

DOSIMETRÍA Y RADIOBIOLOGÍA

Mauro Valente

CONICET

Universidad Nacional de Córdoba

Argentina

Pedro Pérez

Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica

Universidad Nacional de Córdoba

Argentina

Prefacio

La presente bibliografía se preparó para su uso como notas didácticas para el curso de Dosimetría y Radiobiología de la Tecnicatura en Física Médica de la Universidad Nacional de Catamarca, Argentina. Esta bibliografía es un aporte original por parte de Mauro Valente y Pedro Pérez del Grupo de Física Médica de la FaMAF de la Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

El contenido de la presente bibliografía es de carácter original y fue realizado, en su primera versión, en Julio de 2011, adaptando y ajustando la temática a las necesidades y requerimientos del Programa de Dosimetría y Radiobiología de la Tecnicatura en Física Médica de la Universidad Nacional de Catamarca, aprobado por Resolución en Ordenanza CS Número: 011/2009.

El material bibliográfico está diseñado para cubrir los contenidos del curso abarcando los aspectos formales teóricos y prácticos. Se espera que el aprendizaje sostenido por medio de la presente bibliografía permita al alumno adquirir los conocimientos y las destrezas que constituyen los objetivos del curso.



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CATAMARCA

TECNICATURA FÍSICA MÉDICA



RADIOBIOLGÍA Y DOSIMETRÍA

PROGRAMA AÑO ACADÉMICO 2011

Información oficial del curso

Identificación de la Materia: Asignatura Número 13
Cuatrimestre: Segundo
Carga horaria semanal: 8

CORRELATIVAS:

1. Regular: Computación
2. Regular: Física biológica
3. Aprobada: Biología General

Plan de Estudio aprobado: Ordenanza CS Número: 011/2009

CONTENIDOS MÍNIMOS:

- Mecanismos de acción de las radiaciones ionizantes en sistemas biológicos.
- Efectos de las radiaciones a nivel molecular y celular.
- Factores que modifican los efectos biológicos de las radiaciones.
- Reparación del daño por radiación.
- Efectos de las radiaciones a nivel de tejidos, órganos y sistemas.
- Síndromes producidos por exposición a la radiación.
- Efectos genéticos de las radiaciones.
- Radiación y carcinogénesis.
- Efectos de la radiación sobre tumores.
- Bases biológicas de la radioterapia.
- Tiempo y Fraccionamiento de dosis en radioterapia.
- Cantidades que describen un haz de radiación.
- Fundamentos dosimétricos.

Contenidos mínimos de correlativas a tener en cuenta:

Computación:

- Introducción a Herramientas Matemáticas.
- Introducción a la programación y algoritmos computacionales para la resolución de problemas matemáticos en más de una variable.
- Introducción a Sistemas Operativos.
- Uso de Procesadores de Texto.
- Uso de Planilla de Cálculo.
- Uso de Bases de Datos.

Física biológica:

- Estática.
- Cinemática.
- Dinámica.
- Trabajo y energía.
- Calor y temperatura.
- Hidrostática.
- Hidrodinámica.
- Acústica.
- Electroestática.
- Electrodinámica.
- Magnetismo.
- Óptica.
- Nociones de física moderna.

Biología general:

- La ciencia y la investigación científica.
- Método científico.
- Origen de la vida.
- Seres vivos. Características.
- Diversidad animal.
- Células eucariotas.
- Principios básicos de genética.
- Efectos de la energía radiante sobre el genoma.

CRONOGRAMA DE CLASES

CLASE 1 - Parte I	Viernes 12 de Agosto 15:00 a 18:00hs - Aula 4.
CLASE 1 - Parte II	Viernes 12 de Agosto 18:00 a 21:00hs - Aula 4.
CLASE 2 - Parte I	Viernes 26 de Agosto 15:00 a 18:00hs - Aula 4.
CLASE 2 - Parte II	Viernes 26 de Agosto 18:00 a 21:00hs - Aula 4.
CLASE 3 - Parte I	Viernes 9 de Septiembre 15:00 a 18:00hs - Aula 4.
CLASE 3 - Parte II	Viernes 9 de Septiembre 18:00 a 21:00hs - Aula 4.
CLASE 4 - Parte I	Viernes 16 de Septiembre 15:00 a 18:00hs - Aula 4.
CLASE 4 - Parte II	Viernes 16 de Septiembre 18:00 a 21:00hs - Aula 4.
CLASE 5 - Parte I	Viernes 7 de Octubre 15:00 a 18:00hs - Aula 4.
CLASE 5 - Parte II	Viernes 7 de Octubre 18:00 a 21:00hs - Aula 4.
CLASE 6 - Parte I	Viernes 21 de Octubre 15:00 a 18:00hs - Aula 4.
CLASE 6 - Parte II	Viernes 21 de Octubre 18:00 a 21:00hs - Aula 4.
CLASE 7 - Parte I	Viernes 4 de Noviembre 15:00 a 18:00hs - Aula 4.
CLASE 7 - Parte II	Viernes 4 de Noviembre 18:00 a 21:00hs. - Aula 4.
CLASE 8 - Parte I	Viernes 18 de Noviembre 15:00 a 18:00hs - Aula 4.
CLASE 8 - Parte II	Viernes 18 de Noviembre 18:00 a 21:00hs. - Aula 4.

NOTA: Para facilitar el seguimiento y aprendizaje de los alumnos, se agregará una clase extra, a acordar con los alumnos y las Autoridades la fecha de la misma.

Índice

1. INTRODUCCIÓN.....	8
1.1. El rol de la radioterapia en el tratamiento del cáncer.....	8
1.2. El rol de la radiobiología.....	9
1.3. Curvas-respuesta ante la radiación ionizante.....	9
1.4. Sobre cambios en el tratamiento y daños sobre el tejido normal.....	10
1.5. La importancia de la radiobiología para el desarrollo futuro de la radioterapia.....	11
1.6. Fin del capítulo I: Debate de contenidos y consultas.....	11
1.7. Fin del capítulo I: Ejercitación complementaria.....	12
2. MECANISMOS DE ACCIÓN: RADIACIÓN IONIZANTE EN SISTEMA BIOLÓGICO.....	13
2.1. La escala del tiempo de los efectos en radiobiología.....	13
2.1.1. Fase física.....	13
2.1.2. Fase química.....	13
2.1.3. Fase biológica.....	14
2.2. Respuesta de tejido normal y el tejido tumoral ante la exposición de la radiación.....	14
2.3. Daño en el ADN por radiaciones ionizantes (y otras fuentes).....	14
2.4. La respuesta del daño en el ADN.....	16
2.5. Fin del capítulo II: Debate de contenidos y consultas.....	17
2.6. Fin del capítulo II: Ejercitación complementaria.....	18
3. EFECTOS DE LAS RADIACIONES A NIVEL MOLECULAR Y CELULAR.....	19
3.1. Daño y respuesta celular.....	19
3.2. Muerte celular por irradiación.....	19
3.2.1. Muerte celular programada y catástrofe mitótica.....	19
3.3. Motivos de muerte celular por irradiación.....	21
3.4. Fin del capítulo III: Debate de contenidos y consultas.....	21
3.5. Fin del capítulo III: Ejercitación complementaria.....	22
4. FACTORES QUE MODIFICAN LOS EFECTOS BIOLÓGICOS DE LAS RADIACIONES.....	23
4.1. Objeto de la Radiobiología.....	23
4.2. Generalidades sobre modificaciones biológicas por exposición a radiación ionizante.....	23
4.3. Radiosensibilidad.....	25
4.4. Análisis del documento sobre Radiobiología de <i>International Atomic Energy Agency (IAEA)</i>	25
4.4.1. Lectura, estudio y debate del documento de IAEA.....	25
4.5. Fin del capítulo IV: Debate de contenidos y consultas.....	25
4.6. Fin del capítulo IV: Ejercitación complementaria.....	25
5. REPARACIÓN DEL DAÑO POR RADIACIÓN.....	27
5.1. Sobrevida y Modelo Lineal Cuadrático.....	27
5.2. Dosis-respuesta y efecto sobre tejidos.....	28
5.3. Crecimiento tumoral y respuesta a la radiación.....	29
5.3.1. Mediciones del tamaño tumoral.....	29
5.3.2. Tasa de crecimiento tumoral.....	30
5.3.3. Probabilidad de control tumoral.....	30
5.3.4. Cálculo numérico: Evolución de SF, TCP y Volumen tumoral.....	32
5.4. Fin del capítulo V: Debate de contenidos y consultas.....	34
5.5. Fin del capítulo V: Ejercitación complementaria.....	34
6. EFECTOS DE LAS RADIACIONES A NIVEL DE TEJIDOS, ÓRGANOS Y SISTEMAS.....	35
6.1. Introducción.....	35
6.2. Daño biológico por radiaciones.....	35
6.3. Daño biológico por radiaciones a nivel celular.....	36
6.4. Clasificación de los efectos biológicos por radiaciones.....	36
6.5. Secuencia de efectos biológicos por radiación ionizante.....	37
6.6. Factores determinantes de los efectos biológicos por radiación ionizante.....	38
6.7. Fin del capítulo VI: Debate de contenidos y consultas.....	39
6.8. Fin del capítulo VI: Ejercitación complementaria.....	39
7. BASES BIOLÓGICAS, TIEMPO Y FRACCIONAMIENTO DE DOSIS EN RADIOTERAPIA.....	40
7.1. Bases biológicas de la radioterapia.....	40
7.1.1. Regeneración de tejido tumoral y sano.....	40
7.1.2. Dosis total para Isoefecto.....	40
7.2. Fraccionamiento clínico.....	41
7.3. Fin del capítulo VII: Debate de contenidos y consultas.....	42
7.4. Fin del capítulo VII: Ejercitación complementaria.....	42
8. CANTIDADES QUE DESCRIBEN UN HAZ DE RADIACIÓN.....	43
8.1. Unidades de ortovoltaje y rayos X: Diseño y funcionamiento.....	43

8.2.	Haces de rayos X de uso clínico.....	43
8.3.	Máquinas de rayos X superficiales y de ortovoltage.....	43
8.3.1.	Máquinas de rayos X de megavoltage: Aceleradores de partículas.....	44
8.4.	Acelerador lineal (linac) de uso clínico.....	45
8.4.1.	Componentes principales de un acelerador lineal clínico.....	45
8.5.	Cantidades físicas para describir haces de fotones.....	45
8.5.1.	Fluencia y tasa de fluencia de fotones.....	45
8.5.2.	Fluencia y tasa de fluencia de energía.....	46
8.6.	Kerma en aire.....	46
8.7.	Exposición en aire.....	46
8.8.	Dosis en volumen pequeño rodeado por aire.....	47
8.9.	Fuentes para haces de fotones y ley inverso de cuadrado.....	48
8.10.	Fin Capítulo VIII: Debate de contenidos y consultas.....	49
8.11.	Fin del capítulo VIII: Ejercitación complementaria.....	49
9.	FUNDAMENTOS DOSIMÉTRICOS.....	51
9.1.	Introducción y definiciones básicas.....	51
9.2.	Adquisición de información de paciente.....	51
9.3.	Uso de tomografía computada y resonancia magnética.....	52
9.4.	Capacidad de penetración de los haces de fotones en fantoma.....	52
9.4.1.	Dosis en superficie.....	53
9.4.2.	Región de <i>Buildup</i>	54
9.4.3.	Profundidad de máximo de dosis.....	54
9.4.4.	Dosis de salida (<i>exit dose</i>).....	54
9.5.	Fin Capítulo IX: Debate de contenidos y consultas.....	54
9.6.	Fin del capítulo IX: Ejercitación complementaria.....	54
10.	RESUMEN Y REPASO DEL CURSO DE DOSIMETRÍA Y RADIOBIOLOGÍA.....	55
10.1.	Sobre los contenidos de Radiobiología.....	55
10.2.	Sobre los contenidos de Dosimetría.....	55
10.3.	Sobre aspectos generales del curso.....	55
10.4.	Sobre el alcance de los objetivos del curso.....	55
10.5.	Fin del capítulo X: Debate final del curso.....	55
11.	Referencias.....	56

1. INTRODUCCIÓN

1.1 El rol de la radioterapia en el tratamiento del cáncer

La radioterapia es conocida como una de las técnicas más efectivas para el tratamiento del cáncer, se estima que más de la mitad de los pacientes con afecciones neoplásicas han recibido este tipo de terapia en algún momento a lo largo de su tratamiento [Joiner & van der Kogel (2009)].

La cirugía, la técnica más antigua, es la primera forma de tratamiento en la mayoría de de tumores de varios tipos siempre que se encuentren prevalentemente localizados en una única ración relativamente bien delimitada, y en estas circunatancias conduce a buenos resultados terapéuticos en los casos de tumores no-metastásicos. La radioterapia, en cambio, es una técnica considerada como una muy buena alternativa a la cirugía, así como también es utilizada frecuentemente para el control, a largos períodos de tiempo, de varios tumores (cabeza, cuello, pulmón, cervical, sangre, próstata, piel, etc.). Además, sumado a su rol curativo, la radioterapia también se utiliza frecuentemente en tratamientos paliativos.

La quimioterapia es la tercer técnica más utilizada en la actualidad y, por lo general, se utiliza en combinación con la radioterapia y la cirugía dependiendo del tipo de tumor.

En el Cuadro 1¹ puede observarse la proporción de pacientes que deben recibir tratamiento de radioterapia para cáncer en diferentes partes.

Tipo de tumor	Proporción respecto de todos los cánceres (%)	Proporción de pacientes que reciben radioterapia (%)	Pacientes que reciben radioterapia (% porcentaje de todos los cánceres)
Mama	13	83	10.8
Pulmón	10	76	7.6
Melanoma	11	23	2.5
Próstata	12	60	7.2
Ginecológico	5	35	1.8
Colon	9	14	1.3
Recto	5	61	3.1
Cabeza y cuello	4	78	3.1
Vesícula biliar	1	13	0.1
Hígado	1	0	0.0
Esófago	1	80	0.8
Estómago	2	68	1.4
Páncreas	2	57	1.1
Linfoma	4	65	2.6
Leucemia	3	4	0.1
Mieloma	1	38	0.4
Sistema nervioso central	2	92	1.8
Renal	3	27	0.8
Sangre	3	58	1.7
Testículo	1	49	0.5
Tiroides	1	10	0.1
Primario desconocido	4	61	2.4
Otros	2	50	1.0
Total	100	-	52.3

Cuadro 1. Tasa de utilización óptima de radioterapia por tipo de cáncer

¹ Cuadro elaborado por Delaney *et al* y autorizado para su publicación por Joiner & van der Kogel (2009)

1.2 El rol de la radiobiología

Los estudios teóricos y experimentales en radiobiología han contribuido, y contribuyen, al desarrollo de la radioterapia en tres niveles diferentes:

- *Ideas*: proveyendo de los conceptos básicos a la radioterapia, identificando los mecanismos y los procesos de la respuesta de los tumores, y los tejidos normales, a la irradiación.
- *Estrategia de tratamiento*: desarrollando nuevos enfoques y propuestas en radioterapia.
- *Protocolos*: para definir estrategias en tratamientos clínicos.

No hay dudas que la radiobiología ha sido de gran utilidad a la generación de nuevas ideas de la identificación de mecanismos potencialmente explotables. Entre ellos la formulación del modelo lineal-cuadrático (LQ), de gran utilidad en la actualidad.

1.3 Curvas-respuesta ante la radiación ionizante

El daño observado a través del tiempo en un tejido irradiado crece, alcanza un pico, y luego decae. Podemos usar las respuestas medidas en algún momento de la irradiación, como puede ser el momento de máxima respuesta, pero el tiempo del pico debe cambiar con la dosis y esto puede conducir a incertezas en la interpretación de los resultados. Por lo que es conveniente utilizar como tiempo inicial un tiempo siempre menor al tiempo del pico o tener mucho cuidado en el corrimiento del pico cuando el tiempo elegido es aquel que corresponde a este punto máximo.

Algunas respuestas de tejidos normales dan una curva acumulativa que alcanza un *plateau*, y la altura del *plateau* es una buena medida del efecto total de la dosis entregada a un tejido irradiado.

Está bien establecido entre investigadores y radioncólogos que utilizando múltiples dosis de radiación puede obtenerse una mejor respuesta curativa que la alcanzada en un tratamiento con la irradiación de una sola dosis. Se pueden construir también, diagramas similares a los de la Figura 1 para tratamientos con fraccionamiento de dosis.

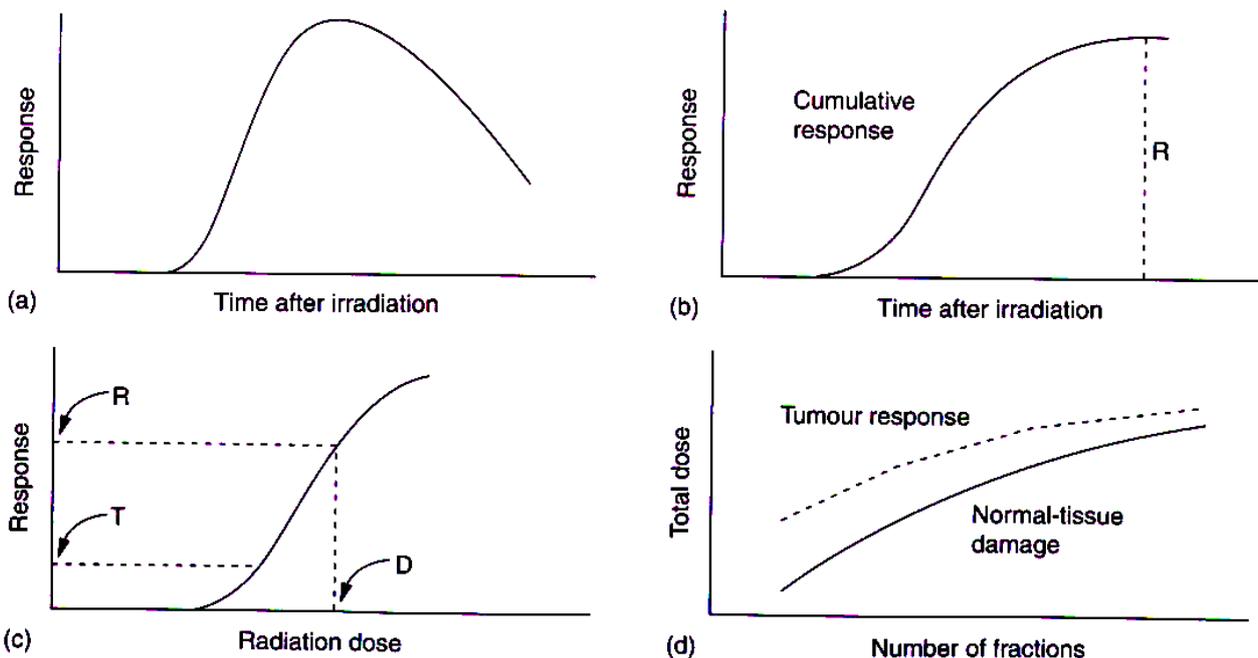


Fig. 1. Cuatro tipos de ploteo con curvas de dosis-respuesta. (a) Desarrollo en el tiempo del daño de la radiación en un tejido normal. (b) Respuesta acumulativa. (c) Una relación dosis-respuesta, construida por la medición de la respuesta (R) para varias dosis de radiación (D). (d) Ploteo sobre el isoeffecto de un nivel fijo de daño en tejido normal.

1.4 Sobre cambios en el tratamiento y daños sobre el tejido normal

Cualquier discusión de un posible cambio en la estrategia del tratamiento siempre debe hacerse considerando, simultáneamente, los efectos en la respuesta del tumor y aquellos observados sobre el tejido normal dañado. Muchos factores diferentes cobran importancia a la hora de tomar este tipo de decisiones. En ámbito clínico, estos factores incluyen desde aspectos cuantificables como la respuesta del tumor y la toxicidad hasta aspectos menos cuantificables como nuevas formas de toxicidad o riesgos en el paciente, o la practicidad y la capacidad del centro de terapia y su *staff* a la hora de realizar el cambio de la estrategia, que implica, además, otros costos. Todos estos factores deben ser balanceados en el ámbito clínico. El rol de la radiobiología es abordar los aspectos biológicos cuantificables de un cambio en el tratamiento.

La investigación de estos ajustes puede hacerse considerando las curvas de dosis-respuesta. Cuando sea aumentada la dosis por radiación, habrá una tendencia de aumento para la respuesta del tumor, y lo mismo es también cierto para el tejido normal dañado. Si cuantificamos el daño al tejido normal de alguna forma para el mismo esquema de tratamiento, habrá además una curva creciente de toxicidad.

Considerando ahora el efecto de agregar al tratamiento una droga citotóxica, puede anticiparse que esto incrementará la respuesta del tumor para cualquier dosis inducida por radiación y esto será visto como un movimiento a la izquierda de la curva de control tumoral (Figura 2).

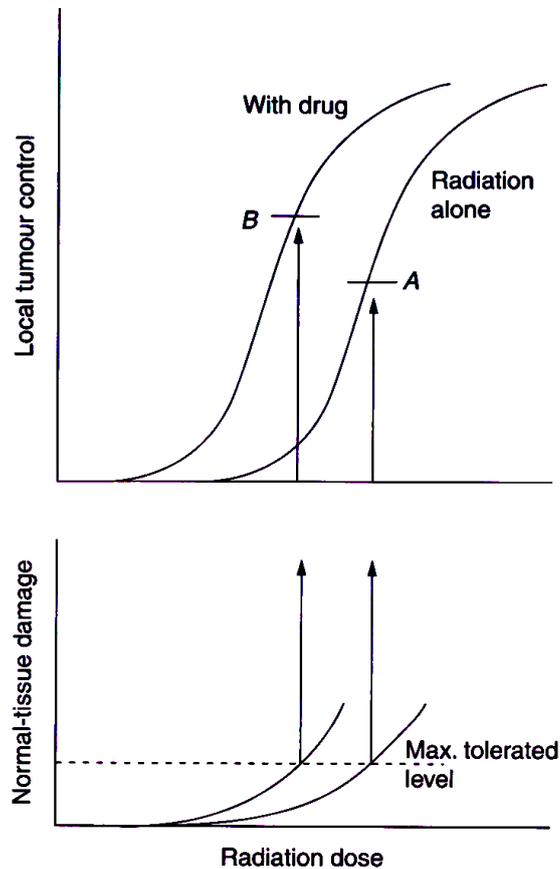


Fig. 2. Procedimiento por el cual se mejora un tratamiento y se evalúa la combinación de la radioterapia con otras técnicas.

Sin embargo, probablemente habrá un incremento en el daño a los tejidos normales que nuevamente producirá un corrimiento a la izquierda en la curva de toxicidad. El desplazamiento relativo de las curvas para el tumor y los tejidos normales será usualmente diferente y este hecho hace muy difícil estimar la cantidad de beneficio de la quimioterapia. ¿Cómo sabemos si ha habido una verdadera ganancia terapéutica? Para estudios con animales en laboratorio hay una forma de determinar si un tratamiento combinado es mejor que la irradiación sola: para el mismo nivel de tolerancia al daño en el tejido normal, el máximo de la dosis por radiación (con droga) será más bajo, y el nivel correspondiente al control tumoral es indicado como el punto *B* en la Figura 2. Si *B* es mayor que *A*, luego el tratamiento combinado es mejor que aquel que solo incluye radiación y representa una ganancia terapéutica, porque da un mayor nivel de control tumoral para un mismo nivel de tolerancia al daño.

El término “ventana terapéutica” describe la diferencia entre la dosis de control tumoral y la dosis tolerable. El concepto puede, en principio, ser aplicado a cualquier situación terapéutica o a cualquiera de las medidas apropiadas de respuesta del tumor o toxicidad.

1.5 La importancia de la radiobiología para el desarrollo futuro de la radioterapia

La radiación, en oncología, más que otras modalidades para el tratamiento del cáncer, es una disciplina técnica. Los avances en radioterapia en las últimas décadas han resultado principalmente avances tecnológicos, combinando nuevos métodos de precisión en el depósito de dosis con herramientas de *imaging*. Ha sido introducido recientemente el desarrollo de las técnicas de intensidad modulada en combinación con varias modalidades de *imaging* funcionales como las imágenes por resonancia magnética funcional (fMRI, por sus siglas en inglés) y la tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computada (CT). Esto ha conducido a nuevos conceptos como “volumen blanco biológico”, “marcado de dosis” y “*imaging* teragnóstico”. Estos desarrollos inevitablemente conducirán a mejoras en las tasas de control tumoral y la reducción de la mortalidad.

En paralelo con estos avances tecnológicos, nuevos desarrollos han tenido lugar en la radiobiología, tanto en el entendimiento de la biología del cáncer en general como en la respuesta a la radiación en particular. Estos esfuerzos en las investigaciones en el campo de la biología son una gran apuesta para mejorar los tratamientos de cáncer por radioterapia. Se suele esperar que las innovaciones tecnológicas alcancen un límite y que el próximo “quiebre” en las innovaciones provenga de la biología, como las aplicaciones de drogas blanco moleculares.

Es interesante notar que el reciente y rápido crecimiento en el conocimiento de la biología del cáncer es, en sí mismo, además, debido parcialmente a las innovaciones tecnológicas, y especialmente a los métodos de estudio de la genética de las células completas. En la actualidad hay muchos métodos para observar los genes (ADN) y la expresión de estos genes (RNA y proteínas) en grandes números (décimas de miles) todos de una sola vez. Las varias y diversas causas potenciales de fallas, o de severas reacciones en el tejido normal, necesitan de estudios de muchos parámetros y genes. Los métodos para manipular selectivamente la expresión de los genes representan otra revolución en la biología, permitiendo evaluar la importancia de algunos genes dados por la reducción o eliminación de sus expresiones (interferencia de los RNA y los métodos de microRNA). En la actualidad, los radiobiólogos están explotando estas técnicas para entender mejor los caminos de las moléculas que determinan cómo las células responden al daño. Esta metodología debería llevar a la identificación no sólo de nuevos blancos, sino también a blancos que están específicamente desregulados en los tumores, proveyendo toda la información específica importante para la terapia. Además, debería conducir a sistemas de predicción más robustos y seguros para ver qué tumores y tejidos normales responderán satisfactoriamente a la radioterapia estándar y cuáles no, lo que puede mejorar significativamente la terapia individualizada.

Durante las últimas décadas se han visto un cambios en la “radiobiología clásica”, que han estado focalizados en el fraccionamiento, el modelo LQ, y la fenomenología de la reparación en términos del daño “sub-letal” o “potencialmente letal”. Sin embargo, el fraccionamiento sigue siendo un tema central, importante para la aplicación en radioterapia y el desarrollo del modelo LQ; junto con la capacidad de delucidar la importancia de la repoblación, ha sido central en el entendimiento del fraccionamiento, llevando a nuevos y mejores esquemas de fraccionamiento clínico y la habilidad de predecir la respuesta del tejido normal y los tumores a las planificaciones no estándar. Resulta por tanto de gran interés estudiar los cambios desarrollados en el concepto establecido de altos valores de α/β para tumores y tejidos cercanos, y bajos valores de α/β para los tejidos de respuesta tardía. Lo cual no siempre se cumple ya que algunos tumores pueden tener α/β más bajo que los tejidos normales que los rodean, requiriendo éstos una planificación diferente; como es el caso de los tumores de próstata para los cuales actualmente están diseñándose tratamientos con hipofraccionamiento, lo cual es un quiebre respecto de las prácticas clínicas tradicionales de las últimas décadas.

De forma análoga, las simples descripciones de reparación y recuperación han sido suplementadas por el creciente conocimiento y entendimiento de los mecanismos moleculares involucrados en las distintas formas de reparación, incluidos los de daños fundamentales, rotura de una de las cadenas de ADN y rotura de la doble cadena.

La radioncología siempre ha estado en la interface de la física, la biología y la medicina, y, con los nuevos desarrollos tecnológicos de haces de depósito de dosis de alta precisión con *imaging* funcional y molecular, se aproximan tiempos prometedores. En la actualidad, los radioncólogos y los físicos clínicos necesitan obtener un entendimiento sólido tanto de la radiobiología como de los nuevos desarrollos en radioncología molecular.

1.6 Fin del capítulo I: Debate de contenidos y consultas

1. ¿Cuál es el rol que ocupa la radioterapia dentro de las diferentes técnicas utilizadas para el tratamiento de tumores?

2. ¿En qué proporción es utilizada esta técnica respecto de las otras técnicas?
3. ¿Para qué tipo de tumores es más frecuentemente utilizada la radioterapia como tratamiento?
4. ¿En qué aspectos contribuyen los estudios en radiobiología a la radioterapia?
5. ¿Qué fenómeno se observa cuando se analiza una curva de dosis-respuesta? ¿Qué dificultades puede acarrear la elección del tiempo tomado como inicial?
6. ¿Qué es lo importante a la hora de analizar una curva dosis-respuesta acumulativa?
7. ¿Es lo mismo aplicar una sola dosis durante todo el tratamiento que realizarlo utilizando fraccionamiento a diferentes sesiones?
8. ¿Qué factores influyen a la hora de realizar un cambio en un tratamiento de radioterapia?
9. ¿A qué se deben, mayoritariamente, los últimos avances en los tratamientos de radioterapia? ¿De qué área de la ciencia se espera que se produzca el próximo “quiebre” o salto cualitativo importante en el campo de la radiobiología?
10. Según a visto, ¿cuáles son los temas de estudio actuales que prometen grandes avances en el campo de la radiobiología?

1.7 Fin del capítulo I: Ejercitación complementaria

1. **Ejercicio 1:** Si en una clínica oncológica se encuentran internados 75 pacientes y si en esta clínica se tratan por igual todos los tipos de cáncer, ¿cuántos pacientes estima que se encontrarán tratanto un cáncer de mama?, y ¿cuántos estima que se encontrarán bajo tratamiento por un tumor de próstata?
2. **Ejercicio 2:** Tomando el resultado del **Ejercicio 1** estime aproximadamente cuántos pacientes con cáncer de mama, se tratarán con la técnica de radioterapia. ¿Y cuántos de los que poseen un tumor en el pulmón?
3. **Ejercicio 3:** Teniendo en cuenta la proporción de pacientes oncológicos que reciben tratamiento con radioterapia, estime cuántos pacientes lo recibirán en la clínica del **Ejercicio 1**.

2. MECANISMOS DE ACCIÓN: RADIACIÓN IONIZANTE EN SISTEMA BIOLÓGICO

2.1 La escala del tiempo de los efectos en radiobiología

La irradiación de cualquier sistema biológico genera una sucesión de procesos que difieren entre sí enormemente en la escala del tiempo. Puede observarse en la Figura 3², un esquema de los procesos involucrados, divididos en tres fases:

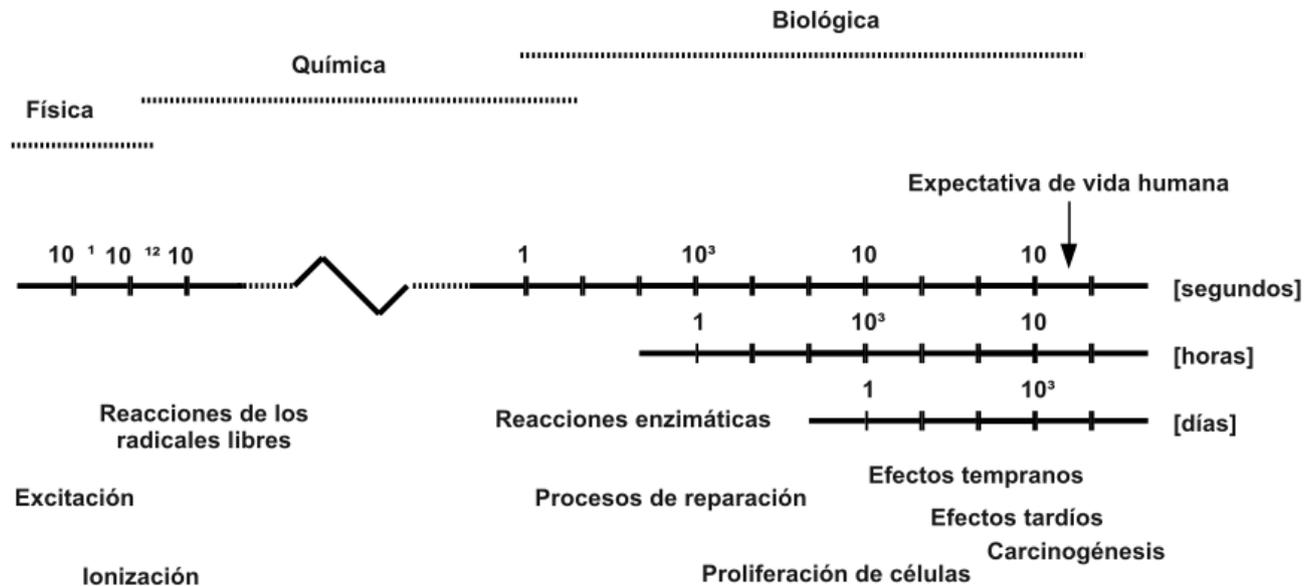


Fig. 3. Esquema de combinación de procesos involucrados en irradiación de sistemas biológicos

2.1.1 Fase física

Cronológicamente la primer fase es la fase física la cual consiste de las interacciones entre las partículas cargadas y los átomos que constituyen el tejido. Una vez producida la ionización se generan 2 productos, un ión pesado que es el átomo original ionizado y el electrón que es eyectado y lleva consigo energía cinética. Este tipo de electrones se denominan "electrones rápidos" y tardan aproximadamente 10^{-18} s en atravesar una molécula de ADN y alrededor de 10^{-14} s en atravesar una célula mamaria. Los electrones rápidos producto de ionizaciones provienen principalmente de electrones orbitales originalmente en los átomos del tejido que fueron eyectados en procesos de ionización (directa por parte de la radiación electromagnética incidente) en los cuales, además, pueden producirse transiciones a otros a niveles superiores de energía dentro del átomo o molécula. Sin embargo, existen también electrones denominados "secundarios" que son generados en la casaca electrónica por colisiones de los electrones producidos en ionizaciones directas. Estos electrones secundarios aportan también al proceso de interacción por el cual se provoca daño celular. Si estos electrones secundarios son suficientemente energéticos, el proceso de ionización/excitación puede repetirse sobre otros átomos o moléculas.

2.1.2 Fase química

Esta fase describe el período en el cual los átomos y moléculas dañados reaccionan con otros componentes celulares en una reacción química "rápida". La ionización y la excitación conducen a la ruptura de las ligaduras químicas y a la formación

² Basada en bibliografía obtenida en [Joiner & van der Kogel (2009)]

de “radicales libres”. Éstos son fuertemente reactivos y producen una sucesión de reacciones que llevan eventualmente al restablecimiento del equilibrio de las cargas electrónicas. Las reacciones de los radicales libres se completan en aproximadamente 1ms de exposición de la radiación.

2.1.3 Fase biológica

Esta fase incluye todos los procesos posteriores. Empieza con las reacciones ezimáticas que actúan sobre el daño químico residual. La mayoría de las lesiones, como las del ADN, son reparadas exitosamente, pero algunas pocas fallan en repararse y son justamente éstas las que conducen a la muerte de la célula. Las células toman tiempo en morir, y en realidad, después de pequeñas dosis de radiación pueden producir divisiones mitóticas³ antes de la muerte celular definitiva.

2.2 Respuesta de tejido normal y el tejido tumoral ante la exposición de la radiación

Uno de los principales objetivos de la radiobiología consiste en estudiar y caracterizar el efecto de la radiación en los pacientes a lo largo del tratamiento, e incluso posterior a éste, durante semanas, meses y años. Los efectos de la radiación ionizante se manifiestan tanto en los tejidos tumorales como en los tejidos sanos que fueron expuestos a la radiación durante el tratamiento.

La respuesta a la radiación ionizante por parte del tejido tumoral se analiza en términos de *regresión*, frecuentemente seguido por *regeneración* (o recurrencia), pero puede ocurrir también -y es esta situación justamente la que resulta útil para la terapia- que fallen los mecanismos de regeneración de las células que conforman el tejido tumoral y lograr así lo que podría considerarse cura, o expresado correctamente, control local de la enfermedad.

Por su parte, los tejidos sanos, también denominados normales, presentan efectos a la radiación ionizante. Estos efectos-respuestas varían desde leves molestias hasta complicaciones que pueden colocar en serio peligro al paciente. Sin embargo, debe destacarse que uno de los fundamentos básicos de la terapia de radiaciones es que la velocidad de respuesta asociada a capacidad de reparación de daño y regeneración por parte de tejidos sanos es significativamente mayor a la velocidad de respuesta de tejido tumoral. Por ello, la inmensa mayoría de los tratamientos radioterapéuticos se practican en varias sesiones fraccionando así la dosis en total en pequeñas dosis diarias, lo cual favorece la terapia gracias a las diferentes velocidades de respuesta entre tejidos sanos y tumorales. Por lo tanto, resulta de vital importancia disponer de mecanismos para determinar cuantitativamente la respuesta de los diferentes tejidos al exponerlos a radiación ionizante. De manera genérica, para este fin existen tres tipos de ensayos generales para medir la respuesta:

- *Conteo de los efectos gruesos en el tejido*: es posible graduar la gravedad del daño a un tejido usando una escala arbitraria. En tejidos superficiales, este enfoque ha sido de gran utilidad al permitir determinar las relaciones de isoefectos.
- *Pruebas en la función tejido*: para algunos tejidos, las pruebas funcionales permiten documentar los efectos de la radiación.
- *Pruebas clonogénicas*: en algunos tumores y tejidos normales, ha sido posible desarrollar métodos por medio de los cuales se derivan los cambios en la colonia de células después de la irradiación de una sola de ellas. Esto es particularmente importante en tumores porque la regeneración de un tumor después de un tratamiento sub-curativo es causada por la proliferación de un pequeño número de células tumorales que retienen la capacidad de formar una colonia.

2.3 Daño en el ADN por radiaciones ionizantes (y otras fuentes)

La radiación ionizante (IR por sus siglas en inglés) consiste de radiaciones capaces de ionizar la materia irradiada. En la práctica radioterapéutica, el tipo de radiación más utilizado es radiación electromagnética, o fotones, para impartir tratamiento a los pacientes. La energía típica de los fotones producidos por los aceleradores lineales de 4 – 25MV que se

³ Las divisiones mitóticas se refieren al proceso de **mitosis** que ocurre en el núcleo de las células y consistente en repartir el material hereditario (ADN) antes de la muerte celular. La mitosis es el proceso que antecede inmediatamente a la división celular.

pueden encontrar en los departamentos dedicados a la radioterapia, va desde menos de 100keV hasta algunos MeV (cuyo máximo lo determina la máquina usada). De su propio nombre puede deducirse que el principal efecto de daño de este tipo de radiación es su capacidad para ionizar o eyectar electrones de las moléculas contenidas en las células. La mayoría de los fotones producidos por los aceleradores lineales tienen la energía suficiente como para causar estas ionizaciones. Debido a que los fotones son indirectamente ionizantes, resulta que el mayor daño biológico, sin embargo, es causado por los electrones eyectados, que causan otras ionizaciones en las moléculas con las que colisionan. Al final del recorrido de estos electrones, las interacciones con otras moléculas se vuelven más frecuentes, dando lugar a *clusters* (cúmulos o aglomeraciones) de ionización. La forma y densidad de las ionizaciones y su relación con el tamaño de la doble hélice de la cadena de ADN es mostrada en la Figura 4. Los *clusters* son los sitios o regiones donde ocurren varias ionizaciones dentro de algunos pares de ADN. Estos *clusters* son la característica principal de la IR, en contraste con otras formas de radiación como la UV o como las drogas que dañan el ADN como los inhibidores de la topoisomerasa.

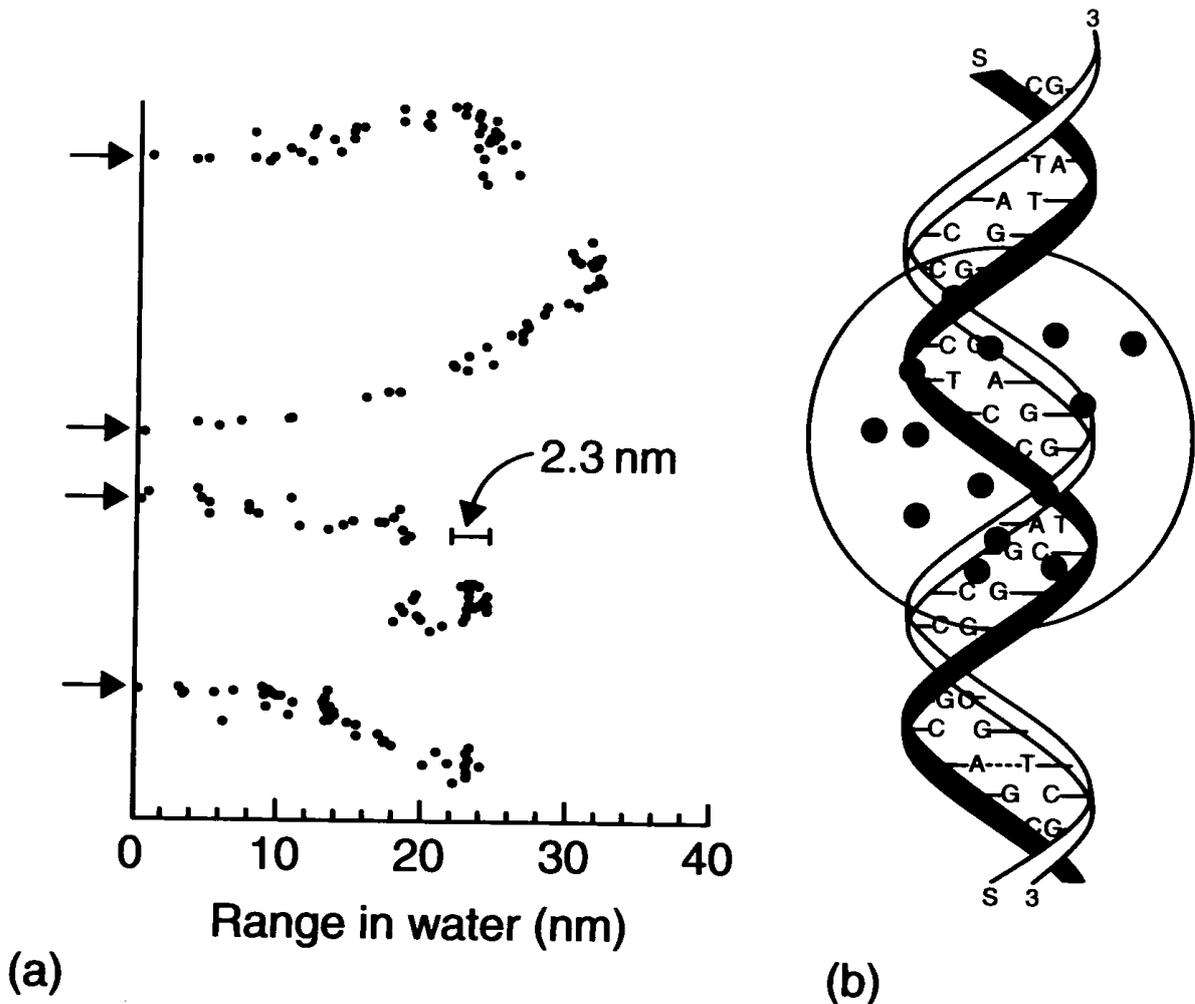


Fig. 4. (a) Recorridos de electrones simulados por computadora. Notar la escala en relación con los $2,3\text{nm}$ de diámetro de la doble hélice del ADN. (b) Ilustración del concepto de zona de daño local múltiple producida por un *cluster* de ionizaciones en la región del ADN.

Las moléculas ionizadas son altamente reactivas y producen una rápida cascada de cambios químicos que conducen al rompimiento de las ligaduras químicas. Esto puede alterar la estructura de macromoléculas como el ADN, conduciendo a severas consecuencias si no se repara adecuadamente en el momento. La IR deposita su energía aleatoriamente y esto causa daño a todas las moléculas en la célula. Sin embargo, hay muchas copias de la mayoría de las moléculas (agua, mRNA, proteínas y otras) y la mayoría tiene una recomposición rápida, limitando las consecuencias del daño a sólo algunas moléculas de un tipo. En cambio, la molécula de ADN está presente en sólo dos copias, tiene muy poca capacidad de reparación, y como además es la molécula más grande resulta ser el mayor blanco para las colisiones. Considerando también que el ADN es de vital importancia para todas las funciones celulares, resulta inmediato concluir que las consecuencias del daño permanente al ADN pueden ser muy serias y hasta letales para la célula.

Hay evidencia experimental, además, que muestra que el ADN es el blanco principal para la muerte celular inducida por radiación.

Por la importancia del ADN, las células en particular y los organismos en general, han desarrollado complejas series de procesos para asegurarse que el ADN permanezca intacto de "ataques" internos (como el caso de la oxidación) y externos (como pueden ser los químicos ingeridos, los rayos UV o la radiación ionizante). Estos procesos incluyen diferentes formas de reparación para las diferentes formas por las cuales se inducen daños.

Para dar una idea de la escala del daño, 1Gy de radiación producirá aproximadamente 10^5 ionizaciones por célula, más de 1000 daños a las bases del ADN, alrededor de 1000 rupturas de una de las hélices de la cadena de ADN y entre 20 y 40 rupturas de la doble hélice de la cadena de ADN. Para ponerlo en perspectiva, 1Gy matará sólo el 30% de las células de una línea de células mamarias. Esta relativa limitación en la citotoxicidad, a pesar del gran número de lesiones inducidas por la célula, es la consecuencia de la reparación efectiva del ADN.

La célula de ADN comprende dos partes opuestas unidas por ligaduras de hidrógeno y formando una estructura doble helicoidal. Cada parte es una cadena lineal de cuatro bases (adenina (A), citosina (C), guanina (G) y timina (T)) conectadas por moléculas de azúcar y un grupo fosfato, el llamado esqueleto de azúcar-fosfato. El orden de las bases es el código para determinar no sólo de qué está hecha la proteína, sino también si un gen está activo o no. Muchas otras proteínas están asociadas con el ADN, éstas controlan su metabolismo, su reproducción y su reparación. La molécula de ADN más sus proteínas asociadas es llamada cromatina. En la estructura molecular de ADN y su combinación con proteínas existen muchos más niveles de plegado y de enlace, y por último se llega a definir la estructura compacta de los cromosomas.

Esta estructura plegada -incluso con varios pliegues y enlaces- representa varias dificultades operativas a la célula para la reparación del ADN. En primer lugar, las proteínas especializadas tienen que ser lo suficientemente abundantes y rápidas como para detectar el daño dentro de los segundos o minutos de ocurrido. Segundo, la cromatina suele necesitar ser remodelada para permitir el acceso a las proteínas encargadas de la reparación.

2.4 La respuesta del daño en el ADN

La respuesta del daño en el ADN (DDR por sus siglas en inglés) es un sistema altamente complejo y coordinado que determina el resultado celular del daño en el ADN causado por la radiación. La DDR no es un proceso o sistema en particular, sino más bien un grupo de señalizaciones altamente interrelacionadas, cada una de las cuales controla diferentes efectos en la célula. El sistema puede dividirse en dos partes, los sensores de daño en el ADN y la respuesta a los efectos del daño (Figura 5). Los sensores están compuestos por un grupo de proteínas que estudia activamente el genoma para la presencia de daño. Luego, estas proteínas señalan el daño para dar respuesta por parte de la célula. La respuesta puede ser de diferentes formas, puede programar la muerte de todas las células dañadas, puede reparar físicamente las rupturas en el ADN y puede causar temporalmente bloqueos en el desarrollo de la célula.

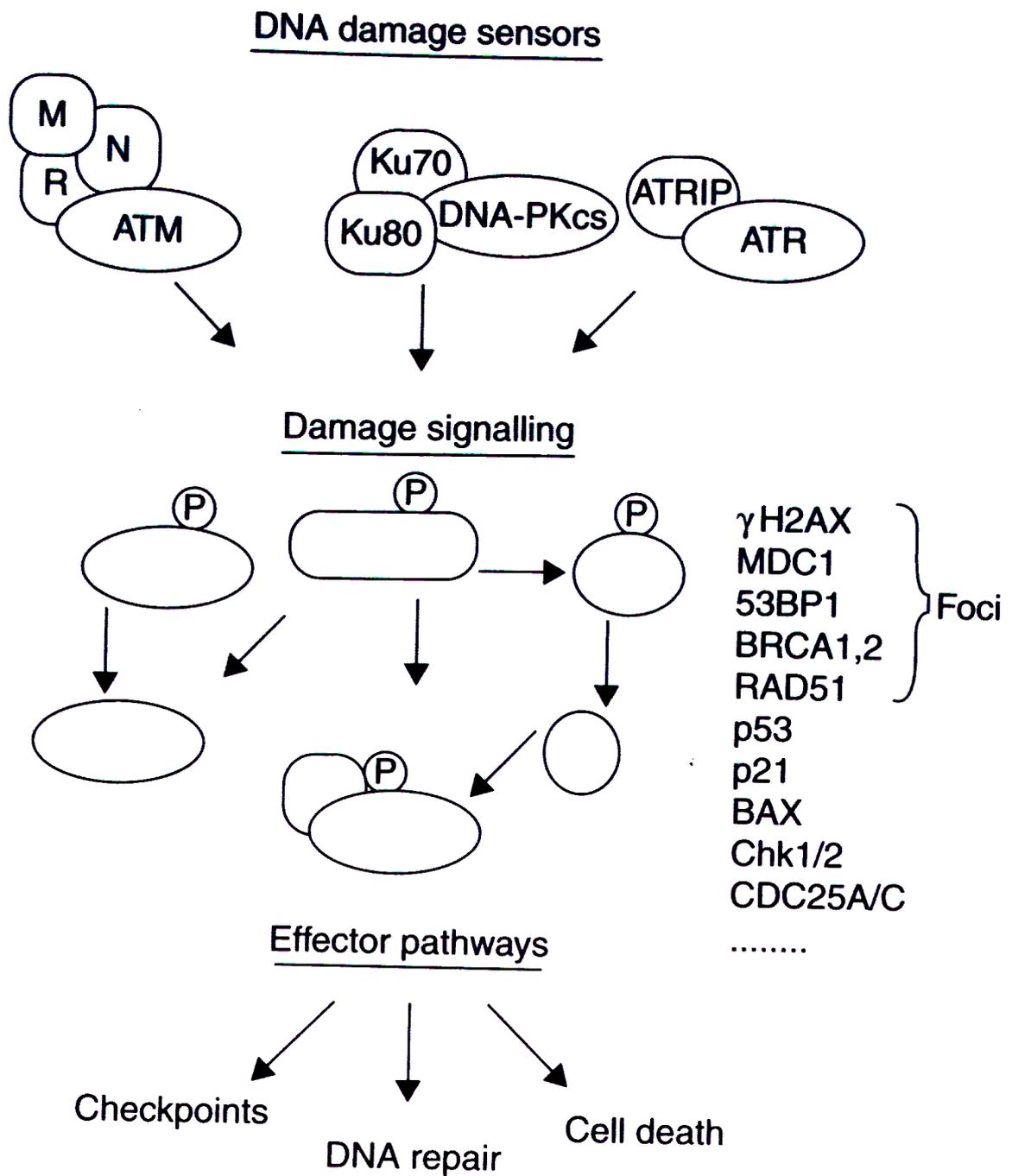


Fig. 5. La respuesta del ADN dañado puede ser dividida entre sensores y efectores. Los sensores consisten de proteínas complejas que reconocen el daño en el ADN. Estas proteínas señalan a otras proteínas que activan los efectores.

2.5 Fin del capítulo II: Debate de contenidos y consultas

1. ¿Qué tipos de procesos genera la irradiación de cualquier sistema biológico?
2. ¿Cómo difieren estos procesos en la escala temporal?

3. ¿Por qué tipo de interacciones está constituida la “Fase Física”?
4. ¿Cuáles son los tres tipos de ensayo generales para medir la respuesta del tejido normal y el tejido maligno ante la exposición de la radiación?
5. ¿A qué refiere el concepto de *clusters* cuando se habla del daño provocado por la IR al ADN?

2.6 Fin del capítulo II: Ejercitación complementaria

1. Ejercicio 1: Estime cuantas ionizaciones por célula se producirán si se aplica 1,5Gy de radiación.
2. Ejercicio 2: Estime cuantos daños serán producidos en la base del ADN si se aplican 2,5Gy de radiación.
3. Ejercicio 3: Estime cuantas rupturas de la doble hélice de la cadena de ADN se producirán si se aplica 3Gy de radiación.

3. EFECTOS DE LAS RADIACIONES A NIVEL MOLECULAR Y CELULAR

3.1 Daño y respuesta celular

Tal como se estudió en secciones anteriores, las células cuentan con sensores de daño de ADN que se encargan de detectar la presencia de rupturas simples (SSB) o dobles (DSB) en la cadena. Los sensores de daño además de detectar la presencia de partes dañadas se ocupan de activar mecanismos de reparación en caso de encontrar daños.

La muerte celular programada es uno de los mecanismos que se activan para reaccionar frente al daño provocado. En particular las proteínas MDM2 y p53 son activadas por fosforización y actúan como supresores tumorales. La función de los supresores es upresor tumoral es reducir la probabilidad de que una célula o grupo de células se transforme en una célula cancerígena por medio de la inhibición de la proliferación celular excesiva.

Sin embargo, es absolutamente importante tener presente que las células cumplen con ciclos internos (ciclos celulares) regulados por diferentes estadios o fases celulares. Brevemente, el ciclo celular puede describirse como sigue:

El ciclo celular comienza cada vez que surge una nueva célula por medio de la descendencia de una anterior que procedió a la división celular (véase [Joiner & van der Kogel (2009)]), dando lugar a 2 nuevas células. El ciclo celular consiste de una serie de eventos sincronizados que dan lugar al crecimiento celular y la posterior división en células descendientes (hijas). Existen 2 tipos de situaciones celulares, las inactivas que no están en el ciclo celular propiamente dicho se encuentran en fase G0 y se denominan quiescentes, mientras que las células dentro del ciclo celular se denominan proliferantes y pueden encontrarse en cualquiera de las cuatro diferentes etapas del ciclo celular son G1 (*gap 1* o Primer intervalo), S (fase de síntesis), G2 (*gap 2* o segundo intervalo) y M (fase que agrupa mitosis y citocinesis).

Durante el ciclo celular, especialmente al ocurrir una transición entre un estadio y otro, la célula implementa mecanismos de control denominados *checkpoints* (puntos de control). Estos mecanismos sirven para verificar el cumplimiento de todos los requerimientos que son necesarios para permitir continuar el ciclo celular pasando a la siguiente fase del ciclo. Es importante resaltar que la activación de los *checkpoints* es necesaria previo a la puesta en funcionamiento de estos mecanismos. Los procesos internos que ocurren en la célula para activarlos dependen de un balance sutil y equilibrado entre las proteínas p53 y MDM2. Este balance funciona bien en células sanas, mientras que no se satisface para células cancerígenas. Por esta razón, los puestos de control en las transiciones de fases celulares (*checkpoints*) no están activos en células tumorales.

Existe un estrecho vínculo entre los puntos de control, radiosensibilidad y cáncer. En la gran mayoría de las células tumorales uno o varios de los puestos de control están deshabilitados debido mutaciones genéticas ocurridas durante la división de células tumorales, y puede asociarse al hecho de que ciertas funciones de los supresores tumorales se encuentran desactivadas permitiendo la proliferación celular inducida por oncogénesis (división celular descontrolada en células tumorales).

3.2 Muerte celular por irradiación

El fundamento y principal motivo por el cual resulta eficaz practicar terapia con radiaciones para el tratamiento de cáncer se debe a la capacidad de la radiación ionizante para provocar la muerte de células tumorales. Debido a las diferencias entre las respuestas al daño en ADN según se trate de células sanas o tumorales, resulta que la consecuente muerte celular se presenta significativamente diferente de acuerdo con cada tipo de célula.

Desde el punto de vista radiobiológico la muerte celular se asocia a la pérdida permanente de la capacidad reproductiva.

3.2.1 Muerte celular programada y catástrofe mitótica

Actualmente, el desarrollo de la radiobiología [Joiner & van der Kogel (2009)] permite asegurar que existen diferentes mecanismos de muerte celular seguidos a la exposición a la radiación ionizante. La muerte programada, formalmente denominada *apoptosis*, consiste en la destrucción y remoción rápida y directa de la célula, y se asume que es una de las alternativas de las que dispone, y eventualmente "elige", la célula como respuesta a consecuencia del daño sufrido.

Por otro lado, además de los mecanismos programados, existe otro importante mecanismo que contribuye y deriva también en la muerte celular motivada por la acción de la radiación ionizante. Este mecanismo denominado catástrofe mitótica consiste en la imposibilidad por parte de la célula para cumplimentar completa y correctamente el proceso entero de división celular (mitosis). Según la definición radiobiológica de muerte celular, este mecanismo que implica la imposibilidad permanente de reproducción constituye también un modo de muerte celular.

De manera más general, pueden condensarse los diferentes mecanismos de muerte celular clasificándolos como se muestra en el Cuadro 2.

Tipo muerte celular	Cambios núcleo	Cambios membrana	Cambios citoplasma
Apoptosis	Condensación de cromatina Fragmentación nuclear Desdoblamiento del ADN	Ocurre sangrado como muerte celular	Fragmentación Formación de cuerpos apoptóticos
Autofagia	Condensación parcial de cromatina Desdoblamiento del ADN	Ocurre sangrado como muerte celular	Aumento del número de vesículas de autofagia
Necrosis	Degradación aleatoria aleatoria del ADN nuclear	Ruptura de Hinchazón mitocondrial	Aumento en vaciamiento Condensación parcial de cromatina
Catástrofe mitótica	Ocurrencia de diferentes estructuras heterocromáticas asociado a foci	- - -	Aplanaamiento y aumento de granulidad
Envejecimiento biológico	Múltiple micronúcleos fragmentación y cromosomas dicéntricos	- - -	- - -

Cuadro 2. Tipos de muerte celular y características relevantes

Apoptosis

La apoptosis es un importante mecanismo para regular la muerte celular. Este proceso puede iniciarse como resultado de condiciones que ocurren dentro de la célula misma (tales como daño al ADN), o bien por señales externas a la célula, tales como tejidos circundantes.

La apoptosis es una forma de muerte celular diferente tanto morfológica como molecularmente distinta de otros mecanismos de muerte celular. La activación de apoptosis está fuertemente ligada a y dependiente del balance entre proteínas pro-apoptóticas y anti-apoptóticas. Este balance es altamente dependiente de del tipo de célula y del tipo de tumor.

Este es el motivo por el cual la irradiación provoca apoptosis sólo en algunos tejidos (tipo de células), incluso independientemente de la activación de p53 como consecuencia y respuesta al daño celular.

En tejido y células tumorales existen otros mecanismos que varían la sensibilidad que regula la apoptosis debido al hecho de que varios genes contribuyen a regular la apoptosis.

Autofagia

Este término significa literalmente auto canibalismo, comerse a uno mismo. Este concepto se utiliza para describir el proceso por el cual una célula ingiere parte de su propia citoplasma. Este proceso se cataliza debido a la necesidad por parte de la célula de generar nuevas macromoléculas y contar con energía libre y disponible. La base molecular de la autofagia es la relación entre los mecanismos de supervivencia celular y representa una de las áreas de mayor investigación actualmente. La autofagia se cataliza por diversos motivos, como respuesta a diferentes situaciones, siendo los más importantes el factor de crecimiento y la remoción de nutrientes. Se ha observado autofagia como respuesta a varios tratamientos con agentes anticancerígenos, incluyendo entre éstos también a la radiación.

Necrosis

De modo simplificado, podría decirse informalmente que la apoptosis representa la muerte celular por *suicidio*, mientras la necrosis representa la muerte celular por daño. La necrosis se considera una muerte celular descontrolada, irreversible y caótica. SE caracteriza por deformación de la membrana e hinchazón celular. Estas condiciones pueden presentarse como consecuencia de diferentes situaciones, como infecciones, inflamaciones o isquemia.

Actualmente se conoce que la necrosis se observa frecuentemente en tumores humanos y pueden ser inducidos por tratamientos con ciertos agente dañinos para el ADN, entre los cuales está la irradiación.

Catástrofe mitótica

La catástrofe mitótica es el término que se emplea para describir de la pérdida continua y sostenida por parte de las células para la división celular. Las células que presentan este efecto permanecen presentes, metabólicamente activas e intactas y pueden incluso no presentar cambios funcionales.

La inducción de catástrofe mitótica celular acelerada involucra la activación de proteínas inhibitoras del ciclo celular.

En modo análogo a la apoptosis, la catástrofe mitótica es altamente dependiente del tipo de célula y, por tanto, del tipo de tumor. La catástrofe mitótica prematura ocurre frecuentemente a consecuencia en células de fibroblastoma. Existen muchos mecanismos por los cuales células cancerígenas pueden iniciar catástrofe mitótica a consecuencia de la irradiación.

3.3 Motivos de muerte celular por irradiación

La importancia relativa de los diferentes mecanismos de muerte celular como consecuencia de la irradiación es un tema de continuo estudio y debate. Se conoce, sin duda alguna, que la radiación afecta a diferentes tipos de células induciendo, bajo ciertas circunstancias, varios mecanismos conocidos de muerte celular.

Desafortunadamente, no resulta simple determinar la importancia relativa de cada uno de los diferentes mecanismos de muerte celular por medio de observaciones directas sobre el modo en que una célula muere a consecuencia de la irradiación. De hecho, muchas formas de muerte celular puede activarse simultáneamente para dar lugar en definitiva a la muerte de la célula en cuestión.

A continuación se resumen los aspectos relevantes de los diferentes motivos y tiempos asociados para la muerte celular [Joiner & van der Kogel (2009)].

- Muerte celular temprana (pre-mitótica): En una cantidad minoritaria de células, la muerte ocurre de manera muy rápida, dentro de algunas horas posterior a la irradiación. Este tipo de muerte también es conocido como muerte de interfase; y se limita en principio a a linfocitos y células de esperma, y por tanto explicarían la efectividad de los protocolos de radioterapia para este tipo de células.
- Muerte celular retardada: pos-mitótica: La gran mayoría de células proliferantes, sanas o tumorales mueren después de un tiempo relativamente largo. En general este modo de muerte celular sucede luego de uno o varios intentos de mitosis. Los estudios más recientes muestran que las células reducen la proliferación e intentan varias veces progresar hacia el ciclo celular.
- Muerte latente (*bystander*): Este tipo de muerte celular, aún no comprendido completamente refiere a la muerte, de modo latente, como respuesta a la irradiación. El proceso de muerte latente describe el fenómeno que puede ocurrir en la célula debido a la irradiación de células vecinas cercanas. Evidencia de este efecto ha sido observada para irradiación con radiaciones de alto LET (Linear Energy Transfer), como haces de partículas alfa.

3.4 Fin del capítulo III: Debate de contenidos y consultas

1. ¿Qué significa la muerte celular controlada o programada?
2. ¿Cuáles son los mecanismos de muerte celular?
3. ¿Asumiendo que pudiese medir la muerte celular debida a un tipo de mecanismo particular, por ejemplo apoptosis, tendrá esto una correlación directa con la muerte celular en general?
4. ¿La forma de muerte celular tiene alguna influencia en la tasa de muerte celular? ante la exposición de la radiación?
5. ¿La mayoría de las células mueren de modo rápido o lento?

3.5 Fin del capítulo III: Ejercitación complementaria

1. **Ejercicio 1:** Qué efecto tiene los agentes anti cancerígenos en las células de los tejidos? En particular, la radiación ionizante qué efectos produce en las células?
2. **Ejercicio 2:** Mencionar brevemente las características más sobresalientes de los diferentes tipos de muerte celular.
3. **Ejercicio 3:** En un tejido se encuentran un millón de células. Se sabe que al ser irradiado, el 10 % presentará muerte rápida o temprana durante las primeras 10 horas que mueren completamente. Si la tasa de muerte (muertes por unidad de tiempo) de las células fuese uniforme (constante), y las células de muerte lenta tardan el 5 veces más que las células rápidas, estimar el tiempo que tardarán las células lentas en reducir su población a la mitad.

4. FACTORES QUE MODIFICAN LOS EFECTOS BIOLÓGICOS DE LAS RADIACIONES

4.1 Objeto de la Radiobiología

Radiobiología es una parte de la biología [Joiner & van der Kogel (2009)], y por tanto una ciencia de la vida, dedicada al estudio los efectos, tanto beneficiosos como perjudiciales, de la radiación ionizante sobre los organismos vivos. La radiación ionizante puede provenir de diferentes orígenes, como por ejemplo radioisótopos (sustancias naturales que presentan radiactividad de forma espontánea), o bien máquinas generadoras de radiación artificial, como por ejemplo los aparatos generadores de rayos X o los aceleradores lineales de uso clínico.

Como se ha estudiado en Capítulos anteriores, el objeto de la Radiobiología es estudiar y caracterizar los mecanismos de los diferentes tipos de efectos biológicos que siguen a la exposición a la radiación ionizante.

En este sentido, se han desarrollado varios modelos usados para inferir los parámetros y características del riesgo biológico y por tanto obtener una estimación del potencial detrimento.

4.2 Generalidades sobre modificaciones biológicas por exposición a radiación ionizante

El proceso de interacción entre la radiación y la materia (biológico o inerte) produce modificaciones. Desde un punto de vista general, los procesos de interacción de la radiación ionizante con sistemas biológicos incluyen las siguientes etapas:

1. Absorción de la radiación.
2. Modificación bioquímica elemental.
3. Modificación molecular.
4. Modificación celular.
5. Modificación a nivel de tejidos.
6. Modificación del organismo.

ABSORCIÓN DE LA RADIACIÓN

El proceso de absorción de radiación consiste de dos procesos primordiales: ionización y excitación. Estos dos mecanismos inician las sucesivas cadenas con todas las posibles alteraciones. La ionización se produce con mayor frecuencia que la excitación y da lugar a sucesivas ionizaciones. En las ionizaciones se producen dos tipos de especies como resultado del proceso. La primera especie es el número de pares iónicos, electrones (o partículas cargadas en un sentido más amplio) y la segunda especie son los radicales sobrantes. Además, un parámetro físico que resulta particularmente importante para determinar una medida de cuán riesgosa puede ser el efecto de la radiación es la Transferencia Lineal de Energía (LET), que describe la capacidad del haz incidente de transferir energía al medio irradiado por unidad de camino recorrido.

MODIFICACIÓN BIOQUÍMICA ELEMENTAL

Las ionizaciones y excitaciones producen alteraciones moleculares. Específicamente, la ionización genera rupturas a nivel atómico en dos diferentes partes; x^+ tiende a capturar un electrón. Algunos procesos que pueden tener lugar son [Joiner & van der Kogel (2009)]: Debido a la disociación espontánea, los radicales positivos (especies positivas) tienden a capturar electrones no apareados. Estos procesos dan lugar a:

- Reacción con ión negativo
- Reacción con molécula neutra

Por su parte, las consecuencias de la excitación consisten en transmitir la energía al medio de modos diversos. Al desexcitarse se emiten energías, como ocurre generando la ionización de una molécula próxima.

MODIFICACIÓN MOLECULARES

En el cuerpo humano se encuentran varios tipos básicos de moléculas, a saber:

- Hidratos de carbono
- Lípidos
- Proteínas
- Ácidos nucleicos

En particular, la modificación moleculares se presentan en mucho mayor medida en acciones sobre los ácidos nucleicos, siendo de especial interés los efectos concretos en el ADN, que consisten en:

- Cambio o pérdida de una base nitrogenada
- Ruptura de un enlace de hidrógeno
- Ruptura del esqueleto de una o ambas hélices
- ... otros más complejos, pero menos importantes.

Una vez producidas las modificaciones moleculares por acción de la radiación, puede ocurrir que se reparen o no las estas modificaciones generadas. El daño en los cromosomas puede implicar consecuencias particularmente graves. En general, los más frecuente es que no haya reparación del las modificaciones moleculares y por tanto se transmite el daño.

MODIFICACIÓN CELULAR

Los efectos de la radiación ionizantes que producen modificaciones a nivel celular se clasifican, de modo genérico en:

1. Retardo en la división.
2. Fallo reproductivo.
3. Muerte en interfase.

La radiación ionizante puede afectar de modo externo o interno a la célula. En el caso de producirse un daño externo, la célula tiene capacidad de reparación, mientras que si el daño es interno (a nivel nuclear) la capacidad de reparación es muy baja o directamente imposible. En este sentido, los efectos que ocurren e impiden la reparación celular cuando se trata de daños internos, son los siguientes:

- Las células se dividen con cierta frecuencia temporal, y necesita obviamente energía para dividirse. En este proceso se ve alterado.
- Las células pueden directamente no reproducirse.
- Destrucción directa o muerte celular.

ALTERACIONES A NIVEL DE TEJIDOS

Las modificaciones tisulares dependen de cada tipo específico de tejido, por ejemplo:

- A nivel de la piel: epidermis radiosensible, mientras que para resto de tejidos no ocurre.
- A nivel del aparato digestivo: alta radiosensibilidad especialmente en intestino delgado.
- A nivel del aparato reproductor: aún más alta radiosensible. Además las alteraciones resultan hereditarias.
- A nivel de los órganos sensoriales: radiosensibilidad muy variable, particularmente alta para el cristalino.
- A nivel del sistema nervioso central: moderadamente radiosensible.

ALTERACIONES A NIVEL DEL ORGANISMO

Se observan varios efectos que provocan sintomatologías, y se denominan síndromes. Éstos pueden ser:

- Síndromes de tipo agudos: Se producen efectos inmediatos. Se observa una marcada alteración debido a dosis elevadas de radiación ionizante.
- Síndromes de tipo crónicos: se provocan enfermedades (sostenidas a lo largo del tiempo, es decir prolongadas) de modo continuado debido a relativas bajas cantidades de dosis suministradas con radiación ionizante

Una cantidad particularmente útil para cuantificar el nivel de riesgo, es el parámetro denominado *Factor de riesgo*, que representa la probabilidad de que se produzca a nivel general un determinado problema como consecuencia de la exposición a la radiación ionizante. Por tanto, cuanto más grande es el número de individuos que son afectados por radiación ionizante, mayor resultará por tanto el *factor de riesgo*.

4.3 Radiosensibilidad

Desde un punto de vista general, la radiosensibilidad es una medida de la sensibilidad de cada sistema (típicamente biológico, como tejidos) al ser irradiados con radiación ionizante [Joiner & van der Kogel (2009)].

Uno de los modelos más difundidos sobre radiosensibilidad es el modelo o ley de Bergonié - Tribondeau (también denominado directamente ley de radiosensibilidad, por su masiva aceptación y uso). Este modelo propuesto por J. Bergonié y L. Tribondeau, médicos franceses refleja el estudio de los efectos de la radiación ionizante en animales (ratas). Se estableció que cada tipo de célula presenta, en principio, diferente radiosensibilidad y ésta depende de factores intrínsecos inherentes a cada tipo de célula.

En particular se postula que un tipo de célula será más radiosensible en función de:

- Mayor actividad reproductiva.
- Mayor cantidad de divisiones requeridas para arribar a su "forma" y funciones definitivas.
- Mientras menos diferenciada sea la célula (es decir células encargadas de labores menos específicas, como neuronas)
- Agentes específicos radiosensibilizadores y/o radioprotectores.
- Se concluye también que habrá un mayor efecto a medida que la dosis entregada sea mayor, o bien de una vez en lugar de ser fraccionada.

4.4 Análisis del documento sobre Radiobiología de *International Atomic Energy Agency (IAEA)*

4.4.1 Lectura, estudio y debate del documento de IAEA

4.5 Fin del capítulo IV: Debate de contenidos y consultas

1. ¿Qué es y qué estudia la rama de la biología llamada Radiobiología?
2. ¿Cuáles son los mecanismos que modifican biológicamente la exposición a radiación ionizante?
3. ¿Qué es la radiosensibilidad y qué modelo puede utilizarse para describir genéricamente esta cantidad?

4.6 Fin del capítulo IV: Ejercitación complementaria

1. **Ejercicio 1:** Suministrando una dosis de 5Gy a cada individuo sobre un conjunto de 100 personas, mitad hombres mitad mujeres, habrá mayor riesgo de esterilidad permanente en hombres o en mujeres? Si la esterilidad permanente promedio, tanto para hombres como para mujeres, fuese el valor medio del rango correspondiente de esterilidad, cuántos hombres y cuántas mujeres de ese conjunto de 100 sufrirán esterilidad permanente?

2. **Ejercicio 2:** Estimar el valor de dosis efectiva que se corresponde con para el cual, en promedio, la probabilidad de muerte celular será del 50 %
3. **Ejercicio 3:** Estimar el valor de dosis efectiva en micro-Sievert (μ Sv) entregada a un conjunto de un millón de personas entre gente expuesta al accidente de Chernobyl y el grupo de control.

5. REPARACIÓN DEL DAÑO POR RADIACIÓN

5.1 Sobrevida y Modelo Lineal Cuadrático

Determinaciones directas así como la derivación por parte de modelos para correlacionar la sobrevida celular con los efectos de la radiación ionizante presentan significativo acuerdo y pueden describirse esquemáticamente como se muestra en la Figura 5.1.

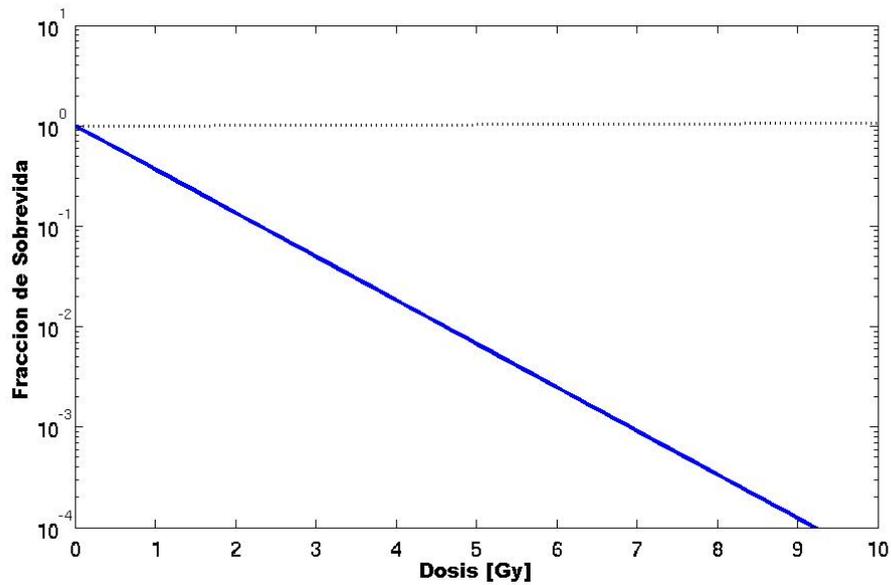


FIGURA 5.1

Desde el punto de vista matemático, la fracción de sobrevida o supervivencia (denominada S) puede describirse en términos del modelo Lineal-Cuadrático (LC), que se escribe como sigue [Joiner & van der Kogel (2009)], véase también [Perez P (2010)]:

$$-\ln(S) = \alpha D + \beta D^2 \quad (1)$$

O bien, equivalentemente:

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

donde los parámetros α y β son números que caracterizan cada tipo de célula y dependen también del tipo de radiación utilizada.

La evidencia experimental ha mostrado que el modelo Lineal-Cuadrático representa muy bien la sobrevida S para valores de dosis no muy grandes, menores a unos pocos Gy, aproximadamente.

A partir de este punto (nivel de Dosis) es necesario introducir el modelo Lineal-Cuadrático-Cúbico, que consiste básicamente de lo mismo que el modelo Lineal-Cuadrático con la excepción de que se agrega un término más (negativo) de orden 3 en la formulación del modelo, es decir para el modelo LCC:

$$-\ln(S) = \alpha D + \beta D^2 - \gamma D^3 \quad (3)$$

O bien, equivalentemente:

$$S = \exp[-\alpha D - \beta D^2 + \gamma D^3] \quad (4)$$

Resumen de consecuencias importantes del daño a nivel celular y el efecto sobre los tejidos y órganos, en base a observaciones experimentales y modelos analíticos [Joiner & van der Kogel (2009)]:

- La recurrencia tumoral a posteriori de tratamiento de radioterapia depende de la supervivencia de células clonogénicas, las que de hecho pueden ser una pequeña proporción del total de células en el tumor.
- La determinación de la supervivencia de células clonogénicas luego del tratamiento es, por tanto, de vital importancia en terapias para cáncer, especialmente en técnicas experimentales.
- Los modelos lineal-cuadrático y lineal-cuadrático-cúbico (ecuaciones 1 y 2 Capítulo 5) describen muy bien la supervivencia celular, y son los modelos más comúnmente utilizados.
- Los modelos de saturación de la reparación celular, basados en motivaciones biológicas, proveen también de descripciones aceptables de la supervivencia celular, aunque se emplean con menor frecuencia.
- Existe un fenómeno, observado tanto por evidencia experimental como por modelos analíticos complejos, denominado hiper-sensibilidad a bajos niveles de dosis entregada por radiación. El rango para el cual se presenta este fenómeno es de algunos pocos cGy.

5.2 Dosis-respuesta y efecto sobre tejidos

Como es de esperar, la evidencia experimental y los modelos completos de supervivencia celular en tejidos irradiados muestran un mayor efecto a medida que se incrementa la dosis entregada por la radiación. Resulta, por tanto, de vital importancia establecer la dependencia de la relación dosis-respuesta representando la incidencia o bien, la probabilidad de obtener una cierta respuesta, dado un valor definido de dosis entregada, tal como muestra esquemáticamente la Figura 5.2 [Joiner & van der Kogel (2009)].

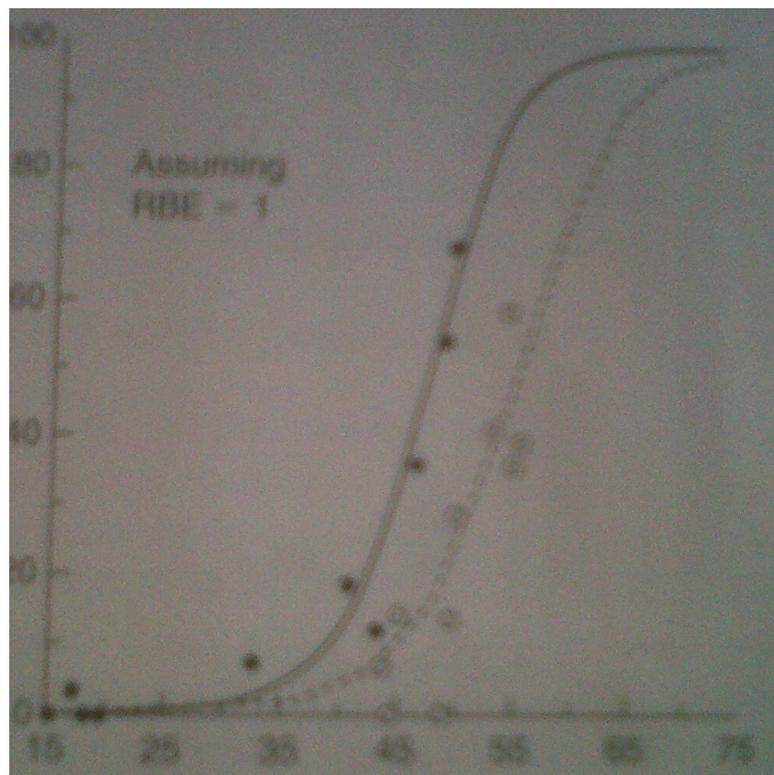


FIGURA 5.2

La función matemática que mejor describe el comportamiento de la relación dosis-respuesta es la fórmula de Poisson, aunque funciones sigmoides también proveen descripciones aceptables.

En base a la relación dosis-respuesta de cada tipo de célula y tejido, puede determinarse la *ventana terapéutica* que establece la posición relativa de cada una de las curvas dosis-respuesta al comparar tejido sano con tejido tumoral, como se indica en la Figura 5.3

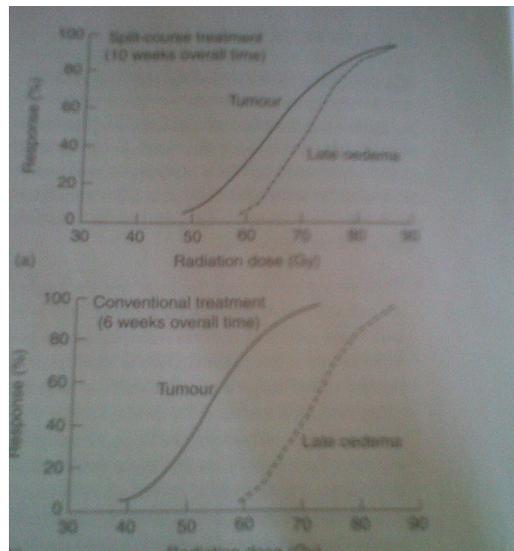


FIGURA 5.3

A medida que se alejan en mayor medida las curvas dosis-respuesta correspondientes a tejido sano y tejido tumoral, mayor será la ventana terapéutica.

Resumen de implicancias clínicas importantes de la relación dosis-respuesta: analíticos:

- Se presentan valores de *tolerancia de dosis* para conseguir control tumoral local, por tanto la probabilidad de los efectos biológicos varía de 0 a 100%.
- La heterogeneidad en la dosimetría así como en las condiciones biológicas causan que la población de la curva dosis-respuesta resulte estrecha.
- La probabilidad de complicación de tejidos sanos, como consecuencia de la irradiación en cercanías de la zona tumoral, incorporan en el modelado de los mismos el fraccionamiento dosimétrico, así como el volumen irradiado.

5.3 Crecimiento tumoral y respuesta a la radiación

El crecimiento de colonias en tumores primario y metastásico determinan el curso clínico de la enfermedad. El crecimiento tumoral se debe a desórdenes de homeostasis en los tejidos, derivados de capacidad de funciones consecuentes de la tumorigénesis.

5.3.1 Mediciones del tamaño tumoral

En condiciones experimentales controladas así como en modelos analíticos puede determinarse el tamaño tumoral de modo relativamente simple.

Utilizando imágenes de radio-diagnóstico como tomografía computada convencional, puede detectarse tumores de tamaño del orden de 5 a 10 mm de lado, y utilizando técnicas de tomografía computada en espiral puede llegarse a unos 3mm de

detectabilidad. Con esta información de las técnicas de radio-diagnóstico es posible calcular el volumen tumoral (V_T) por medio de la siguiente expresión [Joiner & van der Kogel (2009)]:

$$V_T = \frac{\pi}{6} \times \text{largo} \times \text{ancho} \times \text{altura} = 0,5236 \times \text{largo} \times \text{ancho} \times \text{altura} \quad (5)$$

5.3.2 Tasa de crecimiento tumoral

Estudiando el comportamiento de una colonia celular que se inicia con una única célula, los *saltos* poblacionales serán 2, 4, 8, 16, 32, etc. en concordancia con los ciclos de reproducción celular.

Por tanto, el modelado de este comportamiento resulta en un crecimiento exponencial, que puede escribirse como sigue:

$$V_T(t) = V_0 \times \exp\left[\frac{t \times \ln(2)}{TDV}\right] \quad (6)$$

donde TDV es el tiempo necesario para duplicar el volumen inicial del tumor. La Tabla 5.1 muestra algunos valores de TDV para metástasis y tumores primarios.

Lugar de histología	TDV (días)
Metástasis colon-recto	95
Metástasis adenocarcinoma mamario	74
Metástasis renal	60
Metástasis adenocarcinoma tiroides	67
Metástasis adenocarcinoma útero	78
Metástasis osteocarcinoma	30
Tumor primario pulmón	148
Tumor primario colon-recto	632
Tumor primario mamario	96

5.3.3 Probabilidad de control tumoral

La probabilidad de control tumoral a nivel local (TCP) depende de la dosis entregada por la radiación y puede describirse por medio de modelos de Poisson, en base al número de células tumorales que sobreviven luego de la irradiación.

Por tanto, se obtiene que la dosis necesaria para producir (en promedio) un *golpe letal* a cada célula clonogénica en el tumor resultará el 37% de la cantidad de células sobrevivientes. Sea m el número de golpes letales en cada célula, si $m = 1$ se obtiene el mencionado 37%, ya que la fracción de sobrevivida (SF) está dada por:

$$SF = 100\% \times \exp[-m] \quad (7)$$

y por tanto el número de células que sobreviven, en promedio, (N) será:

$$N = N_0 \times SF \quad (8)$$

donde N_0 es la cantidad de células tumorales al inicio del recuento.

De este modo, la probabilidad de control tumoral (TCP) resulta:

$$TCP = 100\% \times \exp[-(N/100\%)] = 100\% \times \exp[N_0 \times (SF/100\%)] \quad (9)$$

Como ejemplo de los modelos expuestos, la Tabla 5.2 presenta cálculos de SF y TCP , en base a un sistema de 36 células clonogénicas iniciales, es decir $N_0 = 36$.

Dosis de radiación	Número de golpes letales (promedio) por célula (m)	SF TCP
1	$m = 36/36 = 1$	37% <0.0001
2	$m = 72/36 = 2$	14% 1%
3	$m = 108/36 = 3$	5% 17%
4	$m = 144/36 = 4$	1.8% 52%
8	$m = 288/36 = 8$	0.01% 99%

5.3.4 Cálculo numérico: Evolución de SF, TCP y Volumen tumoral

En base a los modelos desarrollados en el presente capítulo, pueden obtenerse resultados numéricos para complementar los conceptos estudiados.

La Figura 5.4 muestra la Evolución temporal del volumen tumoral para diferentes tipos de células, cada una con un tiempo de duplicación de su volumen (TDV) propio. En el ejemplo, se muestran los casos $TDV = 100$ (rojo) y $TDV = 90$ (azul), lo cual evidencia las significativas diferencias en el volumen tumoral si se varía, aunque sea levemente el TDV [Perez P (2010)].

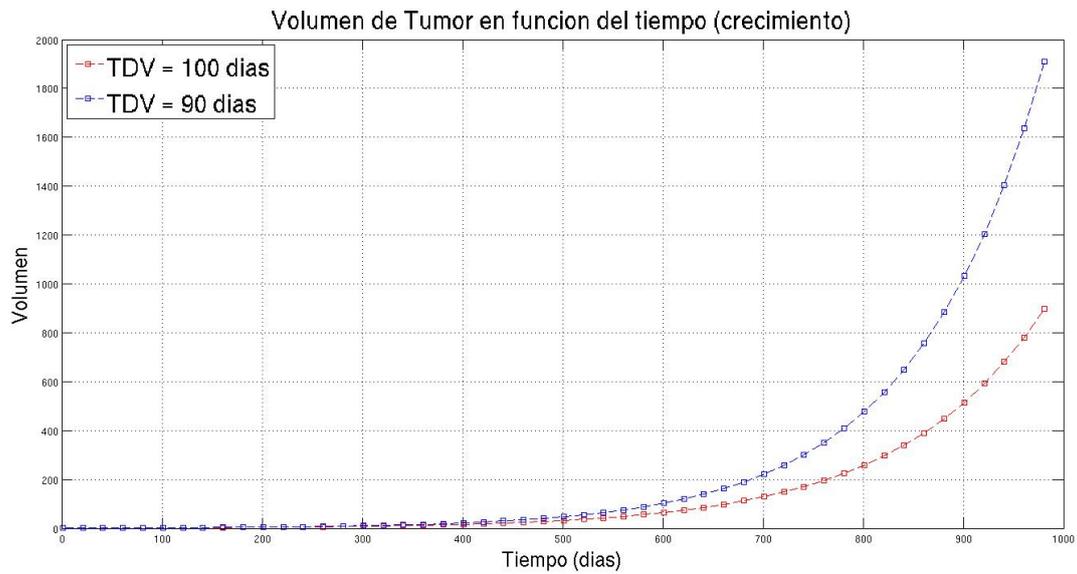


FIGURA 5.4

La Figura 5.5 muestra la dependencia respecto de la dosis entregada por la ración para la fracción de supervivencia (*SF*), la probabilidad de control tumoral (*TCP*) [Perez P (2009)] y el número de células clonogénicas que sobreviven para una colonia inicial de 36 células.

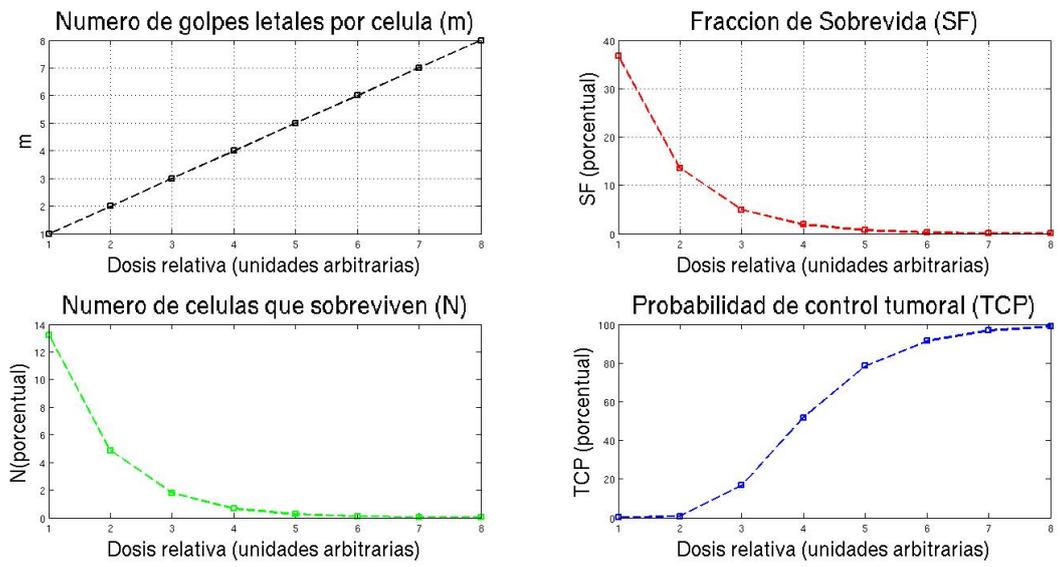


FIGURA 5.5

La Figura 5.6 muestra la Supervivencia (*S*) calculada según los modelos Lineal-Cuadrático (LC) y Lineal-Cuadrático-cúbico (LCC) para un caso típico de células tumorales, utilizando los valores $\alpha = 0,24$, $\beta = 0,08$ y $\gamma = 0,015$ [Perez P (2010)].

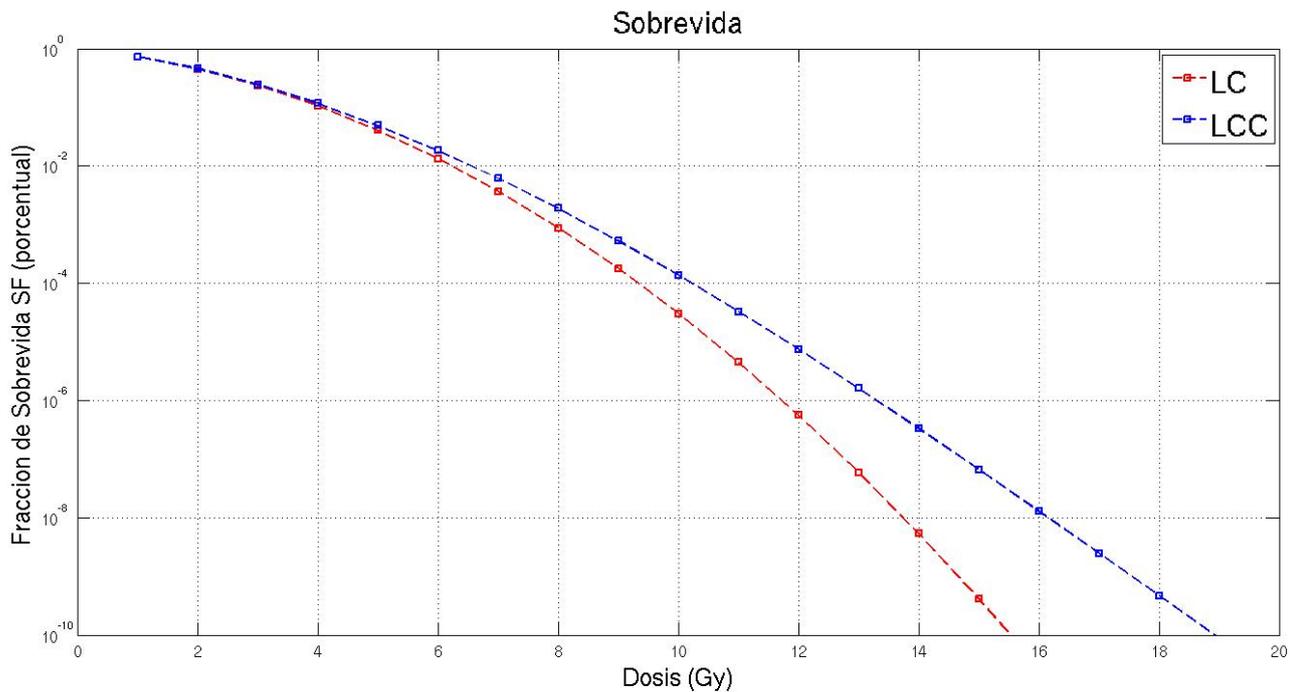


FIGURA 5.6

5.4 Fin del capítulo V: Debate de contenidos y consultas

1. ¿Qué es la sobrevida celular y cuál es su importancia y utilidad en terapia con radiación ionizante?
2. ¿Cuáles son los modelos matemáticos para describir la fracción de sobrevida? y qué es la *ventana teraéutica*?
3. ¿Qué es la probabilidad de control tumoral y cuál es su utilidad?

5.5 Fin del capítulo V: Ejercitación complementaria

1. **Ejercicio 1:** En una imagen de diagnóstico de Tomografía computada se detecta una formación tumoral cúbica de lado 20mm, calcular el volumen tumoral.
2. **Ejercicio 2:** Si se determina que el tumor del Ejercicio anterior se trata de un tumor primario de colon-recto (y por tanto presenta el tiempo de duplicación de volumen (*TDV*) correspondiente, ver Tabla, y se sabe que han transcurrido 100 días desde que ha sido detectado el tumor, cuál será el volumen actual (100 días después de la detección)?
3. **Ejercicio 3:** Calcular la probabilidad de control tumoral de la formación tumoral (*TCP*) de los Ejercicios precedentes si al momento de detectar el tumor se estima que hay 100 mil (100.000) células clonogénicas.

6. EFECTOS DE LAS RADIACIONES A NIVEL DE TEJIDOS, ÓRGANOS Y SISTEMAS

6.1 Introducción

Tal como lo hacen varios agentes físicos, químicos y/o biológicos, la radiación ionizante es potencialmente capaz de producir daños importantes en los tejidos y órganos del cuerpo. La capacidad de dañar se debe a las interacciones entre la radiación ionizante con los átomos y moléculas que constituyen los tejidos biológicos. De acuerdo con los conceptos de los Capítulos precedentes, el motivo básico por el cual se produce el daño biológico es la ionización generada por la radiación incidente en el medio material irradiado.

La ionización de los átomos y moléculas que constituyen las células origina y cataliza cambios a nivel celular que consecuentemente afecta tejidos y órganos en definitiva. El tipo y la gravedad del daño dependerán de cada tipo de radiación (rayos X, electrones u otros), así como de la energía de la radiación incidente, y obviamente se observará una absoluta dependencia de la gravedad del daño con la dosis absorbida (que representa la energía depositada por unidad de masa). Así mismo, el tipo y la magnitud del daño dependerán de la zona afectada y del tiempo de exposición.

Ha sido posible, en base a los 100 años de uso de radioterapia, estudiar el efecto de la radiación sobre organismos vivos. De hecho, se estudiaron los efectos a corto, medio y largo plazo de la respuesta de diversos organismos a la radiación ionizante, tales como las que se emplean en ámbito de terapia médica [Joiner & van der Kogel (2009)].

Estos estudios y observaciones permitieron caracterizar los diferentes efectos que produce la radiación, de modo que se dispuso de elementos para realizar modelos y establecer así medidas tendientes a evitar futuros riesgos.

6.2 Daño biológico por radiaciones

De un punto de vista general, es válido que para los agentes farmacológicos, es necesario suministrar una cierta dosis para obtener un efecto biológico dado, y esta dosis (cantidad de fármaco) debe superar la cantidad mínima (umbral) a partir de la cual se observan efectos consecuentes al suministro, así mismo por debajo de ese valor umbral no hay efecto biológico de entregar esa dosis de fármaco. Algunos de los efectos de la radiación ionizante pueden describirse en términos similares al caso de fármacos recientemente expuesto. De hecho, existe también un valor umbral de dosis de radiación ionizante a partir del cual comienza a haber efectos biológicos como consecuencia de la radiación. Sin embargo, desde un punto de vista estricto e ideal, para obtener un efecto nulo se requiere una dosis cero. Los efectos aleatorios (estocásticos) de la radiación ionizante presentan este comportamiento.

La velocidad con la cual se absorbe la radiación ionizante es importante para la determinación de los efectos biológicos. Un cierto valor de dosis producirá un menor efecto si se suministra de manera fraccionada, implementando la entrega de la dosis durante un lapso mayor en lugar de aplicar en una sola entrega. El motivo por el cual se presenta este fenómeno se debe al poder de restauración del organismo. Sin embargo, debe tenerse presente que esta recuperación no es total y, por tanto, siempre queda algún daño acumulativo.

El lapso de tiempo entre el momento en que se entrega la dosis de radiación y la posterior manifestación de los efectos biológicos se denomina *período latente*. Utilizando este concepto, puede clasificarse los diferentes daños biológicos como [Perez P (2010)]:

- Daños agudos (a corto plazo): Se observan como consecuencia de la radiación pocos minutos, días o semanas posterior a la irradiación.
- Daños diferidos (a largo plazo): Se observan después de años, décadas y, a veces, hasta generaciones posteriores.

El daño biológico se manifestará de diferente modo en función de la dosis. A bajos niveles de dosis no se espera ninguna respuesta clínica relevante. A medida que se aumenta el nivel de dosis, el organismo presenta diferentes manifestaciones hasta llegar a la muerte. La *dosis letal media* se define como el valor de dosis para el cual 50 % de los individuos irradiados mueren.⁴

En general, hacer referencia a dosis equivalente, quiere indicar una dosis promedio al cuerpo entero. Este concepto es importante ya que en ocasiones pueden aplicarse altos niveles de dosis de radiación ionizante en regiones limitadas (como ocurre típicamente en tratamientos de radioterapia) que provocan daño local, principalmente. Si la misma dosis entregada a esa región limitada se aplicase a todo el cuerpo, los efectos podrían ser letales.

⁴ Este valor se ha determinado en 400 rem (véanse próximos Capítulos).

6.3 Daño biológico por radiaciones a nivel celular

De acuerdo con los conceptos expuestos en Capítulos anteriores, cuando la radiación ionizante incide se aplica sobre un organismo vivo, la interacción a nivel celular se produce en las membranas, el citoplasma, y el núcleo celular.

Si la interacción ocurre en alguna de las membranas se producen alteraciones de permeabilidad, con la implicancia de que pueda generarse intercambio de fluidos en cantidades mayores a los niveles normales. En general, bajo estas condiciones la célula no muere, pero sus funciones de multiplicación se ven afectadas al punto de ser imposibilitadas. En caso de que el daño sea generalizado la célula podría morir directamente.

En caso de interacción con el citoplasma -constituido principalmente por agua- al producirse las ionizaciones en el agua se forman radicales químicamente inestables. Algunos de estos radicales tiende a recombinarse para volver formar moléculas de agua, así como moléculas de hidrógeno (H_2), que resultan nocivas para el citoplasma. Una proporción de los radicales se combinan formando peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el cual produce alteraciones significativas en el funcionamiento de las células. Sin embargo, la situación más crítica se presenta cuando se forma el oxidrilo (HO), el cual produce directamente envenenamiento celular.

En el caso en que la radiación ionizante produzca interacciones a nivel del núcleo celular pueden producirse alteraciones en los genes, e inclusive, el rompimiento de los cromosomas, provocando que al momento de división celular se generen características diferentes a la célula original. Este fenómeno se conoce como daño genético producido por radiación ionizante, y también se observa que si ocurre en el núcleo de una célula germinal (espermatozoide u óvulo) podría manifestarse en individuos de futuras generaciones.

Para culminar, cabe mencionar que estas propiedades destructivas de la radiación ionizante pueden transformarse en importantes beneficios. En particular, la radioterapia tiene como objetivo eliminar tejidos malignos en el cuerpo por medio de la aplicación de altos niveles de dosis entregado por radiación ionizante. Sin embargo, debido a las características propias e intrínsecas de la radiación ionizante, resulta inevitable afectar -aunque en mucho menor medida- otros órganos sanos cercanos a la zona de irradiación. Por tanto, *un buen tratamiento de radioterapia* será la entrega de un nivel letal de dosis al tumor, procurando minimizar la exposición de otras partes del cuerpo a la radiación ionizante.

6.4 Clasificación de los efectos biológicos por radiaciones

Actualmente se ha utiliza un nuevo concepto para la clasificación de los efectos biológicos por radiación ionizante en base a la *probabilidad de ocurrencia*. Se diferencian entonces efectos estadísticos o aleatorios (en modo estricto denominados estocásticos) y los no estocásticos [Perez P (2010)].

- **Efectos Estocásticos:** Se refieren a efectos cuya probabilidad de ocurrencia aumenta de acuerdo con la dosis recibida, así como con el tiempo de exposición. Estos efectos no tienen una dosis umbral a partir de la cual comienzan a manifestarse. Pueden o no ocurrir como consecuencia de la irradiación y no puede definirse un estado intermedio (es decir, se manifiestan o no). En particular, la inducción de cáncer es un efecto estocástico, ya que su probabilidad de ocurrir depende de la dosis recibida. Sin embargo, no puede asegurarse que el cáncer se presente, menos aún determinar una dosis umbral. Los criterios derivados de la protección radiológica tienen por objeto justamente minimizar los potenciales efectos estocásticos por medio de mantener el nivel de dosis lo más bajo posible.
- **Efectos No Estocásticos:** Se refieren a efectos producidos en todos los casos y con absoluta certeza como consecuencia de la irradiación. La sgravedad o everidad de este tipo de efectos aumenta con el nivel de dosis entregado, y se manifiestan efectos a partir de un valor de dosis umbral. En particular, para valores bajos de dosis no habrá efectos clínicamente detectables. Por otro lado, al aumentar el nivel de dosis comienzan a evidenciarse efectos no estocásticos detectados clínicamente que pueden provocar consecuencias muy gravedad. En el marco de esta situación, la protección radiológica consiste en prevenir directamente los efectos procurando no exceder los niveles umbrales de dosis.⁵ Por ejemplo, las quemaduras consecuencia de la irradiación son una situación típica en este ámbito.

El daño biológico, como consecuencia de la radiación ionizante, puede manifestarse directamente en el individuo irradiado o en su progenie. En caso en que el daño se manifieste en el individuo irradiado se trata denomina un daño somático⁶, que se refiere a daño limitado (circunscrito) a células somáticas del individuo irradiado. Por otro lado, el daño a las células

⁵ definidos en cada caso.

⁶ Las células somáticas son las células que se encargan del crecimiento de tejidos y órganos de los individuos.

germinales resultará en efectos dañinos en la descendencia del individuo. Pueden clasificarse los efectos biológicos entre somáticos y hereditarios.

Por último, cabe destacar que los usos de la radiación ionizante son cada vez más frecuentes. Por tanto, más allá de estar todos los seres vivos siempre expuestos niveles de dosis natural, existe una tendencia al incremento de la posibilidad de estar expuesto a mayores niveles de radiación debido a fuentes artificiales, por ejemplo generadores de radiación para uso médicos, utilización de radioisótopos para procesos industriales, o por incluso debido a accidentes por el uso inadecuado de fuentes y generadores de radiación.

6.5 Secuencia de efectos biológicos por radiación ionizante

El modelado de la secuencia de efectos biológicos como consecuencia de la radiación ionizante se determina en función de la duración de la exposición [Perez P (2010)].

- **Exposiciones de duración corta:** Los efectos biológicos observados siguen generalmente un modelo de secuencias.
- **Exposiciones de duración prolongada:** Los efectos ocurren en forma simultánea, de hecho a veces no resultan observables.

De un punto de vista general, la secuencia de eventos posteriores a la exposición a radiación ionizante puede clasificarse como sigue [Perez P (2010)]:

1. **Período latente:** A continuación del evento inicial de la radiación y antes de que ocurra la primera manifestación detectable, existe un **tiempo de incubación**. Este período -período latente- representa, como se expuso anteriormente, el intervalo de tiempo que transcurre antes de que pueda detectarse el daño. El período de latencia varía en rangos amplios en término de tiempo.

En muchas oportunidades puede atribuirse este período de latencia a la interdependencia de las células, tejidos y órganos del cuerpo. A nivel celular, representa la consecuencia de la interdependencia de los constituyentes celulares. Por tanto, los efectos observados como falta de activación de enzimas, modificación de proteínas esenciales, alteración de propiedades coloidales⁷ pueden cada uno -o todos- resultar en efectos demostrables.

Existen modelos para relacionar el período de latencia en el que las células deben recuperarse de los efectos de inhibición generado por la radiación. Se postula que al entrar en mitosis⁸ las células mueren debido al daño severo sufrido, tanto sea por irradiación directa o indirecta.

De modo genérico puede considerarse que al aumentar el nivel de dosis más rápida será la aparición de lesiones. En la mayoría de las prácticas usuales de uso de radiaciones -excepto accidentes radiológicos- se trabaja en niveles de dosis relativamente bajos de dosis y el tiempo de latencia puede ser bastante largo (de 25 años o más incluso).

2. **Período de efectos demostrables sobre las células y tejidos:** Durante o inmediatamente después del período de latencia se observan algunos efectos discretos (no exagerados) en exámenes microscópicos de los tejidos o bien, indirectamente, a través de métodos físicos. Uno de los fenómenos observados típicamente durante el crecimiento del tejido expuesto a las radiaciones, es la inhibición de mitosis. Esta cesación puede ser temporal o permanente dependiendo del nivel de dosis entregado por la radiación ionizante. Existen también otros efectos que se observan como consecuencia de la irradiación, entre ellos, aglutinación de la cromatina; formación de células gigantes; mitosis anormal; aumento de la granularidad del citoplasma; cambios en pigmentación; alteración en la movilidad y actividad, alteración de la viscosidad del protoplasma, alteración en la permeabilidad de la pared celular.

3. **Período de recuperación de las células y tejidos:** Como consecuencia a la exposición a la radiación ionizante se observan modos de recuperación celular. Este período se manifiesta principalmente en el caso agudo, que sucede típicamente en días o semanas posterior a la irradiación. Sin embargo, en general persiste un daño residual, no recuperable, que se toma como base para los efectos a largo plazo.

La curación puede lograrse mediante el reemplazo del tejido dañado o mediante la recuperación de las células lesionadas. La cura por reemplazo es bien conocida, por ser el principal modo de recuperación del tejido lesionado mecánicamente. La cura por recuperación de las células es menos factible, pero ha sido demostrada la ocurrencia.

Desde el punto de vista práctico, no hay distinciones relevantes entre los diferentes mecanismos de cura celular, sino el único sentido importante es el resultado neto de la recuperación.

⁷ Propiedades de vínculo (puente) entre sustancias en suspensión con el medio -solución- del entorno.

⁸ División celular.

6.6 Factores determinantes de los efectos biológicos por radiación ionizante

■ Dosis total absorbida

Existe una relación cuantitativa entre la extensión del daño y la dosis total absorbida. En particular se observa una relación lineal entre la dosis absorbida y el efecto biológico generado. Así mismo, se ha encontrado que los efectos genéticos producidos por las radiaciones siguen el comportamiento proporcional al nivel de dosis absorbida y hay considerable evidencia de que tanto el acortamiento del promedio de vida, como el efecto carcinogénico se categorizan en comportamientos sin umbral.

■ Velocidad de absorción de dosis

La velocidad con que se administra o absorbe la radiación resulta de vital importancia para determinar sus efectos. Debido a que existe un grado considerable de recuperación de los efectos agudos de radiación, un cierto nivel de dosis total producirá efectos menores que al fraccionar la dosis total en varias irradiaciones, cada una entregando un valor de *subdosis*. Sin embargo, para el caso de efectos a largo plazo, se considera que la velocidad de absorción no tiene tanta importancia.

■ Especies y variabilidad individual

Especies diferentes muestran una amplia variación en la respuesta a exposiciones idénticas de radiación ionizante. Uno de los parámetros de mayor variabilidad es el nivel de dosis letales, que ha sido estudiado en diferentes especies animales, exponiéndolos a rayos X. Se observaron significativas diferencias de hasta 200 %. Esta variación individual no es característica propia de la radiación ionizante. De hecho, este fenómeno ocurre en la mayoría de los casos independientemente del tipo de radiación utilizado. Así como se presentan diferencias significativas entre diferentes especies, se encuentran también importantes diferencias en la respuesta -y por tanto efecto biológico- de la radiación ionizante según el individuo específico.

■ Sensibilidad relativa de células y tejidos

Aparentemente la amplia variación entre especies, está asociada con el metabolismo total de la especie individual, ya que sin tener en cuenta la especie comprometida, los cambios histológicos reflejan la dosis con bastante precisión. La sensibilidad relativa de las distintas células y tejidos es la misma en los diferentes mamíferos que han sido estudiados. Sin embargo, bajo idénticas condiciones de exposición a radiación ionizante, los diversos tipos de células y tejidos exhiben marcadas diferencias en sus respuestas a una misma dosis de radiación.

Se observa que no todas las células y tejidos son igualmente sensibles o vulnerables a las radiaciones. Existen varias generalizaciones que nos permiten predecir el grado de radiosensibilidad de un tipo particular de célula o tejido. Las células más activas metabólicamente y que crecen con mayor rapidez, tienden a ser las más radiosensibles en un tejido cualquiera. Los tejidos y células que son menos especializados o menos diferenciados, tienden a ser más vulnerables a la radiación ionizante.

En base de estas generalizaciones, puede establecerse un criterio para ordenar los diferentes tipos de células y/o tejidos típicos, respetando un orden decreciente de *radiosensibilidad*:

Radiosensibilidad 1	Tejido linfático, muy sensible, particularmente los linfocitos.
Radiosensibilidad 2	Células (glóbulos) rojas jóvenes, en la médula ósea.
Radiosensibilidad 3	Células que revisten el canal gastrointestinal.
Radiosensibilidad 4	Células de las gónadas**.
Radiosensibilidad 5	Piel, particularmente la porción que rodea el folículo capilar.

** los testículos son más sensibles que los ovarios.

Más allá de a los factores ya descritos anteriormente, existen otros factores intrínsecos y extrínsecos que influyen en el efecto biológico de la radiación. Entre ellos cabe destacar el estado de nutrición, tensión de oxígeno y metabolismo. Podrían agregarse más factores a medida que avancen las investigaciones.

6.7 Fin del capítulo VI: Debate de contenidos y consultas

1. ¿Cómo pueden describirse los daños biológicos por exposición a radiación ionizante ?
2. ¿Cuál es el daño biológico a nivel celular ?
3. ¿Cuál es la secuencia de eventos que se desencadenan a partir de la exposición a radiación ionizante que originarán efectos biológicos como consecuencia?

6.8 Fin del capítulo VI: Ejercitación complementaria

1. **Ejercicio 1:** Describir con palabras propias un resumen de la clasificación de los diferentes tipos de efectos biológicos.
2. **Ejercicio 2:** Interpretar los motivos por los cuales existen tejidos más radiosensibles que otros.
3. **Ejercicio 3:** Utilizar la información del presente Capítulo y los anteriores para explicar, en el ámbito de la radioterapia, cómo y por qué puede aprovecharse (para realizar la terapia de manera más conveniente) la dependencia de los efectos biológicos de la radiación en función de la velocidad de suministro de dosis.

7. BASES BIOLÓGICAS, TIEMPO Y FRACCIONAMIENTO DE DOSIS EN RADIOTERAPIA

El aprovechamiento de la radiación ionizante para su uso terapéutico en terapias para cáncer se basa en tomar provecho de la acción diferencial que la radiación provoca en tejidos sanos o tumorales (**Capítulo VI**). La diferencia de los efectos y la consecuente respuesta de tejidos sanos o tumorales dependen también del modo de administración de la radiación, específicamente la respuesta de tumores, tejidos y órganos resulta dependiente del modo en que se fracciona la administración de la radiación que debe ser entregada para el tratamiento.

Al administrar una cierta dosis de radiación en un tejido u órgano, se desencadenan una serie de fenómenos que afectan la eficacia que tendrá la administración de las dosis sucesivas.

7.1 Bases biológicas de la radioterapia

La capacidad de **Recuperación** del tejido sano se inicia rápidamente después de la irradiación como respuesta a las lesiones subletales. Eventualmente la **Recuperación** puede llegar a ser completa entre cada fracción de tratamiento que se suministra. Este fenómeno se presenta tanto en tejidos tumorales como en los sanos expuestos al campo de radiación. Sin embargo los tejidos sanos que cuentan con un mejor nivel de oxigenamiento muestran mejor capacidad para repararse que los tejidos tumorales, a igualdad de fraccionamiento del tratamiento. Por tanto, este fenómeno determina que finalmente se produzcan menores efectos radiotóxicos en tejidos sanos respecto de tejidos tumorales [Joiner & van der Kogel (2009)].

Desde el punto de vista de la biología celular, se produce una **Redistribución** de las células en el ciclo celular, debido a que como consecuencia de la radiación se produce una destrucción preferentemente en células que se encuentran en las fases más sensibles del ciclo celular (GAP 2, G2 y la fase de Mitosis, M), y por tanto sobreviven en el tejido irradiado, preferentemente las células más resistentes (radioresistentes).

Este fenómeno permite la *Sincronización* por parte del tejido irradiado de modo que se impulse el progreso de las células a fases sensibles de ciclo de manera relativamente uniforme en correspondencia con el momento de la siguiente fracción de radioterapia administrada, lo que genera un **Reclutamiento** de las células que estaban quiescentes (aquellas células que han detenido su crecimiento debido a condiciones desfavorables) que habrán de entrar en ciclo ante la pérdida masiva de células proliferativas (más radiosensibles).

La destrucción de células cercanas a capilares nutricionales (células bien oxigenadas dentro del tejido tumoral) se produce el efecto de **Reoxigenación** por parte de células hipóxicas que anteriormente alejadas de los capilares de nutrición. Esta situación provoca el aumento en la Radiosensibilidad para la siguiente fracción de dosis de radiación que se administrará. Este fenómeno de **Reoxigenación** de células hipóxicas que ocurre en tejidos tumorales no se producen en tejidos sanos (que se encuentran con buen nivel de oxigenación) y, desde ese punto de vista, también resulta conveniente implementar un mecanismo y un esquema de administración en la modalidad de fraccionamiento de la dosis de radiación necesaria.

Por tanto, resulta que finalmente los tejidos que se han renovado están en condiciones de de iniciar la etapa de **Repoblación** del tejido sano irradiado por un nuevo tejido completamente renovado e indemne que resulta necesario para reparar lesiones agudas. Sin embargo la repoblación del tejido tumoral entre las fracciones de irradiación, es perjudicial, ya que para la siguiente fracción siguiente habrá un mayor número de células, que las que sobrevivieron a la fracción previa.

7.1.1 Regeneración de tejido tumoral y sano

Para alcanzar el objetivo de lograr que el tejido sano se recupere y que las células reparen las lesiones subletales resulta necesaria la existencia de un intervalo (*ventana*) de tiempo entre fracciones sucesivas de modo que se permita la reparación de las células tumorales, lo cual podría interpretarse como una limitación para el control tumoral de la radioterapia.

De hecho, un tercio (aproximadamente) de la dosis de radiación suministrada en cada una de las fracciones del tratamiento se destina a destruir el porcentaje de células tumorales que hayan logrado regenerarse desde la última sesión de tratamiento (fracción precedente).

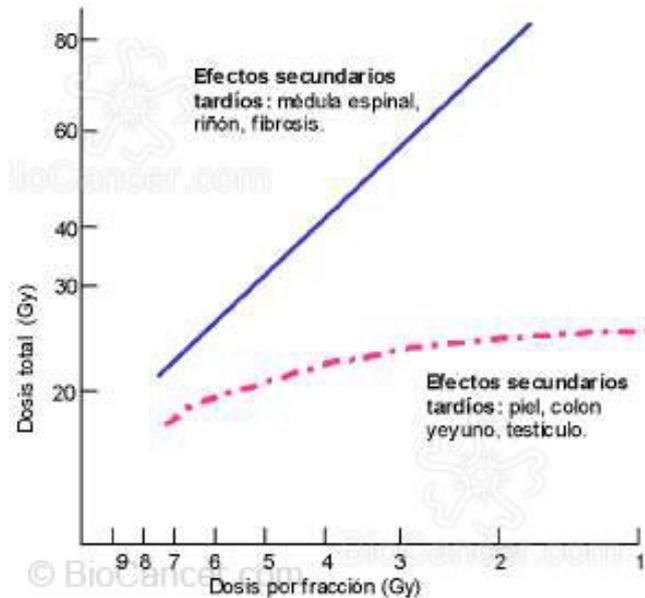
Los factores que afectan a la regeneración tumoral son:

- Tiempo de duplicación
- Volumen tumoral
- Fracción de crecimiento
- Oxigenación celular

7.1.2 Dosis total para Isoefecto

En base a determinaciones de los efectos secundarios correspondientes a irradiaciones, de igual dosis total pero administradas en una única sesión o de modo fraccionado, puede calcularse la dosis total a administrar para conseguir el mismo efecto biológico en diferentes tejidos sanos de acuerdo con la dosis entregada por cada fracción.

La Figura muestra el fenómeno de isoefecto. La línea continua (azul) representa tejidos de crecimiento lento (toxicidad tardía de los efectos secundarios) mientras que la línea discontinua (roja) corresponde al crecimiento rápido (toxicidad aguda de los efectos secundarios). SE observa que para los tejidos de crecimiento más lento (pobre repoblación), los resultados muestran que un aumento en el tamaño de la fracción genera una reducción de la dosis total que debe administrarse para conseguir el mismo efecto. Esto se debe a que grandes dosis por fracción provocan demasiadas lesiones letales, que no pueden ser reparadas eficientemente por estos tejidos, dado que no se regeneran.



Por otro lado, la utilización de fracciones de dosis menores provoca menor cantidad de lesiones letales y más de tipo subletal lo que permite la reparación de estas lesiones y por tanto obliga a administrar una mayor dosis total para conseguir el mismo efecto.

Contrariamente, el comportamiento de los tejidos de crecimiento rápido (como los tejidos tumorales), muestran curvas mucho más horizontales, lo que significa que el efecto depende en menor medida de la cantidad de dosis por fracción. Este efecto se debe a que este tipo de tejidos solventan las lesiones letales, por medio del mecanismo de repoblación celular. En este caso, resulta que es justamente el tiempo el factor más limitante, ya que es necesario un mínimo de tiempo para permitir que la repoblación celular tenga posibilidad de producirse.

7.2 Fraccionamiento clínico

En la implementación clínica de tratamientos de radioterapia, la dosis total, la dosis por fracción y el tiempo entre fracciones, así como el tiempo total del tratamiento son factores muy importantes a tener en cuenta para valorar la eficacia. Entonces, explorando las diferencias estas cualitativas, se han propuesto e implementado en la práctica clínica diferentes metodologías de fraccionamiento basadas en diferentes criterios para cada uno de los parámetros involucrados.

A continuación se presentan algunos de los criterios o esquemas de fraccionamiento más difundidos [Joiner & van der Kogel (2009)]:

- **Fraccionamiento convencional:** Se imparte una dosis entre 180 y 200 cGy por día en una única fracción diaria repitiendo 5 días a la semana. Esta modalidad ha probado conseguir el mejor índice terapéutico para la mayoría de los tumores tratados con radioterapia. Los valores de dosis total son de 50 a 70 Gy distribuidos en un período de 5 a 8 semanas, aproximadamente.
- **Hiperfraccionamiento:** Se aplican 2 fracciones al día, cada una de unos 115 a 120 cGy durante 5 días por cada semana. Cada fracción debe estar separada de la anterior por un mínimo de 6 horas. Las dosis totales pueden alcanzar los 80 Gy, aproximadamente. El objetivo de este fraccionamiento es disminuir los efectos tóxicos tardíos por medio de aumentar la eficacia sobre el tumor pero manteniendo en niveles similares la toxicidad aguda de los tejidos normales incluidos dentro del volumen irradiado. Debido a que la dosis aumenta por encima de 70 Gy, aparecen una toxicidad aguda mayor, pero controlable y aceptable. Mediante el hiperfraccionamiento, aumentando la dosis total en algunas localizaciones tumorales como mama, cabeza y cuello, se consigue un mayor efecto antitumoral, sin agravar los

efectos secundarios tardíos o crónicos. Prolongar el tiempo de tratamiento favorece a los tejidos poco proliferativos y daña más a los tejidos de proliferación rápida, permitiendo una reoxigenación de las células hipóxicas. Un aumento en el número de fracciones disminuye la posibilidad de reparar en las células tumorales el daño subletal, permitiendo la redistribución de las células en el ciclo celular entre fracciones. La dosis total administrada habitualmente es mayor que la que se alcanza con fraccionamiento convencional.

- **Hipofraccionamiento:** Se aplican 300, 400 o 500 cGy por día durante 2 a 10 días. Esta metodología se utiliza en algunos tumores específicos, como el melanoma. Sin embargo, en los casos en que se emplea con mayor frecuencia este tipo de fraccionamiento es para tratamientos paliativos, debido a la corta supervivencia esperada o a la urgencia del caso, se necesita conseguir una destrucción tumoral muy rápida, sin importar mucho los efectos secundarios tardíos que aparecerán en mayor medida con este tipo de fraccionamiento.
- **Fraccionamiento acelerado:** Es similar al hiperfraccionamiento, aunque se diferencia en que las dosis por fracción son las convencionales, pero se administran dos fracciones diarias para alcanzar la misma dosis total (60 Gy) en la mitad de tiempo. La dosis de 150 a 200 cGy en 2 veces por día durante 5 días a la semana resulta en acortar el tiempo de tratamiento permitiendo aumentar la eficacia en tumores que sean de proliferación excesivamente alta. En consecuencia, los efectos secundarios agudos y tardíos serán mayores.

7.3 Fin del capítulo VII: Debate de contenidos y consultas

1. ¿Cuáles fenómenos conforman la base biológica de la radioterapia, y qué característica tiene cada uno ?
2. ¿Qué es el fraccionamiento de la dosis del tratamiento ?
3. ¿Cuáles son las modalidades de fraccionamiento más comúnmente utilizadas en ámbito clínico ?

7.4 Fin del capítulo VII: Ejercitación complementaria

1. **Ejercicio 1:** Describir con palabras propias un resumen del concepto y objetivo del fraccionamiento de dosis.
2. **Ejercicio 2:** Estimar el valor de dosis por fracción para un tratamiento en el que se entregaron un total de 40 Gy si al cabo del tratamiento se observan efectos secundarios como fibrosis.
3. **Ejercicio 3:** Califique los siguientes esquemas de tratamiento según el tipo de fraccionamiento al que perteneces:
 - a) 10 a 12 fracciones de 300cGy
 - b) 800cGy en una única sesión.
 - c) 195 cGy por día durante 7 semanas.

8. CANTIDADES QUE DESCRIBEN UN HAZ DE RADIACIÓN

El **Capítulo VIII** del curso de Dosimetría y Radiobiología de la Tecnicatura en Física Médica de UNCa está dedicado a presentar algunos aspectos generales sobre las máquinas de rayos X y unidades de ortovoltaje, enfocando la atención en los aspectos más relevantes de su funcionamiento y generalidades del diseño. Se analizan algunas propiedades de los haces de rayos X de uso clínico y se definen sus parámetros de calidad. Se introducen los conceptos básicos relativos a los componentes principales del acelerador lineal clínico repasando brevemente guía de ondas y sistema de colimación. El presente capítulo consiste de 3 partes organizadas en diferentes secciones para facilitar la exposición y desarrollo de los contenidos.

8.1 Unidades de ortovoltaje y rayos X: Diseño y funcionamiento

Desde los inicios de las prácticas de radioterapia, poco después del descubrimiento de los rayos X por Roentgen en 1895, la tecnología para la producción de rayos X se orientó primeramente al desarrollo de mecanismos para generar mayor energía e intensidad de haces de fotones y electrones. Más recientemente, los esfuerzos tecnológicos se concentraron en la automatización (computarización) y la modulación de la intensidad de los haces generados.

Durante los primeros 50 años de la radioterapia, el progreso tecnológico fué relativamente lento y basado, principalmente, en tubos convencionales de rayos X, betatrones y generadores de tipo van de Graaff. La invención, a mediados de la década de 1950 por parte de H. Johns, de las unidades de teleterapia de ^{60}Co constituyó un importante avance, ya que se consiguió acceder a energías superiores a 1MeV.

El posterior desarrollo de los aceleradores lineales de uso clínico (linac) eclipsó a las unidades de cobalto terapia, promoviendo el cambio hacia estos nuevos y sofisticados instrumentos, que actualmente constituyen las máquinas más comúnmente utilizadas para radioterapia externa. Contando con un diseño compacto y eficiente, los linacs ofrecen excelente versatilidad para radioterapia, debido a su montaje isocéntrico, y la posibilidad de acceder tanto a haces de fotones como electrones en un amplio rango de energías.

Además de los linacs, tratamientos de radioterapia con electrones y rayos X se realizan empleando otras fuentes de radiación, como betatrones y microtrones. Incluso, otro tipo de aceleradores especiales permiten producir partículas más *exóticas* como protones, iones pesados, neutrones y mesones π , que pueden utilizarse en radioterapia.

La energía de los haces de rayos X de uso clínico típicos varía entre 10kV y 50MV, y son producidos cuando electrones de energía (cinética) entre 10keV y 50MeV son desacelerados al impactar contra un blanco metálico (típicamente de alto número atómico Z). En este proceso, gran parte de la energía cinética de los electrones incidentes es transferida al material del blanco como energía térmica, mientras una fracción pequeña de la energía cinética de los electrones incidentes es emitida en forma de radiación (fotones, rayos X) que pueden dividirse en 2 grupos: 1) rayos X característicos y 2) rayos X de Bremsstrahlung.

8.2 Haces de rayos X de uso clínico

Un espectro típico de un haz de rayos X de uso clínico consiste de líneas características (picos) del material del ánodo, las cuales están montadas sobre un fondo continuo (Bremsstrahlung). La componente de Bremsstrahlung del espectro se origina en el ánodo, mientras las líneas características provienen tanto de éste como de los diferentes materiales (atenuadores) utilizados en el filtrado del haz.

En un haz de rayos X, la cantidad relativa de fotones característicos (líneas) respecto de fotones de Bremsstrahlung (fondo continuo) varía en función de la energía cinética de los electrones incidentes (E_K) y el número atómico (Z) del material de ánodo, ya que estos parámetros determinan la eficiencia de la producción de radiación. Por ejemplo, un haz de rayos X producido por electrones de 100keV incidiendo sobre un ánodo de tungsteno W contiene, aproximadamente 20% de fotones característicos y 80% de fotones de Bremsstrahlung, mientras para haces de megavoltage la proporción de fotones característicos es despreciable.

Además de la distribución energética, la radiación emitida presenta también una particular distribución angular, la cual puede ser particularmente compleja según la energía y ángulo de incidencia así como del material irradiado. En forma genérica, para el rango del radiodiagnóstico (10keV a 150keV) la mayor parte de los fotones generados son emitidos a 90 grados respecto de la dirección de aceleración (incidencia), mientras que para el rango de megavoltage, la gran mayoría de los fotones producidos son emitidos en la misma dirección de aceleración, es decir hacia adelante, a 0 grados [M. Valente (2010)].

8.3 Máquinas de rayos X superficiales y de ortovoltaje

Rayos X superficiales y de ortovoltage utilizados para radioterapia son producidos por equipos de rayos X. Los componentes principales de una máquina de rayos X de fines radioterapéuticos, mostrados en la **Figura 1**, son: tubo de rayos X, contenedor sellado para el tubo, sistema de refrigeración del ánodo (blanco), consola de control y un generador de potencia de rayos X.

Los electrones que producen los rayos X dentro del tubo de rayos X (Coolidge tube) se originan en un filamento incandescente (cátodo) y son acelerados (al vacío) hacia el blanco (ánodo) por medio de una diferencia de potencial electrostática esencialmente constante proporcionada por el generador. La eficiencia de producción de rayos X superficiales y de ortovoltage resulta del orden del 1% o menor aún. La mayor parte de la energía cinética de los electrones incidentes (alrededor del 99%) es transformada en calor y transferida al material del blanco, el cual es disipado por el sistema de refrigeración.

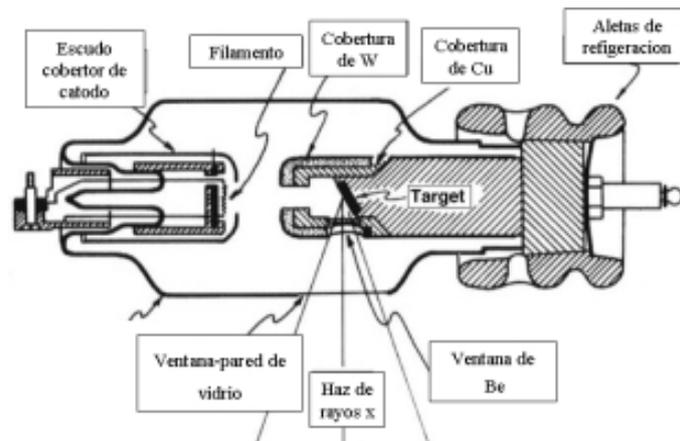


Fig. 6. Tubo de rayos X típico.

Para maximizar la producción de rayos X superficiales y de ortovoltage el material del blanco (ánodo) debe ser de alto número atómico alto y elevado punto de fusión.

Utilizando tubos de rayos X la dosis es impartida al paciente empleando un contador temporal (*timer*) y el tiempo de tratamiento debe tener en cuenta los tiempos propios del disparador (*shutter*) incorporando correcciones oportunas para tener en cuenta los tiempos necesarios para que el generador alcance un estado estacionario. La corriente en el tubo de rayos X es controlada por medio de la emisión (termoiónica) del filamento incandescente, la cual es a su vez, debida a las propiedades de la emisión termoiónica, controlada regulando la temperatura del mismo. Fijada la temperatura del filamento incandescente, la intensidad de rayos X aumenta según el voltage aplicado al ánodo. Esta dependencia es inicialmente *quasi* lineal y luego, para voltajes mayores cuando todos los electrones generados en el cátodo sean efectivamente acelerados y recogidos por el ánodo, ocurre un efecto de saturación.

Aún actualmente se realizan investigaciones para innovar en la tecnología de producción de rayos X, particularmente focalizados en cátodos de emisión por campo frío (cold field emission cathode) basados en nanotubos de carbono. La tecnología de producción de rayos X por medio de cátodos de emisión por campo frío posibilitaría lograr métodos más perdurables y máquinas miniaturizadas y portátiles, tanto para uso industrial como médico.

8.3.1 Máquinas de rayos X de megavoltage: Aceleradores de partículas

Se han construido numerosos tipos de aceleradores de partículas para investigación básica en física nuclear y de partículas y muchos de estos equipos han sido modificados para ser utilizados, al menos limitadamente, en radioterapia. Independientemente del tipo de acelerador, estas máquinas deben satisfacer condiciones generales:

- La partícula a ser acelerada deber tener carga.
- Debe emplearse un campo electromagnético para la aceleración de las partículas.

Los diferentes tipos de aceleradores de partículas difieren, esencialmente, en el modo en el cual producen el campo electromagnético para la aceleración de las partículas y en la manera en que este campo actúa sobre las partículas que deben ser aceleradas. Existen, de modo genérico, dos clases de aceleradores: electrostáticos y cíclicos [Valente (2008)].

Los aceleradores electrostáticos aceleran partículas aplicando un campo eléctrico electrostático por medio de una diferencia de potencial fija, constante en el tiempo, cuyo valor establece la energía cinética final de las partículas aceleradas. Debido a que los campos electrostáticos son conservativos (derivan de potencial Vector), la energía cinética que pueden adquirir las partículas aceleradas depende sólo de los puntos inicial y final de aceleración, y por tanto no puede superar el máximo correspondiente a la tensión (voltage) aplicado. además, la energía máxima que puede lograrse con aceleradores electrostáticos está limitada por las descargas (pérdidas) que ocurren entre los polos terminales de alto voltage y las paredes del acelerador. Este efecto inicia a cobrar importancia para voltajes superiores a 1MV.

Los campos eléctricos empleados en los aceleradores cíclicos son de carácter variable y no-conservativo, ya que están asociados a campos magnéticos variables en el tiempo, lo cual resulta en trayectorias cerradas de las partículas aceleradas. A lo largo de cada ciclo cumplido, la partícula acelerada adquiere una cantidad fija de energía cinética. Por tanto, realizando una cantidad adecuada de ciclos, las partículas aceleradas consiguen adquirir los valores de energía cinética requeridos, con resultado de la suma de pequeñas contribuciones en cada ciclo.

Ejemplos típicos de aceleradores electrostáticos de uso en radioterapia son tubos de rayos X convencionales para generar rayos X superficiales y de ortovoltage y generadores de neutrones. Mientras, el más notable ejemplo de acelerador cíclico es el acelerador lineal (linac), aunque existen otras máquinas aceleradoras cíclicas usadas en radioterapia como betatrón, microtrón y ciclotrón.

8.4 Acelerador lineal (linac) de uso clínico

Los linacs médicos son aceleradores cíclicos que aceleran electrones hasta energías cinéticas entre 4 y 25 MeV, utilizando campos no-conservativos de radiofrecuencias (RF) de microondas (rango de frecuencias de 10^6 Hz).

En un linac los electrones son acelerados siguiendo trayectorias lineales (rectas) dentro de una estructura especial al vacío denominada guía de ondas. Los electrones recorren, una y otra vez (hacia adelante y hacia atrás) una trayectoria recta sometidos a una diferencia de potencial (relativamente baja).

Los campos de alta potencia de RF utilizados para la aceleración de los electrones en la guía de ondas son producidos por medio del proceso de desaceleración de los electrones en potenciales retardados dentro de dispositivos especiales conocidos como magnetron y klystron.

Existen diferentes tipos de linacs para uso clínico. Algunos proveen rayos X sólo de baja energía (de 4 a 6MV), mientras otros ofrecen tanto rayos X como electrones con varias energías en el rango de megavoltage. Un equipamiento moderno típico de linac de alta energía provee 2 energías de fotones (6 y 18MV) y varias energías de electrones, por ejemplo 6, 9, 12, 16 y 22MeV. Los linacs son construídos generalmente en montaje isocéntrico y el sistema de operación incorpora diferentes componentes:

- Gantry (brazo rotante)
- Pié de gantry o soporte
- Gabinete modulador
- Camilla para tratamiento de paciente
- Consola de control

8.4.1 Componentes principales de un acelerador lineal clínico

Si bien el montaje básico se mantiene entre los diferentes constructores de linacs, los diseños pueden variar según el fabricante.

En particular, la longitud de la guía de onda depende de la energía cinética final de los electrones acelerados, y varía de unos 30cm para 4MeV a casi 150cm para haces de 25MeV. Los principales componentes que determinan el haz generado en un linac moderno se agrupan en 6 clases:

- Sistema de inyección.
- Sistema de generación de potencia para RF.
- Guía de onda para aceleración.
- Sistema auxiliar (para control y operabilidad)
- Sistema de transporte del haz.
- Sistema de colimación y monitoreo del haz.

La guía de ondas para acelerar los electrones y el sistema de colimación del linac son, seguramente, dos de las principales componentes que afectan y determinan las características físicas del haz producido, por ello merecen un tratamiento particular, más profundo.

8.5 Cantidades físicas para describir haces de fotones

La dosimetría para radioterapia estudia dos aspectos diferentes [Valente (2010)]: por un lado el haz de fotones en sí mismo (en términos de propiedades físicas de éste, como espectro, características geométricas, etc.) y, por otro, la cantidad de energía que es transferida desde el haz de fotones al medio irradiado, que será depositada en el material (típicamente considerando aire, agua o materiales biológicos).

8.5.1 Fluencia y tasa de fluencia de fotones

La fluencia de fotones (ϕ) se define como sigue:

$$\phi \equiv \frac{dN}{dA} \quad (10)$$

donde dN indica el número de fotones que ingresa a una esfera (imaginaria) de sección transversal dA .

La unidad de fluencia de fotones es: $[\phi] = cm^{-2}$.

La tasa de fluencia de fotones (φ) se define como la fluencia de fotones por unidad de tiempo, como sigue:

$$\varphi \equiv \frac{d\phi}{dt} \quad (11)$$

La unidad de la tasa de fluencia de fotones es: $[\varphi] = cm^{-2}s^{-1}$.

8.5.2 Fluencia y tasa de fluencia de energía

La fluencia de energía (Ψ) describe el flujo de energía en un haz de fotones y está definida según:

$$\Psi \equiv \frac{dE}{dA} \quad (12)$$

donde dE representa la cantidad de energía que atraviesa la unidad de área dA .

La unidad de fluencia de energía es: $[\Psi] = \text{MeVcm}^{-2}$.

En el caso de un haz monoenergético, dE es el número de fotones dN por su energía ($h\nu$), y la fluencia de energía Ψ puede expresarse en términos de la fluencia de fotones ϕ como sigue:

$$\Psi = \phi h\nu \quad (13)$$

La tasa de fluencia de energía (ψ) se define como la fluencia de energía por unidad de tiempo, *i.e.*:

$$\psi \equiv \frac{d\Psi}{dt} \quad (14)$$

La unidad de tasa de fluencia de energía es: $[\psi] = \text{MeVcm}^{-2}\text{s}^{-1}$.

8.6 Kerma en aire

Para el caso de un haz de fotones monoenergético en aire, se define el Kerma⁹ en aire $(K_{air})_{air}$ en un punto dado alejado de la fuente de radiación como una cantidad proporcional a la fluencia de energía Ψ o bien, a la fluencia de fotones ϕ a través de la siguiente relación:

$$(K_{air})_{air} \equiv \Psi \left(\frac{\mu_{tr}}{\rho} \right)_{air} = \phi h\nu \left(\frac{\mu_{tr}}{\rho} \right)_{air} \quad (15)$$

donde $\left(\frac{\mu_{tr}}{\rho} \right)_{air}$ es el coeficiente de transferencia masa-energía para el aire evaluado a la energía del haz de fotones ($h\nu$).

El Kerma total K consiste de dos componentes: Kerma de colisión K^{col} y Kerma radiativo K^{rad} , *i.e.*:

$$K = K^{col} + K^{rad} \quad (16)$$

Para el caso de un haz de fotones monoenergético en aire, el Kerma por colisión K^{col} es proporcional a la fluencia de energía Ψ y la fluencia de fotones ϕ de acuerdo con la relación:

$$(K^{col})_{air} = \Psi \left(\frac{\mu_{ab}}{\rho} \right)_{air} = \phi h\nu \left(\frac{\mu_{ab}}{\rho} \right)_{air} \quad (17)$$

donde $\left(\frac{\mu_{ab}}{\rho} \right)_{air}$ es el coeficiente de absorción másico para aire evaluado a la energía del haz de fotones ($h\nu$)¹⁰.

Los coeficientes de transferencia masa-energía y de absorción se relacionan por medio de:

$$\frac{\mu_{ab}}{\rho} = \frac{\mu_{tr}}{\rho} (1 - \bar{g}) \quad (18)$$

donde \bar{g} representa la fracción radiativa (es decir, la fracción de energía de las partículas secundarias cargadas que es transformada en radiación de Bremsstrahlung, en lugar de ser depositada en el medio material). Para el caso de materiales de bajo número atómico Z y energías de fotones de megavoltaje, la fracción radiativa resulta $\bar{g} \approx 0$, ya que $\mu_{tr}/\rho \approx \mu_{ab}/\rho$, y por tanto $K \approx K^{col}$.

8.7 Exposición en aire

El Kerma en aire de colisión en aire $(K_{air}^{col})_{air}$ se relaciona con la exposición X por medio de:

$$(K_{air}^{col})_{air} \equiv X \left(\frac{W_{air}}{q_e} \right) \quad (19)$$

donde W_{air}/q_e es la energía media requerida para producir un par iónico en aire seco (alrededor de $33,97\text{eV}/\text{par}$).

La unidad especial para la Exposición es: $[W] = R$ (Roentgen) y equivale a $2,58 \cdot 10^{-4} \text{Ckg}^{-1}$ en el Sistema SI. Entonces, en unidades SI, se tiene:

$$(K_{air}^{col})_{air} = \left(2,58 \cdot 10^{-4} \frac{\text{C}}{\text{kg}_{air} R} 33,97 \frac{\text{J}}{\text{C}} \right) X = \left(0,876 \frac{\text{cGy}}{R} \right) X \quad (20)$$

donde se ha asumido $[X] = R$.

⁹ Kerma: = Kinetic energy released in matter.

¹⁰ A veces, el coeficiente de absorción másico μ_{ab} se denomina μ_{en}

8.8 Dosis en volumen pequeño rodeado por aire

El concepto de "dosis en un volumen pequeño rodeado por aire" también denominado "dosis en espacio libre (*dose in free space*)" fué originalmente introducido por Johns y Cunningham para caracterizar la radiación producida por un dispositivo y proporcionar, al mismo tiempo, información para un valor de referencia para los cálculos dosimétricos que involucran razones Tejido-aire (TAR, Tissue-Air Ratio) y factores de dispersión en pico (PSF, Peak Scatter Factor). La dosis en un volumen pequeño rodeado por aire se designa por D'_{med} y se basa en la medición del Kerma aire en aire ($(K_{air})_{air}$). Este concepto es utilizado frecuentemente en terapia de ortovoltage y teleterapia con bombas de ^{60}Co , pero carece de importancia significativa en terapia con linacs.

Los pasos para determinar la dosis en un volumen pequeño (de material) rodeado por aire D'_{med} en un dado punto P del haz de radiación, a partir de una medición M_P de una señal medida en aire con una cámara de ionización en el punto P , se muestran a continuación:

$$M_P \xrightarrow{(1)} X_P \xrightarrow{(2)} (K_{air})_{air} \xrightarrow{(3)} (K_{\Delta m})_{air} \xrightarrow{(4)} (K_{med})_{air} \xrightarrow{(5)} D'_{med} \quad (21)$$

donde M_P es la señal medida en aire con una cámara de ionización en el punto P , ya corregida por efectos de temperatura y presión y pérdidas por recombinación de iones¹¹.

1. Primer paso: Determinar la Exposición X_P , utilizando el factor de calibración de cámara N_X , como sigue:

$$X_P = M_P N_X \quad (22)$$

2. Segundo paso: Determinar $(K_{air})_{air}$ de este modo:

$$(K_{air})_{air} = 0,876 \frac{\text{cGy}}{\text{R}} X_P \quad (23)$$

Alternativamente (si se cuenta con el coeficiente N_K) puede calcularse directamente:

$$(K_{air})_{air} = M_P N_K \quad (24)$$

3. Tercer paso: Determinar el Kerma de colisión para Δm en aire representa una masa infinitesimal de material, por ejemplo agua) como se indica:

$$(K_{\Delta m})_{air} = (K_{air})_{air} \left(\frac{\bar{\mu}_{ab}}{\rho} \right)_{air}^{\Delta m} \quad (25)$$

donde $(\bar{\mu}_{ab}/\rho)_{air}^{\Delta m}$ es la razón entre los coeficientes másicos de absorción, *pesados según el espectro del haz de fotones*, correspondientes al material de la masa infinitesimal Δm y el aire.

4. Cuarto paso: Determinar el Kerma por colisión para una masa esférica (radio r_{med} , tal que se garantiza equilibrio electrónico de partículas cargadas en el punto P) de material centrada en el punto P :

$$(K_{med})_{air} = (K_{\Delta m})_{air} k(r_{med}) \quad (26)$$

donde $k(r_{med})$ representa el factor de corrección para tener en cuenta la atenuación del haz de fotones dentro del medio material esférico, y puede aproximarse por:

$$k(r_{med}) = e \left[- \left(\frac{\mu_{ab}}{\rho} \right)_{med} \rho r_{med} \right] \quad (27)$$

donde $\left(\frac{\mu_{ab}}{\rho} \right)_{med}$ es el coeficiente de absorción del medio y ρ su densidad. Para el caso del agua, que es el material típicamente seleccionado, $k(r_{med}) = 0,985$ para un haz de fotones de ^{60}Co y resulta muy aproximadamente 1 para haces de fotones con energías menores.

5. Quinto paso: Cálculo de la "dosis en un volumen pequeño de material rodeado por aire" D'_{med} como se muestra:

$$D'_{med} = \beta (K_{med})_{air} = \beta 0,876 \frac{\text{cGy}}{\text{R}} \left(\frac{\mu_{ab}}{\rho} \right)_{air}^{med} X_P k(r_{med}) \quad (28)$$

donde β es muy aproximadamente una constante (con valor 1.003, 1.001 y 1.000 para ^{60}Co , ^{137}Cs y rayos X por debajo de 350kV)¹².

Además, el producto $0,876 \frac{\text{cGy}}{\text{R}} \left(\frac{\mu_{ab}}{\rho} \right)_{air}^{med}$ suele denominarse factor de conversión cGy-Roentgen designado f_{med} , por tanto, asumiendo $\beta \approx 1$, la "dosis en un volumen pequeño de material rodeado por aire" resulta:

$$D'_{med} = f_{med} X_P k(r_{med}) \quad (29)$$

¹¹ La cámara de ionización debe contar con el capuchón de protección adecuado (buildup cap) y debe contar con el correspondiente factor de calibración para Exposición en aire N_X , o bien con el coeficiente de calibración de Kerma aire en aire N_K

¹² A veces, se considera $\beta = 1$, incluso para haces de ^{60}Co

8.9 Fuentes para haces de fotones y ley inverso de cuadrado

Las fuentes de fotones pueden ser, según la emisión de los mismos, isotrópica o anisotrópica, y a la vez, pueden emitir fotones monoenergéticos o policomponentes. Las fuentes de fotones más comúnmente utilizadas en radiooncología son máquinas de rayos X, bombas de teleterapia y linacs.

Una fuente de fotones isotrópica produce la misma tasa de fluencia de fotones en todas direcciones, mientras la tasa de fluencia de fotones de una fuente anisotrópica depende de la dirección (respecto de la fuente) donde se realice la medición.

Ley del Inverso del cuadrado

Para haces de radioterapia externa, suele asumirse que las fuentes de fotones pueden aproximarse por fuentes puntuales, y que los haces producidos presentan la divergencia consecuente, como indica esquemáticamente la **Figura 2**.

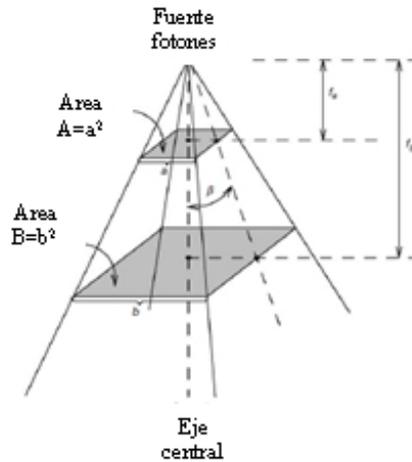


Fig. 7. Esquema de la Ley de Inverso de cuadrado

Asumiendo la presencia de una fuente de fotones S y un campo cuadrado de lado a a una distancia f_a de la fuente S . Para una distancia f_b de la fuente S y una sección cuadrada de lado b , se obtiene que los campos están relacionados geoméricamente por medio de:

$$\operatorname{tg}(\beta) = \frac{a/2}{f_a} = \frac{b/2}{f_b} \quad (30)$$

o bien:

$$\frac{a}{b} = \frac{f_a}{f_b} \quad (31)$$

donde β es el ángulo entre el eje central del campo y el límite geométrico (borde) del haz.

La fuente de fotones S emite fotones produciendo fluencias de fotones ϕ_A en f_a y ϕ_B en f_b . Dado que el número total de fotones N_{tot} que atraviesan el área A en f_a es el mismo que atraviesa el área B en f_b ¹³, se sigue que:

$$N_{tot} = \phi_A A = \phi_B B \quad (32)$$

y también:

$$\frac{\phi_A}{\phi_B} = \frac{B}{A} = \frac{b^2}{a^2} = \frac{f_b^2}{f_a^2} \quad (33)$$

De donde se deduce, como se espera, que la fluencia en un punto distante es inversamente proporcional al cuadrado de la distancia a la fuente¹⁴.

Debido a que, para un punto de interés P , la Exposición X , el Kerma aire en aire $(K_{air})_{air}$ y la "dosis en un volumen pequeño de material rodeado aire" D'_{med} son directamente proporcionales a la fluencia de fotones ϕ en el punto P , se concluye que todas estas cantidades cumplen con la ley del inverso del cuadrado¹⁵.

¹³ Asumiendo que no ocurren interacciones de los fotones en el trayecto entre A y B

¹⁴ Asumiendo la aproximación de fuente puntual

¹⁵ Bajo las aproximaciones realizadas

8.10 Fin Capítulo VIII: Debate de contenidos y consultas

1. Cuáles características debe reunir un haz de rayos X de uso clínico? cuáles son las máquinas utilizadas para generar rayos X de uso clínico?
2. Qué diferencias hay entre terapia superficial, de ortovoltaje y de megavoltaje? y cuáles son las características de las correspondientes radiaciones?
- 3.Cuál es el principio de funcionamiento del linac?

8.11 Fin del capítulo VIII: Ejercitación complementaria

Los ejercicios [Valente (2010)] son de finalidad puramente didáctica, no guardan necesaria relación con situaciones clínicas reales o plausibles. Las resoluciones propuestas pretenden sólo ser una sugerencia de cómo y utilizando cuáles herramientas utilizar y cómo podría resolverse el problema, pero no puede garantizarse que no hubiera algún error involuntario.

1. **Ejercicio 1:** Durante un experimento de dosimetría en agua para un haz de fotones de ortovoltaje se tomaron 3 mediciones con cámara de ionización, que resultaron¹⁶: $M_{p,1} = 10,2$, $M_{p,2} = 9,8$, $M_{p,3} = 10,0$. Durante las mediciones se tomaron lecturas de temperatura ($T = 24,0C$) y presión ($P = 780mmHg$), valores que se mantuvieron constantes durante todo el experimento. Si el factor de calibración de cámara para Exposición en aire es $N_X = 10R$ correspondiente a condiciones normales de presión y temperatura ($T = 22C$, $P = 760mmHg$) como condiciones de referencia. Determinar la dosis absorbida en el punto de medición en la aproximación de dosis en un volumen pequeño de material (agua) rodeado por aire D'_{med} conociendo que los coeficientes de absorción másicos pesados por el espectro correspondiente son: $\left(\frac{\mu_{ab}}{\rho}\right)_{aire} = 0,1cm^2g^{-1}$ y $\left(\frac{\mu_{ab}}{\rho}\right)_{agua} = 1,0cm^2g^{-1}$.

Resolución propuesta para Ejercicio 1

Recurriendo a las definiciones de las Secciones anteriores y utilizando la metodología descrita en la Sección 12.8 (Ecuación 12), puede calcularse la dosis en un volumen pequeño de agua rodeado por aire D'_{agua} por medio de las Ecuaciones 13-20.

Para esto, es necesario como primer paso, determinar el valor (media y error) de la lectura realizada con cámara de ionización:

$$M_p^* = 10,0 \pm 0,2$$

Luego, debe considerarse la corrección por presión y temperatura [Valente (2010)] para lo cual se utiliza el modelo de gas ideal para aproximar el comportamiento del aire en la cámara de ionización. Entonces, la lectura corregida por presión y temperatura resulta:

$$M_p = (10,0 \pm 0,2) \cdot \left[\frac{780}{760} \frac{273,2 + 24}{273,2 + 22} \right] = 10,3 \pm 0,2$$

A partir de este valor pueden seguirse los pasos explicados en la Sección 1.5:

La Exposición en aire es:

$$X = M_p \cdot N_X \Rightarrow X \approx (10,3 \pm 0,2) \cdot 10R = (103 \pm 2) R$$

El Kerma aire en aire se calcula como sigue:

$$(K_{air})_{air} = 0,876 \cdot 10^{-2} Gy/R \cdot (103 \pm 2) R \approx (0,90 \pm 0,02) Gy$$

El Kerma de colisión agua aire es:

$$\left(K_{\Delta m=agua}\right)_{air} = (0,90 \pm 0,02) Gy \cdot \left[\frac{1,0cm^2/g}{0,1cm^2/g} \right] \approx (9,0 \pm 0,2) Gy$$

Respuesta Ejercicio 1: Dado que para un haz de fotones de ortovoltaje, $k(r_{med}) \approx 1$, una estimación para la dosis absorbida en el punto dentro de fantoma de agua donde se realizó la medición es: $D = 9,0 \pm 0,2Gy$.

¹⁶ Una vez promediadas para ambas polaridades

2. **Ejercicio 2:** Una fuente de radiación isotrópica constituida por ^{60}Co de dimensiones despreciables (quasi puntual) está colocada en el centro de un blindaje esférico (radio $R = 10\text{cm}$) donde se practicó una ventana de área 1cm^2 . Un fantoma agua-equivalente se coloca a 80cm de la fuente. Si la actividad de la fuente es de 1Ci y se irradia el fantoma durante 1 minuto, estimar la dosis absorbida por un volumen cilíndrico sobre el eje central del haz incidente de 1cm^2 de área y a 1cm de profundidad.

Resolución propuesta para Ejercicio 2

El isótopo ^{60}Co emite fotones (rayos γ) en dos líneas de 1.33MeV y 1.17MeV , y usualmente puede aproximarse por una única línea efectiva de energía equivalente dada por $(1,33 + 1,17)\text{MeV}/2 = 1,25\text{MeV}$. La actividad de la fuente es de 1Ci , por lo tanto la cantidad de partículas (rayos γ) emitidos por segundo es: $1\text{Ci} = 3,7 \cdot 10^{10} \text{ s}^{-1}$.

Esta fluencia de partículas es emitida isotrópicamente, es decir con igual probabilidad en 4π . Debido al blindaje, la mayor parte de esta fluencia no escapará y la fracción útil se determina según la fracción de ángulo sólido, es decir: $1\text{cm}^2/4\pi R^2 \approx 1\text{cm}^2/1256,6\text{cm}^2 \approx 0,0008$, entonces la tasa de fluencia de fotones que escapa del blindaje de la fuente de radiación resulta:

$$\phi = 3,7 \cdot 10^{10} \text{ s}^{-1} \cdot 0,0008 = 2,96 \cdot 10^7 \text{ s}^{-1}$$

El volumen irradiado (cilindro de 1m^2 de área) se ubica a $(80 + 1)\text{cm}$ de la fuente y a $(70 + 1)\text{cm}$ del blindaje, entonces utilizando la ley de inverso de cuadrado (ecuaciones 23 y 24) puede determinarse la tasa de fluencia en la superficie del volumen irradiado como sigue:

$$\phi_{vol \text{ irr.}} = 2,96 \cdot 10^7 \text{ s}^{-1} \cdot \frac{(10\text{cm})^2}{(81\text{cm})^2} \approx 4,51 \cdot 10^5 \text{ s}^{-1}$$

La fluencia de fotones sobre el volumen de interés durante la irradiación completa es:

$$\phi_{vol \text{ irr.}} \approx 4,51 \cdot 10^5 \text{ s}^{-1} \cdot 60\text{s} \approx 2,7 \cdot 10^7$$

La dosis en el volumen de interés puede ahora determinarse a partir del cálculo del Kerma de colisión:

$$K_{col} = \int_0^{E_{max}} \left[\frac{\mu_{ab}(E)}{\rho} \right] \Psi(E) dE$$

Para este caso, en la aproximación monocromática, resulta:

$$K_{col} = \left[\frac{\mu_{ab}(1,25\text{MeV})}{\rho} \right] \phi_{vol \text{ irr.}} \cdot 1,25\text{MeV} \approx 2,13 \cdot 10^{12} \text{ eV/g} \approx 0,34\text{mGy}$$

donde se utilizó $\mu_{ab}(1,25\text{MeV})/\rho = 0,06316\text{cm}^2\text{g}^{-1}$, de acuerdo con datos de referencia tabulados para agua.

Una vez determinado el K_{col} , puede estimarse la dosis D por medio de:

$$D \approx K_{col}(1 - \bar{g}) \approx K_{col}(1 - 0,003) \approx 0,341\text{mGy} \cdot 0,997 = 0,340\text{mGy}$$

Respuesta Ejercicio 2: La dosis absorbida pudo estimarse aprovechando la ley de inverso de cuadrado para calcular la fluencia de partículas y a partir de ésta la fluencia de energía que resulta necesaria para determinar el Kerma de colisión. Se utilizó una aproximación de haz monocromático para el isótopo ^{60}Co y se tuvieron en cuenta las pérdidas radiativas promedio para este tipo de radiación¹⁷, resultando en definitiva un valor de dosis absorbida en el volumen de interés de $0,34 \text{ mGy}$

¹⁷ A través del valor medio de \bar{g} .

9. FUNDAMENTOS DOSIMÉTRICOS

El **Capítulo IX** del curso de Dosimetría y Radiobiología de la Tecnicatura en Física Médica de UNCa está dedicada a plantear los conceptos básicos necesarios para la planificación de tratamiento con haces de fotones. Se introducen los conceptos básicos sobre el uso de imágenes de diagnóstico, incluyendo el de tomografía computada y resonancia magnética. Se exponen algunas consideraciones clínicas para haces de fotones y planificación de tratamientos.

9.1 Introducción y definiciones básicas

Usualmente los tratamientos de radioterapia externa con haces de fotones utilizan más de un único campo de radiación, de modo de procurar el mejor recubrimiento posible de la zona que debe tratarse, al tiempo que se intenta proteger las estructuras sanas circundantes [Valente (2010)].

Según el Reporte No. 50 del ICRU, las recomendaciones indican la necesidad de alcanzar una uniformidad de la dosis entregada al volumen que debe ser tratado de +7% y -5% respecto del valor de dosis prescrito. Las técnicas modernas de radioterapia con haces de fotones permiten emplear una amplia variedad de energías, tamaños de campo, utilizando configuraciones de tipo SSD o SAD.

9.2 Adquisición de información de paciente

Planificación con fotones

La adquisición de datos del paciente es un paso crucial en la elaboración del plan de tratamiento. La variedad de datos de paciente que se utilizan para planificar el tratamiento ofrece información para cálculos manuales de campos simples hasta datos para modernos sistemas de planificación 3D, basados en fusión de imágenes. Las consideraciones generales incluyen [Valente (2010)]:

- Dimensiones del paciente son necesarias para el cálculo de Unidades Monitor de tratamiento, pueden ser obtenidas de imágenes CT o con medidas directas simples.
- El tipo de evaluación de planificación de tratamiento establece los requerimientos relativos a la verificación dosimétrica. Por ejemplo, los histogramas de dosis volumen (DVH) requieren mayores verificaciones que un único punto de evaluación de dosis.
- La implementación de dispositivos especiales de inmovilización y/o marcas fiduciales, o referencias a la estructura ósea, resulta de utilidad para conseguir una mejor precisión durante el tratamiento.

Tipo de datos de paciente

La información de paciente requerida para realizar la planificación del tratamiento depende del tipo de técnica de irradiación y modelo de planificación que se utilicen. De hecho, los datos pueden variar desde distancias rudimentarias, pasando por determinaciones manuales de contornos¹⁸, hasta información de CT o IMR; incluso usando técnicas avanzadas de fusión.

Planificación bidimensional 2D

Se realiza una determinación del contorno del paciente con un alambre o plástico y se lo traslada a una hoja de gráfico, identificando puntos de referencia. Se utilizan radiografías para comparación y verificación.

Para campos irregulares, se establecen puntos de cálculo representativos de interés usando radiografías de donde pueden determinarse las profundidades y SSD. También pueden identificarse los órganos en riesgo empleando las radiografías.

Planificación tridimensional 3D

Generalmente, se emplea un conjunto de cortes de CT en la región de interés¹⁹ para realizar una planificación 3D.

Se resalta el contorno exterior²⁰ en cada corte (*slice*) utilizado para la planificación. Usualmente, se resaltan el tumor y los volúmenes blanco sobre cada uno de los cortes tomográficos²¹, identificando también órganos en riesgo y estructuras críticas²².

Imágenes de diagnóstico alternativas como Imágenes por Resonancia Magnética (IRM) pueden emplearse para la planificación y/o fusión de imágenes para mejorar el proceso. El usuario del Sistema de Planificación de Tratamientos (TPS) puede elegir ignorar o considerar inhomogeneidades. Pueden generarse también radiografías reconstruidas digitalmente (DRR)²³ para comparación con films.

¹⁸ Por ejemplo, utilizando un alambre alrededor del paciente

¹⁹ Con espaciamiento de 5mm en pelvis y tórax y de 3mm para cabeza y cuello

²⁰ En correspondencia con la piel o la máscara inmovilizadora

²¹ Tarea típicamente realizada por el Radiooncólogo

²² Especialmente, si se requerirán DVH para evaluación de la planificación

²³ Son radiografías virtuales que reproducen la imagen del campo de tratamiento que formaría el haz de fotones si se realizase una radiografía real

9.3 Uso de tomografía computada y resonancia magnética

Con el fenomenal aumento en el uso de IMR y CT durante la década de '90, se incorporaron las imágenes de diagnóstico por tomografía computada y resonancia magnética como información necesaria para la planificación 3D de tratamientos.

Las imágenes IMR y CT ofrecen buen contraste para tejidos biológicos, permitiendo una correcta identificación y localización de tumores. También, puede establecerse la posición de cada órgano y delimitar fácilmente los contornos de paciente sobre cada uno de los *slices*. La posición de cada *slice* y consecuentemente de los volúmenes de interés puede referirse a un referencial relativo a la estructura ósea de paciente o bien a marcas fiduciales colocadas oportunamente.

El principio de funcionamiento de un *scanner* CT se basa en la interacción de rayos X de kilovoltage²⁴, originando señales denominadas "Índices de Hounsfield", que representan un valor en una escala de -1000 a 1000 o bien de 0 a 2000 para cada voxel²⁵.

Los *scanners* de resonancia magnética nuclear, se basan en determinaciones de Relajatividades (o tiempos de Relajación) luego de excitar la materia con una tren de pulsos de radiofrecuencia²⁶.

La IRM ofrece, respecto de la CT, una ventaja significativa en la diferenciación de inhomogeneidades, ya que están basados en propiedades más sensibles²⁷. Por ello, se recomienda su uso para áreas críticas como cerebro, cabeza y cuello. Sin embargo, cuentan con algunas desventajas: señal de hueso pobre o ausente y no pueden generarse DRR y no se dispone de información de densidad electrónica para cálculo de corrección por inhomogeneidades²⁸.

La **Figura 4** muestra imágenes de IMR y CT típicas para la planificación en radioterapia, sobre las cuales se demarcan contornos, tumores, volúmenes de interés y órganos en riesgo.

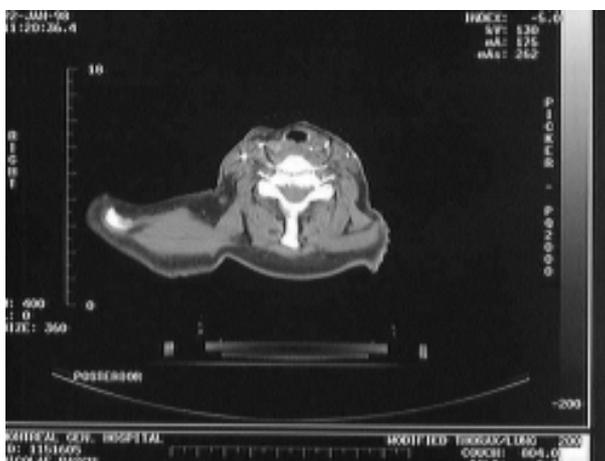


Fig. 8. Imágenes de tomografía (para resonancia magnética es análogo) utilizadas en la planificación de tratamientos

Pueden generarse radiografías reconstruidas virtualmente (DRR) y compararse con la planificación realizada y las mediciones experimentales directas (con film, arreglo de diodos, arreglo de microcámaras, por ejemplo).

Muchos de los modernos sistemas de planificación de tratamientos (TPS) permiten la utilización en combinación de IMR y CT, e incorporan incluso una novedosa metodología conocida como **fusión de imágenes** que permite una significativa mejora en la identificación y localización de volúmenes de interés y estructuras críticas, como sugiere la **Figura 5**.

9.4 Capacidad de penetración de los haces de fotones en fantoma

Un haz de fotones viajando por vacío (o, en primera aproximación en aire) es gobernado por la Ley del Inverso del cuadrado, mientras que un haz de fotones propagándose en un medio material como un fantoma o un material, contrariamente, es afectado no sólo por la distancia a la fuente (Ley Inverso de cuadrado) sino también por la atenuación y dispersión del haz de fotones por parte del medio irradiado. Estos efectos provocan que el depósito de dosis en el material irradiado resulte un proceso complicado, cuya determinación representa un desafío importante para la dosimetría.

La medición directa de la distribución de dosis en el paciente es generalmente impracticable²⁹, sin embargo es absolutamente necesario conocer con gran precisión la distribución de dosis en el volumen irradiado para practicar tratamientos efectivos y confiables. Este objetivo se consigue por medio de determinaciones indirectas que relacionan, por medio de

²⁴ Para los cuales los efectos dominantes de interacción en materiales biológicos son: Compton y Fotoeléctrico

²⁵ El índice de Hounsfield está directamente relacionado con propiedades físicas promedio del material dentro de cada voxel, en particular es directamente proporcional a la densidad electrónica, proveyendo de este modo una manera de identificar y caracterizar inhomogeneidades

²⁶ Las propiedades de relajación son una característica de cada uno de los materiales y está relacionada con la magnetización, tanto macroscópica "spin-red" como microscópica "spin-spin", cada uno de los cuales se caracteriza por un tiempo de relajación diferente, conocidos como T_1 y T_2

²⁷ Permitiendo una mayor identificación de los volúmenes de interés

²⁸ Además, las técnicas de IMR son más susceptibles a los efectos conocidos como artefactos en la generación de imágenes

²⁹ incluso imposible en la gran mayoría de los casos

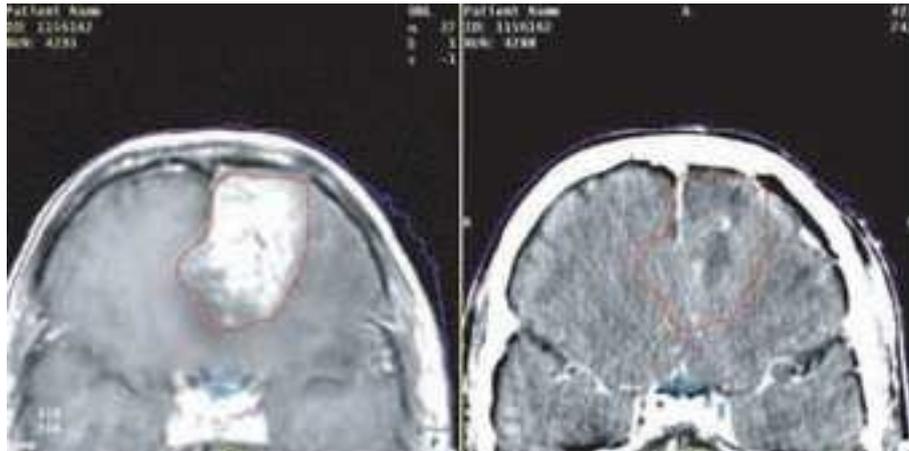


Fig. 9. Imágen CT (a) y fusión de imágenes CT-IMR para mejorar la visualización y la información disponible (b).

funciones específicas, la dosis absorbida en cualquier posición dentro del volumen irradiado del paciente con valores de dosis conocidos determinados en fantomas por medio de calibraciones de referencia.

Las funciones de relación se miden usualmente con detectores de radiación en fantomas tejido-equivalentes, y el punto de referencia para la dosis o tasa de dosis se determina según estos fantomas. Además, debe definirse un conjunto de condiciones de referencia, como profundidad, tamaño de campo, distancia fuente superficie (SSD; Source-Surface Distance), etc.

Una distribución típica de dosis en profundidad sobre el eje central del campo para un haz de megavoltage incidiendo sobre un paciente se muestra en la *Figura 3* [Valente (2010)].

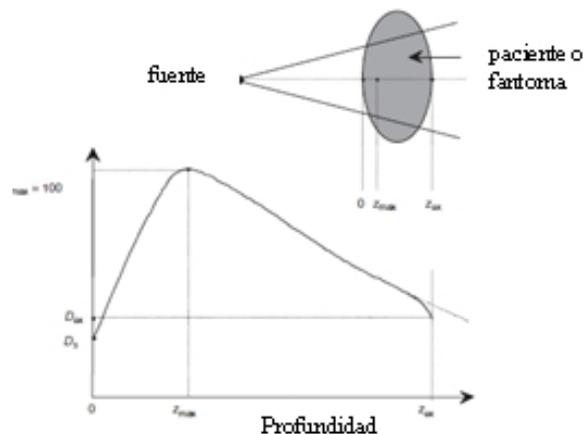


Fig. 10. Depósito de dosis en profundidad de un haz de fotones de megavoltaje

Pueden identificarse diferentes puntos y regiones de interés. El haz ingresa al paciente a través de la superficie de ingreso, donde deposita una dosis D_s . Más allá de la superficie de ingreso, la dosis crece rápidamente alcanzando un valor máximo a la profundidad z_{max} y luego disminuye casi exponencialmente hasta alcanzar el valor D_{ex} en la superficie de salida.

9.4.1 Dosis en superficie

Para haces de fotones de megavoltage la dosis en superficie es generalmente mucho menor a la máxima dosis absorbida, lo cual ocurre a la profundidad z_{max} más allá de la superficie del paciente. Para el caso de fotones de megavoltage D_s depende de la energía del haz y del tamaño de campo.

Mientras mayor energía tenga el haz de fotones, menor será la dosis en superficie, por ejemplo para un haz de ^{60}Co de dimensiones $10 \times 10 \text{cm}^2$ es del 30%, mientras que para un haz de 6MV ($10 \times 10 \text{cm}^2$) D_s es de 15% y para un haz de 18MV ($10 \times 10 \text{cm}^2$) alcanza sólo el 10%. Para un haz, la dosis en superficie aumenta con el tamaño de campo.

El efecto de la menor dosis en superficie en relación al máximo se conoce como protección piel (*skin sparing*) y constituye una de las mayores ventajas comparativas de los haces de megavoltage sobre haces de terapia superficial o de ortovoltaje, los cuales no exhiben esta propiedad, ya que el máximo de dosis ocurre precisamente en superficie, debido a la limitada

capacidad de penetración en tejido de los fotones de esas energías, *i.e.* para terapia superficial y de ortovoltage la dosis en superficie es el máximo de dosis.

La dosis en superficie puede medirse empleando cámaras de ionización plano-paralelas de ventana delgada, utilizando ambas polaridades de la cámara y utilizando la medición media entre polaridad positiva y negativa. La dosis en superficie D_S proviene de contribuciones de [Valente (2010)]:

- Fotones dispersados por el sistema de colimación, filtro aplanador y aire.
- Fotones retrodispersados (de *backscattering*) del paciente.
- Electrones de alta energía producidos por interacciones de los fotones primarios en aire y cualquier estructura adyacente en la cercanía del paciente.

9.4.2 Región de *Buildup*

La zona en la curva de dosis en profundidad, para haces de fotones de megavoltage, comprendida entre la superficie ($z = 0$) y la profundidad de máximo de dosis z_{max} se denomina región de *buildup* y es consecuencia de los relativamente largos rangos de las partículas secundarias (cargadas) con alta energía (electrones y positrones)³⁰. Estas partículas secundarias originadas dentro del material irradiado por interacciones de los fotones primarios, viajan una cierta distancia (típicamente equivalente al rango) y a lo largo de esta trayectoria depositan su energía en el material.

En la región inmediata a la superficie de ingreso dentro del material irradiado, no se satisfacen las condiciones de equilibrio electrónico³¹, y consecuentemente la dosis absorbida es mucho menor al Kerma de colisión. Sin embargo, a medida que la profundidad z aumenta, las condiciones de equilibrio electrónico son alcanzadas para un cierto valor de profundidad, $z = z_{max}$ ³².

Más allá de z_{max} , tanto la dosis como el Kerma de colisión disminuyen debido al efecto de atenuación de los fotones incidentes por parte del material irradiado, resultando en una especie de pseudo equilibrio electrónico.

9.4.3 Profundidad de máximo de dosis

La profundidad de máximo de dosis z_{max} depende de la energía del haz de fotones incidente y del tamaño de campo. La dependencia en la energía es dominante, mientras que el efecto de tamaño de campo es ignorado a veces.

Los valores nominales de z_{max} varían entre 0, *i.e.* en superficie para haces de rayos X superficiales y de ortovoltage, pasando por 0.5cm para ^{60}Co y llegando hasta 5cm para rayos X de megavoltage de 25MV.

Una vez fijada la energía del haz, el máximo valor para z_{max} se corresponde a un tamaño de campo de alrededor de $5 \times 5 \text{cm}^2$. Para campos mayores, z_{max} decrece debido al factor de dispersión en colimadores (para haces de ^{60}Co) y también por efectos de dispersión en el filtro aplanador (para haces de rayos X de linacs). Para tamaños de campo menores a $5 \times 5 \text{cm}^2$ disminuye debido al efecto de dispersión del fantoma.

9.4.4 Dosis de salida (*exit dose*)

La dosis entregada al paciente en el punto de salida del haz se denomina "dosis de salida" (*exit dose*). La curva de dosis en profundidad, como indica la **figura**, en la región cercana al punto de salida disminuye bruscamente (respecto de la extrapolación del comportamiento precedente). Este efecto se debe a la menor contribución por retrodispersión, ya que no se dispone de material más allá del punto de salida. De manera análoga a la dosis en superficie, la dosis de salida debe ser medida con cámara de ionización plano-paralela; en este caso ubicando el cuerpo de la cámara hacia la fuente de radiación.

9.5 Fin Capítulo IX: Debate de contenidos y consultas

1. Cuáles son las características de dosis en superficie, profundidad de máxima dosis absorbida y dosis de salida para un haz de fotones? Cómo varía, en primera aproximación, el flujo de partículas y flujo de energía de un haz de fotones propagándose en aire?
2. Qué es el *buildup*, y cómo se relaciona con el equilibrio de partículas cargadas?

9.6 Fin del capítulo IX: Ejercitación complementaria

³⁰ La contribución de protones y otro tipo de partículas cargadas es despreciable

³¹ El "Equilibrio electrónico" suele denominarse también "Equilibrio de partículas cargadas"

³² Nótese que la distancia z_{max} corresponde, básicamente, al rango medio de las partículas secundarias creadas y por tanto la dosis se vuelve comparable al Kerma de colisión

10. RESUMEN Y REPASO DEL CURSO DE DOSIMETRÍA Y RADIOBIOLOGÍA

- 10.1 Sobre los contenidos de Radiobiología**
- 10.2 Sobre los contenidos de Dosimetría**
- 10.3 Sobre aspectos generales del curso**
- 10.4 Sobre el alcance de los objetivos del curso**
- 10.5 Fin del capítulo X: Debate final del curso**

11. References

- Joiner, M. & van der Kogel, A. (2009). *Basic clinical radiobiology*, Hodder Arnold Ed.
- M. Valente, F. Malano, P. P. N. C. F. C. (2010). Characterization of a megavoltage linear accelerator bremsstrahlung by means of monte carlo simulation, *X ray Spectrometry* **Vol. 39**(6): 384 – 390.
URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/xrs.1280/abstract>
- Perez P, Altamirano N, R. J. V. M. (2010). 3d in-phantom tcp and ntcp distributions from a mc simulated conventional radiotherapy using lq model, *Proceedings de la 94va Reunión Nacional de Física (RNF) de la Asociación Física Argentina (AFA)*.
- Perez P, Malano F, V. M. (2009). 3d dose and tumour control probability distribution for radionuclide therapy in nuclear medicine, *Proceedings de VIII Latin American Symposium on Nuclear Physics and Applications*, USA.
- Valente, M. (2008). *Notas Física Nuclear*, Ed. FaMAF-UNC, Argentina.
- Valente, M. (2010). *Física de la Radioterapia*, Ed. UFRO-Chile.