

# Fundamentos Radiobiológicos de la Radioterapia actual

Manuel Fuentes Ramos\*

## RESUMEN

En las dos últimas décadas hemos asistido a un impresionante avance de la Radiobiología y como hechos más significativos podemos enumerar los siguientes problemas ya solucionados:

— Mecanismos de reparación en tratamientos únicos y múltiples utilizando radiaciones de alta y baja LET.

— Relación entre dosis utilizada y células lesionadas.

— Efectos del ciclo de la división celular en relación con la radiosensibilidad celular.

— Influencia del factor oxígeno.

— Uso de sensibilizadores y de la reoxigenación.

— Interacción de la radiación con drogas o con la hipertermia.

Sin embargo existen dos grandes problemas aún sin explicación de particular importancia en Radioterapia:

— El incremento de las lesiones en tejidos normales al aumentar el volumen irradiado.

— La radiobiología de los efectos tardíos de la Irradiación.

## SUMMARY

In the last two decades we have seen an impressive advance in Radiobiology. From the most significant events we can list the following problems already solved.

— Repair mechanisms in single and multiple treatment using LET high and low radiative.

— The relationship between the given dose and affected cells.

— The effects of the celular division cycle in relation to celular radiosensitivity.

— The influence of the oxygen factor.

— The use of radiosensitizers and reoxygenation.

— The interaction of radiation with drugs or hyperthermia.

However there are two big problems still without explanation wich have particular importance in Radiotherapy:

— The increase of the lessions on normal tissue with the increase of the irradiated volumen.

— The after effects of Radiology on irradiation.

## HISTORIA

COMIENZA el uso de la Radioterapia el año 1898 y durante cinco décadas su uso se limita al tratamiento de los cánceres de piel, cérvix uterino y cavidad oral.

A lo largo de estos años vamos adquiriendo avances técnicos, que nos permiten tratar tumores situados a mayor profundidad, por disponer de mayores energías, pero durante todo éste tiempo su uso es totalmente empírico, denominándose a un tumor como radiosensible o radiorresistente según lo que ocurra durante el tratamiento.

Este concepto terminológico aún permanece en la mente de muchos

radioterapeutas hoy día y fue plasmado por Patterson en su libro "The Treatment of malignant disease by Radiotherapy", (1948) dividiendo los tumores en tres categorías:

— Tumores radiosensibles; por ej. Linfomas y Seminomas.

— Tumores de radiosensibilidad limitada; por ej. Adenocarcinomas y Epidermoides.

— Tumores radiorresistentes; por ej. Sarcomas y Melanomas.

El problema se solucionaba de una forma simplista; un tumor era radiosensible si respondía a la radiación y radiorresistente si no lo hacía.

## CONCEPTOS ACTUALES

Los conceptos anteriores han cambiado radicalmente y la historia de éste cambio se basa en dos descubrimientos:

— A principio de los años 50 se demuestra el hecho de que la existencia de oxígeno es muy importante para determinar la radiosensibilidad.

— El año 1956 se crea el concepto de la fracción de supervivencia, es decir la probabilidad de destrucción celular tras la irradiación.

Hoy ya no hablamos de radiosensibilidad o radiorresistencia, sino de volumen tumoral, componente hipóxico, curvas de supervivencia, etc., conceptos que pasamos a analizar.

## VOLUMEN TUMORAL EN RELACION CON LA DOSIS

Los tumores de pequeño tamaño, entendiendo por tales los menores de 4 cm. en su diámetro mayor, responden bastante bien a la Radioterapia.

No obstante, conviene hacer algunas puntualizaciones.

(\*) Comandante Médico. Hospital Militar Central "Gómez Ulla". Servicio de Radioterapia.

Abril 1986.

En el cáncer de cabeza y cuello si en tumores de éste tamaño solamente radiamos el primario, curarán el 30% de los pacientes; si al mismo tiempo radiamos las cadenas ganglionares se controlarán el 95% de los pacientes.

En pacientes de ésta misma localización del primario, si éste es T 4 y se tratan con 5.000 rads, sólo controlaremos el 50% de los ganglios mayores de 3 cm.; si queremos controlar todos los ganglios habrá que tratar a éstos pacientes con un mínimo de 6.000 rads.

En el cáncer de mama con ganglios axilares de 2 a 5 cm. serán necesarios 7.000 rads para controlar el 65% y si el tamaño de los ganglios es mayor de 5 cm., el control cae al 30%.

De todo lo anterior sacamos dos importantes consecuencias:

A) No hay una especificidad en la respuesta en relación con la etiología, sino que existe una relación directa con el volumen tumoral.

B) Cuanto mayor sea el volumen tumoral, mayor será la dosis a emplear en el tratamiento.

### **CURVAS DE SUPERVIVENCIA CELULAR. DOSIS LETAL Y SUBLETAL**

Supongamos que tenemos dibujada la figura geométrica de un cuadrado y dividimos éste en cien cuadrados iguales. Sobre este dibujo dejamos caer cien gotas de agua. La probabilidad de que caiga una gota en cada cuadrado será nula; alguno de ellos será alcanzado por una gota, otros por dos, otros por tres, alguno por cuatro y alguno raro por cinco, mientras que el 37% de ellos no recibirá ninguna gota.

Lo ocurrido en el caso anterior es lo que ocurrirá con la radiación si exponemos 100 células a cien hechos letales. Quedarán un 37% que no serán alcanzadas. Si a las que quedan las sometemos a otros cien hechos letales, resultarían alcanzadas el 63% del 37% y así sucesivamente, con lo que se demuestra que existe una destrucción celular exponencial logarítmica y debida al azar.

Si hacemos lo mismo con grandes dosis y grandes cantidades de células veremos que con una misma dosis destruimos una misma proporción de células, no el mismo número.

Si los resultados anteriores los llevamos a una curva tendremos como resultado una curva de supervivencia celular a la radiación.

No obstante los primeros que hicieron curvas de supervivencia celular a

la radiación se encontraron con la existencia de un hombro en el comienzo de la curva y al estudiarlo se encontraron con la siguiente explicación:

Imaginemos un fotón de radiación gamma que atraviesa una célula. En un principio su energía es mayor y los electrones secundarios que va liberando de los átomos con los que incide son más rápidos y producirán ionizaciones aquí y allá; pero cuando van más lentos la ionización que producen es mucho más densa y nos encontraremos que existen zonas en donde, con una misma radiación, la ionización será más densa que en otras debido todo ello al enlentecimiento de los electrones; si ello lo aplicamos a la curva de supervivencia encontraremos en ella la presencia de un hombro en su comienzo.

A lo anterior hemos de unir la diferente transferencia lineal de energía (LET), o cantidad de energía liberada por la radiación empleada por unidad de recorrido, que es muy alta en neutrones y una mezcla de LET alta y baja en la radiación gamma y en radiación X.

La acumulación de gran cantidad de energía liberada en una zona puede llevar a la destrucción celular por un solo impacto, impacto letal, mientras que en ocasiones la destrucción celular se hará por acumulación de impactos subletales, que unidos darán lugar igualmente a la muerte celular.

La curva de supervivencia es una mezcla pues de dos tipos distintos de destrucción celular.

La acción de una dosis subletal no llegará a producir la destrucción celular si no se acumulan más de una acción subletal en la misma zona, y con dosis bajas se producirán menos cantidad de acciones subletales y las células se regenerarán; pero a medida que vamos aumentando la dosis, se aumentará al mismo tiempo el número de acciones subletales que sumados producirán mayor destrucción celular.

Habrán dos tipos de curvas de supervivencia celular a la radiación, una de ellas recta, la del impacto único letal, y otra con caída, por acumulación a la anterior de las células destruidas por la suma de impactos subletales.

Si aplicamos lo anterior a la Radioterapia, quiere decir que a dosis bajas, la mayor parte de la destrucción celular será por impacto único; ésto ocurre hasta la dosis de 200 rads, por no haber tenido tiempo para acumular la suficiente cantidad de impactos subletales que sumados destruyan más células y a partir de esta dosis de 200 rads por sesión, comienza a dominar la destrucción celular por impacto múltiple.

Si en un punto determinado de una curva de supervivencia de dosis única damos una nueva dosis, vemos, que en vez de seguir el camino que normalmente debía, vuelve a aparecer un hombro en la curva y se hace una curva distinta; ello es así porque en las horas que han pasado entre las dosis, se ha reparado la lesión subletal en muchas células (factor de recuperación). La curva nueva aparecida será tanto más distinta a la primera cuanto más altas han sido las dosis suministradas de radiación.

Desde el punto de vista de la Radioterapia no nos interesan las curvas de supervivencia de dosis única; una curva de supervivencia de fracciones múltiples viene bajando como a saltos y la curva de supervivencia efectiva a dosis múltiples se convierte en una exponencial recta, de pendiente menos pronunciada que la de dosis única; si las dosis empleadas son altas la curva de supervivencia será mayor que si las dosis empleadas son bajas.

Si las dosis empleadas son bajas, por ejemplo 100 a 150 rads por sesión, la práctica totalidad del efecto de la radiación será por impacto único y no existirá diferencia entre dar 20 veces 150 rads ó 40 veces 75 rads, ya que no existirá acumulación por efecto subletal.

Las ventajas de las dosis bajas por fracción serán:

— Debido a que el impacto único viene determinado por la ionización densa, el efecto hipóxico es menor y el enlentecimiento por la falta de oxígeno no existirá.

— La distinta radiosensibilidad celular según el ciclo de división celular varía menos con energías de alto LET.

— Cuando utilizamos dosis bajas por fracción con una radiación X o gamma, sería, en cierto grado, como si empleáramos un haz de neutrones, o sea radiaciones de alto LET.

— Existe una acción lesiva menor para tejidos normales.

Todos los conceptos anteriores se entenderían dando las dosis en un mismo tiempo de tratamiento.

Si todo fuera tan sencillo, sería conveniente desde el punto de vista teórico aumentar el fraccionamiento de la dosis hasta el infinito; sin embargo, al aumentar el tiempo, daríamos más oportunidad al tumor para crecer, ya que el número de células lesionadas es menor.

Por el contrario si empleamos dosis altas por fracción ocurrirá lo siguiente:

— Disminución más rápida de la reducción del tamaño tumoral.

— Gran destrucción celular por acumulación de efectos subletales, que no existen con dosis bajas.

— Mayor separación en el tiempo entre dosis y dosis.

— Necesidad de su empleo cuando utilizemos radiosensibilizadores, por ejemplo la hipertemia, caso en que hay que emplear de 400 a 500 rads por fracción.

— Pérdida del efecto oxígeno, por gran separación de tiempo entre las dosis.

— Mayor afectación de los tejidos normales con dosis altas, que lleva a mayores complicaciones y a dar menores dosis totales.

Es clásico ya lo ocurrido a un radioterapeuta, que por motivos económicos y falta de tiempo, cambió sus planteamientos de pacientes ginecológicas de 180 rads/día, 5 sesiones a la semana, a 300 rads/día, 3 veces a la semana. La dosis total a la semana y la dosis total recibida por las pacientes fue la misma y sin embargo las complicaciones que tuvo fueron enormes.

## **EFFECTOS DE LA RADIACION SOBRE LAS CELULAS**

Para comprender la acción de la radiación hay que conocer lo que ocurre en las células de los tejidos normales.

Si irradiamos una célula *in vitro* con una dosis de 200 rads, ésta se divide en dos y una de ellas muere mientras que la otra aún puede resistir 4 ó 5 divisiones celulares antes de morir. Si la irradiación se hace *in vivo* probablemente muera antes; pero la idea muy importante que debe quedar es que después de la irradiación las células mueren sólo cuando intentan una división mitótica, siendo la única excepción el linfocito que puede morir en la interfase.

Si aplicamos lo anterior tanto a los tejidos normales como a los tumores nos encontraremos que si la célula se divide muy lentamente la respuesta a la radiación aparecerá también muy lentamente y por el contrario si la célula se divide todos los días solamente se requerirán tres o cuatro días para que muera y para que aparezca una reacción a la radiación en ese tejido. Si radiamos un tumor de crecimiento rápido el tumor entrará en remisión antes; si el tejido es de crecimiento lento tardará meses y a veces años en manifestarse la acción de la radiación.

Por lo tanto el índice por el que aparecerá la reacción a la radiación en un tejido se relaciona en parte con la dosis y con más importancia con la cinética de la división celular preirradiativa de este tejido.

Algunos ejemplos nos aclararan lo anterior:

El yeyuno del ratón tiene una actividad mitótica muy rápida, con un

ciclo de división celular de alrededor de 15 horas, en el fondo de las criptas, mientras que las microvellosidades están tapizadas por unas células que emigran desde las criptas y que ya no se dividen. Cuando se expone el intestino del ratón a una dosis única de 1.000 rads y se estudia anatómicamente al cabo de 36 horas, la mayoría de las células del fondo de las criptas se han lisado mientras que las células de las vellosidades han permanecido; estas células que mueren tan rápidamente también se regeneran rápidamente de modo que al cabo de una semana todas las criptas son normales.

Si radiamos el testículo del ratón con una dosis única de 1.000 rads las lesiones tardan más en aparecer, aproximadamente unas cinco semanas para ver la despoblación completa de los tubos seminíferos y, aunque se considere como un efecto precoz de la radiación, tarda incluso años en regenerarse.

Radiando el riñón con una dosis única de 1.500 rads las lesiones aparecerán a los 15 meses y lo que ocurre es la práctica desaparición de las células de los tubulos renales mientras que los vasos sanguíneos permanecen normales. La razón por la que tarda tanto tiempo en aparecer la lesión en estas células es porque tardan mucho tiempo en dividirse.

Lo mismo nos ocurrirá radiando tejido nervioso con la desaparición a largo plazo de las vainas mielínicas o con el tejido pulmonar apareciendo las lesiones en años o a los cuatro o cinco meses respectivamente.

Existirán pues efectos precoces que se manifiestan por lesiones de aparición rápida que se dan en tejidos de división rápida y que en su mayor parte se regenerarán y efectos tardíos que se dan en tejidos de división lenta que tardarán mucho tiempo en aparecer y que o bien nunca se repararán o tardarán años en hacerlo.

## **APLICACION DE ESTOS CONCEPTOS A LA RADIOTERAPIA**

Es bien conocido clínicamente, sobre todo después de la introducción de la fórmula NSD, que si cambiamos el empleo de gran número de pequeñas fracciones, por ejemplo 1.000 rads a la semana en 5 fracciones, por la misma dosis dada en dos fracciones obtenemos los mismos efectos precoces, pero el efecto tardío es mucho más severo con las dos fracciones semanales y ello es por la disociación que existe entre los tejidos de respuesta precoz y los de respuesta tardía.

Clínicamente se ha demostrado, por muchos investigadores, radiando la mama con dosis únicas y repetidas cada semana de 1.200 rads, en cuyo caso las reacciones precoces de dichas mamas eran normales, mientras que los efectos tardíos eran trementos (fracturas costales, contracturas, etc.).

Radiando la piel con una dosis total de 6.400 rads dado en 32 fracciones encontraremos a largo plazo cierto grado de contractura de la piel; si damos la misma dosis en 13 fracciones estas lesiones tardías aparecerán con sólo 4.700 rads siendo en ambos casos los efectos agudos los mismos.

Estudiando la literatura en radioterapia experimental con animales encontraremos los datos siguientes:

Dos fracciones de 800 rads al testículo consiguen una despoblación de los tubos seminíferos. Si las fracciones son de 250 rads la dosis total necesaria para conseguir este efecto es de 2.750 rads.

Para producir una determinada lesión renal tardía son necesarias dos sesiones de 850 rads; para conseguir el mismo efecto tardío con fracciones de 200 rads son necesarias 20 fracciones. Hemos pasado de una dosis total de 1.700 rads en el primer caso a una dosis total de 4.000 rads en el segundo para conseguir el mismo efecto.

Lo anterior nos lleva a la conclusión de que si pasamos de fracciones de pequeñas dosis a fracciones de grandes dosis hemos de reducir la dosis total mucho para conseguir el mismo efecto tardío.

Ello es debido a lo que ya hemos repetido de la acumulación de efectos subletales que es mucho mayor con grandes dosis y que se verán sobre todo a largo plazo en los tejidos de respuesta tardía.

Resumimos diciendo que las curvas de isoeftos para efectos agudos a la radiación tienen la misma pendiente, mientras que existe una gran variación para los efectos tardíos en dependencia del tejido irradiado.

La mayoría de los tumores se comportan probablemente como tejidos de respuesta precoz y por ello teóricamente es de esperar mejores respuestas con dosis pequeñas, ya que permitirían dar dosis totales mayores, pues los tejidos sanos de los alrededores se lesionarían menos en sus efectos tardíos y tendrían las mismas lesiones precoces que el tejido tumoral.

Las publicaciones recientes en centros donde se aplicó la NSD, comparando los resultados en el tratamiento del cáncer de orofaringe tratando tres o cinco veces a la semana con la misma dosis total revelan un control del 12.5% en el primer caso y del 60% en el segundo; los efectos precoces agu-

dos fueron los mismos y los efectos tardios mucho más severos en el caso de las tres fracciones semanales.

Al existir periodos grandes de tiempo entre las dosis grandes se permite el regenerarse a las células tumorales y ello permite el crecimiento tumoral entre las dosis y si a ello unimos el que a largo plazo las respuestas tardías de los tejidos normales van a ser mayores, creemos que su uso es, como mínimo, peligrroso.

### INDICE DE CRECIMIENTO TUMORAL

Se basa en estudios franceses que determinan que el índice de duplicación de metástasis de distintos carcinomas y sarcomas en escalas aritmética y exponencial son distintos, existiendo una gran variación que va de 10 días a 2 meses.

Si tomáramos como ejemplo un tumor que se duplicara en un período de tiempo de 10 días y el tiempo de tratamiento fuera de 10 semanas, dicho tumor habría estado sometido a 7 duplicaciones a lo largo del tratamiento y sería un tumor de crecimiento muy rápido.

Tomando otro tumor con un índice de duplicación de 2 a 3 meses, este tendría un índice de duplicación muy lento y en estos casos la regeneración efectiva durante el tiempo de tratamiento sería despreciable.

Es importante el predecir o identificar qué tumores tendrán un índice rápido de crecimiento y cuáles serán más lentos, porque los primeros requerirán un tratamiento más rápido, en el menor tiempo posible para minimizar la regeneración celular.

Nos encontramos con el dilema, en el caso de tumores de crecimiento rápido de reducir el tiempo de tratamiento por ejemplo de 10 a 6 semanas; si nos limitamos a un tratamiento diario, solamente podremos conseguir la disminución de tiempo aumentando la dosis por fracción y esto no es lo mejor que se deba hacer en cuanto al resultado terapéutico por las reacciones graves que encontraremos en los tejidos normales.

La única solución que tendremos será tratar más de una vez al día con dosis más pequeñas, para conseguir disminuir el tiempo de tratamiento y conservar la misma dosis total.

Otra solución posible sería la de adoptar el curso partido en el tratamiento, pero los trabajos presentados nos llevan a la conclusión de que se obtienen los mismos resultados, si los tumores son de pequeño tamaño, pero a medida que va aumentando el tamaño tumoral el resultado del tra-

tamiento con el curso partido son peores que con el continuo.

### EL FACTOR OXIGENO EN RADIOTERAPIA

Las células hipóxicas son relativamente radiorresistentes. Si damos una dosis única como tratamiento las posibilidades de curación vienen dadas por el porcentaje de células hipóxicas que tenga el tumor. Lo anterior se ha demostrado experimentalmente en tumores animales, en los cuales independientemente de las características histológicas del tumor, lo más importante para conseguir un buen resultado con la radiación, empleando una dosis única como tratamiento, es la proporción de células hipóxicas que tiene el tumor.

Una de las razones que existen para tratar los tumores con irradiación fraccionada es que entre una dosis y otra las células que eran hipóxicas y por tanto radiorresistentes tienen la posibilidad de mejorar su estado de oxigenación.

Observando anatomopatológicamente el corte de un tumor veremos cordones de células tumorales y también zonas de necrosis; en las cercanías de las zonas necróticas hay vasos y es de esperar que en las cercanías de los vasos las zonas estarán relativamente vascularizadas, mientras que esta oxigenación no existirá en zonas necróticas alejadas.

Desde el punto de vista radiobiológico uno puede predecir que si se administra una dosis única de radiación las células a destruir preferentemente serán aquellas más cercanas a los capilares, mientras que las células que se encontraban en las zonas necróticas serían radiorresistentes y no se destruirían.

Pronto se demostró que si se fraccionaba la dosis las células que eran hipóxicas podían reoxigenarse. En un principio se creía de un modo simplista, que lo único que ocurría, era que la destrucción de los cordones celulares tumorales bien oxigenados provocaba el acercamiento al capilar de las células mal oxigenadas que se encontraban dentro de las zonas de necrosis. Esto se ha demostrado que no es correcto debido a la repetitividad con que se puede demostrar la reoxigenación, existiendo varios mecanismos por los que se puede reoxigenar un tejido.

— La células irradiadas van a disminuir su consumo de oxígeno, debido a que sus procesos metabólicos han sido inhibidos por la irradiación, permitiendo con ello que se difunda más oxígeno a las células previamente hipóxicas.

— El tumor mejora globalmente su difusión sanguínea debido a la disminución del tamaño tumoral por la radiación y a la reducción con ello de la presión en su interior.

— La explicación clásica de que las células hipóxicas se acercarian a los vasos al desaparecer los células tumorales bien oxigenadas, destruidas por la radiación, ha cobrado gran importancia hace poco desde que se sabe que las células tumorales se agregan entre sí y que las células distantes de los capilares pueden emigrar a zonas más vascularizadas.

### LA NSD (DOSIS NOMINAL ESTANDAR) Y LA TDF (TIEMPO, DOSIS Y FRACCIONAMIENTO), EN RADIOTERAPIA

En todo tratamiento radioterápico especificamos la dosis total y el número de días en que damos ésta dosis. Estas cifras están dentro de las que, siendo útiles para el tratamiento, no van a crear problemas a los tejidos normales.

Debido a que no todos los radioterapeutas siguen los mismos esquemas de tratamiento y para conseguir los mismos efectos biológicos con distintas fracciones y tiempos de tratamiento, Ellis allá por los años 60 propuso el concepto de la NSD.

La ecuación propuesta fue la siguiente:  $D = T^{0.11} N^{0.24}$

Siendo D la dosis total, N el número de fracciones y T el tiempo total de tratamiento.

Se expresa en rets (rads equivalente en terapia) y existen tablas para los valores de la expresión  $T^{0.11} \cdot N^{0.24}$ .

Orton en 1972 ha calculado otras tablas más precisas que las de Ellis, la TDF (Tiempo, Dosis y Fraccionamiento), que tienen en cuenta el número de días de tratamiento a la semana.

La NSD habría que tener una distinta en cada centro mientras que la TDF sería de utilidad en cualquier centro.

La NSD deriva de observaciones clínicas y de los trabajos de Strandqvist y Cohen. Igual ocurrió con su variante matemática la TDF.

El exponente apropiado para el fraccionamiento depende del tamaño de la dosis por fracción más que del número de fracciones de la dosis. Esto tiene mayor significado cuando pensamos que la dosis total tolerada por diferentes volúmenes tumorales y diferentes tejidos varía apreciablemente.

Su uso se extendió demasiado y registrar la Radioterapia por fórmulas matemáticas es desplazar la observación y el juicio clínico. El grave riesgo que supone su uso viene dado porque el radioterapeuta pudo observar que

las predicciones se ajustaban bastante cuando se hacían pequeños ajustes al tratamiento y quedó convencido que podía llevar a cabo grandes extrapolaciones, lo que le llevó a un sinnúmero de complicaciones graves tardías.

Solamente son útiles para reacciones agudas de la piel y mucosas pero nunca para lesiones tardías de piel y otros órganos.

Para un pequeño número de grandes fracciones la N no es de 0,24, sino que llega a 0,4 y la T no es de 0,11 sino de 0,06.

Podemos decir que están totalmente equivocadas, pues se basaban en lesiones agudas y se suponía, por los que las hicieron, que sus resultados podían ser extrapolados a otros órganos y tejidos y a todo tipo de cambios en el tratamiento.

Hoy día los trabajos de la escuela de Oxford han demostrado que no existe correlación alguna y que no pueden predecirse las lesiones agudas que nos van a ocurrir con su aplicación y lo que es aún mucho más grave, que es totalmente imposible el predecir con la fórmula NSD las lesiones tardías.

No tiene en cuenta una serie de factores como son:

— Los dos componentes de la curva de supervivencia celular a la irradiación.

— La existencia de un hecho letal único.

— La existencia o no de buena o mala oxigenación.

Si uno quiere cambiar un esquema de tratamiento te da la respuesta equivocada o te hace trasladar en una dirección equivocada.

Si se revisan los resultados de años anteriores, se puede ver la cantidad de complicaciones en pacientes tratados, con la aplicación de ésta fórmula así como de su variante matemática, la TDF.

Existe también en la actualidad trabajos que sin utilizar las fórmulas dan los resultados en rets, confundiendo a los que lo leen, ya que no indican el fraccionamiento con el que se hizo el tratamiento, y uno puede pensar que con dar los mismos rets que los que indica el trabajo se tendrá la misma respuesta. Hay que tener en cuenta que por ejemplo 5.000 rads, en tratamiento 5 veces a la semana son 1.623 rets y que nos dará buen resultado en el tratamiento del cáncer de mama. Sin embargo el dar 1.623 rets en tratamientos dos veces a la semana producirá una fibrosis impresionante en la mama.

Por todo ello hay que tener muy en cuenta lo anterior ya que no hacerlo puede ser muy peligroso.

Todo lo que sea el utilizar la NSD, TDF, o fórmulas similares es meterse

en líos y crear problemas a los pacientes.

## INDICE DE RESPUESTA A LA IRRADIACION

Durante mucho tiempo el índice de respuesta del tumor se utilizó para determinar la dosis, de tal forma que un tumor de regresión rápida se consideraba radiosensible y la dosis total se reducía. Por el contrario el tumor de regresión lenta se consideraba radiorresistente y se trataba un tiempo más prolongado y con dosis mayores o no se trataba.

En realidad el índice de respuesta tumoral es independiente del efecto tumoricida de la radiación y vamos a dar un ejemplo para demostrarlo.

Supongamos que hemos dado una dosis que ha reducido la supervivencia celular a una de cada mil células; el tumor se reducirá y nos encontraremos que de cada 1.000 células 999 estarán lesionadas y habrá una superviviente; ¿Qué ocurrirá con estas células en los días próximos?

— Puede suceder que las células lesionadas desaparezcan en el periodo de una semana y las que se regeneran lo hagan en un periodo de seis semanas.

— Puede suceder que por el contrario las células lesionadas desaparezcan más despacio y que el índice de regeneración de las supervivientes sea más rápido.

— Puede finalmente suceder que tanto la desaparición como la regeneración sean lentas.

Si comparamos los tres casos anteriores vemos que aunque producimos la misma cantidad de destrucción celular los índices de respuesta son distintos.

Por ello la conclusión a sacar es que los índices de respuesta son muy poco precisos como muestra del efecto citotóxico de cualquier modalidad oncológica.

## FRACCIONAMIENTO DIARIO MULTIPLE (MDF)

El fragmentar las dosis en fracciones pequeñas y dar varias de estas fracciones al día es el único mecanismo que protege las complicaciones en los tejidos de respuesta tardía, y por ello en los tejidos sanos, reduciéndose la severidad de las lesiones a medida que estas fracciones se hacen más pequeñas y por lo tanto cuanto más fracciones se den al día.

La reparación de las lesiones subleales, fundamento de lo anterior se suelen completar en los tejidos normales en 3-4 horas, por lo que cualquier

intervalo entre dosis mayor que éste es suficiente.

La pregunta que se nos ocurre es si los tejidos tumorales se regenerarán más rápidamente que los normales; realmente esto no tiene importancia pues la lesión inducida por la radiación en las células tumorales a las dosis bajas que normalmente empleamos la acción es por impacto letal único.

Cuando hablamos de Fraccionamiento diario múltiple lo único que se está diciendo es que cada día se da más de un tratamiento.

Dentro de este tipo de fraccionamiento encontramos:

Hiperfraccionamiento que definimos como un aumento del número de fracciones sin cambiar el tiempo total de tratamiento.

Fraccionamiento acelerado en cuyo caso reducimos el tiempo de tratamiento sin mucha variación en el número de fracciones.

Combinación de los dos tipos de tratamiento anteriormente citado.

Fraccionamiento no convencional cuando usamos dosis distintas con intervalos distintos o dosis distintas con iguales intervalos.

Para explicar con un ejemplo lo anterior, partamos de un tipo convencional de tratamiento en el que damos 30 fracciones en seis semanas, tratando cinco días a la semana.

Hablaremos de hiperfraccionamiento si manteniendo el tiempo constante, seis semanas, pasamos a un fraccionamiento de tres fracciones diarias; al final del tratamiento terminaríamos con 90 fracciones, tres veces al día, 15 fracciones a la semana durante seis semanas.

El otro extremo sería el del fraccionamiento acelerado, en el que se reduce el tiempo a dos semanas, 30 fracciones en total dando tres fracciones diarias.

Por supuesto podríamos efectuar un tipo de tratamiento intermedio en el que reduzcamos el tiempo y aumentamos el número de fracciones.

El fraccionamiento no convencional sería cuando empleáramos campos múltiples los cuales unos se tratarían unos días y los otros todos los días, pudiéndose efectuar todo tipo de cambios y de posibilidades.

Un caso especial en el fraccionamiento diario múltiple lo constituye su uso cuando se está empleando Mesonidazol como sensibilizador. Ello es así porque este fármaco tiene una vida plasmática larga y el máximo se alcanza a las 3-4 horas de su administración por vía oral, disminuyendo más tarde, pero manteniéndose durante unas 24 horas. De este modo si en los días de administración del fár-

maco se da una sola dosis estamos perdiendo mucha exposición tisular al fármaco. Por ello cuando utilizemos este tipo de sensibilizadores daríamos el fármaco dos días a la semana y en esos días daremos tres dosis de radiación.

A lo anterior hemos de añadir que la cantidad total de Mesonidazol que puede darse a un paciente es de 20 gramos y que para que alcance niveles suficientes es necesario dar 2 gramos en cada tratamiento por lo que en estos casos el número total de días de tratamiento va a ser de 10 y cada día daremos tres sesiones de Radioterapia.

Otro problema que obliga a usar tratamientos multifraccionados es el uso de la hipertermia; ello es así porque los equipos usados no permiten hacer un tratamiento diario por su complejidad; aprovechando que la sensibilización por la hipertermia es eficiente varias horas antes y varias horas después de su aplicación, lo que se hace en la actualidad es tratar con tres fracciones de 160 rads separadas 4 horas entre sí, antes, durante y después de la aplicación de calor de tal manera que lleve el volumen tumoral a una temperatura de 42°.

A modo de resumen prodriamos decir que las ventajas del multifrac-

cionamiento serían las siguientes:  
— Si reducimos el número de días de tratamiento:

Menos visitas para los pacientes (pero más largas).

Mejor uso de terapia adyuvante.

Uso de sensibilizadores.

Uso de hipertermia.

— Si reducimos el tiempo total del tratamiento:

Estancia más corta en el Hospital.

Más corta espera para la Cirugía.

Más rápida desaparición de los síntomas.

Más eficiencia en tratamiento de tumores de crecimiento rápido.■

### BIBLIOGRAFIA

1. G. Arcangeli, F. Mauro: Multiple daily fractionation MDF. Radiotherapy: Clinical results. (1983).
2. G. W. Barendsen: Intrinsic radiosensitivity of tumor cells. (1983).
3. J. D. Chapman, A. J. Franfo, y C. J. Koch.: The fraction of hypoxic clonogenis cells in tumor population. (1983).
4. Elizabeth Latorre Travis: Radiobiología Médica. (1979).
5. J. F. Fowler: A critical look at empirical formulae in fractionated radiotherapy. (1983).
6. S. B. Field: Response of normal tissues: Implication for clinical radiotherapy. (1983).
7. R. F. Kalman: Tumor cell survival and the growth fraction. (1983).
8. Ellis F.: Dose, time and fractionation: A clinical hypothesis (1969).
9. Orton C. G. y Ellis F.: A simplification in the use of the NSD concept in practical radiotherapy. (1973).
10. L. J. Peters: The problem: Tumor radioresistance in clinical radiotherapy. (1983).
11. N. du V. Tapley: Results of conventional radiation therapy. (1983).
12. H. D. Suit: Hypoxic cells in reoxygenation: Role of radiation resistance. (1983).
13. H. R. Withers, H. D. Thames, L. J. Peters y G. H. Fletcher: Normal tissue radioresistance in clinical radiotherapy. (1983).
14. J. Dutreix, A. Wambersie.: Multifractionated irradiation: Biological bases. (1983).