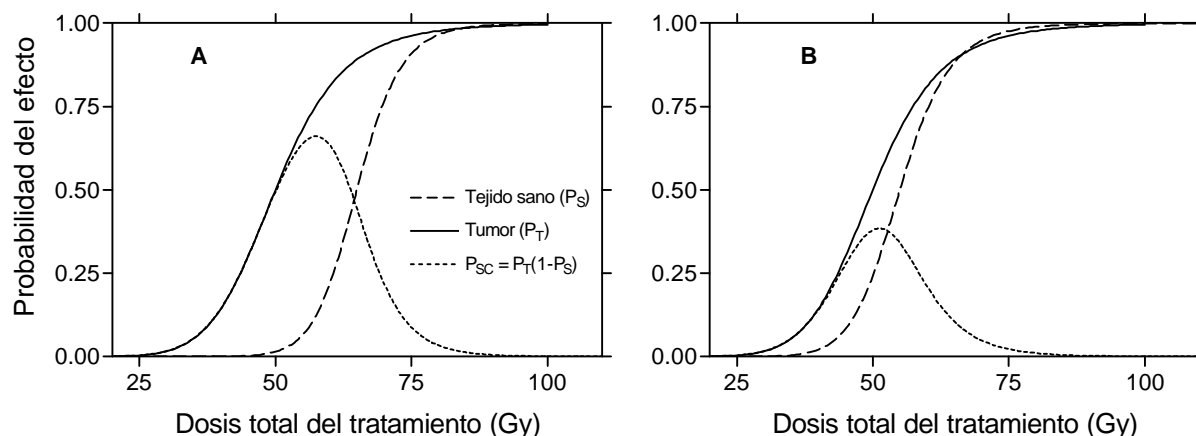


Figura 3.1: Curvas de probabilidad de control tumoral (P_T), probabilidad de daño sobre el tejido sano (P_S) y probabilidad de control tumoral sin complicaciones (P_{SC}) en dos casos: (A) puede conseguirse una probabilidad de control tumoral alta con baja toxicidad; (B) si la probabilidad de control tumoral es alta, también lo es la toxicidad.

3.2 Definición de los índices biológicos P_T , P_S y P_{SC}

Para que la radioterapia sea efectiva, la curva de probabilidad de control tumoral frente a la dosis prescrita debe situarse a la izquierda de la curva de probabilidad de complicaciones en el tejido sano. Cuanto más cerca estén estas curvas, más difícil será elegir el nivel de dosis para controlar el tumor sin causar daños a los tejidos normales. Esto es particularmente problemático si el PTV y el órgano (u órganos) de riesgo están lo suficientemente cerca como para que reciban dosis similares. Para ilustrarlo se muestra la Figura 3.1, en ella pueden verse una situación deseable, en la que una alta probabilidad de control tumoral se consigue con baja toxicidad (A), y una situación en la que un control aceptable se produce con una alta toxicidad (B). La diferencia entre (A) y (B) puede deberse al empleo de una técnica conformada o no, lo que revela la importancia del desarrollo de las técnicas terapéuticas.

La probabilidad de control tumoral sin complicaciones viene dada por $P_{SC} = P_T(1 - P_S)$, siempre que P_T y P_S sean independientes. La dosis óptima para una distribución dada sobre un paciente concreto se define a veces como la dosis para la que se hace máxima la función P_{SC} .

En la Figura 3.1 puede verse que, cuanto más cerca están las curvas P_T y P_S , más baja es la probabilidad de control sin complicaciones. Es aquí donde aparece la decisión clínica, ya que deben contrapesarse el riesgo de daño y la probabilidad de control, partiendo de la información disponible sobre la tolerancia de los tejidos sanos para diferentes tipos de efectos (véase el Capítulo 1)[48].

La situación que acaba de describirse es demasiado simplificada. En los tratamientos cotidianos es inevitable una variación de la dosis a través del PTV y otra variación distinta sobre los órganos de riesgo. Esto es una dificultad, pero actualmente podemos generar histogramas dosis-volumen del PTV y de los órganos críticos y convertirlos en integrales de probabilidad de los efectos. En este paso existe cierta controversia; aunque no es complicado aplicar las matemáticas, puede resultar comprometido aceptar las predicciones de los resultados.

El problema consiste en convertir los HDV en un riesgo mensurable. En particular debemos disponer de algún método para elegir entre planes cuyos HDV se crucen, ya que éste nos sacará del dilema de elegir entre pequeños volúmenes que reciben altas dosis o volúmenes importantes que reciben dosis más bajas [95]. En la bibliografía podemos encontrar curvas de probabilidad de complicación en función de la dosis para diferentes tejidos y toxicidades. Tenemos que trabajar con la función P_S desde este tipo de datos tan generales.

El punto de partida para convertir una distribución de dosis tridimensional en una función P_T es la forma de la función dosis-respuesta, es decir, la probabilidad de control tumoral para un número conocido de células clonogénicas y una dosis administrada uniforme. La inclusión de la heterogeneidad de la dosis, se reduce entonces a dividir el volumen en subvolúmenes lo suficientemente pequeños como para que la dosis pueda considerarse localmente constante; así, podemos expresar P_T en función de la probabilidad de control, $P_{T,i}$, de estos subvolúmenes:

$$P_T = \prod_i P_{T,i} \quad (3.1)$$

Este tipo de ataque de la función P_T choca con la escasez de datos dosis-respuesta fiables para tumores humanos *in vivo*. La razón es evidente: la práctica clínica tiene establecidos unos pequeños márgenes de dosis en los que un tumor específico puede ser tratado, ya que por cuestiones éticas no puede tratarse a algunos pacientes con bajas dosis y bajas probabilidades de curación, o por encima de un riesgo razonable para sus órganos.

3.3 Modelos de control tumoral

Cuando se realiza un tratamiento con radiaciones ionizantes sobre una determinada zona del organismo, su resultado puede expresarse en términos de *control tumoral local*: decimos que un tumor ha sido controlado localmente si no existen evidencias clínicas de su presencia un determinado instante posterior a la finalización de la terapia. Esta definición clínica del control tumoral depende del nivel de detección de la enfermedad; ello hace posible que un tumor, inicialmente controlado, se haga detectable y, por tanto, no controlado, tras un lapso de tiempo más o menos largo. Este fenómeno se llama *recidiva*.

La recidiva es posible en tanto que se produzca la permanencia de clonógenos tumorales en la región irradiada una vez finalizado el tratamiento. Por tanto, la definición teórica de control tumoral ha de enunciarse en términos de la supervivencia de clonógenos en la zona tratada: se produce control local si, tras el tratamiento, no sobrevive ningún clonógeno tumoral. En general, se habla de probabilidad de control tumoral y el resultado que se espera de un tratamiento se expresa como una relación entre la probabilidad de control y la dosis administrada.

Entre los aspectos que debe contemplar un modelo de control tumoral pueden destacarse los siguientes:

1. Todas las cuestiones referentes a la supervivencia celular, desde el uso de un modelo concreto de supervivencia a la heterogeneidad de las poblaciones celulares que componen un tumor.

2. La posible heterogeneidad en la distribución de dosis en el seno del tumor.
3. La repoblación celular, que se caracteriza por un cierto modelo de crecimiento.
4. La estructura del agregado tumoral, la variación de la distribución celular en su seno y sus posibles movimientos durante el tratamiento.
5. La elección de un cierto modelo estadístico que describa el proceso de destrucción celular.

En este apartado describiremos algunas de las posibles aproximaciones a este problema, comenzando por los modelos más simples y planteando algunos otros que tienen en cuenta uno o varios de los aspectos recién enumerados.

3.3.1 Probabilidad de control tumoral basada en la estadística de Poisson

Si para un cierto esquema terapéutico el número medio de células supervivientes es $N_{S,T}$ y la supervivencia celular sigue el modelo de Poisson, la probabilidad de que no existan clonógenos supervivientes al final del tratamiento es:

$$P_T = \frac{(N_{S,T})^0 e^{-N_{S,T}}}{0!} = e^{-N_{S,T}} \quad (3.2)$$

por lo que, si tomamos el modelo de supervivencia LQ para una distribución de dosis homogénea:

$$P_T = \exp(-N_{S,T}) = \exp(-N_0 S) = \exp[-N_0 \exp(-\alpha d - \beta d^2)] \quad (3.3)$$

donde d es la dosis administrada, N_0 el número inicial de células clonogénicas en el tumor, α y β los parámetros del modelo LQ y S la fracción de supervivencia tras la dosis d .

Si consideramos ahora un tratamiento administrado en n fracciones y tenemos en cuenta la proliferación tumoral a lo largo del mismo:

$$P_T = \exp[-N_0 S^n \exp(\gamma T)] = \exp[-N_0 \exp(-\alpha D - \beta d D + \gamma T)] \quad (3.4)$$

donde se ha supuesto que la fracción de supervivencia se mantiene constante a lo largo del tratamiento, de una duración T ; al igual que la tasa de proliferación, gobernada por el parámetro γ . D es la dosis total y d la dosis por fracción.

Para una distribución de dosis heterogénea, el número de células supervivientes se puede calcular para volúmenes elementales en los que la dosis puede considerarse constante e igual a D_j . De esta manera la probabilidad de control tumoral se expresa como el producto de las probabilidades de control en cada intervalo de dosis (*bin control probability*, *BCP*), con lo que tras combinar (3.1) y (3.4):

$$P_T = \prod_j BCP_j = \prod_j \exp[-N_{0,j} \exp(-\alpha D_j - \beta d_j D_j + \gamma T)] \quad (3.5)$$

Si se tiene en cuenta la variación de los parámetros de radiosensibilidad en la población de pacientes, identificados por el índice i , la expresión anterior puede escribirse como [179]:

$$P_T = \sum_i g_i(\sigma_\alpha) P_T(\alpha_i) = \sum_i g_i(\sigma_\alpha) \prod_j \exp[-N_{0,j} \exp(-\alpha D_j - \beta d_j D_j + \gamma T)] \quad (3.6)$$

donde g_i es la fracción de pacientes con un parámetro de radiosensibilidad α_i (debe cumplirse $\sum g_i = 1$). Esta distribución puede tomarse gaussiana.

Cuando se tiene en cuenta la proliferación celular, el modelo de Poisson en su forma usual subestima la probabilidad de control frente al modelo binomial [171]. Las diferencias entre ambos dependen de la tasa de proliferación y aumentan con ella. Un tratamiento exacto de esta cuestión, mediante el modelo binomial o con el de Poisson si se realizan los cambios adecuados, exige el empleo de fórmulas recursivas y no será tratado aquí [40, 159, 187].

3.3.2 Heterogeneidad en la densidad celular. Movimiento del tumor

Si se tiene en cuenta la heterogeneidad en la densidad de células clonogénicas, puede escribirse:

$$N_j = \rho_j V_T f_j \quad (3.7)$$

donde ρ_j es la densidad clonogénica en el volumen j -ésimo, V_T es el volumen tumoral total y f_j es la fracción respecto del volumen total del volumen j -ésimo. La densidad clonogénica se supone constante en cada volumen elemental.

Puede estudiarse la influencia de diferentes distribuciones de clonógenos y dosis; en particular puede probarse que, si la densidad de células clonogénicas es constante en todo el tumor, una distribución de dosis uniforme produce un máximo para la probabilidad de control, fijada la deposición de energía [179].

Por otra parte, bajo la aproximación de dosis altas y probabilidades de supervivencia celular pequeñas, para las que podemos afirmar que el número de células supervivientes está sujeto a la estadística poissoniana [18], la distribución de dosis debe tener una dependencia logarítmica respecto a la densidad clonogénica para la consecución de un efecto homogéneo sobre el tumor [151]. En estas condiciones podemos expresar el número de clonógenos $N_{s,t}$ para nuestro análisis como:

$$N_{S,T} = \int_{V_T} \rho_{S,T}(r) dV = \int_{V_T} \rho_{0,T}(r) \exp[-\alpha(r)D(r) - \beta(r)d(r)D(r)] dV \quad (3.8)$$

Esta expresión es demasiado compleja de manejar para el asunto que nos ocupa, así que nos atrevemos, en pos del pragmatismo, con una serie de aproximaciones aceptables. La primera será sobre $\rho(r)$, aproximando la expresión LQ a una matemáticamente equivalente a la del modelo de “blanco único, impacto único” [151]:

$$-\frac{D(r)}{D_{0,\text{eff}}(r)} \approx -[\alpha(r)D(r) + \beta(r)d(r)D(r)] \quad (3.9)$$

$$\rho_{S,T}(r) = \rho_{0,T}(r) \exp[-D(r)/D_{0,\text{eff}}(r)] \quad (3.10)$$

donde $D_{0,\text{eff}}(r) \equiv D_0(r) = (\alpha + \beta D_c)^{-1}$ [17]. D_c es lo que viene en llamarse la dosis central de interés y determina la validez de la aproximación, ya que ésta funciona sólo en un margen alrededor de D_c . Si suponemos que todas las células del tumor tienen la misma sensibilidad, dada por $1/D_0$, podemos obtener con lo anterior la siguiente expresión para $N_{S,T}$ y, por tanto, también para la probabilidad de control tumoral en el análisis sobre la influencia de la variabilidad de la densidad clonogénica:

$$N_{S,T} = \int_{V_T} \rho_{0,T}(r) \exp[-D(r)/D_0(r)] dV \quad (3.11)$$

$$P_T = \exp \left\{ - \int_{V_T} \rho_{0,T}(r) \exp[-D(r)/D_0(r)] dV \right\} \quad (3.12)$$

En esta última expresión ya podemos comprobar que para obtener un efecto homogéneo o, lo que es lo mismo, una densidad de células tumorales supervivientes homogénea, es necesaria una distribución de dosis logarítmica respecto de la densidad clonogénica, como la que se propone a continuación:

$$D(r) = D_0 \ln \left[\frac{\rho_{0,T}(r)}{\rho_{0,T}(0)} \right] + D(0) \quad (3.13)$$

siendo $\rho_{0,T}(0)$ la densidad tumoral en el centro del tumor y $D(0)$ la dosis liberada en ese punto. Sustituyendo la distribución anterior en (3.12) tenemos que $P_T = \text{cte}$:

$$P_T = \exp \{ -\rho_{0,T}(0) V \exp[-D(0)/D_0] \} \quad (3.14)$$

De una manera inmediata se nos ocurre que un factor que influye sobre la densidad clonogénica es el movimiento del tumor “respecto a la distribución” durante todo el tratamiento, es decir, se puede interpretar el movimiento como una variación de la densidad clonogénica. De aquí puede establecerse una densidad *reducida* del modo en que veremos a continuación.

Se producirá una reducción de la densidad inicial de células tumorales en la región asociada con la movilidad del tumor (véase la Figura 3.2). Si suponemos que el tumor es un sólido-rígido podremos describir su movimiento mediante un solo parámetro δ , igual al cambio de posición del centro del tumor desde su posición más probable ($\delta = 0$). Para enfrentarnos al estudio de la influencia del movimiento en la densidad clonogénica y, por ende, en la probabilidad de control tumoral, es necesario establecer un origen de coordenadas “estacionario” en el centro del PTV, y un sistema de coordenadas asociado al tumor centrado en el *volumen tumor macroscópico* (GTV). También, por agilizar el análisis, es conveniente trabajar en una dimensión para que δ sea un escalar. Desde aquí, es plausible asumir que el movimiento del tumor está sujeto a una distribución gaussiana con media igual a cero y varianza σ^2 , y que, por tanto, la función de densidad de probabilidad de δ es:

$$f(\delta|0, \sigma^2) = \frac{1}{(2\pi)^{1/2}\sigma} \exp \left[-\frac{1}{2} \left(\frac{\delta}{\sigma} \right)^2 \right] \quad (3.15)$$

El movimiento del tumor a una distancia δ es equivalente a la traslación del sistema de coordenadas-tumor a la distancia δ del sistema de referencia estacionario. Entonces la densidad (lineal) inicial de células tumorales $\rho_0(x_f)$ en el punto x_f en el sistema de referencia estacionario, será igual a la densidad de células tumorales $\rho_0(x)$ en el punto x del sistema de coordenadas-tumor:

$$\rho_0(x_f) = \rho_{0,T}(x) = \rho_{0,T}(x_f - \delta) \quad (3.16)$$

La densidad de probabilidad $f(\rho_0(x_f))$ de $\rho_0(x_f)$ está conectada con la densidad de probabilidad de δ por la expresión:

$$f(\rho_0(x_f)) d\rho_0 = f(\delta) d\delta \quad (3.17)$$

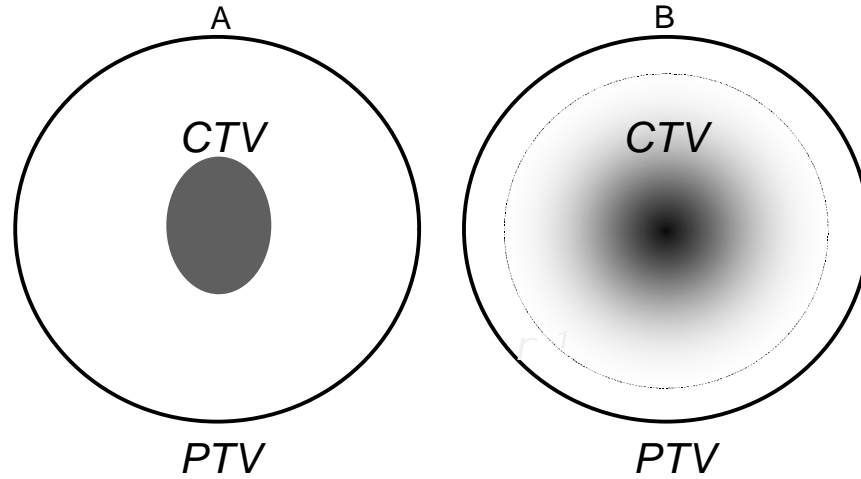


Figura 3.2: El efecto del movimiento del tumor puede tratarse como una variación en la densidad de células: (A) densidad constante, (B) densidad no constante.

de donde puede obtenerse la densidad reducida de células,

$$\overline{\rho_0}(x_f) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(\rho_0(x_f))\rho_0(x_f)d\rho_0 = \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{1}{(2\pi)^{1/2}\sigma} \exp\left[-\frac{1}{2}\left(\frac{\delta}{\sigma}\right)^2\right] \rho_{0,T}(x_f - \delta)d\delta \quad (3.18)$$

Esta ecuación es la convolución de la densidad celular con el movimiento del tumor. La zona en la que pueden encontrarse células tumorales con una probabilidad mayor que cero, $\overline{\rho_0}(x_f) > 0$, puede considerarse como el PTV. Para la evaluación de la influencia del tamaño del PTV en la probabilidad de control tumoral, podemos utilizar todas las formulaciones anteriores:

$$\begin{aligned} P_T(\delta') &= \exp\left[-\int_{-l}^{+l} \rho_{0,T}(x) \exp(-D(x_f)/D_0)dx\right] \\ &= \exp\left[-\int_{-l}^{+l} \rho_{0,T}(x) \exp(-D(x + \delta')/D_0)dx\right] \end{aligned} \quad (3.19)$$

donde δ' determina la posición del tumor durante la irradiación. La integración se realiza aquí en el sistema de referencia del tumor.

Por último, conviene dejar claro que también se ha supuesto una sensibilidad intratumoral uniforme, pero lo normal es que un tumor sea una mezcla de células de diferente radiosensibilidad; distintos grupos celulares pueden encontrarse en diferentes partes del ciclo celular o tener diferentes niveles de oxigenación. Si cada célula responde a la radiación de manera independiente, entonces la probabilidad de control tumoral será el producto de la correspondiente a cada grupo homogéneo. En la práctica, sin embargo, la radiosensibilidad de las células más resistentes es, a veces, la única que debe considerarse, simplemente porque su probabilidad de control determinará la del tumor completo.

3.3.3 Probabilidad de control tumoral en un esquema temporal de tratamiento cualquiera

Para resolver la cuestión que se nos plantea en el título de este apartado debemos trabajar sobre una función de probabilidad de concepto más amplio, esto es, $P_i(t)$, que es la probabilidad de que en un instante t existan i clonógenos vivos. La conexión con la probabilidad de control tumoral es inmediata: $P_T = P_0(t)$.

Para un $i \geq 1$ la función $P_i(t)$ satisface la ecuación siguiente [49]:

$$\frac{dP_i(t)}{dt} = (i-1)bP_{i-1}(t) - i(b+\eta)P_i(t) + (i+1)\eta P_{i+1}(t) \quad (3.20)$$

donde b y η son, respectivamente, las tasas de nacimiento y muerte celulares. Esta última puede expresarse como la suma de un término m radio-independiente y un término $h(t)$ radio-dependiente:

$$\eta(t) = m + h(t) \quad (3.21)$$

La derivada anterior es fácilmente comprensible si repasamos el proceso que nos lleva a la existencia de i clonógenos en el instante t , esto es, el proceso conjunto de división celular ($b\Delta t$) y muerte celular ($\eta\Delta t$). El estado con $(i-1)$ clonógenos en el instante t contribuirá a la existencia de un estado con i clonógenos en el instante $t + \Delta t$ en una razón proporcional al número de células de ese estado, $(i-1)$, y a la tasa de nacimiento de nuevas células, b . El estado con $(i+1)$ clonógenos contribuirá de la misma manera pero en función de la tasa de muerte η . Por último, del estado con i clonógenos en el instante t se pierden células por nacimiento o muerte. No hay que olvidar que estamos trabajando con pequeños intervalos de tiempo, por lo que sólo el estado anterior y posterior pueden contribuir al estado de i -clonógenos, dada la relativa "lentitud de la división celular" respecto de esos pequeños intervalos. Además queda implícito que no existen correlaciones en las funciones de probabilidad con las que estamos trabajando.

La razón m/b es conocida como *factor de pérdida celular*; y $b = \ln 2/T_{\text{pot}}$, donde T_{pot} es el tiempo de duplicación tumoral cuando no hay pérdida celular [152]. Por simplicidad hemos supuesto que ni b ni m dependen del tiempo, aunque la formulación con $b(t)$ y $m(t)$ se encuentra disponible y es aplicable a casos en los que el retraso mitótico debido a la radiación afecta sensiblemente a la proliferación clonogénica. Además, profundizando un poco en el término radiodependiente de la tasa de muerte celular, podemos entender $h(D)dD$ como la probabilidad de que una célula tumoral, viva en un momento t , sea destruida durante el siguiente intervalo de irradiación $(dD/dt)\Delta t = \dot{D}\Delta t$, de donde podemos expresar:

$$h(D)dD = -\frac{dS(D)}{S(D)} = -\frac{dS(D)}{dD} \frac{1}{S(D)} \dot{D} dt, \quad (3.22)$$

siendo $D(t)$ la dosis total impartida en un intervalo de tiempo $[0, t]$. Si continuamos con la formulación y partiendo del modelo LQ, esto es, $S(D) = \exp[-\alpha D - \beta D^2]$, llegamos a expresar $h(D) = (\alpha + 2\beta D)\dot{D}$. La función tiene, por tanto, el significado de tasa de probabilidad de supervivencia en este tipo de análisis.

La expresión de $dP_i(t)/dt$ que nos ocupa representa un sistema infinito de ecuaciones diferenciales, y su resolución detallada convertiría a este apartado en innecesariamente prolijo; el proceso puede verse en [191], y nos lleva a:

$$P_T(t) = \left\{ 1 - \frac{S(t) \exp[(b - m)t]}{1 + bS(t) \exp[(b - m)t] \int_0^t \frac{dt'}{S(t') \exp[(b-m)t']}} \right\}^{N_{0,T}} \quad (3.23)$$

donde $S(t)$ es la probabilidad de supervivencia en el instante t de las $N_{0,T}$ células inicialmente presentes en el tumor ($t = 0$).

Esta última expresión permite hacer predicciones para cualquier distribución de dosis y no sólo para un determinado esquema de fraccionamiento. Respecto a esta formulación, la versión poissoniana subestima la probabilidad de control tumoral. En realidad la versión binomial (cuyo límite es la distribución poissoniana) es un caso especial de la expresión anterior cuando $b = 0$ y $m = 0$.

De nuevo señalamos en este punto la limitación del modelo de Poisson para tratar adecuadamente la proliferación celular durante el tratamiento, lo cual se muestra especialmente en los tratamientos con braquiterapia de baja tasa, donde la dosis es administrada en un tiempo relativamente largo respecto al tiempo de duplicación tumoral [171, 191].

Antes de terminar este apartado nos queda pendiente la cuestión de cuál es el tiempo t para el que debemos calcular $P_T(t)$. La primera elección que se nos ocurre es $t = T$, donde T sea la duración del tratamiento. Pero, en un tratamiento exacto, no es necesario para conseguir la “curación” que no queden células tumorales al final del tratamiento. Si en el momento $t = T$ todavía existen c células clonogénicas sin dañar, la probabilidad de que t_0 años después no haya células supervivientes es (supuesto $S(t) = 1$):

$$P_T(t_0) = \left\{ 1 - \frac{\exp[(b - m)t_0]}{1 + [b/(b - m)][\exp((b - m)t_0) - 1]} \right\}^c \quad (3.24)$$

Si sólo suponemos $t > T$:

$$P_T(t) = \left\{ 1 - \frac{S(T) \exp[(b - m)t]}{1 + bS(T) \exp[(b - m)t] \int_0^T \frac{dt'}{S(t') \exp[(b-m)t']} + \frac{b}{b-m} [\exp((b - m)(t - T)) - 1]} \right\}^{N_{0,T}} \quad (3.25)$$

3.3.4 Métodos de reducción de la información de las distribuciones de dosis para evaluar la probabilidad de control tumoral

Los sistemas de planificación modernos proporcionan distribuciones de dosis tridimensionales precisas para cada paciente, por ello es necesario desarrollar métodos que permitan resumir esa información, de modo que puedan compararse sencillamente varios esquemas terapéuticos alternativos. En lo que sigue nos ocuparemos de tres de estos métodos.

La dosis efectiva, D_{eff}

En este apartado seguiremos el trabajo de Brahme (1984) [17].

La probabilidad de control tumoral para un tratamiento en el que se administra una dosis total media \bar{D} , correspondiente a una distribución de dosis $D(\vec{r})$, puede aproximarse por:

$$P_T(D_{\text{eff}}) \equiv P_T(D(\vec{r})) \approx P_T(\bar{D}) - \frac{\gamma^2}{2P_T(\bar{D})} \left(\frac{\sigma_D}{\bar{D}} \right)^2 \quad (3.26)$$

donde σ_D es la desviación estándar de la distribución de dosis y γ es la pendiente normalizada de la curva dosis-respuesta para el tumor, que puede tomarse directamente como la pendiente en el punto de inflexión de la sigmoide y, para un tratamiento en el que la dosis por fracción permanezca constante, tenemos:

$$\gamma = \frac{\ln N_0}{e} \quad (3.27)$$

donde N_0 es el número de células clonogénicas al comienzo del tratamiento.

Por tanto, cuando la variación de la dosis es pequeña (σ_D pequeña), la dosis media determina el resultado del tratamiento; cuando las fluctuaciones de la dosis son mayores de un 5% (1σ), la dosis mínima sobre el tumor está más relacionada con los efectos clínicos que cabe esperar. La aproximación de la dosis al valor medio de su distribución, asume que las dosis por encima de la media compensan a las que están por debajo; la aproximación de dosis mínima implica que los “puntos fríos” no pueden ser compensados por ninguna otra dosis impartida en el resto del volumen.

Ahora puede definirse una dosis efectiva que, repartida uniformemente en todo el volumen, produce el mismo resultado que la distribución real de dosis:

$$D_{\text{eff}} = \bar{D} \left[1 - \frac{\gamma}{2P(\bar{D})} \left(\frac{\sigma_D}{\bar{D}} \right)^2 \right] \quad (3.28)$$

que muestra claramente cómo la dosis efectiva disminuye por debajo de \bar{D} cuando aumenta la desviación típica de la distribución de dosis. El subíndice T se ha eliminado por ser esta una expresión que puede usarse también para el tejido sano.

Por otra parte, la probabilidad de control sin complicaciones puede describirse mediante una gaussiana (véase la Figura 3.1):

$$P_{\text{SC}} \approx P_{\text{SC}}(\hat{D}) \exp \left[-\pi\gamma^2 \left(\frac{D - \hat{D}}{\hat{D}} \right)^2 \right] \quad (3.29)$$

donde \hat{D} es la dosis óptima en el CTV y γ es la media de la pendiente normalizada de las relaciones dosis-respuesta para el tumor y los tejidos sanos (en general estas pendientes no son muy diferentes). Partiendo de la ecuación (3.29) es sencillo concluir que la precisión dosimétrica necesaria en un tratamiento está alrededor del 5%. Veamos cómo.

Si deseamos conseguir al menos un 95% del control máximo que nos da la curva de P_{SC} , de acuerdo con la ecuación (3.29), la distribución de dosis en el CTV debe variar como mucho ΔD respecto de \hat{D} de acuerdo con:

$$\frac{\Delta D}{\hat{D}} = \frac{1}{8\gamma} \quad (3.30)$$

Esto significa que para gradientes de la curva de dosis-respuesta elevados (γ elevado), el intervalo de dosis aceptable clínicamente es estrecho. Para datos clínicos típicos como $\hat{D} = 64$ Gy y $\gamma = 4$, la precisión requerida para la dosis es de 2 Gy, es decir, la dosis

de una fracción. Esto corresponde a un 3% de la dosis total, cifra bastante exigente en comparación con lo que puede alcanzarse en la práctica clínica. Sin embargo, no excede de lo razonable interpretar la exigencia básica del 5% de precisión como referida a la desviación máxima y, por tanto, equiparable a dos veces la desviación típica, 2σ , de modo que se justifican las recomendaciones de ICRU [78].

La dosis uniforme equivalente (*EUD*)

Otro de los procedimientos para condensar en un solo número la información de una distribución de dosis heterogénea consiste en calcular la *dosis uniforme equivalente* (*EUD*), bajo la hipótesis de que dos distribuciones de dosis son equivalentes si producen el mismo efecto radiobiológico. Niemierko (1997) introdujo el concepto de *EUD* para tumores partiendo de la suposición de que el control local está determinado por el número esperado de clonógenos supervivientes, de acuerdo con la estadística de Poisson [115].

De este modo, la *EUD* es la dosis que, recibida de manera homogénea en todas las regiones de un tumor, produce un efecto final idéntico al de la distribución de dosis real que siempre es heterogénea; y puede calcularse directamente de las matrices de cálculo o de los HDV. Para ello, se toma la fracción de clonógenos supervivientes a 2 Gy como parámetro de radiosensibilidad (aunque esta no es la única elección posible). Veamos el procedimiento.

Sea $SF(D)$ la fracción de supervivencia para la dosis D ; si las células se distribuyen uniformemente en el volumen irradiado, la fracción de supervivencia global es la media ponderada de las fracciones de supervivencia sobre los N subvolúmenes del blanco:

$$SF(\{D_i\}) = \sum_{i=1}^N v_i SF(D_i) \quad (3.31)$$

donde v_i es la fracción de volumen parcial correspondiente a la dosis D_i . Los pares (D_i, v_i) definen el histograma de dosis-volumen diferencial.

De la definición de *EUD*:

$$SF(EUD) = SF(\{D_i\}) \quad (3.32)$$

$$SF(D) = (SF_2)^{D/D_{\text{ref}}} \quad (3.33)$$

con $D_{\text{ref}} = 2$ Gy.

$$EUD(\text{Gy}) = D_{\text{ref}} \frac{\ln \left[\sum_i v_i (SF_2)^{D_i/D_{\text{ref}}} \right]}{\ln SF_2} \quad (3.34)$$

El esquema terapéutico que proporcione el mayor valor de *EUD* será más efectivo en relación con el efecto final sobre el tumor.

Los conceptos de *EUD* y D_{eff} se basan en hipótesis similares, pero la *EUD* difiere de la D_{eff} en un aspecto importante: la *EUD* describe la capacidad de una distribución de dosis para destruir células en un tratamiento fraccionado, pero no determina la probabilidad de control tumoral.

Pueden darse expresiones para la *EUD* que incluyan una densidad de clonógenos no uniforme, los efectos de la dosis por fracción, la repoblación clonogénica y la heterogeneidad en la población de pacientes; remitimos para ello al trabajo de Niemierko [115].

Existen otras publicaciones recientes que tratan del establecimiento de una cantidad que permita condensar la información que proporcionan las distribuciones de dosis reales sobre los volúmenes irradiados. Entre ellos podemos citar el de Mavroidis *et al.* (2001), donde se define la *dosis uniforme efectiva biológica* y se compara con la *dosis efectiva* y la *dosis uniforme equivalente* [108]

El concepto Delta-TCP

El concepto Delta-TCP (ΔP_T) ha sido desarrollado por Beatriz Sánchez Nieto y A. Nahum [143]. Aquí se describirá dicho concepto y se integrará en el tema, pero es recomendable acudir al artículo original si se pretende trabajar con el programa “Bioplan” desarrollado por estos autores [144].

Este concepto relaciona zonas de diferente dosis y su significado en la respuesta tumoral. Utiliza histogramas de dosis-volumen diferenciales para el blanco en cuestión. El ΔP_T se calcula para cada intervalo de dosis del histograma y se define como:

La pérdida o ganancia (indicada por el signo del incremento) en la probabilidad de control tumoral total por el hecho de que cada intervalo concreto no recibe la dosis prescrita.

De acuerdo con esta definición, y utilizando la notación introducida en el inicio del capítulo (véase la ecuación (3.5)) podemos expresar el ΔP_T como sigue:

$$\Delta P_T = P_1 - P_2 = \sum_i g_i(\sigma_\alpha) \prod_{m \neq j} BCP_m(\alpha_i, D_m) [BCP_j(\alpha_i, D_j) - BCP_j(\alpha_i, D_p)] \quad (3.35)$$

donde P_1 es la probabilidad de control que corresponde a la distribución bajo estudio en la que el intervalo j -ésimo recibe una dosis D_j , y P_2 es la probabilidad de control que resultaría si el j -ésimo intervalo recibiera la dosis de prescripción D_p . Organizando obtenemos:

$$\Delta P_T = \sum_i g_i(\sigma_\alpha) P_T(\alpha_i) \left[1 - \frac{BCP_j(\alpha_i, D_p)}{BCP_j(\alpha_i, D_j)} \right] \quad (3.36)$$

El ΔP_T será negativo para dosis menores que la dosis de prescripción, y positivo para dosis mayores que la de prescripción, reflejando la pérdida o ganancia en control tumoral total. Es conveniente hacer notar que ΔP_T no es una magnitud aditiva. Si cambiamos la dosis de uno de los intervalos, se modificará automáticamente el efecto que producen los demás en la nueva probabilidad de control tumoral total.

Gracias a este concepto podemos transformar un histograma de dosis-volumen en una gráfica de distribución ΔP_T , que nos dará una información más objetiva. Podemos saber, por ejemplo, cómo influye la dosis mínima en el control tumoral, incluso si el volumen que la recibe es muy pequeño (el control tumoral puede decrecer en un 1% con que un 0.2% del volumen blanco reciba el 80% de la dosis prescrita). También podemos saber hasta qué punto las zonas “calientes” pueden compensar a las zonas “frías”. Este tipo de

información está oculto en el valor de P_T o en un HDV, por lo que podemos afirmar que las distribuciones ΔP_T son una herramienta valiosa que complementa a las anteriores.

3.4 La arquitectura de los órganos y la probabilidad de complicaciones del tejido sano, P_S

Una primera aproximación a la estructura de los tejidos normales es suponer que éstos están compuestos por *subunidades funcionales* independientes (SUF) [114], las cuales pueden ser de tipo puramente estructural (por ej. las nefronas del riñón), o simplemente operacionales (por ej. las SUF de la piel). Las SUF son relativamente pequeñas respecto del volumen total del órgano, usualmente pueden ser entre 10^4 y 10^6 SUF por órgano y una SUF podría contener unas 10^3 células. La probabilidad de complicaciones del tejido sano dependerá de la radiobiología de las SUF, es decir, de la probabilidad de la anulación funcional de una SUF; y del tipo de estructura de cada órgano, esto es, cuántas SUF es necesario anular para que el órgano deje de cumplir su función. De la probabilidad en función de la dosis de anular una SUF podemos conseguir una distribución del daño $P(M)$, que no es otra cosa que la probabilidad de anulación de M y sólo de M SUF. La P_S se obtendrá, por tanto, como la suma de la distribución del daño desde un valor límite L (número mínimo de SUF eliminadas para que se produzca la complicación) hasta N (número total de SUF en el órgano):

$$P_S = \sum_{M=L}^N P(M) = 1 - \sum_{M=0}^{L-1} P(M) \quad (3.37)$$

Llegados a este punto se hace necesario recordar la clasificación de los órganos de riesgo que se reflejan en el informe ICRU 62 [79]: órganos “en serie”, “en paralelo” o “en serie-paralelo” (véase el apartado 1.6). Un ejemplo típico de tejido en serie es la médula espinal, lo que implica que una dosis superior al límite de tolerancia, incluso a un pequeño volumen, puede dañar totalmente la función del órgano (mielitis). En contraposición, nos encontramos al pulmón como típico órgano en paralelo, lo que implica que el principal parámetro en el daño de la función pulmonar es la fracción del órgano que recibe una dosis por encima del nivel de tolerancia. Por último, el corazón puede ser considerado como una combinación de las características en serie (arterias coronarias) y en paralelo (miocardio).

Volviendo a nuestro hilo argumental, si $L = 1$, tendremos entonces el modelo de complicación en serie, donde al menos una SUF debe ser anulada para que se produzca la complicación. En el modelo de complicación en serie es fácil reconocer el papel de la estadística binomial. Por ejemplo, en una irradiación uniforme de N SUF, la probabilidad de anular al menos una es igual a uno menos la probabilidad de no anular ninguna:

$$P_S = 1 - (1 - P)^N \quad (3.38)$$

donde P es la probabilidad de anular a una sola SUF. De esta expresión se obtiene una curva dosis-respuesta sigmoideal que se hace proporcional al volumen irradiado para dosis altas. Si L es diferente de 1, estamos ante un modelo de complicación en paralelo, en donde tendremos que anular al menos L SUF para que se produzca la complicación. Como el número de SUF es siempre muy elevado, en estos órganos en paralelo es más cómodo trabajar con fracciones de su volumen. Hay autores que critican esta manera de abordar el problema, arguyendo que no existen datos que apoyen los postulados de Emami

et al. (1991) [48]. Específicamente el argumento principal es que, mientras la tolerancia del paciente puede depender del volumen irradiado, esto no implica una dependencia con el volumen de los tejidos involucrados. Éstos razonan que los órganos de riesgo pueden contener una variedad de estructuras con diferentes funciones (por ej. el corazón), y que la simple especificación del volumen de órgano irradiado con una cierta dosis para describir el comportamiento de tal órgano es muy simplista, porque ignora la localización espacial de tal dosis: una determinada dosis puede ser inocua para una parte de un órgano pero nociva para otra parte. Dicho de otra manera, el mismo HDV puede dar lugar a diferentes complicaciones si se distribuye espacialmente de distinta manera. Sin embargo, a pesar de tales críticas, se mantienen las líneas de modelización descritas aquí; y son continuos los esfuerzos por incorporar resultados clínicos.

3.4.1 Modelos de probabilidad de complicaciones del tejido sano

Irradiación homogénea de órganos con estructura en paralelo

En este tipo de tejidos la probabilidad de daño depende del número de SUF afectadas. Suponiendo que N es el número de SUF que compone un órgano, que P es la probabilidad de anular una SUF con una dosis D , y que se irradia homogéneamente una fracción v del volumen del órgano, la probabilidad de anular m SUF de N viene dada por la distribución binomial:

$$P(m, N) = \binom{vN}{m} P^m (1 - P)^{vN - m} \quad (3.39)$$

Si se anula un número de SUF inferior a L , no se producen complicaciones, pero un número mayor tal vez las produzcan. Esta última situación puede expresarse del siguiente modo:

$$P_S(v, D) = 1 - \sum_{m=0}^{L-1} P(m, N) \quad (3.40)$$

Pero, ya que N y L son números grandes, podemos sustituir la distribución binomial por una distribución gaussiana con media $\mu = vNP$ y desviación típica $\sigma = [vNP(1 - P)]^{1/2}$:

$$P_S(v, D) = 1 - \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \int_0^L \exp[-(m - \mu)^2 / 2\sigma^2] dm \quad (3.41)$$

En forma canónica tenemos:

$$P_S(v, D) = 1 - \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\mu/\sigma}^U \exp[-t^2/2] dt \quad (3.42)$$

siendo $U = (L - \mu)/\sigma$. Como $P \gg 1/(vN)$ podemos aproximar $-\mu/\sigma \rightarrow -\infty$.

Si N_c es el número de células por SUF, es posible expresar la probabilidad de anulación de una SUF individual con una dosis D como:

$$P = \exp[-N_c \exp(-\alpha RD)] \quad (3.43)$$

$$R = 1 + (\beta/\alpha)d \quad (3.44)$$

donde R es el *factor de eficacia relativa*, α y β los coeficientes del modelo lineal cuadrático y d la dosis por fracción.

Esta cadena de ecuaciones nos permitirá expresar la probabilidad de complicaciones del tejido sano mediante los parámetros biológicos básicos. Si conocemos N_c , α , β , d y D , tendremos también P . Si conocemos N y v , conseguimos además los valores μ y σ . Introduciendo la función $f = L/N$, llamada *reserva funcional* porque no se manifiesta ninguna complicación si una fracción menor es irradiada, obtenemos también el valor de U .

En concreto, cuando $L = \mu$, esto es, cuando el número medio de SUF debe ser anulado para obtener una complicación, tendremos que $U = 0$ y $P_S(v, D) = 0.5$; además

$$P = \frac{f}{v} \Rightarrow -N_c \exp(-\alpha R D_{50,v}) = \ln(f/v) \quad (3.45)$$

donde $D_{50,v}$ es la dosis en Gy a un volumen parcial v en el que $P_S(v, D) = 0.5$. De la última expresión se sigue que los parámetros α , N_c y R pueden ser eliminados para dar:

$$\frac{D_{50,2/3} - D_{50}}{D_{50,1/3} - D_{50,1}} = \frac{\ln[\ln f / (\ln f + \ln 1.5)]}{\ln[\ln f / (\ln f + \ln 3)]} \quad (3.46)$$

Ya que existen valores publicados de $D_{50,1}$, $D_{50,2/3}$, $D_{50,1/3}$ [48] (véase la Tabla 1.6), f puede ser deducido desde estos valores mediante la última ecuación.

Irradiación heterogénea de órganos con estructuras en paralelo

Para afrontar la irradiación heterogénea de una manera puramente mecanicista es conveniente acudir al trabajo de Jackson *et al.* (1993) [80]. Según estos autores, si un órgano es irradiado heterogéneamente la probabilidad de anulación de cada SUF, P_i , no es constante, aunque sí depende de la dosis D_i que reciben las SUF. Pero esto podemos soslayarlo si nos limitamos al interior de un volumen elemental.

Así, podemos definir la probabilidad de que m_i y sólo m_i SFU, del total n_i de SUF en un volumen elemental, sean anuladas por la dosis D_i en ese volumen, como una expresión de tipo binomial:

$$B(n_i, m_i, P_i) = \binom{n_i}{m_i} P_i^{m_i} (1 - P_i)^{n_i - m_i} \quad (3.47)$$

Es inmediato que la probabilidad $P(m_1, m_2, \dots, m_q)$ de que un número m se anule es el producto sobre los q volúmenes de la probabilidad anterior:

$$P(m_1, m_2, \dots, m_q) = \prod_{i=1}^q B(n_i, m_i, P_i) \quad (3.48)$$

$$m = m_1 + m_2 + \dots + m_q \quad (3.49)$$

De ahí que la probabilidad $P(m)$ de que exactamente sean destruidas m SUF sea:

$$P(m) = \sum_{m_1=0}^{n_1} \sum_{m_2=0}^{n_2} \dots \sum_{m_q=0}^{n_q} P(m_1, m_2, \dots, m_q) \delta\left(\sum_{i=1}^q m_i - m\right) \quad (3.50)$$

Donde la delta de Dirac mantiene la condición (3.49). Esta expresión ya nos permitiría una computación de P_S si conociéramos P_i . Sin embargo, esto sería muy difícil por el elevado número de términos, pero a través del teorema del límite central podemos conseguir una aproximación funcional aceptable con la distribución gaussiana.

$$P(m) = (1 - \sqrt{2\pi\sigma^2}) \exp[-(\mu - m)^2/2\sigma^2] \quad (3.51)$$

$$\mu = \sum_{i=1}^q n_i P_i \quad (3.52)$$

$$\sigma^2 = \sum_{i=1}^q n_i P_i (1 - P_i) \quad (3.53)$$

Con esto ya es posible conseguir una computación algorítmica de P_S para órganos en paralelo en irradiación heterogénea, ya que n_i puede obtenerse de las planificaciones tridimensionales.

3.4.2 Métodos de reducción de la información de los HDV para evaluar la probabilidad de complicaciones sobre el tejido sano

Los HDV pueden usarse de forma directa para evaluar visualmente un plan de tratamiento, superponiendo varios para comparar planes alternativos, o como fuente de información dosimétrica para los modelos de estimación de la respuesta biológica a la radiación (métodos de reducción de la información de los HDV).

Existen varios de estos modelos que trabajan sobre un HDV definido por pares de números (V_i, D_i) , $i = 1, 2, \dots, N$; y que consisten en reducir el histograma a un solo par (V, D) que proporcione una estimación adecuada de la probabilidad de complicaciones sobre el tejido sano [114].

Si nos basamos en HDV acumulativos, podemos reducirlos hasta un par formado por una dosis efectiva D_{eff} administrada en todo el volumen del órgano $V_N = 1$, mediante el siguiente procedimiento iterativo [102]:

$$D'_1 = D_1 \quad (3.54)$$

$$D'_i = \frac{V_{i-1}}{V_i} D'_{i-1} + \left(1 - \frac{V_{i-1}}{V_i}\right) D_i, \quad \text{para } i = 2, 3, \dots, N \quad (3.55)$$

Después de $N - 1$ operaciones secuenciales, el resultado D'_N es la dosis efectiva D_{eff} para todo el volumen $V_N = 1$. Obsérvese que el subíndice más bajo indica la dosis más alta. En la Figura 3.3 se muestra el proceso en el caso de un histograma de dos intervalos.

Una vez determinada la dosis efectiva, la probabilidad de daño sobre el tejido sano puede calcularse a partir de una curva de dosis-respuesta que, como muestran los datos clínicos, tiene forma sigmoidal; por lo que puede ser descrita con diferentes expresiones, una de ellas es la función de probabilidad normal [102]:

$$P_S(V, D) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^t \exp(-x^2/2) dx \quad (3.56)$$

el apartado anterior, en el caso de la irradiación no uniforme de un órgano en particular para un tratamiento concreto, sólo puede realizarse una estimación del riesgo de efectos secundarios definiendo un proceso para calcular una dosis efectiva (o un volumen efectivo), que será llevada a un modelo de probabilidad determinado que ajuste los datos de Emami *et al.*

Es difícil establecer una forma funcional para $P_S(V, D)$ basada en la arquitectura del tejido considerado; ya que, además de la inexactitud asociada a los datos clínicos, no conocemos el proceso por el que la radiación produce el daño en el tejido y los modelos de arquitectura simples no suelen describir adecuadamente muchos órganos. Como alternativa, podemos usar un modelo empírico para $P_S(V, D)$, y ajustar el valor de sus parámetros a los datos disponibles; después, con uno de los métodos propuestos en los apartados anteriores, calcularemos el valor del volumen efectivo o de la dosis efectiva que permita determinar la probabilidad de complicaciones buscada.

En situaciones clínicas reales existen diferencias entre las predicciones hechas por modelos diferentes para la probabilidad de complicaciones (aunque los parámetros de estos modelos se ajusten a idénticos datos clínicos). Si bien en el caso de tratamientos convencionales estas diferencias no son acusadas, se muestran particularmente importantes en situaciones en que la fracción del tejido irradiada es pequeña y las dosis muy altas [190]. Por tanto, el empleo de las predicciones sobre la probabilidad de complicaciones para optimizar tratamientos o comparar tratamientos distintos cuando se persiguen altas dosis es arriesgado (como en el caso de la radioterapia conformada o con intensidad modulada para la próstata que puede superar los 80 Gy).

Con el uso generalizado de los sistemas de planificación tridimensionales, el número y la calidad de los datos disponibles debe aumentar de modo importante. Entonces mostrarán todas sus posibilidades las herramientas sobre las que hemos tratado en este tema.

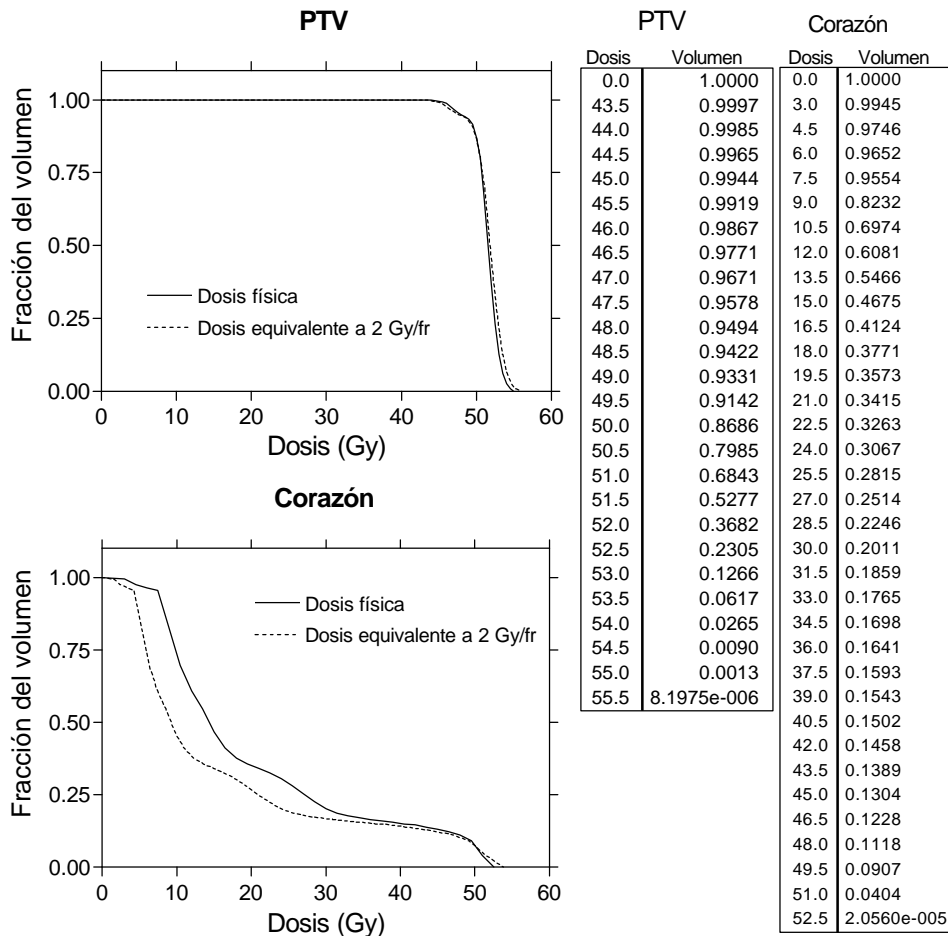
3.5 Aplicación práctica

En este apartado se presentan los resultados obtenidos a partir de los histogramas de dosis-volumen del PTV y del corazón para un tratamiento de timoma (aunque éste no es el único tejido sano de interés) (véase la Figura 3.4); también algunos detalles sobre el proceso seguido para obtener estos resultados. Se invita al lector a realizar los cálculos y contrastarlos con los que ofrecemos aquí.

En el caso del PTV calculamos la dosis efectiva de Brahme y la dosis uniforme equivalente de Niemierko de acuerdo con las ecuaciones (3.26) y (3.34) respectivamente. Los resultados se muestran en la Figura 3.4. La fracción de supervivencia a 2 Gy, SF_2 , se toma igual a 0.5; y el modelo empleado para calcular la probabilidad de control tumoral para la dosis media, $P(\bar{D})$, es el logístico:

$$P(D) = \left[1 + \left(\frac{D_{50}}{D} \right)^{4\gamma} \right]^{-1} \quad (3.60)$$

donde D_{50} es la dosis necesaria para alcanzar una probabilidad de control tumoral de 0.5, y γ es el valor máximo del gradiente de dosis-respuesta normalizado. En el caso que nos ocupa, para calcular D_{eff} tomamos $\gamma = 4$ y $D_{50} = 50$ Gy.



| Volumen | PTV | Corazón |
|---|-----------------------|------------------------|
| Tipo (Clase) | Tumor | Tejido sano(l) |
| Tamaño (cm ³) | 670.94 | 462.06 |
| Dosis mínima (Gy) | 43.19 | 2.55 |
| Dosis máxima (Gy) | 55.48 | 52.16 |
| Mediana de dosis (Gy) | 51.59 | 14.38 |
| Dosis media (Gy) | 51.40 | 20.31 |
| Desviación estándar (Gy) | 1.65 | 14.13 |
| <i>a/b</i> (Gy) | 10 | 2 |
| <i>n</i> | | 0.31 |
| <i>g</i> | 4 | 3.71 |
| <i>D</i> ₅₀ (Gy) | 50 | 49.4 |
| <i>DT</i> _{5/5} (Gy) [fr. irradiada] | | 60 [1/3] |
| <i>Deff</i> (Brahme) (Gy) | 50.71 | |
| <i>EUD</i> (Niemierko) (Gy) | 51.01 | |
| <i>Veff</i> (Kutcher-Burman)(%) | | 16.97 |
| <i>EUD</i> (Kutcher-Burman)(Gy) | | 30.10 |
| <i>Deff</i> (Lyman-Wolbarst)(Gy) | | 19.57 |
| Prob. de control tumoral para <i>EUD</i> _{N^o} de complicaciones para la <i>EUD</i> _{K-B} (%) | control tum. 57.97 | pericarditis 0.0640 |

Figura 3.4: Histogramas de dosis volumen para el PTV y el corazón en un tratamiento de timoma. Junto a las representaciones gráficas se muestran los datos con que se han confeccionado los histogramas correspondientes a las dosis físicas, los resultados de los cálculos para las magnitudes de interés y los parámetros empleados en esos cálculos.

Para el corazón se calculan los siguientes indicadores: la dosis efectiva de Lyman-Wolbarst, según la ecuación (3.54); el volumen efectivo de Kutcher-Burman, según (3.59); y la *EUD* de Kutcher-Burman, es decir, la dosis uniforme equivalente calculada a partir del volumen efectivo según la ley potencial:

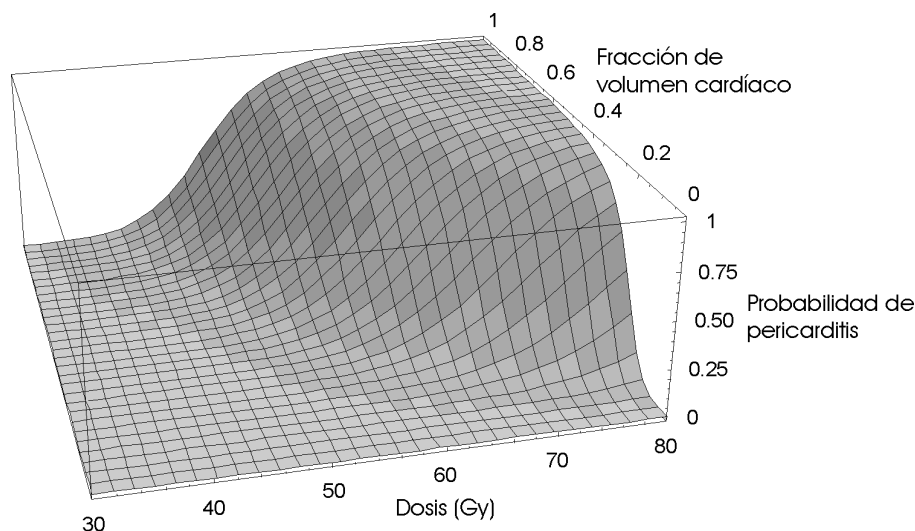
$$EUD_{KB} = D_{\max} \left(\frac{V_{\text{eff}}}{V_T} \right)^n \quad (3.61)$$

Los parámetros n , γ y $D_{50}(1)$ para la probabilidad de pericarditis, se han obtenido ajustando los datos de Emami *et al.* (Tabla 1.6) al modelo logístico que combina la ecuación (3.60) y la ley potencial (3.58):

$$P(D) = \left[1 + \left(\frac{D_{50}(1)}{DV^n} \right)^{4\gamma} \right]^{-1} \quad (3.62)$$

Los resultados se muestran en la Figura 3.4. Para comparar, también hemos empleado las expresiones (3.56)-(3.58). A continuación se indica un modo de realizar estos ajustes mediante el programa *Mathematica* [185].

```
In[1]:=<< Statistics'NonlinearFit'
In[2]:=datos={{60,0.33,0.05},{45,0.67,0.05},{40,1,0.05},
              {70,0.33,0.5},{55,0.67,0.5},{50,1,0.5}}
In[3]:=P[d_,v_,m_,n_,g_]=(1+(m/(d*v^n))^(4*g))^-1
In[4]:=NonlinearFit[
        datos,(1+(m/(d*v^n))^(4*g))^-1,{d,v},{m,50},
        {n,0.3},{g,4},ShowProgress->True]
Out[4]=.....
.....
Iteration:7 ChiSquared:0.00857474
Parameters:{49.4083, 0.312184, 3.70879}
In[5]:=Plot3D[P[d,v,49.4,0.312,3.71],{d,30,80},{v,0.01,1},
ViewPoint->{-0.771, -2.974, 1.418},PlotPoints->30,
AxesLabel\Rule>{"Dosis"," Volumen", " Probabilidad"}]
```



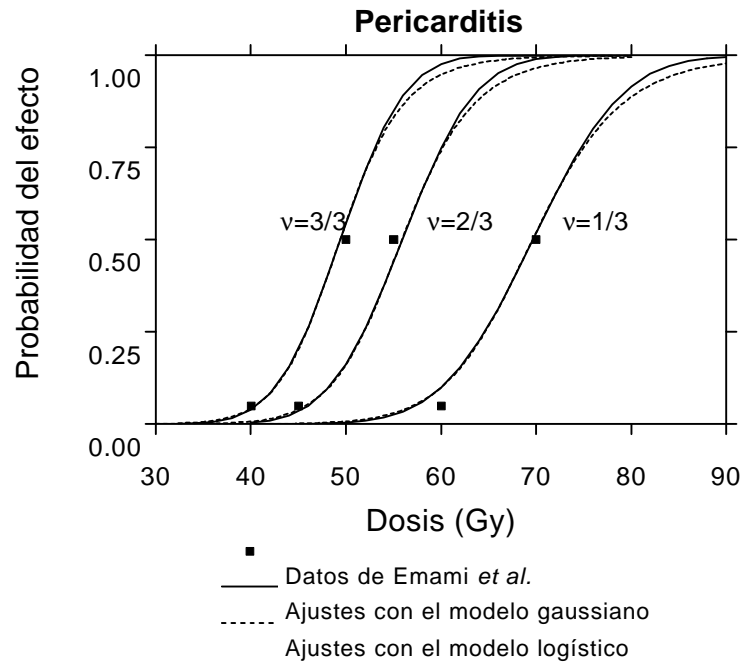


Figura 3.5: Comparación de los datos clínicos con los obtenidos tras ajustar éstos a los modelos gaussiano (3.56)-(3.58) y logístico (3.62).

```
(* Ahora realizamos los ajustes para el modelo gaussiano *)
In[6]:=G[d_,v_,m_,n_,g_]=(1/((2*Pi)^(0.5)))*
Integrate[E^(-x^2/2),{x,-Infinity,(d-m*v^(-n))/(g*m*v^(-n))}]
In[7]:=NonlinearFit[
  datos,G[d,v,m,n,g],{d,v},{m,50},
  {n,0.3},{g,0.1}},ShowProgress->True]
Out[7]=.....
.....
Iteration:7 ChiSquared:0.00870578
Parameters:{49.4179,0.312316,0.108029}
```

En la Figura 3.5 se comparan los datos clínicos de Emami *et al.* con los resultados de los ajustes a los modelos logístico y normal.

Capítulo 4

El tiempo en radioterapia fraccionada

Damián Guirado Llorente

4.1 Introducción

La distribución de la dosis en el tiempo influye en el resultado de un tratamiento con radiaciones ionizantes como consecuencia de tres mecanismos celulares: la *redistribución* de las células en el ciclo proliferativo, la *reparación* del daño subletal y la *reoblación* del tejido irradiado. Se trata de tres de las llamadas *cinco “erres” de la radioterapia*¹. En este capítulo analizaremos los efectos que, sobre un tratamiento fraccionado, tienen la reparación y la proliferación. La importancia de los tratamientos de baja tasa exige un capítulo para su estudio (Capítulo 5), por lo que no nos ocuparemos de ellos aquí.

No realizaremos un repaso histórico de los diferentes modelos que han servido para tratar estas cuestiones, para ello, y en el caso particular del efecto del tiempo total de tratamiento, pueden consultarse los trabajos de Bentzen *et al.* y Thames *et al.* [12, 15, 164]. Comenzaremos así exponiendo el marco teórico derivado del modelo lineal-cuadrático (LQ), que ha sido presentado en los Capítulos 1 y 2; continuaremos con el estudio de los diferentes parámetros necesarios para su aplicación práctica, lo que nos permitirá presentar algunos ejemplos al final del capítulo; hablaremos del *fraccionamiento acelerado*, modalidad terapéutica basada en el acortamiento del tiempo total de tratamiento, e indicaremos el modo en que pueden utilizarse técnicas sencillas de simulación computarizada en el análisis de estos problemas. Por último, trataremos con brevedad el problema del retratamiento de los tejidos normales.

4.2 Modelo teórico

La influencia del tiempo sobre el resultado de un programa fraccionado de radioterapia, tanto para el tumor como para los tejidos sanos, aparecerá, en el tratamiento que utilizaremos aquí, como consecuencia de dos fenómenos diferentes: la reparación incompleta y la proliferación.

¹Las otras dos son *radiosensibilidad* y *reoxigenación*.

4.2.1 Reparación incompleta

En la mayor parte de las explicaciones del modelo lineal-cuadrático, la forma de la curva de supervivencia que pretende describir, se supone relacionada con la generación de pares de lesiones primarias por dos trazas diferentes de radiación: con el aumento del tiempo de exposición puede acontecer la reparación de la primera lesión antes de que se produzca la segunda. Este modelo de reparación de daño subletal es la explicación mecanicista más usual del modelo LQ, pero existen fundamentos biológicos distintos que pueden llevar al mismo formalismo. Por otra parte, se conoce desde hace algún tiempo que formulaciones diferentes, que corresponden a otros modelos de malreparación binarios (RMR, LPL, etc.), dan lugar a relaciones tiempo-dosis como las del modelo LQ. La condición para la equivalencia es que la dosis o la tasa de dosis no sean demasiado grandes [19].

El modelo LQ ha alcanzado un nivel de aceptación general elevado. Persiste, no obstante, una escuela para la que la curvatura de la curva de supervivencia y, por tanto, el efecto de la prolongación de la dosis, se debe a la saturación de los mecanismos de reparación, de modo que la tasa de reparación disminuye cuando la dosis (y la producción de daño inicial) aumenta [64, 145]. En cualquier caso, el formalismo a que conducen la mayor parte de los modelos de reparación saturable también lleva, en una aproximación adecuada, a las relaciones tiempo-dosis que proporciona el modelo LQ [19].

Supongamos una población uniforme de células irradiadas hasta una dosis total D . No tendremos en cuenta los efectos de redistribución celular en el ciclo ni, por el momento, la proliferación. El programa de radioterapia completo puede describirse mediante una función de la tasa de dosis $\dot{D}(t)$, que representa un régimen agudo, fraccionado, de alta tasa constante, tasa de dosis baja y variable o una mezcla de los anteriores. La supervivencia viene dada por:

$$s = \exp[-(\alpha D + G\beta D^2)] \quad (4.1)$$

donde G es el factor de prolongación de la dosis de Lea-Catcheside [141]:

$$G = \frac{2}{D^2} \int_0^T \dot{D}(t) dt \int_0^t e^{-\lambda(t-t')} \dot{D}(t') dt' \quad (4.2)$$

En esta expresión, el límite de integración T indica el momento en que finaliza la irradiación, que puede ser finito o no; y el término exponencial la reducción del número de lesiones a lo largo del tiempo como consecuencia de la reparación, que aquí se supone independiente de la dosis por fracción [162].

Para una irradiación aguda $G = 1$; pero para una prolongada $G < 1$, debido a la reparación durante la irradiación o entre irradiaciones agudas consecutivas. Obsérvese que $G = 1/n$ en el caso de la irradiación con n fracciones agudas separadas un tiempo suficiente como para que se produzca reparación completa entre ellas.

La ecuación (4.2) adopta la siguiente forma para dos casos de interés:

- Irradiación continua a una tasa de dosis constante D/T en un tiempo total T :

$$G = \frac{2}{(\lambda T)^2} (\Theta - 1 + \lambda T) \quad (4.3)$$

donde $\Theta = e^{-\lambda T}$ y $\lambda = \ln 2/T_{1/2}$, con $T_{1/2}$ igual al *tiempo medio de reparación* del daño subletal.

- Irradiación fraccionada de n fracciones de dosis d y de duración τ a tasa constante d/τ , separadas entre sí un tiempo Δt :

$$G = \frac{1}{n} \left\{ g(\lambda\tau) + 2 \frac{\cosh(\lambda\tau) - 1}{(\lambda\tau)^2} h_n [\exp(-\lambda(\tau + \Delta t))] \right\} \quad (4.4)$$

con

$$g(\lambda\tau) = 2 \frac{\lambda\tau - 1 + \exp(-\lambda\tau)}{(\lambda\tau)^2}$$

$$h_n(\theta) = \frac{2\theta}{n(1-\theta)} \left(n - \frac{1-\theta^n}{1-\theta} \right)$$

En el caso de irradiaciones agudas con $\tau \rightarrow 0$, como

$$\lim_{\tau \rightarrow 0} g(\lambda\tau) = \lim_{\tau \rightarrow 0} 2 \frac{\cosh(\lambda\tau) - 1}{(\lambda\tau)^2} = 1$$

tenemos:

$$G = \frac{1}{n} [1 + h_n(\theta)], \quad \text{con } \theta = \exp(-\lambda\Delta t) \quad (4.5)$$

En Nilsson *et al.* (1990) [116] pueden consultarse los detalles de estos cálculos; también en la formulación equivalente, aunque con notación diferente, de Dale (1986) [35].

Dos situaciones de interés práctico son los esquemas hiperfraccionados de 2 ó 3 fracciones separadas entre sí un tiempo inferior al necesario para que se produzca la reparación completa del daño celular. Si tenemos un esquema de n fracciones totales de dosis d consistente en m fracciones diarias, y suponiendo que la reparación entre la última fracción de un día y la primera del siguiente es completa, resulta ²:

$$s = \exp[-(\alpha nd + (1 + h_m)\beta nd^2)] \quad (4.6)$$

$$h_2(\theta) = \theta \quad (4.7)$$

$$h_3(\theta) = \frac{2}{3}\theta(2 + \theta) \quad (4.8)$$

4.2.2 Repoblación

Para describir el crecimiento de un tumor o de un tejido sano pueden emplearse diferentes modelos matemáticos (véase el Capítulo 1, apartado 1.5). Entre ellos, el más utilizado es el modelo exponencial:

$$N(T) = N_0 \exp\left(\frac{\ln 2}{T_D} T\right) \quad (4.9)$$

²Para una deducción de estas expresiones sin pasar por la forma general (4.2) puede consultarse el trabajo de Thames, 1985 [162]. Para tener en cuenta la posibilidad de una componente de reparación más lenta, en los esquemas de varias fracciones diarias debe considerarse también el tiempo entre la última fracción de un día y la primera del siguiente, consúltese para esto el trabajo de Guttenberger *et al.*, 1992 [69]

donde T_D es el tiempo en que la población celular dobla su número, o *tiempo de duplicación*.

Existen otras posibilidades más realistas para elegir el modelo de crecimiento, entre ellas destaca el modelo de Gompertz, capaz de describir con mayor fidelidad las curvas de crecimiento experimentales de tumores *in vivo* e *in vitro* [68]. En lo que sigue, y salvo que se advierta de lo contrario, emplearemos, por ser lo más común, el modelo exponencial.

4.2.3 Ecuación de isoefecto

Los detalles sobre la deducción de la ecuación de isoefecto se han mostrado en el Capítulo 2, por ello no los repetimos aquí. Partiendo del modelo de supervivencia lineal-cuadrático, e incluyendo la reparación incompleta y la repoblación, supuesto un modelo de crecimiento exponencial durante un esquema fraccionado de radioterapia, la ecuación para la *dosis biológica equivalente* (*DBE*) es [55, 83, 162, 186]:

$$DBE = nd \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} + h_m \frac{d}{\alpha/\beta} \right) - \frac{\gamma}{\alpha} T \quad (4.10)$$

con

$$\gamma = \frac{\ln 2}{T_D} \quad (4.11)$$

donde n es el número de fracciones del tratamiento, d la dosis para cada fracción, α y β los parámetros del modelo lineal-cuadrático, h_m el factor de reparación incompleta para m fracciones diarias, T_D el tiempo medio de duplicación de la población tumoral y T el tiempo total en que se administra el tratamiento.

Para aplicar en la práctica la ecuación (4.10) es necesario contar con valores concretos de los parámetros en cada caso particular. Discutiremos sobre esto a continuación.

Los parámetros del modelo lineal-cuadrático

Con la aplicación del modelo lineal-cuadrático al análisis de los resultados clínicos, se ha generado una colección suficiente de datos experimentales para el coeficiente α/β de diferentes tejidos, tumorales y sanos [166]. Sin embargo, el conocimiento de los parámetros α y β plantea mayores dificultades, ya que no pueden ser obtenidos de análisis *in situ* evaluando la dosis isoelectiva de diferentes esquemas terapéuticos [181]. Los valores de α/β suelen ser grandes para los tumores salvo raras excepciones (melanoma y liposarcoma) y para las reacciones precoces de los tejidos sanos; un valor orientativo entre 10 y 15 Gy es adecuado en gran variedad de situaciones [14, 166, 181]. Para las reacciones tardías del tejido sano, el valor de α/β es pequeño, unos 2 Gy [166]. Por consiguiente, el efecto de la dosis por fracción y de la reparación entre fracciones consecutivas es especialmente importante para la respuesta tardía de los tejidos sanos, pero influye mucho menos en la respuesta del tumor y las reacciones precoces del tejido sano. Todas estas cuestiones han sido tratadas en el capítulo dedicado al isoelecto, y allí pueden encontrarse los valores que emplearemos en los cálculos prácticos que realizaremos más tarde (Tabla 2.1).

El parámetro de reparación

Cuando un tratamiento se administra en múltiples fracciones diarias, es importante conocer las características de reparación de los tejidos irradiados (tumorales y sanos). A

| Tejido | $T_{1/2}$ (h) | Tejido | $T_{1/2}$ (h) |
|----------------------------|----------------------------|----------------------|----------------------------|
| Hematopoyético | 0.3 | Espermatogénico | 0.3-0.4 |
| Yeyuno | 0.45 | Colon | 0.8 |
| Mucosa labial | 0.8 | Epitelio lengua | 0.75 |
| Mucosa oral | 2.0-4.0 [†] | Piel (ef. agudo) | 0.35-1.2 [†] |
| Piel (ef. tardío) | 0.4-3.5 [†] | Pulmón | 0.5-1.4 |
| Médula espinal | 0.7-3.8 | Riñón | 1.0-2.1 |
| Recto | 1.15 | Edema laríngeo* | 4.9 [3.2,6.4] [†] |
| Telangiectasia de la piel* | 3.8 [2.5,4.6] [†] | Fibrosis subcutánea* | 4.4 [3.8,4.9] [†] |

[†] Datos obtenidos para humanos.

* Tiempos de reparación estimados del programa CHART de cabeza y cuello [16].

Los intervalos de confianza se refieren al 95%.

Tabla 4.1: Tiempos medios de reparación celular para diversos tejidos en animales de experimentación y humanos. Tomados de [81] y [16].

este respecto han de tenerse en cuenta las siguientes conclusiones experimentales (véanse los trabajos [14, 59, 135, 166, 175]):

1. Los fenómenos de reparación son, en general, mucho más importantes para las reacciones tardías de los tejidos sanos que para las reacciones precoces de los tejidos sanos y la respuesta del tumor.
2. Los tiempos medios de reparación, $T_{1/2}$, supuesto un ritmo de reparación exponencial simple, adoptan valores entre 0.5 h y 2 h para la mayoría de los tejidos, independientemente de su cinética de proliferación (aunque algunos estudios hablan de valores más altos [16]).
3. Para datos de experimentación animal, y a las dosis por fracción usadas en regímenes multifraccionados, el daño a los tejidos normales aumenta mucho si el intervalo entre fracciones es menor de 6 h.

Los parámetros α/β y $T_{1/2}$ permiten cuantificar la capacidad de las células para reparar el daño subletal y la cinética de esa reparación. Para aplicar todos estos conocimientos en la práctica, hemos de adoptar los valores del tiempo medio de reparación para cada tejido y efecto considerado (véase la Tabla 4.1).

Es importante destacar que en ciertos casos, como el de la médula espinal, el tiempo de reparación puede ser bastante grande. Algunos análisis indican que entre un 60 y un 80% del daño en la médula espinal puede que sea reparado con un tiempo medio que está entre 6 y 8 h [69], lo que sugiere la necesidad de tomar precauciones cuando se diseñan esquemas de fraccionamiento que incluyen volúmenes grandes que afectan a estructuras importantes, como los tejidos nerviosos [100].

El parámetro de proliferación

Aunque en las ecuaciones se ha escrito el tiempo de duplicación, T_D , existen varias opciones para elegir el parámetro que describe la proliferación en el modelo de isoeffecto que adoptamos aquí. La primera de ellas es el *tiempo potencial de duplicación del volumen*,

T_{pot} . Este indicador ignora la posible pérdida celular, que siempre se produce en un tumor o tejido sano, y que suele superar el 50% del total de células resultantes de una división clonogénica. Además, aunque el concepto de T_{pot} no reviste dificultad, la metodología para su cálculo varía de unos centros de investigación a otros y produce inconsistencias en la intercomparación de resultados [160]. Otras posibilidades consisten en tomar, o bien el *el tiempo de duplicación* de la población tumoral, T_{D} [que es el empleado en las ecuaciones (4.10) y (??) a través de la relación (4.11)], o bien el *tiempo de duración del ciclo celular*, T_{C} . Éste último refleja solamente los aspectos reproductivos de la población, mientras que T_{D} tiene en cuenta todas las características del crecimiento, es decir, tanto los procesos de pérdida celular como los de ganancia. T_{pot} es, por tanto, una medida de cinética celular intermedia entre T_{C} y T_{D} pues, aunque asume aspectos como la quiescencia y diferenciación, que dan lugar a células que no contribuyen a la fracción de crecimiento, no tiene en cuenta la pérdida celular por procesos como exfoliación, metástasis, necrosis o apoptosis. De esta manera T_{D} será mayor o igual que T_{pot} , es decir, la cinética celular que describe T_{D} es más lenta. T_{D} es un parámetro más adecuado que T_{pot} , aunque, en general, la determinación del primero es más compleja que la del segundo.

En la Tabla 4.2 se muestran los valores de T_{pot} analizados en estudios *in vivo* por Laing *et al.* [96]. Como puede verse, los tiempos potenciales de duplicación para tumores de cabeza y cuello, esófago, pulmón y cervix, tienen valores medios muy parecidos; sin embargo, existe una gran variabilidad en el valor de T_{pot} de unos pacientes a otros, expresada por el coeficiente de variación (CV).

| Grupo de tumores | Media (d) | Rango | CV |
|------------------|-----------|-------------|-----|
| Cabeza y cuello | 6.4 | 1.8 - 67.8 | 101 |
| Pulmón | 7.3 | 1.4 - 132.0 | 167 |
| Esófago | 5.2 | 1.6 - 107.1 | 151 |
| Cervix | 4.5 | 2.9 - 15.8 | 61 |

Tabla 4.2: Sumario de los parámetros del tiempo potencial de duplicación, T_{pot} , en días, para los tumores estudiados en el Mount Vernon Hospital [96]. CV es el coeficiente de variación.

Para encontrar valores del parámetro de proliferación que puedan aplicarse en la práctica, examinaremos algunos de los estudios clínicos que se ocupan del efecto que el tiempo total de tratamiento tiene sobre la probabilidad de control local. En la Tabla 4.3 se muestra un resumen de los datos que ofrecen algunos de estos estudios. En ella puede observarse si, para una determinada localización, el trabajo citado muestra influencia o no del tiempo total de tratamiento sobre la probabilidad de control y, cuando el dato está disponible, el valor del factor tiempo. Parece existir un buen acuerdo en la corrección para el caso de cánceres de cabeza y cuello, con un valor medio para el factor tiempo de 0.6 Gy/día, aunque algunos estudios establecen la ausencia de significación estadística. En general, para localizaciones distintas a cabeza y cuello puede tomarse en la práctica como valor de referencia un factor tiempo de 0.2 Gy/día.

La presentación de estos datos en forma de tabla les otorga una consistencia de la que carecen. La lectura de las referencias es obligada para entender las deficiencias que posee la metodología utilizada en los estudios retrospectivos (muy pocos estudios son prospectivos [133]), limitación que ya ha sido puesta de manifiesto [10, 89]. Son tantos los aspectos que inciden en el resultado final del tratamiento que cabe predecir una compleja interac-

ción entre ellos, de manera que se oscurecen los datos aportados por cualquier análisis estadístico por sofisticado que este sea. Entre dichos aspectos cabe destacar los siguientes: incertidumbre en la distribución de dosis en la zona irradiada, efecto de otros tratamientos o estrategias previas a la radioterapia, efectos de los cambios de instrumental y política de los centros hospitalarios, y sesgo producido por una mayor dosis y, consecuentemente, un mayor tiempo total para los pacientes con peor pronóstico. En cualquier caso, si se produce proliferación tumoral, un aumento en el tiempo de tratamiento ha de generar un aumento del número de clonógenos y, en consecuencia, un empeoramiento de la probabilidad de curación para el paciente. Este aspecto ha de ser tenido en cuenta aunque no todos los estudios retrospectivos lo muestren.

Para calcular el factor tiempo γ/α , tenemos que multiplicar el factor tiempo para un esquema de 2 Gy por fracción por $(1 + 2/(\alpha/\beta))$, tomando para α/β el valor correspondiente al tumor o a la respuesta de los tejidos sanos. Esta operación se entiende con sencillez sin más que tener en cuenta la interpretación de la *DBE* como dosis extrapolada, de manera que γ/α debe ser el valor máximo de la corrección por tiempo, dado que corresponde a una dosis por fracción nula. También puede demostrarse calculando la equivalencia en términos de supervivencia de dos esquemas de diferente duración:

$$-\alpha D - \beta dD + \gamma T = -\alpha D' - \beta dD' + \gamma T' \quad (4.12)$$

$$-\alpha \Delta D - \beta d \Delta D = -\gamma \Delta T \quad (4.13)$$

$$\frac{\Delta D}{\Delta T} = \frac{\gamma}{\alpha} \frac{1}{\left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right)} \quad (4.14)$$

En la Tabla 4.3 también se incluye el factor tiempo estimado para las respuestas precoces y tardías del tejido sano, de las que hablaremos un poco más en el siguiente apartado. Con respecto a las primeras, dicho factor posee un valor significativo, mostrando que los fenómenos de reparación son importantes en el tejido sano de respuesta rápida. Por el contrario, para los efectos tardíos, la influencia del tiempo total de tratamiento parece ser muy pequeña o inexistente; aunque algunos estudios muestran valores distintos de cero para el parámetro γ/α , esto podría ser una consecuencia del efecto de una componente de reparación lenta que no ha sido incluida en el proceso de análisis mediante el que se calcula dicho parámetro [166].

En el trabajo de Hendry *et al.* [73] se distingue, con el propósito de establecer el método de corrección cuando se produce un alargamiento del tiempo total previsto, entre las interrupciones originadas como consecuencia de días de fiesta o mantenimiento y reparación de equipos, y las que se deben a reacciones severas del tejido sano. Aplican sus métodos de corrección al primer caso y se desentienden del segundo. Esto supone olvidar de dónde proceden los datos que aplican en la corrección ya que, en muchos de los estudios de los que obtienen dichos valores, una parte importante de las interrupciones se producen como consecuencia de las reacciones de los tejidos sanos (consúltense como muestra las referencias [86, 140]). Por otra parte, las reacciones precoces severas de los tejidos sanos son un motivo de prolongación en el tiempo de tratamiento que nos obliga a tomar una decisión en cuanto a la compensación de la dosis total, por ello no pueden ser excluidas sin más; aunque cada uno de estos casos debe valorarse con cuidado, ya que las condiciones del paciente pueden limitar el aumento de dosis.

Tabla 4.3: Resultados de varios estudios clínicos sobre la influencia del tiempo total de tratamiento en el control local y factor tiempo estimado en ellos. El factor dosis-tiempo para la ecuación de isoeffecto γ/α , se calcula multiplicando el factor de tiempo de esta tabla, que corresponden a un esquema de 2 Gy/fr, por $(1 + \frac{2}{\alpha/\beta})$; donde α/β se toma de acuerdo con el tipo de tejido y respuesta considerados.

| Tumor | Efecto del tiempo total de tratamiento | Factor dosis-tiempo (Gy/d) | Ref. |
|----------------------------|---|-----------------------------------|--------------------|
| cabeza y cuello | significativo | 0.6 | [103, 183] |
| orofaringe | significativo | 0.68 [0.05,1.3] ^a | [11] |
| laringe | significativo | 0.64-0.73 | [7] |
| laringe | significativo | 0.8 [0.5,1.1] ^a | [133] |
| laringe | significativo | 0.6-0.8 | [72] |
| laringe | significativo | 0.5 (T2) y 0.6 (T3) | [149] |
| laringe | significativo | 0.76 [0.51,1.26] ^a | [25] |
| faringe/laringe | no significativo | 0.30 [-9.2,1.3] ^a | [25] |
| laringe | significativo | 0.89 [0.35,1.43] ^a | [134] |
| glotis | no significativo | 0.48 [-0.88,1.83] ^a | [140] |
| nasofaringe | no significativo | — | [99] |
| esófago | no significativo para T1 | (-3.75) | |
| | significativo para T2 | 0.24 [0.1,1.96] ^a | [87] |
| pulmón | significativo | — | [32] |
| próstata | no significativo | — | [86] |
| cuello uterino | significativo (est. III) | — | [98] |
| cuello uterino | significativo | — | [62, 63, 127, 128] |
| vejiga | significativo | 0.36 | [105] |
| vejiga | no significativo | — | [41, 113] |
| mama (no inflamatoria) | sin conclusiones | — | [166] |
| Tejido sano | Efecto del tiempo total de tratamiento | Factor dosis-tiempo (Gy/d) | Ref. |
| Respuestas precoces | | | |
| cabeza y cuello (mucosa) | significativo | 1.8 | [166] |
| laringe | significativo | 0.90 [0.3,3.4] ^a | [25] |
| laringe/faringe | significativo | 0.83 [0.5,1.6] ^a | [25] |
| Respuestas tardías | | | |
| Cavidad oral | significativo | 0.46 | [104] |
| telangiectasia | no significativo | 0.41 [-0.74,2.78] ^a | [25] |

^a intervalo de confianza 95%

Tabla 4.4: Métodos de compensación por interrupción del tratamiento. Tomado de [73].

| Método | Ventajas | Inconvenientes |
|---|---|--|
| <i>1. Se mantienen el tiempo total y la dosis por fracción</i> | | |
| 1.a. Se trata fines de semana | Se mantienen el tiempo total y la dosis por fracción. Intervalo entre fracciones ≥ 24 h | Costes añadidos, horas extra problemas al final del tto. |
| 1.b. 2 fracciones/día | Se mantienen el tiempo total y la dosis por fracción | Disminuye la tolerancia para las reacciones tardías |
| <i>2. Se mantiene el tiempo total y aumenta la dosis por fracción</i> | | |
| 2.a+b | Se mantiene el tiempo total 1 fracción/día | No es conveniente en tratamientos cortos que ya emplean dosis/fr altas |
| 2.a Isoefecto para tumor | | Produce un aumento de los efectos tardíos |
| 2.b Isoefecto para tejidos sanos | | Produce una disminución de la dosis sobre el tumor |
| <i>3. Se acepta el alargamiento con 1 o más fracciones extra al final</i> | | |
| | Se mantiene la probabilidad de control | Aumentan las reacciones tardías |

En la Tabla 4.4 se muestran diversos métodos de compensación por interrupción del tratamiento, sus ventajas y sus inconvenientes [73]. Volveremos sobre ellos en el segundo ejemplo.

Lo dicho hasta aquí ha de entenderse aplicado a una prolongación del tiempo total de tratamiento como consecuencia de una interrupción del mismo. El efecto de una demora en el inicio de la radioterapia también tiene que ver con la proliferación tumoral, aunque el factor tiempo estimado en este caso es menor [2, 3, 67].

4.2.4 Factor tiempo y repoblación en el tejido sano

En la respuesta precoz de los tejidos sanos a la radiación (como la médula ósea, piel, mucosa oral y mucosa intestinal), el mecanismo celular básico parece ser la repoblación acelerada de las unidades que constituyen dicho tejido. Existe una diferencia fundamental entre este efecto y el análogo en el tejido tumoral; en los tumores, la repoblación acelerada es importante sólo si ocurre en las células clonogénicas supervivientes, sin embargo, en los tejidos sanos, la prevención de las reacciones agudas severas requiere el mantenimiento de una producción global de células: entre las que se incluyen las células germinales, las de transición y las diferenciadas. Por tanto, el incremento del factor tiempo medido durante la radioterapia refleja la aceleración de la reproducción de la población completa del tejido.

Las células blanco asociadas a las reacciones tardías que se manifiestan progresivamente en los tejidos muestran una proliferación muy lenta. Las células endoteliales responsables

del daño crónico que produce la radiación en un órgano, tienen un tiempo medio intermitótico de 1 año en animales adultos. Por ello es difícil detectar un factor tiempo para estas reacciones tardías y, como principio, se ha supuesto que no existe. Por otra parte, hay suficientes experiencias clínicas que muestran una relación entre el nivel de efectos precoces sobre el tejido sano y el desarrollo de efectos crónicos. Con frecuencia, aunque no siempre, este daño crónico puede reducirse incrementando el tiempo total de tratamiento. A esta clase de reacciones pseudocrónicas se las ha denominado *efectos tardíos consecuentes* para distinguirlos de aquéllos que son independientes de las respuestas precoces. Obviamente, para los efectos tardíos consecuentes, el factor tiempo que cabe esperar es el mismo que para las respuestas precoces con que se relacionan. No obstante, también se ha observado en algunos estudios un factor tiempo no nulo para *verdaderas* respuestas tardías que está entre 0.1 y 0.4 Gy/d [168], aunque este resultado experimental puede deberse a una componente de reparación lenta como ya se ha dicho antes. Los mecanismos por los que se produce un efecto del tiempo total de tratamiento sobre la respuesta crónica de los tejidos sanos a la radiación son desconocido.

4.3 Fraccionamiento acelerado

Como viene mostrándose en este capítulo, en algunos tipos de tumores, especialmente los de cabeza y cuello, es un hecho bien documentado que la duración de un tratamiento con radiaciones ionizantes influye mucho en la efectividad de esta modalidad terapéutica, de modo que una prolongación del tiempo total produce una caída significativa de la probabilidad de control tumoral. La razón de este fenómeno ha de buscarse en la proliferación tumoral que, en ciertos casos, puede ser especialmente importante en la fase final del tratamiento, en la que el tiempo de duplicación de los clonógenos tumorales es de unos pocos días [58, 183]. Por ello, es razonable pensar que en estos casos el acortamiento de los esquemas fraccionados puede dar lugar a un incremento del control tumoral. Surge así el fraccionamiento acelerado que, en su versión más genuina, consiste en una reducción del tiempo total manteniendo inalterada la dosis por fracción y la dosis total, lo que puede conseguirse administrando más de una fracción diaria de 1.8-2 Gy o empleando los fines de semana. Sin embargo, el concepto de radioterapia acelerada se ha extendido para englobar otros esquemas fraccionados como el *continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy* (CHART), esquemas partidos (*split-courses*) o *boost* concomitante, y aquéllos en los que se aumenta progresivamente la dosis semanal [5].

Uno de los esquema acelerados más simples que puede diseñarse consiste en una irradiación diaria durante todos los días de la semana. Si la dosis por fracción se mantiene igual a 2 Gy, como es usual en los esquemas convencionales, el nivel de efectos secundarios puede ser excesivo [106]. Sin embargo, es posible acortar el tiempo total de tratamiento disminuyendo la dosis por fracción y manteniendo tanto la dosis total como el esquema de 7 días por semana, por ejemplo pasando de 2 a 1.8 Gy por fracción [148]. Alternativamente, es posible acortar el tiempo total de tratamiento, a la vez que se conserva la dosis total, manteniendo un esquema convencional durante las primeras semanas de tratamiento y un esquema de 7 fracciones semanales en las últimas, lo que estaría en consonancia con el fenómeno de *re población acelerada*, que se manifiesta como una disminución del tiempo de duplicación en la última parte del tratamiento. De este modo, el ritmo de irradiación se aumenta en el momento en que el efecto de la proliferación es más importante, así no se inflige un mayor daño al tejido sano en la fase de tratamiento donde ello no conduce a un beneficio terapéutico (trataremos sobre esta cuestión en el próximo apartado). Por lo que sabemos, este tipo de fraccionamiento no se ha puesto en práctica, y estamos estudiando

sus posibles efectos mediante técnicas de simulación de Monte Carlo [3].

4.3.1 Repoblación acelerada

El fenómeno conocido como repoblación acelerada consiste en un aumento considerable del ritmo proliferativo con respecto al que el agregado tumoral poseía antes de comenzar la terapia. Los mecanismos que dan lugar a la repoblación acelerada no son todavía bien conocidos, aunque se han propuesto varias explicaciones basadas principalmente en tres procesos [57, 168]: acortamiento del tiempo del ciclo celular, aumento de la fracción de crecimiento y reducción de la pérdida celular. El primero de estos procesos ha sido mostrado en algunos trabajos [71], aunque en otros no ha podido comprobarse [44]. Por otra parte, sí se ha comprobado que la radiación produce el paso de G_0 a G_1 en tumores *in vivo*; las células proliferativas no sólo continúan en el ciclo durante la radioterapia, sino que la mayoría de las células, antes quiescentes, entran en él durante la misma. Este incremento de la fracción de crecimiento puede producirse tras unas pocas sesiones de radioterapia convencional [44]. Puesto que los patrones de proliferación varían mucho de unos tipos de tumores a otros, y ya que la repoblación acelerada es característica, por ejemplo, de los tumores de células escamosas, se ha sugerido que estos tumores retienen algunos de los mecanismos homeostáticos característicos de los tejidos de que proceden (como la mucosa oral) [168]; y la aceleración es así resultado de la compensación de la pérdida celular producida por la radiación u otros agentes.

Puesto que la repoblación acelerada se manifiesta varias semanas después de comenzar el tratamiento [183], lo que sugiere una disminución del tiempo de duplicación, T_D , a lo largo del mismo, el uso de las ecuaciones (4.10) y (4.11) pueden tener en cuenta este hecho considerando a T_D como una función del número de clonógenos que contiene el tumor. Para ello, puede tomarse un valor de T_D distinto dependiendo del momento en que se produzca la interrupción que de lugar al incremento del tiempo total, aunque esto, obviamente, es poco práctico por nuestro desconocimiento del modo en que este valor depende del número de clonógenos que contiene el tumor. Un modo más sencillo de proceder consiste en escribir (4.10) de la siguiente forma:

$$DBE = nd \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} + h_m \frac{d}{\alpha/\beta} \right) - \frac{\gamma}{\alpha} \max(T - T_0, 0) \quad (4.15)$$

es decir, el efecto del tiempo total de tratamiento no se deja sentir si no superamos un cierto valor T_0 , a partir del cual la repoblación acelerada produce una disminución clínicamente significativa del tiempo de duplicación. Para tumores de cabeza y cuello la estimación para T_0 es de unos 28 ± 7 días con un intervalo de confianza del 95% [38].

En el siguiente apartado veremos el modo en que pueden emplearse métodos de simulación computacional para estudiar el efecto de las interrupciones y de la aceleración de un tratamiento de radioterapia fraccionada sobre la probabilidad de control tumoral, teniendo en cuenta que el tiempo de duplicación puede variar en función del número de clonógenos que contenga el tumor.

4.3.2 Simulación computarizada de un tratamiento fraccionado

Los métodos computacionales basados en técnicas de Monte Carlo pueden ser útiles para tratar el problema del tiempo de tratamiento en la radioterapia fraccionada. En el caso de la respuesta tumoral, puede introducirse la proliferación mediante un modelo de

crecimiento que dé cuenta de la existencia experimental de la repoblación acelerada, como el de Gompertz [2, 3, 67]. Generando una población de tumores en la que se introduzca aleatoriedad en los parámetros de crecimiento, la radiosensibilidad de los clonógenos, su número inicial, las dosis recibidas en cada fracción; y sometiéndola a un programa de irradiación fraccionada en el que puedan producirse interrupciones, se obtienen, en el caso de elecciones realistas de estos parámetros y su variación (en el sentido de que dichos parámetros sean obtenidos de la experimentación clínica y de laboratorio), algunos resultados cuantitativos interesantes sobre el efecto que el tiempo de tratamiento tiene en el programa terapéutico.

Mediante un procedimiento de simulación como el descrito, podemos sortear dos dificultades importantes en el análisis del factor tiempo en el control tumoral. La primera es la suposición de una tasa de proliferación constante a lo largo del tratamiento, condición impuesta por el modelo de crecimiento exponencial. La segunda, el cálculo de los parámetros de crecimiento a partir de datos clínicos que no proceden de la observación directa del crecimiento de tumores humanos reales [3]; observación que sólo es posible en el caso particular del cáncer de pulmón para series de radiografías [91].

Los resultados que se obtienen mediante estos métodos son comparables a los que proporcionan los estudios clínicos y, en líneas generales, suponen que el efecto de la interrupción del tratamiento es más importante que el de un retraso en su comienzo y más importante cuanto más tarde se produce [2, 3]. Esto se debe, sencillamente, al efecto del aumento de la tasa de proliferación, de modo que una interrupción es más perjudicial cuanto menor es el valor de T_D . Los valores del aumento de la dosis total por día de interrupción para compensar el efecto de la misma están entre 0.1 Gy/día, si se trata de una demora en el inicio, y 1.4 Gy/día si la interrupción se produce justo después de la quinta semana de tratamiento.

No obstante, algunos estudios clínicos muestran que la posición de la interrupción no influye en la pérdida de control tumoral [38]; sin embargo, esto no parece compatible con un tiempo de duplicación variable con el número de clonógenos, tal y como sugiere el fenómeno de la repoblación acelerada. Claro que la hipótesis conjunta de la existencia de un T_0 por debajo del cual la proliferación acelerada no se produce, y un valor de γ/α constante, fuerza una interpretación de los datos clínicos diferente a la que proporciona la existencia de un tiempo de duplicación variable durante todo el tratamiento. Puesto que las estimaciones T_0 y γ/α se han realizado a partir de las consideraciones anteriores, utilizaremos la expresión (4.15) atendiendo a estos criterios.

4.4 Retratamiento

Los cánceres recurrentes tras radioterapia generan problemas particulares para el tratamiento en la mayoría de localizaciones. Cuando no puede considerarse cirugía radical, o la respuesta a la quimioterapia no es suficiente, la radioterapia puede emplearse con propósitos paliativos o radicales, sola o en combinación con cirugía y quimioterapia.

Tras radioterapia previa, es posible una nueva irradiación por recaída en algunas situaciones clínicas; no obstante, la respuesta a la reirradiación es menor que la respuesta al tratamiento inicial y existe un alto riesgo de efectos tardíos adversos.

La radiobiología experimental del retratamiento de tejidos normales ha sido compendiada por Fiona Stewart [156]. Los tejidos animales de proliferación rápida, como la piel y el intestino, toleran generalmente un tratamiento con dosis radicales después de un período de tiempo de entre 1 y 3 meses tras la primera irradiación. En los tejidos de proliferación lenta, parece producirse una recuperación parcial cuando el tiempo tras la primera irradiación es suficientemente grande. Datos de experimentación animal muestran que la médula espinal y los pulmones pueden volver a irradiarse con dosis reducidas de 3 a 6 meses después del primer tratamiento [101], aunque los riñones y el corazón no toleran la reirradiación.

Si se plantea la posibilidad de un retratamiento, es preciso prestar gran atención en la valoración y la selección de los pacientes para radioterapia paliativa o radical. La decisión de volver a irradiar exige una cuidadosa apreciación de los aspectos clínicos, patológicos, radiobiológicos y técnicos, junto con la comunicación con el paciente que resultará en la elaboración de un consentimiento informado. Los esquemas de retratamiento con intención curativa requieren una dosis total elevada, ya que si ésta es menor de 55 Gy la probabilidad de control tumoral es baja; por tanto, el riesgo de efectos adversos es alto. En el caso de cánceres de cabeza y cuello la incidencia de necrosis en hueso y tejidos blandos es superior al 20%, con una alta incidencia de trismus [156].

En la reunión organizada por el *Brachytherapy Working Party of the British Institute of Radiology* para estudiar los problemas clínicos del retratamiento, se llegó a una serie de conclusiones que se resumen a continuación [84]:

1. Los pacientes seleccionados para nueva irradiación tienen que haber tolerado bien la irradiación previa y manifestar evidencias indudables de un cáncer recurrente: uno de los mayores determinantes de las complicaciones del retratamiento es la severidad de daño en el tratamiento inicial; el efecto de la respuesta individual debe tenerse en cuenta [101]. La intención radical o paliativa de la nueva irradiación depende de la localización, los síntomas, las dosis previas, la extensión del tumor y la presencia o ausencia de metástasis.
2. Los beneficios potenciales y los riesgos de efectos secundarios severos deben discutirse completamente con el paciente y su familia. Debe obtenerse un consentimiento informado antes de la irradiación.
3. Debe elegirse la combinación óptima de modalidades y técnicas terapéuticas. Puede ser adecuado realizar quimioterapia previa para reducir el tamaño del tumor y que los volúmenes a tratar sean menores. La irradiación puede consistir en una combinación de radioterapia externa y braquiterapia, la configuración de los haces de radiación debe hacerse de modo que se minimice el volumen de tejidos reirradiados.
4. La elección del fraccionamiento depende del propósito de la terapia y de la localización de la enfermedad. Para irradiaciones paliativas, un modesto hipofraccionamiento con dosis totales bajas puede ser adecuado (por ej., 25-30 Gy en 10-12 fracciones pueden ser bien tolerados por volúmenes relativamente pequeños). Para áreas grandes e intención radical, son posibles el fraccionamiento convencional, el hiperfraccionamiento o una modesta aceleración. Debe calcularse la *DBE* del primer tratamiento, y se admite que un 60-80% de ese valor puede ser bien tolerado en el segundo tratamiento. Los valores del parámetro α/β deben ser conservadores: 2 Gy para el SNC, incluso un valor menor, 1.5 Gy, para pacientes muy mayores o muy jóvenes. Los esquemas de tres fracciones diarias no se recomiendan. Puede usarse

hiperfraccionamiento con aceleración modesta, 1.2 Gy dos veces al día, en situaciones difíciles (médula espinal, base del cerebro, mama completa). Un esquema híbrido, como 1.8 Gy/fr durante 10 días, seguido por dos fracciones diarias de 1.2 Gy durante otros 10 días (tratando 5 días por semana, hasta una dosis total de 42 Gy) se tolera bien y prolonga la supervivencia.

5. Tras la radioterapia externa, o como alternativa completa de tratamiento, debe tenerse en cuenta la posibilidad de terapias más localizadas como braquiterapia o radiocirugía. Para calcular el efecto biológico total, puede emplearse la suma de los valores de *DBE* que proporciona cada fase del tratamiento por separado. La técnica de braquiterapia puede diferir de la empleada en el primer tratamiento; por ejemplo, una sola línea fuente en lugar de un sistema de triple aplicador, que puede ser el único método para reirradiar un tumor ginecológico recurrente debido a la fibrosis producida por la primera terapia en torno a la vagina.

4.5 Aplicaciones prácticas

4.5.1 Ejemplo 1

En la experiencia de distribución aleatoria EORTC-22791 [76] se comparan los siguientes esquemas de fraccionamiento:

1. *Convencional (FC):*
1 fr/día de 2 Gy, 70Gy/35fr durante 7 semanas.
2. *Hiperfraccionado (HF):*
2 fr/día de 1.15Gy, 80.5Gy/70fr durante 7 semanas,

aplicados sobre pacientes de carcinoma de orofaringe (excluido el de base de lengua) en estadios T₂, T₃, N₀, N₁, M₀ de menos de 3 cm. El intervalo entre fracciones es de 4 h como mínimo y en el 80% de los casos se encuentra entre 4 y 6 h. Los resultados pueden resumirse como sigue:

Reacciones agudas de los tejidos sanos: *Las reacciones agudas de la mucosa son mayores en el esquema HF. El tratamiento ha tenido que ser interrumpido en el 4.5% de los casos para el FC y en el 7.5% para el HF. Sin embargo, esto no ha sido impedimento para completar el tratamiento en la mayor parte de los casos que siguen un programa hiperfraccionado, el 93% ha recibido como mínimo el 95% de la dosis prescrita (80.5 Gy).*

Reacciones tardías de los tejidos sanos: *Puede considerarse similar el grado de respuesta para ambos esquemas. Se analizan los daños tardíos en mucosa y huesos, fibrosis y edema. No se observan complicaciones neurológicas de grado 2, 3 en ninguno de los esquemas. La dosis recibida por la médula espinal es igual o menor de 50Gy en ambos casos.*

Control local: *El esquema convencional da lugar, globalmente, a un 40% de control a 5 años, mientras que el hiperfraccionado produce un 59% de control a 5 años. Es significativamente mejor el esquema HF para T₃, pero no para T₂, donde son similares ambos protocolos. Esto no es raro, ya que para T₂ el régimen convencional produce un alto control de manera que es difícil observar una mejora con el esquema HF.*

Tabla 4.5: Resultados de la *DBE* para los diferentes tejidos del ejemplo 1.

| Esquema | Respuesta lenta del tejido sano | Respuesta precoz del tejido sano | Tumor |
|---------|------------------------------------|-------------------------------------|-----------------|
| FC | 143.68Gy | 82.5Gy | 84Gy |
| HF | 137.85Gy (-4.1%) | 90.23Gy (+9.4%) | 91.40Gy (+8.8%) |

Analizaremos, en términos de dosis biológica equivalente, ambos esquemas y trataremos de justificar los resultados obtenidos en la experiencia.

En este caso, aplicaremos la ecuación (4.10) suponiendo despreciable el término de proliferación. De todas formas, y puesto que pretendemos comparar dos esquemas de idéntica duración, el término de proliferación no tiene interés en la situación que nos ocupa. Aceptemos los siguientes valores para los parámetros: $\alpha/\beta = 10$ Gy para el tejido tumoral, $\alpha/\beta = 11.2$ Gy para las reacciones agudas del tejido sano y $\alpha/\beta = 1.9$ Gy para fibrosis del tejido sano (respuesta lenta). Para el esquema hiperfraccionado, tomando un valor del tiempo medio de reparación idéntico para todos los tejidos e igual a 2 h, y calculando h_2 mediante la ecuación (4.7), supuesto $T_\Delta = 5$ h, se obtienen los resultados esquematizados en la Tabla 4.5. Los efectos de la reparación sobre el tejido tumoral y sobre el tejido sano de respuesta aguda, muy pequeños, han sido incluidos en los cálculos.

Como se aprecia, el tratamiento hiperfraccionado da lugar a una mayor dosis biológica equivalente en el tumor, por lo que cabe esperar un aumento en la probabilidad de control local, y esto explica los resultados del estudio. Sin embargo, sólo podremos analizar cuantitativamente la diferencia en probabilidad de control conociendo la forma de la relación dosis-respuesta.

Por otra parte se observa un incremento en la dosis biológica equivalente sobre el tejido sano de respuesta precoz, con lo que también queda explicada la mayor incidencia de este tipo de complicación en el esquema hiperfraccionado. La ligera disminución en la dosis biológica equivalente sobre el tejido sano de respuesta lenta parece sugerir una disminución en este tipo de complicaciones para el tejido normal. De hecho, si se consultan las curvas de incidencia de fibrosis (y otros efectos tardíos) en la referencia [76], se observa esta disminución, aunque, dada la ligera diferencia, no existe significación estadística para afirmar de manera rotunda que se produce.

4.5.2 Ejemplo 2

En un tratamiento de cáncer de cabeza y cuello se planifica un esquema de 30 fracciones de 2 Gy durante 5 días por semana para llegar a un total de 60 Gy. El tratamiento comienza un miércoles y, tras administrar 14 fracciones de la dosis, se produce una avería en la unidad de irradiación que obliga a interrumpir el tratamiento durante 4 días consecutivos. ¿Cómo podemos compensar esta interrupción?

(Nótese que el tiempo total sería dos días menor si el tratamiento comenzase un lunes en lugar de un miércoles).

Procederemos de acuerdo con los métodos expuestos en la Tabla 4.4.

Se mantiene el tiempo total y la dosis por fracción

En general, es difícil realizar tratamientos durante los fines de semana. En este caso podría hacerse, pero si la interrupción se produce al final del tratamiento puede que no nos queden fines de semana para compensar.

Si es posible dar 2 fracciones por día durante algunos días (porque reste tiempo suficiente al final del tratamiento), debemos tener en cuenta la reparación incompleta para isoefecto del tejido sano o admitir un incremento en la probabilidad o severidad de las reacciones tardías si buscamos isoefecto para el tumor. En este último caso se administrarían durante los cuatro días siguientes a la interrupción 2 fracciones diarias de 2 Gy cada una.

En el caso de buscar isoefecto para el tejido sano administramos 2 fracciones diarias, separadas como mínimo 6 horas (preferiblemente 8), durante 4 días. Lo que debemos calcular es el tamaño de las dosis por fracción esos 4 días. Tomando $\alpha/\beta = 2$ Gy y $T_{1/2} = 4$ h (conservador) para los tejidos sanos de respuesta lenta tenemos:

$$DBE_{o,s} = 60 \left(1 + \frac{2}{2}\right) = 120 \text{ Gy}_2$$

$$120 = 14 \times 2 \left(1 + \frac{2}{2}\right) + 8 \times d \left(1 + \frac{d}{2} + h_2 \frac{d}{2}\right) + 8 \times 2 \left(1 + \frac{2}{2}\right)$$

$$h_2 = \exp \left[-\frac{\ln 2}{T_{1/2}} \Delta t \right] = \exp \left[-\frac{\ln 2}{4} 6 \right] = 0.35$$

Con lo que

$$5.4d^2 + 8d - 32 = 0$$

Resolviendo la ecuación se llega a $d = 1.8$ Gy, lo que supone una dosis total de 58.4 Gy y, por tanto, cabe esperar una disminución de la probabilidad de control tumoral. Puede calcularse ahora el momento en que debe excluirse la médula del volumen irradiado, el resultado es que la exclusión ha de hacerse justo tras los 4 días en que se administran dos fracciones diarias.

Se mantiene el tiempo total y aumenta la dosis por fracción

Si buscamos igual efecto para el tumor manteniendo el número de fracciones que restan pero aumentando para todas la dosis por fracción tenemos ($\alpha/\beta = 10$ Gy):

$$DBE_{o,t} = 60 \left(1 + \frac{2}{10}\right) = 72 \text{ Gy}_{10}$$

$$72 = 14 \times 2 \left(1 + \frac{2}{10}\right) + 12 \times d \left(1 + \frac{d}{10}\right)$$

De donde $d = 2.55$ Gy. Es decir, el tratamiento finaliza el día previsto y todas la dosis por fracción restantes son de este tamaño.

Si buscamos isoeffecto para el tejido sano:

$$120 = 14 \times 2 \left(1 + \frac{2}{2}\right) + 12 \times d \left(1 + \frac{d}{2}\right)$$

De donde $d = 2.42$ Gy.

Una o más fracciones adicionales al final del tratamiento

Esta es la opción más cómoda para una interrupción que se produzca al final del tratamiento y, aunque es la menos recomendada por Hendry *et al.* [73], permite agrupar varias interrupciones que se hayan producido en diferentes momentos a lo largo del tratamiento. Supone un indeseable aumento del tiempo total, especialmente en ciertas situaciones (como la que se verá en el siguiente ejemplo). El método para su evaluación es algo burdo, a la par que simple; aunque ahora se tiene en cuenta el factor tiempo de forma explícita.

Lo usual será dar la dosis total prevista en el tiempo necesario para ello y evaluar, calendario en mano, el aumento total de tiempo que esto supone. Para calcular la dosis adicional tendremos en cuenta también el tiempo necesario para administrarla. En nuestro caso, partiendo de un factor tiempo de 0.6 Gy/día, como el tratamiento se prolonga necesariamente 6 días, tendríamos como primer valor provisional 3.6 Gy de corrección, que podemos administrar en una sola fracción o en dos. Si la administramos en una sola fracción, el tiempo total sería necesariamente 7 días, por lo que daríamos una dosis de 4.2 Gy. Lo usual será mantener fracciones de un tamaño semejante al del esquema de tratamiento; en este caso el tiempo total de aumento son 8 días y, por tanto, 4.8 Gy divididos en dos fracciones de 2.4 Gy.

Es necesario destacar que la exclusión medular se hace al llegar a 44 Gy y que aceptamos un aumento del riesgo de complicaciones del tejido sano.

4.5.3 Ejemplo 3

Supongamos que se pierde la última semana completa de un tratamiento de cabeza y cuello planificado para administrar 70 Gy en 35 fracciones durante un tiempo total de 46 días (el tratamiento comienza un lunes); ¿cómo podemos compensar esta interrupción?

La aplicación del último método del ejemplo anterior supondría administrar las 5 fracciones perdidas durante la semana siguiente, y las dosis complementarias en los primeros días de otra semana más (con un fin de semana en medio); lo que supone demasiado tiempo total y demasiada dosis. Para resolver este supuesto práctico, emplearemos la ecuación (4.15) teniendo en cuenta que el factor tiempo para el tejido sano es cero y que el factor tiempo para el tejido tumoral es: $0.6(1 + 2/10) = 0.72$ Gy/d.

La dosis biológica equivalente para el tejido sano del esquema planeado es:

$$DBE_s = 35 \times 2 \left(1 + \frac{2}{2}\right) = 140 \text{ Gy}_2$$

y la dosis biológica equivalente para el tumor:

$$DBE_t = 35 \times 2 \left(1 + \frac{2}{10}\right) - (46 - 28) \times 0.72 = 71.04 \text{ Gy}_{10}$$

Ahora administraremos la parte que nos queda del tratamiento durante los siguientes 5 días laborables (tenemos un fin de semana en medio) ajustando la dosis por fracción. El tiempo total es, finalmente, $46+2+5=53$ días; si buscamos equivalencia para el efecto sobre el tumor tenemos:

$$30 \times 2 \left(1 + \frac{2}{10}\right) + 5d \left(1 + \frac{d}{10}\right) - (53 - 28) \times 0.72 = 71.04 \text{ Gy}_{10}$$

$$0.5d^2 + 5d - 17.04 = 0$$

Así $d = 2.69 \text{ Gy}$.

Veamos qué supone esto para el tejido sano:

$$DBE'_s = 30 \times 2 \left(1 + \frac{2}{2}\right) + 5 \times 2.69 \left(1 + \frac{2.69}{2}\right) = 151.54 \text{ Gy}_2$$

Es decir, un 8.24% más en la DBE .

Si la dosis sobre el tejido normal se considera alta, puede ajustarse la dosis biológica equivalente del tumor y llegar a una solución de “compromiso”, de tal modo que se acepte una pérdida en la dosis biológica equivalente para el tumor con un pequeño aumento de la dosis biológica equivalente para el tejido sano. En la referencia [38] pueden consultarse otros ejemplos de situaciones prácticas que se abordan con estos métodos.

Para terminar este apartado, haremos algunos comentarios de carácter general sobre el problema del aumento del tiempo total de tratamiento.

Aunque no es posible prever algunas interrupciones, como las que se producen por averías en los equipos o importantes reacciones agudas del tejido sano; aquéllas que resultan de los mantenimientos previstos o días festivos pueden anticiparse al comienzo del tratamiento, y actuar en consecuencia. Las compensaciones de “última hora” deberían ser desterradas de la práctica clínica.

Por otra parte, debemos ser conscientes de las limitaciones de los cálculos presentados aquí: debidas a la imprecisión de los modelos y a la incertidumbre en la estimación de los parámetros necesarios para aplicarlos. Por ello, es preferible utilizar ajustes en la dosis total que no precisen del empleo de estos modelos (posibles siempre que la interrupción no se produzca cuando el tratamiento está muy avanzado). La respuesta de los tejidos a la radiación depende del volumen irradiado y de la distribución de dosis; cuando existe un gradiente de dosis inevitable o deliberado, el efecto de la compensación puede diferir en las diferentes zonas del tratamiento, y esto ha de tenerse en cuenta. Por ejemplo, aplicando las correcciones de dosis en un volumen parcial establecido por un radioterapeuta.

Para confeccionar procedimientos clínicos que permitan el manejo de las interrupciones de los tratamientos, pueden seguirse las directrices del documento del *Royal College of Radiologist* sobre esta cuestión [138].

Capítulo 5

El efecto de la tasa de dosis

Juan Ciudad Platero

5.1 Introducción

El hecho de que la eficacia biológica de la radiación sea distinta según la forma en que la impartamos en el tiempo se denomina efecto de la tasa de dosis, y es un fenómeno que tiene que ver con la forma en que las células luchan contra los efectos de la radiación.

Se han descrito tres efectos de tasa de dosis:

1. Efecto de tasa de dosis debido a la proliferación:

A bajas tasas de dosis, cuando la tasa de mortalidad es comparable a la tasa de proliferación celular, el fenómeno es una simple competencia entre división y muerte celulares; competencia que favorecerá al proceso con mayor tasa. Se entiende con sencillez que a mayor tasa de dosis mayor eficacia anticelular.

Un dato interesante es que este efecto de tasa de dosis lo presentan todas las radiaciones ionizantes, tanto las de alta como las de baja LET.

2. Efecto de tasa de dosis debido a la reparación:

A medida que aumenta la tasa de dosis, la tasa de proliferación se va haciendo despreciable frente a la de mortalidad. Sin embargo, persiste un efecto de tasa de dosis que no puede explicarse por la competencia proliferativa y que acontece sólo para radiaciones de baja LET. Este segundo efecto de tasa es atribuible a la actividad reparativa de la célula.

Las lesiones realmente vitales para la célula son las concernientes al ADN. Allí es donde está toda la información necesaria para reparar o reconstruir cualquier órgano o función de la célula. Las lesiones producidas por radiaciones de alta LET no pueden repararse porque las ionizaciones están tan abigarradas que es difícil (no imposible) romper una cadena de ADN sin tocar la otra. Si se pierden nucleótidos en ambas, su información será irrecuperable. En cambio, para radiaciones de baja LET, las ionizaciones están tan separadas que lo improbable (no imposible) es dañar a la vez un nucleótido y su complementario en la otra cadena.

Con una cadena intacta reconstruir la otra es un problema sencillo para las enzimas. Las células reparan la mitad de sus lesiones en tiempos típicos en torno a una hora. La célula también intenta reparar las roturas dobles de cadena. Si no hay pérdida de información en el corte, la reparación puede tener éxito si acierta a unir los extremos correctos. Si no acierta, la unión errónea será como fijar para siempre una aberración cromosómica que ya será irreparable por no tener aspecto de lesión para las enzimas.

Si la tasa de dosis es lo bastante alta producirá lesiones a un ritmo mucho mayor que el de reparación, y entonces será inevitable que la cadena intacta, tras alguna lesión subletal de la cadena complementaria, se rompa a su vez convirtiendo la lesión en letal.

A muy alta tasa la supervivencia deja de depender de la tasa de dosis, por no poder competir la reparación con la producción de lesiones; y la forma de la curva supervivencia-dosis, con hombro inicial, revela que el daño letal se produce por acumulación de daño subletal, a diferencia de las curvas de supervivencia “rectas”, que revelan muerte por daño exclusivamente letal. Las curvas se hacen rectas bien a alta LET, bien a baja tasa de baja LET, pues se repara eficazmente todo daño subletal.

A muy bajas tasas, la supervivencia también dejaría de depender de la tasa de dosis si no fuera porque el efecto de la proliferación enmascara el efecto de la reparación.

3. Efecto inverso de la tasa de dosis:

Cuando la tasa de dosis es baja, el número de lesiones no es alarmante y la célula que está dentro del ciclo reproductivo puede posponer su reparación a la fase G2 tardía (véase la Figura 1.8), donde ya se hace inevitable, porque entrar en mitosis sin reparar las lesiones del ADN puede significar la muerte de la célula por fallo reproductivo. Pero si la tasa de dosis aumenta, no se puede posponer la reparación; y para poner en marcha el programa enzimático de reparación hay que suspender el proceso del ciclo reproductivo, de modo que se eviten interferencias.

Pero ocurre que en la fase G2 tardía, al igual que en la mitosis, la célula atraviesa una etapa de máxima radiosensibilidad del ciclo celular; mientras que las células que paran su ciclo para la reparación estarán en general en una fase de menor sensibilidad, por lo cual en el momento de cambio de estrategia de la célula, habrá un brusco aumento de eficacia contra la radiación, que se traduce en un aumento de la supervivencia al aumentar la tasa. Esto se conoce como *efecto inverso de la tasa de dosis* (véase la Figura 5.1) y, cuando existe, está en la parte baja de las tasas con efecto debido a reparación. Mitchell *et al.* (1979) [112] lo describieron entre 37 y 154 cGy/h en células HeLa; Fu *et al.* (1975) [61] entre 1 y 36 cGy/h en células de médula ósea de ratón.

En cultivo se ha observado este efecto en algunas líneas celulares aunque no en otras, pero *in vivo* es difícilmente observable para predecir consecuencia clínicas.

Las tasas de dosis usadas en teleterapia exceden la zona de efecto de tasa de dosis. Prácticamente no es necesaria corrección alguna en función de la tasa. Véase la Figura 5.2 que, para altas tasas, muestra la pequeña variación de la curva de supervivencia para grandes variaciones de la tasa de dosis.

La braquiterapia tradicional, que denominaremos *braquiterapia de baja tasa* (LDR),

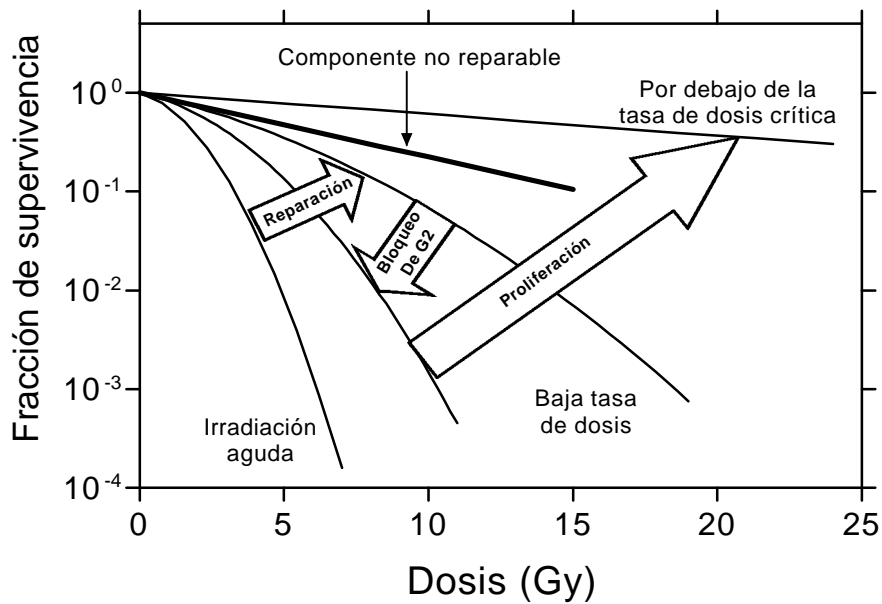


Figura 5.1: Ilustración de cómo afectan los mecanismos de proliferación y reparación de lesiones subletales a la forma de la curva de supervivencia celular. También se ilustra el efecto inverso o paradójico debido al bloqueo del ciclo celular como se explica en el texto. Ilustración de Bedford modificada de [70].

trabaja en la zona inferior del rango de efecto de tasa de dosis debido a la reparación. Para efectos tumorales y agudos del tejido sano (ver Figura 5.2) no se requieren grandes correcciones, ya que están en la zona asintótica. En cambio sí que serían útiles para entender los efectos tardíos del tejido sano, cosa que nunca se ha hecho. Aunque el desconocimiento del efecto inverso de la tasa puede llevarnos a conclusiones erróneas.

La *braquiterapia de alta tasa* (HDR) ocupa la otra asíntota y, al contrario que la de baja tasa, no requiere correcciones para efectos tardíos del tejido sano, pero sí para agudos y tumorales si bajamos hasta tasas de 12 Gy/h; correcciones imprescindibles si tratamos de comparar los resultados clínicos de alta y baja tasa.

El informe 38 de ICRU (1985) [77] define estos rangos de tasa de dosis:

$$\text{Baja (LDR)} < 2 \text{ Gy/h} < \text{Media (MDR)} < 12 \text{ Gy/h} < \text{Alta (HDR)}$$

La braquiterapia de alta tasa llega hasta 150 Gy/h. Para otros autores el límite superior de la baja tasa es 1 Gy/h.

Mirando la Figura 5.2 se podría decir, con criterio biológico, que alta tasa es aquella zona que no presenta efecto tardío de tasa de dosis. Y baja tasa es aquella zona que no presenta efecto agudo de tasa de dosis.

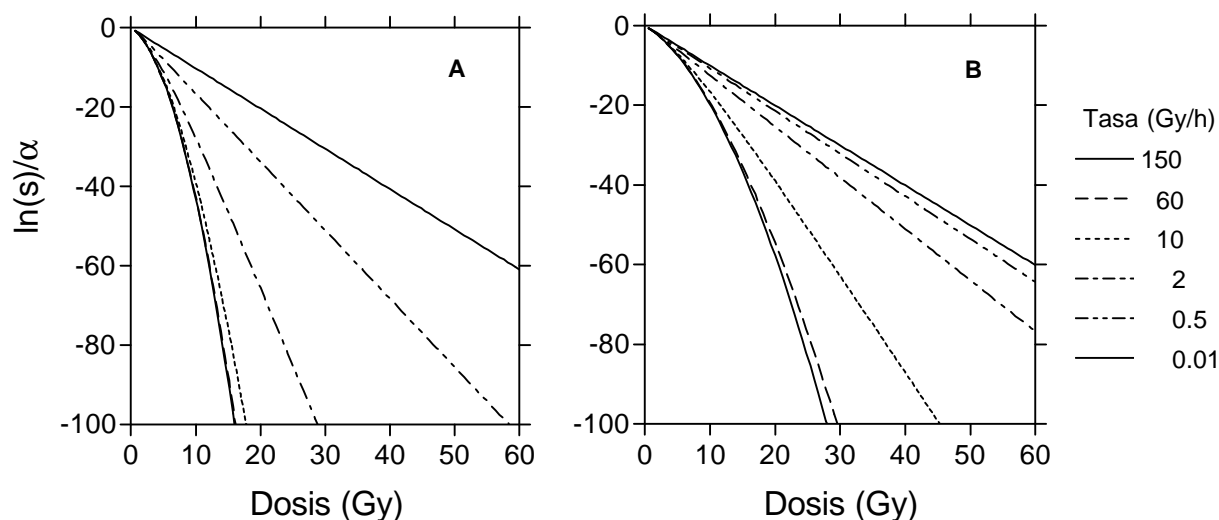


Figura 5.2: Ilustración de la variación de las curvas de supervivencia celular con las tasas de dosis usuales en radioterapia: (A) efectos tardíos en tejido sano y (B) efectos agudos sobre tejido sano y efectos tumoricidas. Los gráficos han sido generados teóricamente mediante el modelo LQ a partir de la ecuación (5.12) y, por tanto, no presentan efecto debido a la proliferación ni efecto inverso ($\mu = 1.4 \text{ h}^{-1}$ para tumor y respuesta aguda, y $\mu = 0.46 \text{ h}^{-1}$ para respuesta tardía).

5.2 Braquiterapia

La braquiterapia tradicional siempre se movió en el rango de baja tasa y enfermo hospitalizado; y encontró su papel propio en determinados tratamientos donde, por mejor eficacia antitumoral o menor toxicidad, aventaja a la teleterapia (si no es la única alternativa para ciertos tumores).

Ventajas de la braquiterapia frente a la teleterapia son:

- Menor duración del tratamiento.
- Menor volumen sano irradiado y con menor tasa.
- Tumor con dosis mayores a mayor tasa.
- Menos efectos tardíos para igual eficacia antitumoral.
- Menos tiempo de repoblación tumoral y puede que hasta bloqueo del ciclo.

Inconvenientes de la braquiterapia frente a la teleterapia son:

- Más radiorresistencia debida al menor tiempo de reoxigenación.
- Más coste de hospitalización.
- Dolor o anestesia.
- Aislamiento social.

Pocos se resisten al intento de limar los inconvenientes. Uno de ellos es que el enfermo se convierte durante todo el tratamiento en una fuente de radiación, por lo que deben

reducirse las visitas y la asistencia al mínimo. La solución fue introducir el fraccionamiento para alternar períodos de normalidad con períodos de control que no superen los 10 minutos, administrando durante las fracciones la dosis que no se recibe en los descansos. Nace así la braquiterapia de alta tasa. Probablemente se pierda más de una ventaja diferencial tumor/órgano crítico de la baja tasa. La no proliferación tumoral por bloqueo durante toda la irradiación juega en contra de los tumores más proliferativos.

Ventajas de la braquiterapia de alta tasa frente a la de baja tasa:

- Menor tiempo de inmovilización del paciente.
- No hay complicaciones de inmovilización.
- La fuente no se mueve de su sitio.
- Menos tiempo de repoblación tumoral.
- Bloqueo de la proliferación tumoral.
- Menor irradiación de los profesionales.
- Es posible mantener alejados recto y vejiga de las fuentes.

Inconvenientes de la braquiterapia de alta tasa frente a la baja:

- Poca tolerancia a los efectos tardíos para igual efecto tumoricida.

Pero las técnicas de carga diferida remota desarrolladas para alta tasa, pueden ser usadas en una simulación de la baja tasa mediante un hiperfraccionamiento (durante el que se produce reparación incompleta) denominado *braquiterapia pulsada*, en un intento de recuperar sus ventajas y no sus inconvenientes. En la braquiterapia pulsada las fracciones duran entre 10 y 20 minutos, con descansos de varias horas, y la tasa de dosis es inferior a 12 Gy/h.

Ventajas de la braquiterapia pulsada frente a la alta tasa:

- Mejor tolerancia para los efectos tardíos.
- El tratamiento es más llevadero para el paciente.
- Es más seguro para el personal sanitario.

Inconvenientes de la braquiterapia pulsada frente a la alta tasa:

- Son precisos un mayor control, más trabajo y mejor organización.

La aceptación de la alta tasa ha sufrido muchos altibajos, y aún continúa el debate. Sus ventajas terapéuticas no están claras y hay resultados contradictorios.

Así, por ejemplo, con programas de HDR que consiguen la misma eficacia antitumoral que la LDR, Bekerus *et al.* (1986) [8], Rotte (1990) [137] y Okawa *et al.* (1992) [120], dicen tener iguales complicaciones que en LDR. Por otro lado Cikaric (1986) [26] y Okawa *et al.* (1994) [121] (contradiendo su trabajo de 1992) dicen tener mayores complicaciones que en LDR como predice la teoría. Y, por último, Himmelmann y Ragnhult (1986) [74] no dudan en declarar menos complicaciones que con LDR.

Fowler (1990) prevé teóricamente graves complicaciones para igual eficacia tumoral, a menos que se hagan muchas más fracciones [56], cosa que reconoce contradicha por la experiencia clínica.

Pero sobre todo, no hay datos de calidad con los que hacer análisis fiables: a pesar de los sistemas dosimétricos tridimensionales, nadie dice cuál es la dosis mínima tumoral ni la dosis máxima rectal o vesical; aunque todos hablan de la dosis en los puntos A, B, M, ..., unos puntos ideales como las medidas de un maniquí, que sólo sirven para evitar hacer un tratamiento personal para cada paciente y cada tumor. La receta para tal estadio es dar tantos rads en el punto A. Si el punto A está dentro o lejos del tumor carece de importancia; sólo quien tenga un tumor a la medida de nuestro "modelo" recibirá el tratamiento correcto. Algo inevitable en los años 60, pero poco defendible después de la TC.

Uno de los pocos que comparten este punto de vista es Rotte (1990), que obtuvo iguales complicaciones cuando trabajó como los demás (1973-79). Pero cuando introdujo la optimización mediante cálculo de isodosis tridimensional (1980-88) obtuvo menos complicaciones que con LDR [137]. Aun así, renunciar a usar el dogmático punto A parece ser pedir demasiado.

Incluso utilizando la mejor tecnología, la dosimetría de la braquiterapia ginecológica tiene un margen de error muy superior al de la dosimetría en teleterapia debido a la falta de uniformidad de la dosis. La isodosis de tratamiento siempre pertenece a un gran gradiente y cualquier variación hará muy distinto lo real de lo estimado.

Para saber cuánto dar en alta tasa la mejor referencia es, hoy por hoy, la experiencia clínica propia o ajena. Pero, ¿en qué se basaron los pioneros en alta tasa? En formulaciones teóricas naturalmente, y puede que con ensayos en animales. El formulismo más simple y extendido, aunque no el único, es el modelo LQ. La contradicción que podemos encontrar con la experiencia tiene base sin duda en la naturaleza del procedimiento, y en el mal proceder que añadimos. Pero, aun así, todo el mundo sigue recomendando usar el modelo LQ con precaución, como primer tanteo para procedimientos nuevos, pero recomendando tomar partido por la experiencia en caso de contradicción. Y existe una buena razón para ello que nadie esgrime: el efecto inverso de la tasa de dosis ocurre en plena zona de baja tasa, y no sabemos hasta qué punto este efecto lo presentan los tejidos tumorales o sanos *in vivo*. Lo único que podemos asegurar es que el modelo LQ no lo simula. La única regla *a priori* en alta tasa es renunciar a pocas fracciones: 4 ó 5 es el mínimo razonable.

La experiencia paradigmática de Rotte (1990), y las contradicciones no explicadas entre autores, llevan a establecer como norma prudencial que, antes que buscar mejores modelos que el LQ para ajustar a nuestros malos datos, es preferible esperar a tener datos de calidad para declarar mejorable nuestro modelo.

5.3 El modelo LQ

El denominado modelo LQ es introducido por Barendsen en 1982 [6] como sustituto de otros modelos empíricos previos (NSD de Ellis, TDF de Orton...; véase el Capítulo 2, dedicado al isoeffecto), ya que se ajusta mejor a los datos y, por primera vez, se basa en el concepto de curva de supervivencia radiobiológica. En realidad LQ es un límite clásico para cualquier otro modelo radiobiológico que imaginemos, ya que puede obtenerse mediante el desarrollo en serie de Taylor truncado en el segundo orden; y, no obstante, puede plantearse con una base biológica no empírica, ya que en su concepción lleva implícitas ideas teóricas: la probabilidad de producir un daño letal por impacto único es proporcional a la dosis recibida, $p_\alpha = \alpha d$; y la probabilidad de producirlo por acumulación de impactos subletales es proporcional al cuadrado de la dosis, $p_\beta = \beta d^2$. Siendo α y β las constantes de proporcionalidad. Después la probabilidad de supervivencia se obtiene a partir de la distribución de Poisson:

$$P(x) = \frac{\lambda^x}{x!} \exp(-\lambda) \quad (5.1)$$

que nos permite estimar qué probabilidad tiene una célula de recibir cero impactos letales en una población donde en promedio se reciben $(\alpha d + \beta d^2)$ impactos por célula. Con ello la supervivencia es:

$$s = \exp(-\alpha d - \beta d^2) \quad (5.2)$$

Y la *dosis biológica equivalente*:

$$DBE = -\frac{\ln s}{\alpha} = nd \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) \quad (5.3)$$

es formalmente el isoeffecto más apto para sustituir y mejorar al TDF ya que los efectos de varias fracciones son aditivos como en el modelo TDF. Aquí n es el número de fracciones de dosis d , siempre que éstas se encuentren separadas al menos 6 horas, un tiempo sensiblemente mayor que el tiempo medio de reparación.

5.4 Efecto de la tasa de dosis con reparación completa entre fracciones

El efecto de tasa de dosis es introducido en el modelo LQ por Thames y Dale independientemente en el mismo año, 1985, y partiendo de razonamientos matemáticos diferentes [34, 162].

La aproximación de Thames es un ingenioso proceso semiempírico que parte, no de hipótesis biológicas plausibles, sino de expresiones matemáticas elegidas *ad hoc* para llegar a una formulación lo más simple posible que tenga como valores extremos los que sabemos que tiene. Un tanteo perfectamente admisible en ausencia de mejores alternativas; pero no es el caso.

Dale, en un contexto diferencial con lesiones letales y subletales, introduce un mecanismo reparador de lesiones subletales, exponencial y ya integrado, prosiguiendo luego la integración. Nosotros, enlazando con el razonamiento anterior, si hacemos la dosis por fracción igual a la tasa de dosis por el tiempo de exposición:

$$d = Rt \quad (5.4)$$

donde la tasa de dosis R es constante en el tiempo, podemos representar con σ el número de lesiones subletales y hacerlo igual a:

$$d\sigma = \gamma R dt - \mu \sigma dt \quad (5.5)$$

siendo γ y μ constantes de proporcionalidad de los mecanismos productor y reparador de lesiones. Lo que se puede reescribir como:

$$\sigma' + \mu \sigma = \gamma R \quad (5.6)$$

que es una ecuación diferencial de primer orden y lineal en σ y σ' de coeficientes constantes, cuya solución exigiendo $\sigma = 0$ para $t = 0$ es:

$$\sigma = \frac{\gamma R}{\mu} [1 - \exp(-\mu t)] \quad (5.7)$$

Ahora podemos suponer que la probabilidad de producir lesiones letales por acumulación de daño subletal es:

$$dp_\beta = \kappa R \sigma dt \quad (5.8)$$

con κ una constante de proporcionalidad, e integrando:

$$p_\beta = \frac{\kappa \gamma R^2}{\mu^2} [\exp(-\mu t) + \mu t - 1] = \frac{\kappa \gamma R^2 t^2}{\mu t} \left[1 - \frac{1 - \exp(-\mu t)}{\mu t} \right] \quad (5.9)$$

y como antes

$$p_\alpha = \alpha d = \alpha R t \quad (5.10)$$

Si ahora desarrollamos en serie de Taylor la exponencial hasta segundo orden despreciando potencias superiores al suponer despreciable la reparación μ nos queda:

$$p_\beta = \frac{1}{2} \kappa \gamma R^2 t^2 \quad (5.11)$$

Con lo que $\kappa \gamma / 2$ hace el papel de β en el modelo LQ de alta tasa o sin reparación, por lo que sustituyendo $\kappa \gamma$ por 2β , sumando p_α y dividiendo por α tenemos:

$$DBE = n R t \left\{ 1 + \frac{2\beta R}{\alpha \mu} \left[1 - \frac{1 - \exp(-\mu t)}{\mu t} \right] \right\} \quad (5.12)$$

donde también hemos multiplicado por n para cuando se administren n fracciones separadas entre sí más de 6 horas.

Para el nuevo parámetro μ Orton (1990) recomienda los siguientes valores para uso clínico [123]:

- Eficacia antitumoral y toxicidad aguda: $\mu = 1.4 \text{ h}^{-1}$.
- Toxicidad tardía: $\mu = 0.46 \text{ h}^{-1}$.

5.5 Efecto de la tasa de dosis con reparación incompleta entre fracciones

Cuando no hay tiempo suficiente entre fracciones para reparar todas las lesiones subletales de la fracción anterior, la fracción siguiente es más eficaz para dañar las células que en el caso de reparación completa, porque existen lesiones subletales que pueden transformarse en letales.

En 1986, Dale desarrolló la formulación para el caso de fracciones muy cortas o de alta tasa (sin tener en cuenta la reparación durante la fracción) que sería aplicable al caso de la teleterapia hiperfraccionada con más de 4 fracciones diarias [35]. En 1988, Dale desarrolla la formulación para el caso general de una tasa cualquiera, aunque constante durante cada fracción, y tiempo cualquiera entre fracciones [36]; que es el modelo aplicable en los casos de la braquiterapia pulsada y la teleterapia hiperfraccionada.

Siendo σ_f el número de lesiones subletales al final de la primera fracción de radiación, y siendo x el tiempo transcurrido tras la misma, la forma en que decrece este número debido a la reparación es:

$$\sigma = \sigma_f \exp(-\mu x) \quad (5.13)$$

Cuando x tome el valor de la duración del primer descanso, σ será el valor inicial de lesiones subletales al comienzo de la segunda fracción. Con este valor inicial se repiten los cálculos anteriores para la segunda fracción y se procede igual para el segundo descanso, etc., hasta la n -ésima fracción. Después se aplica para simplificar la suma de los términos de una progresión geométrica y se llega finalmente a:

$$DBE = nRt \left\{ 1 + \frac{2\beta R}{\alpha\mu} \left[1 - \frac{nY - SY^2}{n\mu t} \right] \right\} \quad (5.14)$$

donde

$$Y = 1 - \exp(-\mu t) \quad S = \frac{nK - K - nK^2 z + K^{n+1} z^n}{(1 - Kz)^2}$$

$$K = \exp(-\mu x) \quad z = \exp(-\mu t)$$

Como puede comprobarse, para $x \rightarrow \infty$ la ecuación se convierte en la de reparación completa para n fracciones, y para $x \rightarrow 0$ se convierte en la ecuación para una única fracción de duración nt .

5.6 Efecto de la tasa de dosis variable. Radionúclidos de vida corta

El Au-198, por ejemplo, tiene un período de vida corto y se usa para terapia de implante permanente. En el mismo artículo de 1985, Dale resolvió las ecuaciones para el caso de tasa de dosis variable. Si en los cálculos de reparación completa consideramos la tasa de dosis R como una función de la forma:

$$R = R_0 \exp(-\lambda t) \quad (5.15)$$

La solución de la ecuación (5.6) para $\sigma(0) = 0$ será ahora:

$$\sigma = \frac{\gamma R_0}{\lambda - \mu} [\exp(-\mu t) - \exp(-\lambda t)] \quad (5.16)$$

Como antes, suponemos que la probabilidad de producir lesión letal por acumulación de daño subletal viene dada por la ecuación (5.8), e integrando:

$$p_\beta = \frac{\kappa\gamma R_0^2}{\lambda - \mu} \left\{ \frac{1}{2\lambda} [\exp(-2\lambda t) - 1] - \frac{1}{\lambda + \mu} [\exp(-(\lambda + \mu)t) - 1] \right\} \quad (5.17)$$

donde $\kappa\gamma$ vuelven a hacer el papel de 2β .

El daño directamente letal es:

$$p_\alpha = \alpha d = \alpha \int R dt = \alpha \int R_0 \exp(-\lambda t) dt = \frac{\alpha}{\lambda} R_0 [1 - \exp(-\lambda t)] \quad (5.18)$$

con lo que:

$$DBE = R_0 \left\{ \frac{1 - \exp(-\lambda t)}{\lambda} + \frac{2\beta R_0}{\alpha(\lambda - \mu)} \left[\frac{1}{2\lambda} [\exp(-2\lambda t) - 1] - \frac{1}{\lambda + \mu} [\exp(-(\lambda + \mu)t) - 1] \right] \right\} \quad (5.19)$$

Y en el caso de un implante permanente, para $t \rightarrow \infty$ tenemos:

$$DBE = R_0 \left\{ \frac{1}{\lambda} + \frac{2\beta R_0}{\alpha(\lambda - \mu)} \left[\frac{1}{\lambda + \mu} - \frac{1}{2\lambda} \right] \right\} \quad (5.20)$$

En 1998 Dale y Jones publicaron un artículo de revisión con todos estos formulismos [37].

5.7 Efecto de la tasa de dosis con repoblación

La corrección por repoblación en tejidos sanos para efectos tempranos o tardíos es prácticamente inexistente en las 2 primeras semanas, por lo que no cabe tenerla en cuenta en braquiterapia. Aun en teleterapia, donde sería procedente, su aplicación correcta es tan complicada y su repercusión cuantitativa tan escasa que de hecho no se tiene en cuenta.

En cambio, la repoblación tumoral cuando el tiempo de duplicación es de escasos días no debe dejar de tenerse en cuenta cuando se quieran comparar tratamientos de diferente duración. El crecimiento de un tumor no es, como se ha visto, exponencial. A largo plazo describe una curva de tipo gompertziano, es decir, su tiempo de duplicación se alarga a medida que crece. Pero durante un intervalo de tiempo pequeño, como la duración de un tratamiento braquiterápico, no hay problema en suponer que su crecimiento será exponencial.

Multiplicar la supervivencia por una exponencial positiva equivale a sumarle a su logaritmo (DBE) una función lineal, cambiada también de signo y dividida también por α . Es decir:

$$DBE = DBE_{LQ} - kT \quad (5.21)$$

con

$$k = \frac{\ln 2}{\alpha T_D} \quad (5.22)$$

T es la duración del tratamiento en días, y T_D es el tiempo de duplicación estimado o supuesto. No debe confundirse con T_{pot} , que es el tiempo de duplicación potencial que tendría el tumor en caso de que ninguna célula muriera; o con T_C , que es el tiempo de duración del ciclo, que coincidiría con los otros si, además, todas las células estuviesen dentro del ciclo. T_C y T_{pot} se pueden medir *in vitro* tras una biopsia. Pero T_D sólo puede medirse *in vivo*, y esto no es nada fácil.

Para α tumoral, se recomienda un valor de 0.35 Gy^{-1} , el problema es qué tomar para T_D . Medir T_D *in vivo* equivale a dejar crecer el tumor y esto no es ético. El tiempo de duplicación de los tumores es tremendamente variable, incluso para un mismo tipo de tumor. Por lo que de nada sirve un conocimiento de su anatomía patológica si no se conoce el tiempo de duplicación de cada caso a tratar.

Para el carcinoma de Cervix, por ejemplo, el tiempo de duplicación varía entre 58 y 1500 días con una media de 314 días [192]. En este caso la contribución de este término podría despreciarse incluso en la situación de crecimiento más veloz. Sólo en teleterapia cabría obtener alguna ventaja del fraccionamiento acelerado, para lo cual se mide el T_{pot} que oscila entre 2 y 26 días con media de 6.6 y mediana de 5.5 [169]. Y suponiendo que haya correlación entre T_{pot} y T_D puede usarse T_{pot} para decidir a quién se acelera y a quién no. Pero debe insistirse en que en la fórmula de *DBE* se usa un T_D supuesto más que medido.

Para el carcinoma de endometrio los tiempos de duplicación aún parecen ser más largos [70]. Por lo que, al menos en braquiterapia, se desaconseja el uso de corrección por proliferación a menos que nos certifiquen un T_D menor de 4 días.

5.8 Aplicación práctica del modelo LQ

Hemos descrito el fundamento de la formulación LQ, que posiblemente es la formulación más simple o con menos parámetros capaz de describir la variedad de efectos que describe. Existen modelos más elaborados o complicados y con propiedades distintas, susceptibles de aplicarse en radiobiología de laboratorio cuando el LQ se demuestre ineficaz. Pero en radiobiología clínica estamos aún lejos de discriminar entre modelos mientras la calidad de los datos de dosis y parámetros del modelo para cada paciente sea tan baja.

Para hacernos una idea cabal de la bondad del modelo aplicado a la experiencia clínica, hemos reunido una serie de datos comparativos (baja tasa *versus* alta tasa) tomados de Ellis (1968) [46], Cikaric (1988) [26], Joslin (1990) [85], Orton (1991) [124] y Petereit *et al.* (1999) [129].

La Tabla 5.1 es una hoja de cálculo donde se ha habilitado una columna para cada comparación, y se ha calculado la *DBE* para baja y alta tasa. Los resultados cuantitativos se comparan luego con la descripción clínica de los tratamientos.

La primera columna es la clásica equivalencia de Ellis entre teleterapia y braquiterapia. Siempre se ha postulado que ambos tratamientos tienen igual control tumoral y equivalentes complicaciones tardías o toxicidad. Sin embargo, tanto en efectos tempranos (e) como en tardíos (l), la alta tasa (a) da una *DBE* 9 unidades superior a la de baja tasa (b). Un 10% en la dosis total no es un error despreciable o tolerable en teleterapia.

La segunda columna (Cikaric, 1988) asegura que el tratamiento de alta tasa tiene más control tumoral y menor toxicidad que el de baja. El modelo LQ confirma lo primero pero contradice lo segundo, divergiendo un 23% en sentido opuesto.

La columna de Joslin aprecia que sus tratamientos de alta y baja tasa tienen el mismo control y toxicidad. LQ confirma lo primero pero discrepa en un 8% de lo segundo.

En la columna de Orton el control debería ser mayor en la alta tasa, pero LQ lo contradice en un 15%. La alta tasa es menos tóxica y LQ lo confirma.

En la primera, segunda y tercera columnas de Petereit las predicciones de LQ no están contradichas por la observación. Y en la cuarta de Petereit la eficacia del control se contradice en un 12%, pero en la toxicidad hay acuerdo.

| | Ellis 68 | Cikaric 88 | Joslin 90 | Orton 91 | Petereit 99 | | | |
|------------------|------------|------------|-----------|-----------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| nb | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 |
| db | 60 | 31 | 40 | 66.3 | 37.5 | 27.5 | 25 | 22.5 |
| tb | 168 | 37 | 48 | 78 | 44 | 32 | 29 | 26 |
| DTb | 60 | 62 | 40 | 66.3 | 75 | 55 | 25 | 22.5 |
| Rb | 0.36 | 0.84 | 0.83 | 0.85 | <i>0.85</i> | <i>0.85</i> | <i>0.85</i> | <i>0.85</i> |
| na | 30 | 4 | 6 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| da | 2 | 9.75 | 5 | 7.5 | 9.5 | 7.7 | 4.3 | 4 |
| ta | 0.03 | 0.09 | 0.17 | 0.25 | 0.32 | 0.26 | 0.14 | 0.13 |
| DTa | 60 | 39 | 30 | 37.5 | 47.5 | 38.5 | 21.5 | 20 |
| Ra | 60 | 108 | <i>30</i> | <i>30</i> | <i>30</i> | <i>30</i> | <i>30</i> | <i>30</i> |
| <i>DBE eb</i> | <i>63</i> | <i>69</i> | 45 | <i>74</i> | 84 | 62 | 28 | <i>25</i> |
| <i>DBE ea</i> | <i>72</i> | 75 | 44 | <i>63</i> | 87 | 65 | 30 | <i>28</i> |
| Control | = | > | = | > | = | = | = | < |
| <i>DBE lb</i> | <i>91</i> | <i>133</i> | 86 | 146 | 163 | 118 | 54 | 48 |
| <i>DBE la</i> | <i>100</i> | <i>164</i> | 79 | 128 | 191 | 134 | 52 | 46 |
| Toxicidad | = | < | = | < | ≥ | ≥ | ≥ | ≤ |

Tabla 5.1: Comparación de resultados clínicos y predicciones del modelo LQ para varios autores en los casos de baja y alta tasa de dosis.

sufijos: -a, alta tasa; -b, baja tasa.

prefijos: n-, número de sesiones; d-, dosis por sesión (Gy); t-, tiempo de la sesión (h); DT-, dosis total (Gy); R-, tasa de dosis (Gy/h); *DBE e-*, efecto agudo o tumoral (*dosis biológica equivalente "early"*) (Gy); *DBE l-*, efecto tardío (*dosis biológica equivalente "late"*) (Gy).

Control, control tumoral a alta tasa comparado con la baja, según experiencia de referencia.

Toxicidad, toxicidad tardía a alta tasa comparada con la baja, según experiencia de referencia. ≥, mayor, pero la diferencia no es estadísticamente significativa; ≤, menor, pero la diferencia no es estadísticamente significativa.

Números en cursiva: Las tasas de dosis en cursiva son valores que no declara la referencia. Hemos supuesto valores razonables cuya exactitud no es vital para el resultado. Las celdas de *DBE* en cursiva son las discrepancias más destacadas entre experiencia y modelo LQ.

Todo esto da una idea de la bondad predictiva del modelo LQ al aplicarlo en braquiterapia. Como primer tanteo a la hora de ensayar una estrategia no descrita es mejor que nada. El mismo error se cometería al usar las mismas dosis de otra referencia pero con técnicas dosimétricas distintas, pacientes de distinta constitución, etc. Si en algo hay consenso, es en dar más crédito a la propia experiencia y a la observación clínica que al cálculo [125].

Bibliografía

- [1] Albright N. A Markov formulation of the repair-misrepair model of cell survival. *Radiat Res* 1989; 118: 1-20.
- [2] Al-Dweri FMO, Guirado D, Lallena AM. Simulación de programas fraccionados de radioterapia: estudio del control tumoral y del efecto de la interrupción del tratamiento. *Rev Física Médica* 2001; 2: 17-20.
- [3] Al-Dweri FMO, Guirado D, Lallena AM, Pedraza V. Effect on tumour control of time interval between surgery and postoperative radiotherapy in patients with head and neck squamous cell carcinomas: an empirical approach using Monte Carlo simulation. ***Phys Med Biol* 2004; 49: 2827-2839.**
- [4] Ang KK, Jiang GL, Guttenberger R, et al. Impact of spinal cord repair kinetics on the practice of altered fractionation schedules. *Radiother Oncol* 1992; 25: 287-294.
- [5] Ang KK. Accelerated fractionation: what is the price for speeding? *Radiother Oncol* 1997; 44: 97-99.
- [6] Barendsen GW. Dose fractionation, dose-rate and isoeffect relationships for normal tissue responses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8: 1981-1997.
- [7] Barton MB, Keane TJ, Gadalla T, Maki E. The effect of treatment time and treatment interruption on tumour control following radical radiotherapy of laryngeal cancer. *Radiother Oncol* 1992; 23: 137-143.
- [8] Bekerus M, Durbaba M, Frim O, Vujnic V. Comparison of HDR and LDR Results in Endometrium Cancer. En *High Dose Rate Afterloading in the Treatment of Cancer of the Uterus, Breast and Rectum*. Proceedings of the International Symposium: "High Dose Rate Afterloading in the Treatment of Cancer of the Uterus". Giessen 1986. Eds. Vahrson & Rauthe. Urban & Schwarzenberg. München 1988.
- [9] Bentzen SM, Turesson I, Thames HD. Fractionation sensitivity and latency of telangiectasia after postmastectomy radiotherapy: a graded-response analysis. *Radiother Oncol* 1990; 18: 95-106.
- [10] Bentzen SM, Thames HD. Clinical evidence for tumor clonogen regeneration: interpretation of the data. *Radiother Oncol* 1991; 22: 161-166.
- [11] Bentzen SM, Johansen LV, Overgaard J, Thames HD. Clinical radiobiology of squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 1197-1206.
- [12] Bentzen SM, Thames HD. A 100-year nordic perspective on the dose-time problem in radiobiology. *Acta Oncol* 1995; 34: 1031-1040.

- [13] Bentzen SM, Overgaard J. Clinical normal-tissue radiobiology. En *Current radiation oncology*. Editado por Tobias JS y Thomas PRM. Arnold, Londres 1996, p. 37-67.
- [14] Bentzen SM, Ruifrok ACC, Thames HD. Repair capacity and kinetics for human mucosa and epithelial tumors in the head and neck: clinical data on the effect of changing the time interval between multiple fractions per day in radiotherapy. *Radiother Oncol* 1996; 38: 89-101.
- [15] Bentzen SM, Overgaard J. Time-dose relationships in radiotherapy. En *Basic Clinical Radiobiology*, segunda edición. Editado por G. Gordon Steel. Arnold, Londres 1997, p. 98-105.
- [16] Bentzen SM, Saunders MI, Dische S. Repair halftimes estimated from observations of treatment-related morbidity after CHART or conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 1999; 53: 219-226.
- [17] Brahme A. Dosimetric precision requirements in radiation therapy. *Acta Radiol Oncol* 1984; 23: 379-391.
- [18] Brahme A, Ågren AK. Optimal dose distribution for eradication of heterogeneous tumors. *Acta Radiol Oncol* 1987; 26: 377-85.
- [19] Brenner DJ, Hlatky LR, Hahnfeldt PJ, Huang Y, Sachs RK. The linear-quadratic model and most other common radiobiological models result in similar predictions of time-dose relationships. *Radiat Res* 1998; 150: 83-91.
- [20] Brenner DJ, Martínez AA, Edmundson GK, Mitchell C, Thames HD, Armour EP. Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low α/β ratio), similar to late-responding normal tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 6-13.
- [21] Burman C, Kutcher GJ, Emami B, Goitein M. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 123-135.
- [22] Byrne HM. A weakly nonlinear analysis of a model of avascular solid tumour growth. *J Math Biol* 1999; 39: 59-89.
- [23] Carlsson J, Yuhas JM. Liquid-overlay culture of cellular spheroids. En *Recent Results in Cancer Research. Spheroids in Cancer Research*. Editado por Acker H, Carlsson J, Durand R y Sutherland RM. Springer-Verlag, Berlín 1984; p. 2.
- [24] Chadwick KH, Leenhouts HP. *A molecular theory of radiation biology*. Springer-Verlag, Berlín 1981.
- [25] Chappell R, Nondahl DM, Rezvani M, Fowler JF. Further analysis of radiobiological parameters from the first and second british institute of radiology randomized studies of larynx/pharynx radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 509-518.
- [26] Cikaric S. Radiation Therapy of cervical carcinoma using either HDR or LDR Afterloading: Comparison of 5-year results and complications. En *High Dose Rate Afterloading in the Treatment of Cancer of the Uterus, Breast and Rectum*. Proceedings of the International Symposium: "High Dose Rate Afterloading in the Treatment of Cancer of the Uterus". Giessen 1986. Eds. Vahrson & Rauthe. Urban & Schwarzenberg, München 1988.

- [27] Ciudad J. *Generalización reparativa de los modelos clásicos de curvas de supervivencia celular en radiobiología*. Tesis Doctoral. Universidad de Valencia, Departamento de Medicina, Unidad Docente de Radiología y Medicina Física, Valencia 1987.
- [28] Cohen L. Clinical radiation dosage, part II. *Br J Radiol* 1949; 22: 706-13.
- [29] Conger AD, Ziskin MC. Growth of mammalian multicellular tumor spheroids. *Cancer Res* 1983; 43: 556-560.
- [30] Coutard H. Die Röntgenbehandlung der epithelialen Krebse der Tonsillengengend. *Strahlentherapie* 1929; 33: 249-252.
- [31] Coutard H. Principles of X-ray therapy of malignant disease. *Lancet* 1934; 2: 1-8.
- [32] Cox JD, Pajak TF, Asbell S, et al. Interruptions of high-dose radiation therapy decrease long-term survival of favorable patients with unresectable non-small cell carcinoma of the lung: analysis of 1244 cases from 3 radiation therapy oncology group (RTOG) trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 493-498.
- [33] Curtis SB. Lethal and potentially lethal lesions induced by radiation: a unified repair model. *Radiat Res* 1986; 106: 252-270.
- [34] Dale RG. The application of the linear-quadratic dose-effect equation to fractionated and protracted radiotherapy. *Br J Radiol* 1985; 58: 515-528.
- [35] Dale RG. The application of the linear-quadratic model to fractionated radiotherapy when there is incomplete normal tissue recovery between fractions and possible implications for treatments involving multiple fractions per day. *Br J Radiol* 1986; 59: 919-927.
- [36] Dale RG, Huczkowsky J, Trott KR. Possible dose rate dependence of recovery kinetics and deduced from a preliminary analysis of the effects of fractionated irradiation at varying dose rates. *Br J Radiol* 1988; 61: 153-157.
- [37] Dale RG, Jones B. The clinical radiobiology of brachytherapy. *Br J Radiol* 1998; 71: 465-483.
- [38] Dale RG, Hendry JH, Jones B, Robertson AG, Deehan C, Sinclair JA. Practical methods for compensating for missed treatment days in radiotherapy, with particular reference to head and neck schedules. *Clin Oncol* 2002; 14: 382-393.
- [39] Deacon J, Peckham MJ, Steel GG. The radioresponsiveness of human tumours and the initial slope of the cell survival curve. *Radiother Oncol* 1984; 2: 317-323.
- [40] Deasy J. Poisson formulas for tumor control probability with clonogen proliferation. *Radiat Res* 1996; 145: 382-384.
- [41] De Neve W, Lybeert MLM, Goor C, Crommelin MA, Ribot JG. Radiotherapy for T2 and T3 carcinoma of the bladder: the influence of overall treatment time. *Radiother Oncol* 1995; 36: 183-188.
- [42] De Vita VT, Goldin A, Oliverio VT et al. The drug development and clinical trials programs of the Division of Cancer Treatment, National Cancer Institute. *Cancer Clin Trials* 1979; 2: 195-216.
- [43] Douglas BG, Fowler JF. The effect of multiple small doses of X-rays on skin reactions in the mouse and a basic interpretation. *Radiat Res* 1976; 66: 401-426.

- [44] Durand RE. Tumor repopulation during radiotherapy: quantitation in two xenografted human tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 803-808.
- [45] Ellis F. Fractionation in radiotherapy. In *Modern trends in radiotherapy*, vol. 1. Editado por Deeley y Wood. Butterworths, London 1967; p. 34-51.
- [46] Ellis F. Dose-time fractionation in radiotherapy. En *Current topics in radiation research*, vol. 4. Editado por Ebert & Hovard. North Holland Pub. Co., Amsterdam 1968; p. 359-397.
- [47] Ellis F. Dose time and fractionation: A Clinical Hypothesis. *Clin Radiol* 1969; 20: 1-7.
- [48] Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991, 21: 109-122.
- [49] Feller W. *An Introduction to Probability Theory and its Applications*. Wiley, New York 1968.
- [50] Fertil B, Malaise EP. Inherent cellular radiosensitivity as a basic concept for human tumor radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7: 621-629.
- [51] Fletcher GH. Basic clinical parameters. En *Textbook of radiotherapy*, tercera edición. Lea y Febiger, Philadelphia 1980; p. 195.
- [52] Fowler JF. What next in fractionated radiotherapy? *Br J Cancer* 1984; Suppl. VI: 285-300.
- [53] Fowler JF, Whitsed CA, Joiner MC. Repair kinetics in mouse lung: a fast component a 1.1 Gy per fraction. *Int J Radiat Biol* 1989; 56: 335-353.
- [54] Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol* 1989; 62: 679, 694.
- [55] Fowler JF. How worthwhile are short schedules in radiotherapy?: A series of exploratory calculations. *Radiother Oncol* 1990; 18: 165-181.
- [56] Fowler JF. The Radiobiology of Brachytherapy. En *Brachytherapy HDR & LDR*. Proceedings of the International Brachytherapy Meeting: "Remote Afterloading: State of the Art". Dearborn, Michigan, USA 1989. Ed. por Martínez, Orton & Mould. Nucletron, Columbia 1990.
- [57] Fowler JF. The phantom of tumor treatment-continually rapid proliferation unmasked. *Radiother Oncol* 1991; 22: 156-158.
- [58] Fowler JF, Lindstrom MJ. Loss of local control with prolongation in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 457-467.
- [59] Fowler JF. Are half-timer of repair reliably shorter for tumors than for late normal-tissue effects? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 189-190.
- [60] Frankenberg-Schwager M. Review of repair kinetics for DNA damage induced in eukaryotic cells in vitro by ionising radiation. *Radiother Oncol* 1989; 14: 307-20.
- [61] Fu KK, Phillips TL, Kane LJ, Smith V. Tumor and normal tissue response to irradiation in vivo. Variation with decreasing dose rates. *Radiology* 1975; 114: 709-716.

- [62] Fyles A, Keane TJ, Barton M, Simm J. The effect of treatment duration in the local control of cervix cancer. *Radiother Oncol* 1992; 25: 273-279.
- [63] Girinsky T, Rey A, Roche B, et al. Overall treatment time in advanced cervical carcinomas: a critical parameter in treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 1051-1056.
- [64] Goodhead DT. Saturable repair models of radiation action in mammalian cells. *Radiat Res* 1985; 104: 58-67.
- [65] Greenspan HP. Models for the growth of a solid tumor by diffusion. *Studies Applied Mathematics* 1972; 51: 317-338.
- [66] Greenspan HP. On the growth and stability of cell cultures and solid tumors. *J Theor Biol* 1976; 56: 229-242.
- [67] Guirado D, Vilches M. Estudio computarizado de la influencia de la proliferación y de la variación de radiosensibilidad en un programa de radioterapia fraccionada. Efecto del tiempo total de tratamiento sobre el control tumoral. *Rev Oncología* 2000; 2: 42-50.
- [68] Guirado D, Aranda M, Vilches M, Villalobos M, Lallena AM. Dose dependence of the growth rate of multicellular tumor spheroids after irradiation. *Br J Radiol* 2003; 76: 109-116.
- [69] Guttenberger R, Thames HD, Ang KK. Is the experience with CHART compatible with experimental data? A new model of repair kinetics and computer simulations. *Radiother Oncol* 1992; 25: 280-286.
- [70] Hall EJ. *Radiobiology for the Radiologist*, cuarta edición. JB Lippincott Company, Philadelphia 1994.
- [71] Hansen O, Gray C, Bentzen SM, Overgaard J. Repopulation in the SCCVII squamous cell carcinoma assessed by an in vivo-in vitro excision assay. *Radiother Oncol* 1996; 39: 137-144.
- [72] Hendry JH, Roberts SA, Slevin NJ, Keane TJ, Barton MB, Agren-Conqvist A. Influence of radiotherapy treatment time on control of laryngeal cancer: comparisons between centres in Manchester, UK and Toronto, Canada. *Radiother Oncol* 1994; 31: 14-22.
- [73] Hendry JH, Bentzen SM, Dale RG, et al. A Modelled comparison of the effects of using different ways to compensate for missed treatment days in radiotherapy. *Clin Oncol* 1996; 8: 297-307.
- [74] Himmelmann A, Ragnhult I. HDR Brachytherapy with Improved Accuracy: Results Compared to those of a Manual Radium System. En *High Dose Rate Afterloading in the Treatment of Cancer of the Uterus, Breast and Rectum*. Proceedings of the International Symposium: "High Dose Rate Afterloading in the Treatment of Cancer of the Uterus". Giessen 1986. Editado por Vahrson & Rauthe. Urban & Schwarzenberg, München 1988.
- [75] Hlatky LR, Hahnfeldt P, Sachs RK. Influence of time-dependent stochastic heterogeneity on the radiation response of a cell population. *Math Bios* 1994; 122: 201-220.

- [76] Horiot JC, Le Fur R, Guyen TN, et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol* 1992; 25: 231-241.
- [77] ICRU Report 38. *Dose and Volume Specification for Reporting Intracavitary Therapy in Gynaecology*. International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, Maryland 1985.
- [78] ICRU Report 50. *Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy*. International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, Maryland 1993. Existe una versión oficial en español de este informe publicada por la Sociedad Española de Física Médica en 1999.
- [79] ICRU Report 62. *Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50)*. International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, Maryland 1999. Existe una versión oficial en español de este informe publicada por la Sociedad Española de Física Médica en 2003.
- [80] Jackson A, Kucher GJ, Yorke ED. Probability of radiation induced complications for normal tissues with parallel architecture subject to non-uniform irradiation. *Med Phys* 1993; 20: 613-25.
- [81] Joiner MC, van der Kogel AJ. The linear-quadratic approach to fractionation and calculation of isoeffect relationships. En *Basic clinical radiobiology*, segunda edición. Editado por G. Gordon Steel. Arnold, Londres 1997; p. 116-122.
- [82] Joiner MC. Hiperfractionation and accelerated radiotherapy. En *Basic clinical radiobiology*, segunda edición. Editado por G. Gordon Steel. Arnold, Londres 1997; p. 123-131.
- [83] Jones B, Tan LT, Dale RG. Derivation of the optimum dose per fraction from the linear quadratic model. *Br J Radiol* 1995; 68: 894-902.
- [84] Jones B, Blake PR. Retreatment of cancer after radical radiotherapy. *Br J Radiol* 1999; 72: 1037-1039.
- [85] Joslin CAF. Brachytherapy: a clinical dilemma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 801-802.
- [86] Kajanti M, Holsti LR, Holsti P, Möykkynen K. Effect of split-course radiotherapy on survival and local control in advanced localized prostatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 211-216.
- [87] Kajanti M, Kaleta R, Kankaanranta L, Muhonen T, Hosti L. Effect of overall treatment time on local control in radical radiotherapy for squamous cell carcinoma of esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 1017-1023.
- [88] Källman, Ågren A, Brahme A. Tumour and normal tissue responses to fractionated non-uniform dose delivery. *Int J Radiat Biol* 1992, 62: 249-262.
- [89] Keane TJ. Limits to the analysis and interpretation of non-experimental clinical data. *Radiother Oncol* 1994; 30: 95-96.
- [90] Kellerer AM, Rossi HH. The theory of dual radiation action. *Curr Top Radiat Res Q* 1972 8: 85-158.

- [91] Kerr KM, Lamb D. Actual growth rate and tumour cell proliferation in human pulmonary neoplasms. *Br J Cancer* 1984; 50: 343-349.
- [92] Kirk J, Gray WM, Watson ER. Cumulative radiation effect. Part I. Fractionated treatment regimes. *Clin Radiol* 1971; 22: 145-55.
- [93] Kruglikov IL. Modeling of the stochastic dynamics of radiation cell death: general approaches and some applications. *Radiat Res* 1992; 130: 26-30.
- [94] Kutcher GJ, Burman C. Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: the effective volume method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 1623-1630.
- [95] Kutcher GJ, Burman C, Brewster L, Goitein M, Mohan R. Histogram reduction method for calculating complication probabilities for three-dimensional treatment planning evaluations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 137-146.
- [96] Laing JHE, Rew DA, Wilson GD. Cell kinetics of human solid tumours. *Br J Radiol* 1992; Suppl. 24: 163-167.
- [97] Laird AK. Dynamics of tumor growth. *Br J Cancer* 1964; 28: 490-502.
- [98] Lanciano RM, Pajak TF, Martz KM, Hanks GE. The influence of treatment time on outcome for squamous cell cancer of the uterine cervix treated with radiations: a patterns-of-care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25: 391-397.
- [99] Lee AWM, Chan DKK, Fowler JF et al. Effect of time, dose and fractionation on local control of nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 1995; 36: 24-31.
- [100] Lee AWM, Sze WM, Fowler JF, Chappell R, Leung SF, Teo P. Caution on the use of altered fractionation for nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 1999; 52: 207-211.
- [101] Lee AWM, Foo W, Stephen CK, et al. Total biological effect on late reactive tissues following reirradiation for recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 865-872.
- [102] Lyman JT, Wolbarst AB. Optimization of radiation therapy IV. A dose-volume histogram reduction algorithm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 433-436.
- [103] Maciejewski B, Withers HR, Taylor JMG, Hliniak A. Dose fractionation and regeneration in radiotherapy for cancer of the oral cavity and oropharynx: tumor dose-response and repopulation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 831-843.
- [104] Maciejewski B, Withers HR, Taylor JMG, Hliniak A. Dose fractionation and regeneration in radiotherapy for cancer of the oral cavity and oropharynx: part 2. Normal tissue responses: acute and late effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 101-111.
- [105] Maciejewski B, Majewski S. Dose fractionation and tumour repopulation in radiotherapy for bladder cancer. *Radiother Oncol* 1991; 21: 163-170.
- [106] Maciejewski B, Skladowski K, Pilecki B, et al. Randomized clinical trial on accelerated 7 days per week fractionation in radiotherapy for head and neck cancer. Preliminary report on acute toxicity. *Radiother Oncol* 1996; 40: 137-145.

- [107] Marples B, Joiner MC. The response of chinese hamster V79 cells to low radiation doses: evidence of enhanced sensitivity of the whole cell population. *Radiat Res* 1993; 133: 41-51.
- [108] Mavroidis P, Lind BK, Brahme A. Biologically effective uniform dose (\bar{D}) for specification, report and comparison of dose response relations and treatment plans. *Phys Med Biol* 2001; 46: 2607-2630.
- [109] McMillan TJ, Steel GG. DNA damage and cell killing. En *Basic Clinical Radiobiology*, segunda edición. Editado por G. Gordon Steel. Arnold, Londres 1997; p. 58-69.
- [110] Miescher G. Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluss der Fraktionierung auf den Späteffekt. *Acta Radiologica* 1935; 16: 25-38.
- [111] Millar WT, Canney PA. Derivation and application of equations describing the effects of fractionated protracted irradiation, based on multiple and incomplete repair processes. Part I. Derivation of equations. *Int J Radiat Biol* 1993; 64: 275-291.
- [112] Mitchell JB, Bedford JS, Bailey SM. Dose-rate effect on the cell cycle and survival of S3 HeLa and V79 cells. *Radiat Res* 1979; 79: 520-536.
- [113] Moonen L, Voet H, De Nijs R, Horenblas S, Hart AAM, Bartelink H. Muscle-invasive bladder cancer treated with external beam radiation: influence of total dose, overall treatment time, and treatment interruption on local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 525-530.
- [114] Niemierko A, Goitein M. Calculation of normal tissue complication probability and dose-volume histogram reduction schemes for tissues with a critical element architecture. *Radiother Oncol* 1991; 20: 166-176.
- [115] Niemierko A. Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose. *Med Phys* 1997; 24: 103-110.
- [116] Nilsson P, Thames HD, Joiner MC. A generalized formulation of the incomplete-repair model for cell survival and tissue response to fractionated low dose-rate irradiation. *Int J Radiat Biol* 1990; 57: 127-142.
- [117] Núñez MI, Villalobos M, Olea N, et al. Radiation-induced DNA double-strand break rejoining in human tumour cells. *Br J Cancer* 1995; 71: 311-316.
- [118] Núñez MI, McMillan TJ, Valenzuela MT, Ruiz de Almodóvar JM, Pedraza V. Relationship between DNA damage, rejoining and cell killing by radiation in mammalian cells. *Radiother Oncol* 1996; 39:155-165.
- [119] Núñez MI, Guerrero MR, López E, et al. DNA damage and prediction of radiation response in lymphocytes and epidermal skin human cells. *Int J Cancer* 1998; 76: 354-361.
- [120] Okawa T, et al. Comparison of HDR versus LDR Regimens for Intracavitary Brachytherapy of Cervical Cancer: Japanese Experience. En *International Brachytherapy*. Programme & Abstracts, 7th International Brachytherapy Working Conference. Nucletron. Baltimore, Washington, USA 1992.

- [121] Okawa T, et al. Comparison of HDR versus LDR Regimens for Intracavitary Brachytherapy of Cervical Cancer: Japanese Experience. En *Brachytherapy from Radium to Optimization*. Editado por Mould, Battermann, Martínez & Speiser. Nucletron 1994.
- [122] Orton CG, Ellis F. A simplification in the use of the NSD concept in practical radiotherapy. *Br J Radiol* 1973; 47: 603-607.
- [123] Orton CG. Biological treatment planning. En *Brachytherapy HDR & LDR*. Proceedings of the International Brachytherapy Meeting: "Remote Afterloading: State of the Art". Dearborn, Michigan, USA 1989. Ed. by Martinez, Orton & Mould. Nucletron, Columbia 1990.
- [124] Orton CG, Seyedsadr M, Somnay A. Comparison of high and low dose rate remote afterloading for cervix cancer and the importance of the fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 1425-1434.
- [125] Orton CG. Mathematical Models in Radiobiology. En *International Brachytherapy. Programme & Abstracts, 7th International Brachytherapy Working Conference*. Nucletron, Baltimore, Washington, USA 1992.
- [126] Peacock JH, Ruiz de Almodóvar JM, McMillan TJ, Steel GG. The nature of the initial slope of radiation cell survival curves. *Br J Radiol* 1992; Suppl. 24: 57-60.
- [127] Pérez CA, Grigsby PW, Castro-Vita H, Lockett MA. Carcinoma of the uterine cervix. I. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 1275-1288.
- [128] Petereit DG, Sarkaria JN, Chappell R, et al. The adverse effect of treatment prolongation in cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 1301-1307.
- [129] Petereit DG, Sarkaria JN, Potter DM, et al. High dose rate versus low dose rate brachytherapy in the treatment of cervical cancer: I. Analysis of tumour recurrence. The University of Wisconsin Experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 1267-1274.
- [130] Powell SN, McMillan TJ. The repair fidelity of restriction-enzyme-induced double strand breaks in plasmid DNA correlates with radioresistance in human tumor cell lines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 1035-40.
- [131] Regaud C. Sur la radio-immunisation des tissus cancéreux et sur le mecanisme de l'action des rayons X et des rayons gamma de radium sur les cellules et les tessus vivants en général. *Bulletin de l'Academie de Paris* 1921; 91: 604.
- [132] Regaud C. Principes du traitement des epithéliomas épidermiques par les radiations. Application aux épidermiques de la peau et de la bouche. *Journal de Radiologie et de l'Electrologie* 1927; 7: 297.
- [133] Roberts SA, Hendry JH, Brewster AE, Slevin NJ. The influence of radiotherapy treatment time on the control of laryngeal cancer: a direct analysis of data from two British Institute of Radiology trials to calculate the lag period and the time factor. *Br J Radiol* 1994; 67: 790-794.

- [134] Robertson C, Robertson A, Hendry JH, et al. Similar decreases in local tumor control are calculated for treatment protraction and for interruptions in the radiotherapy of carcinoma of the larynx in four centers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 319-329.
- [135] Rojas A, Joiner MC. The influence of dose per fraction on repair kinetics. *Radiother Oncol* 1989; 14: 329-336.
- [136] Rossi HH, Zaider M. *Microdosimetry and its applications*. Springer-Verlag, Berlín 1996.
- [137] Rotte K. Comparison of High Dose Rate Afterloading and Classical Radium Techniques for Radiation Therapy of Cancer of the Cervix Uteri. En *Brachytherapy HDR & LDR*. Proceedings of the International Brachytherapy Meeting: "Remote Afterloading: State of the Art". Dearborn, Michigan, USA 1989. Editado por Martínez, Orton & Mould. Nucletron, Columbia 1990.
- [138] Royal College of Radiologist. *Guidelines for the management of the unscheduled interruption or prolongation of a radical course of radiotherapy*. Second Edition, The Royal College of Radiologist, Londres 2002.
- [139] Ruiz de Almodóvar JM, Guirado D, Núñez MI, et al. Individualisation of radiotherapy in breast cancer patients: possible usefulness of a DNA damage assay to measure normal cell radiosensitivity. *Radiother Oncol* 2002; 62: 327-333.
- [140] Saarilahti K, Kajanti M, Lehtonen H, Hämäläinen T, Joensuu H. Repopulation during radical radiotherapy for T1 glottic cancer. *Radiother Oncol* 1998; 47: 155-159.
- [141] Sachs RK, Hahnfeld P, Brenner DJ. The link between low-LET dose-response relations and the underlying kinetics of damage production/repair/misrepair. *Int J Radiat Biol* 1997; 72: 351-374.
- [142] Sachs RK, Brenner DJ. The mechanistic basis of the linear-quadratic formalism. *Med Phys* 1998; 25: 2071-2073.
- [143] Sánchez-Nieto B, Nahum AE. The Delta-TCP concept: a clinically useful measure of tumor control probability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 369-380.
- [144] Sánchez-Nieto B, Nahum AE. Bioplan: software for the biological evaluation of radiotherapy treatment plans. *Med Dosim* 2000; 25: 71-76.
- [145] Sánchez-Reyes A. A simple model of radiation action in cells based on a repair saturation mechanism. *Radiat Res* 1992; 130: 139-147.
- [146] Sánchez-Reyes A, Farrús B, Biete A. A new theoretical formula for fractionated radiotherapy bases on a saturable cellular repair mechanism. *Acta Oncol* 1993; 32: 57-61.
- [147] Schwartz M. A biomathematical approach to clinical tumor growth. *Cancer* 1961; 14: 1272-1294.
- [148] Skladowski K, Maciejewski B, Golen M, Pilecki B, Przeorek W, Tarnawski R. Randomized clinical trial on 7-day-continuous accelerated irradiation (CAIR) of head and neck cancer - report on 3-year tumour control and normal tissue toxicity. *Radiother Oncol* 2000; 55: 101-110.

- [149] Slevin NJ, Hendry JH, Roberts SA, Agren-Cronqvist A. The effect of increasing the treatment time beyond three weeks on the control of T2 and T3 laryngeal cancer using radiotherapy. *Radiother Oncol* 1992; 24: 215-220.
- [150] Souhami R, Tobias J. *Cancer and its management*. Blackwell, Oxford 1986.
- [151] Stavrev PV, Stavreva NA, Rounel WH. A new method for optimum dose distribution determination taking tumor mobility into account. *Phys Med Biol* 1996; 41: 1679-1689.
- [152] Steel GG. *The Growth Kinetics of Tumours*. Clarendon Press, Oxford 1977.
- [153] Steel GG. Introduction: The significance of radiobiology for radiotherapy. En *Basic Clinical Radiobiology*, segunda edición. Editado por G. Gordon Steel. Arnold, Londres 1997; p. 1-7.
- [154] Steel GG. The growth rate of tumours. En *Basic Clinical Radiobiology*, segunda edición. Editado por G. Gordon Steel. Arnold, Londres 1997; p. 8-13.
- [155] Steel GG. Clonogenic cells and the concept of cell survival. En *Basic Clinical Radiobiology*, segunda edición. Editado por G. Gordon Steel. Arnold, Londres 1997; p. 40-51.
- [156] Stewart FA. Re-treatment after full-course radiotherapy: is it a viable option? *Acta Oncol* 1999; 38: 855-862.
- [157] Strandqvist M. Studien über die akumulative Wirkung der Röntgenstrahlen bei Fraktionierung. *Acta Radiologica* 1944; 55 (suppl): 1-300.
- [158] Sutherland RM. Cell and environment interactions in tumor microregions: the multicell spheroid model. *Science* 1988; 240: 177-184.
- [159] Taylor JMG, Tucker SL, Thames HD. The probability of tumor cure: response to comments by Dr. Yakovlev. *Radiat Res* 1993; 134: 121-122.
- [160] Terry NHA, Peters LJ. The predictive value of tumor-cell kinetic parameters in radiotherapy: considerations regarding data production and analysis. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1833-1836.
- [161] Thames HD, Withers HR, Peters LJ, Fletcher GH. Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation: implications for dose-survival relationships. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 9: 127-38.
- [162] Thames HD. An "incomplete-repair" model for survival after fractionated and continuous irradiations. *Int J Radiat Biol* 1985; 47: 319-339.
- [163] Thames HD, Hendry JH. *Fractionation in Radiotherapy*. Taylor & Francis, Londres 1987.
- [164] Thames HD. Early fractionation methods and the origin of the NSD concept. *Acta Oncol* 1988; 27: 89-103.
- [165] Thames HD. Repair kinetics in tissues: alternative models. *Radiother Oncol* 1989; 14: 321-327.

- [166] Thames HD, Bentzen SM, Turesson I, Overgaard M, van den Bogaert W. Time-dose factors in radiotherapy: a review of the human data. *Radiother Oncol* 1990; 19: 219-235.
- [167] Travis EL, Thames HD, Watkins TL, Kiss I. The kinetics of repair in mouse lung after fractionated irradiation. *Int J Radiat Biol* 1987; 52: 903-919.
- [168] Trott KR, Kummermehr J. The time factor and repopulation in tumors and normal tissues. *Sem Radiat Oncol* 1993; 3: 115-125.
- [169] Tsang RW, Fyles AW, Kirkbride P, et al. Proliferation measurements with flow cytometry Tpot in cancer of uterine Cervix: Correlation between two laboratories and preliminary clinical results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 1319-1329.
- [170] Tubiana M, Dutreix J, Wambersie A. *Introduction to radiobiology*. Taylor & Francis, Londres 1990.
- [171] Tucker SL, Thames HD, Taylor JMG. How well is the probability of tumor cure after fractionated irradiation described by Poisson statistics? *Radiat Res* 1990; 124: 273-282.
- [172] UNSCEAR. *Sources and effects of ionizing radiation* Vol. II: effects. Annex F: DNA repair and mutagenesis. Naciones Unidas, Nueva York 2000; p. 1-72.
- [173] van den Aardweg GJ, Hopewell JW. The kinetics of repair of sublethal radiation-induced damage in the pig epidermis: an interpretation based on a fast and a slow component of repair. *Radiother Oncol* 1992; 23: 94-104.
- [174] van der Kogel A. Cell proliferation in normal tissues. ESTRO teaching course on basic clinical radiobiology. Granada 1990; p. 14.
- [175] van der Kogel AJ, Ruifrok ACC. Calculation of isoeffect relationships. En: *Basic Clinical Radiobiology*, segunda edición. Editado por G. Gordon Steel. Arnold, Londres 1997; p. 98-105.
- [176] Vegesma V, Withers HR, Thames HD, Mason K. Multifraction radiation response of mouse lung. *Int J Radiat Biol* 1985; 47: 413-422.
- [177] Villalobos M. *Modelos tumorales en oncología: los esferoideos multicelulares en el estudio del cáncer hormonodependiente*. Tesis Doctoral. Universidad de Granada, Departamento de Radiología y Medicina Física. Granada 1990.
- [178] Ward JF. Mechanisms of DNA repair and their potential modification for radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 1027-32.
- [179] Webb S, Nahum AE. A model for calculating tumour control probability in radiotherapy including the effects of inhomogeneous distributions of dose and clonogenic cell density. *Phys Med Biol* 1993; 38: 653-666.
- [180] Whitaker SJ, Ung YC, McMillan TJ. DNA double strand break induction and rejoining as determinants of human tumour cell radiosensitivity. A pulsed field gel electrophoresis study. *Int J Radiat Biol* 1995; 67: 7-18.
- [181] Willians MV, Denekamp J, Fowler JF. A review of alfa/beta ratios for experimental tumors: implications for clinical studies of altered fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 87-96.

- [182] Withers HR, Thames HD, Peters LJ. A new isoeffect curve for change in dose per fraction. *Radiother Oncol* 1983; 1: 187-91.
- [183] Withers JM, Taylor JMG, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol* 1988; 27: 131-146.
- [184] Withers JM, Peters LJ, Taylor JMG. Dose-response relationship for radiation therapy of subclinical disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 353-9.
- [185] Wolfram S. *Mathematica: A system for doing mathematics by computer*. Segunda Edición, Addison-Wesley, Reading 1991.
- [186] Yaes RJ. Linear-quadratic model isoeffect relations for proliferating tumor cells for treatment with multiple fractions per day. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 901-905.
- [187] Yakovlev AY. Comments on the distribution of clonogens in irradiated tumors. *Radiat Res* 1993; 134: 117-120.
- [188] Zaider M. There is no mechanistic basis for the use of the linear-quadratic expression in cellular survival analysis. *Med Phys* 1998; 25: 791-792.
- [189] Zaider M. Sequel to the discussion concerning the mechanistic basis of the linear-quadratic formalism. *Med Phys* 1998; 25: 2074-2075.
- [190] Zaider M, Amols HI. Practical considerations in using calculated healthy-tissue complication probabilities for treatment-plan optimization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 439-447.
- [191] Zaider M, Minerbo GN. Tumor control probability: a formulation applicable to any temporal protocol of dose delivery. *Phys Med Biol* 2000; 45: 279-293.
- [192] Zharinov GM, Gushchin VA. The rate of tumour grow and cell loss in cervical cancer. *Vopr Onkol* 1989; 35: 21-25.