



ESCUELA TÉCNICO PROFESIONAL
EN CIENCIAS DE LA SALUD
clínica mompía

TEMA 3: APLICACIÓN DE LOS PRINCIPIOS DE LA RADIOBIOLOGÍA EN LA RADIOTERAPIA (I)

JÉSICA SÁNCHEZ MAZÓN, Especialista en Radiofísica Hospitalaria

DOSIMETRÍA FÍSICA Y CLÍNICA

CICLO RADIOTERAPIA Y DOSIMETRÍA

ÍNDICE

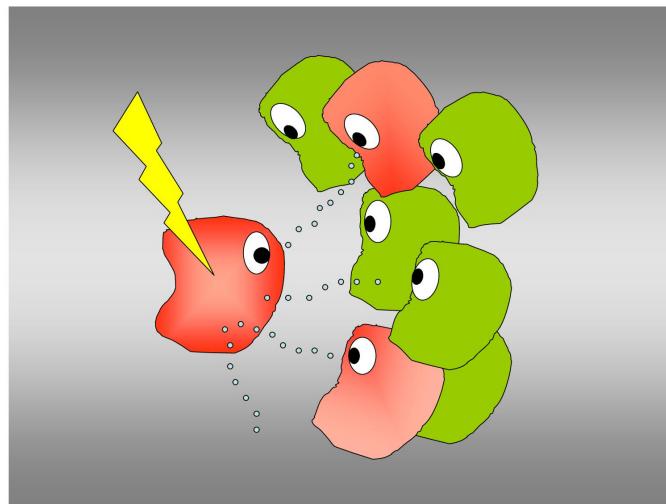
- 1. EFECTOS DE LA RADIACIÓN EN LOS ÁMBITOS CELULAR, TISULAR Y ORGÁNICO**
- 2. RESPUESTA CELULAR A LA IRRADIACIÓN**
 - 1. MECANISMOS DE RESPUESTA CELULAR A LA IRRADIACIÓN**
 - 2. CURVAS DE SUPERVIVENCIA CELULAR**
- 3. RESPUESTA DE LOS TEJIDOS NORMALES Y TUMORALES A LA IRRADIACIÓN**
 - 1. RESPUESTA DE LOS TEJIDOS NORMALES: TEMPRANA Y TARDÍA**
 - 2. RESPUESTA DE LOS TEJIDOS TUMORALES**

RADIOBIOLOGÍA

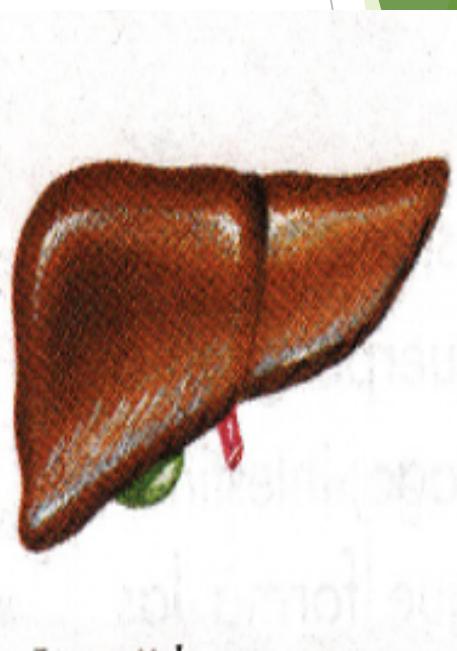
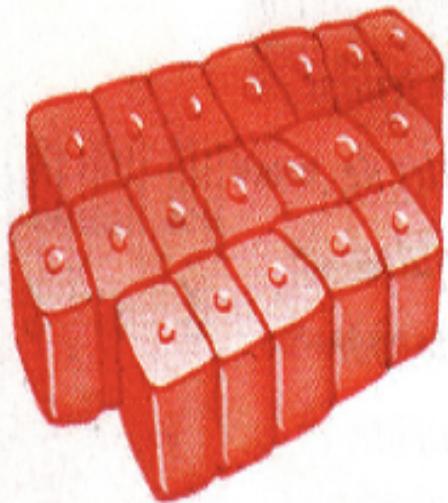
Se define la **radiobiología** como la “ciencia que estudia los fenómenos que suceden cuando un tejido vivo ha absorbido la energía cedida por las radiaciones ionizantes”.

Estos fenómenos abarcan:

- Las **lesiones** que se producen
- Los **mecanismos** que ponen en funcionamiento el organismo vivo para compensar dichas lesiones

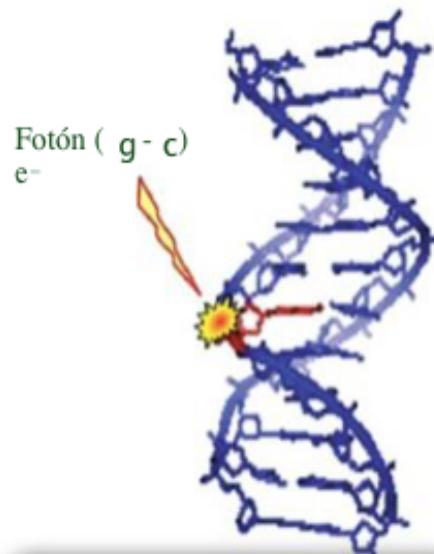


1. EFECTOS DE LA RADIACIÓN EN EL ÁMBITO CELULAR, TISULAR Y ORGÁNICO

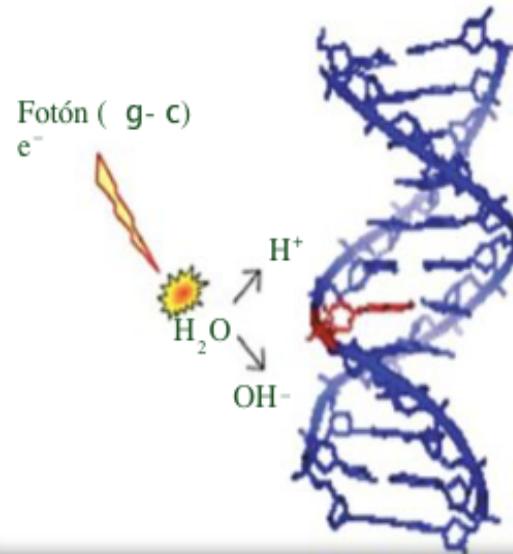


1.1 EFECTOS DE LA RADIACIÓN EN EL ÁMBITO CELULAR

La absorción de energía por radiación ionizante produce daño molecular por acción: **directa o indirecta**



Acción directa de la radiación sobre la cadena de ADN



Acción indirecta de la radiación sobre la cadena de ADN

Ionización de la molécula Producción de radicales libres

1.1 EFECTOS DE LA RADIACIÓN EN EL ÁMBITO CELULAR

➤ Acción directa:

- Ocurre como resultado de la absorción de la energía por efecto **fotoeléctrico** o/y efecto **Compton**.
- Ocurre en todos los tipos de radiación, pero el daño predominante es provocado por aquellas radiaciones **con alta LET**
- **La absorción de energía es suficiente para expulsar un electrón del átomo o molécula** y puede causar rupturas de uniones en el caso de las proteínas o macromoléculas biológicas.

1.1 EFECTOS DE LA RADIACIÓN EN EL ÁMBITO CELULAR

➤ Acción indirecta:

- Transferencia de energía a un átomo, con el subsiguiente decaimiento a una especie molecular excitada llamada **radical libre**.
- **Un radical libre es un átomo eléctricamente neutro con un electrón no ocupado en la posición orbital.** El radical es **electrofílico** y altamente **reactivo**.
- El **agua** es usualmente el intermediario entre la formación de radicales y la propagación.

1.1 EFECTOS DE LA RADIACIÓN EN EL ÁMBITO CELULAR

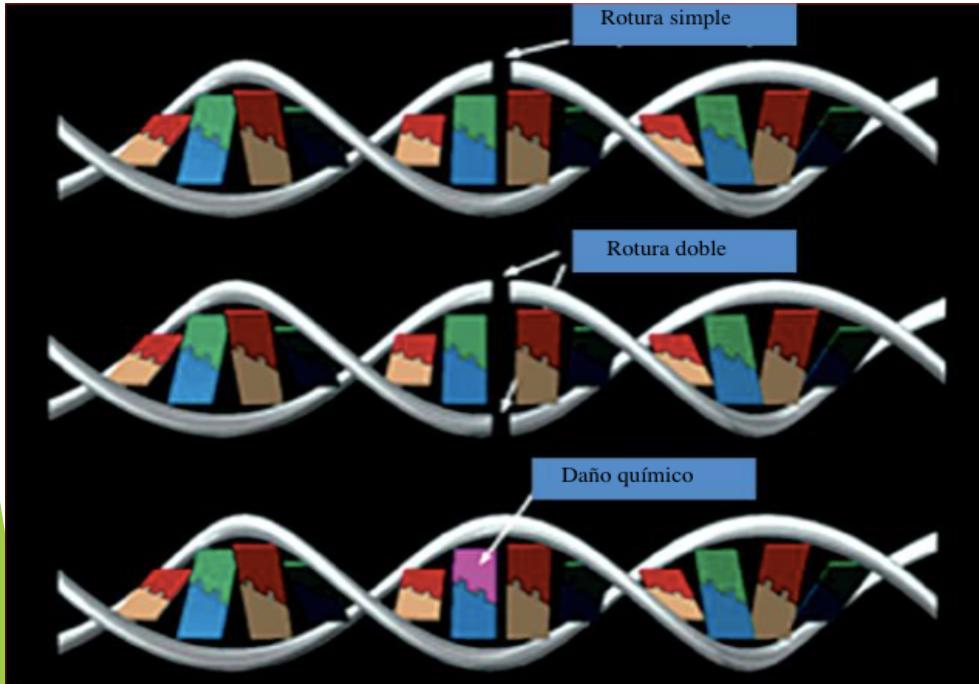
El ADN, es el blanco primario de daño celular causado por la radiación ionizante



Rupturas en la cadena de ADN



Interrupción de la función molecular



Vías de actuación

1.1 EFECTOS DE LA RADIACIÓN EN EL ÁMBITO CELULAR

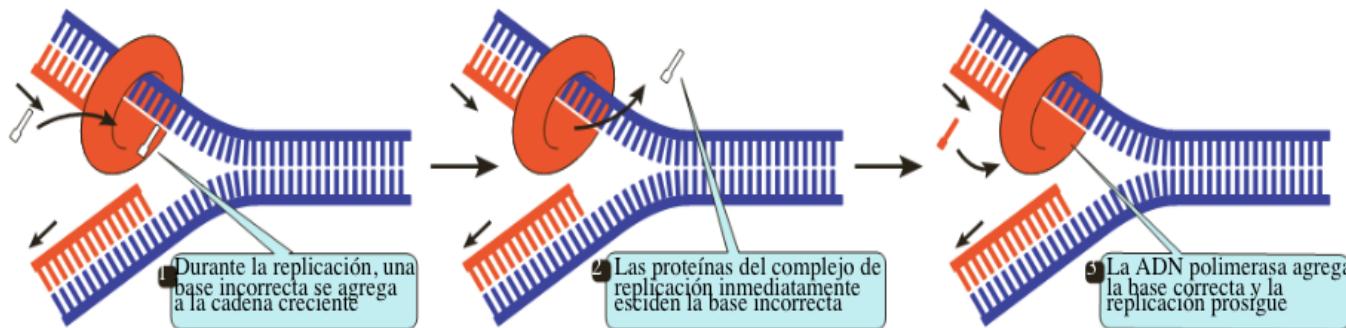
REPARACIÓN DE LA RUPTURA

-ADN polimerasa
-ADN ligasa

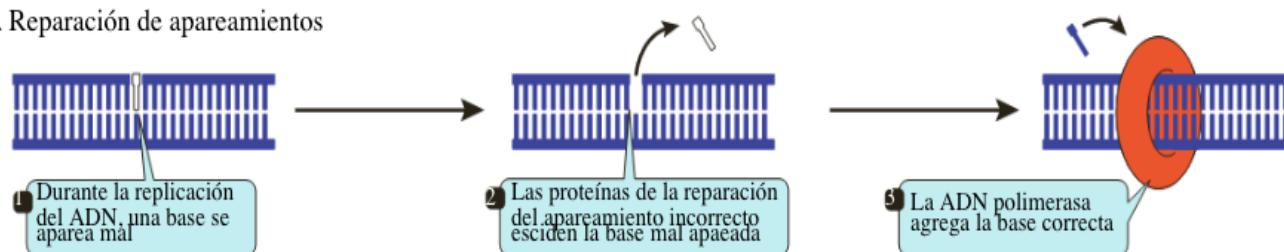


detectan las posiciones de la ruptura y corrigen

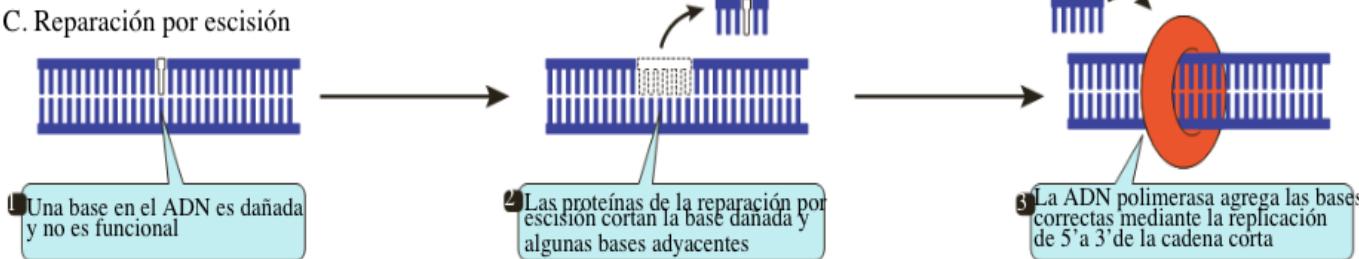
A. Lectura y corrección de prueba del ADN



B. Reparación de apareamientos



C. Reparación por escisión



1.2 EFECTOS DE LA RADIACIÓN EN EL ÁMBITO TISULAR Y ORGÁNICO

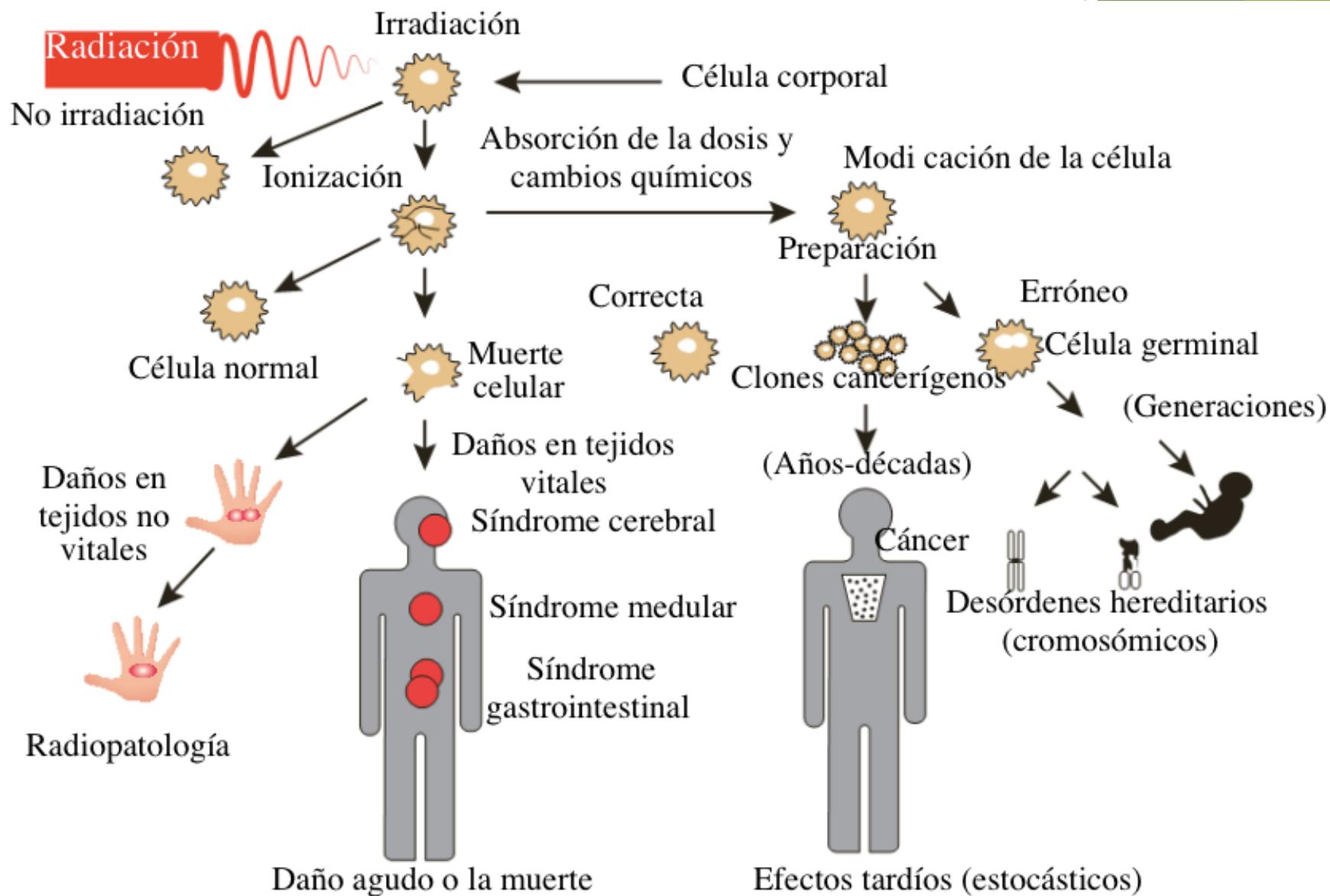
La radiosensibilidad del tejido depende de varios factores. La respuesta del tejido a la radiación es función de:

- El número de células indiferenciadas en el tejido
- El número de células mitóticas activas
- La cantidad de tiempo que las células permanecen activas en proliferación

La falta de diferenciación celular da lugar a una mayor radiosensibilidad

- Cuanto más tiempo permanecen las células en proliferación activa, mayor es la sensibilidad a la radiación.
- Las células indiferenciadas, con rápida división, son las más sensibles a los efectos de la radiación

1.2 EFECTOS DE LA RADIACIÓN EN EL ÁMBITO TISULAR Y ORGÁNICO



1.2 EFECTOS DE LA RADIACIÓN EN EL ÁMBITO TISULAR Y ORGÁNICO

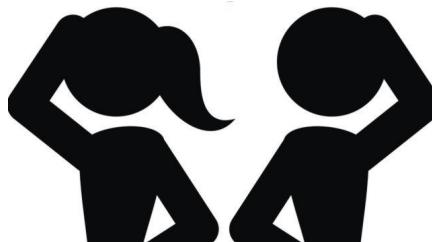
La respuesta tisular y orgánica dependerá del tipo de célula con el que está constituida

- **Sistema hematopoyético:** son altamente sensibles a las radiaciones.
 - Las más sensibles son las **células madre o precursoras** (stemcells) de la médula ósea.
 - Los glóbulos rojos maduros y las plaquetas circulantes son particularmente resistentes (carencia de núcleo celular).
 - Los linfocitos circulantes son bastante sensibles (dosimetría bológica).

PANCITOPENIA: (depresión de todos los tipos celulares)
hemorragias, infecciones y anemias.

1.2 EFECTOS DE LA RADIACIÓN EN EL ÁMBITO TISULAR Y ORGÁNICO

- **Sistema reproductor:** son altamente sensibles a las radiaciones.
 - **Hombre:** pueden sustentar **daño genético hereditario**. Aunque las dosis bajas pueden producir esterilidad, en general el efecto es temporal y el recuento de espermatozoides se normaliza después de uno o dos años tras la irradiación.
 - **Mujer:** la radiación destruye tanto el óvulo como el folículo maduro, lo cual implica la reducción de la producción hormonal (**menopausia artificial**). **La dosis total, la tasa de dosis y la edad son importantes;** las mujeres jóvenes son más capaces de recuperar la fertilidad que las mayores.



1.2 EFECTOS DE LA RADIACIÓN EN EL ÁMBITO TISULAR Y ORGÁNICO

- **Sistema gastrointestinal:** es también **muy sensible a las radiaciones**
 - Los efectos del daño intestinal incluyen **diarrea** (pérdida de fluidos y electrolitos)
- **Piel: relativamente radiosensible**
 - El efecto radiobiológico dependerá de la **dosis total, la tasa de dosis y el tipo de radiación**
 - Eritema y depilación temporal
 - La respuesta de la piel a la radiación ionizante se conoce como “**dermatitis r醗ica**”

1.2 EFECTOS DE LA RADIACIÓN EN EL ÁMBITO TISULAR Y ORGÁNICO

- **Sistema nervioso central (SNC)**: generalmente es **resistente al efecto de las radiaciones**
 - Se requieren **dosis muy altas para causar efectos en el cerebro y el sistema nervioso en general**
 - El factor limitante para la irradiación al SNC es el **sistema vascular asociado**. Los nervios periféricos son altamente resistentes a los efectos de la radiación
- **Cristalino**: con dosis bajas puede ocurrir daño significativo en el cristalino y producirse cataratas (periodo de latencia de 2 a 35 años)

1.2 EFECTOS DE LA RADIACIÓN EN EL ÁMBITO TISULAR Y ORGÁNICO

- **Feto:** extremadamente sensible a los efectos de la radiación
 - El efecto no solamente depende de la dosis, también de **la edad gestacional en el momento de la irradiación**
 - **Durante el primer trimestre el daño es mayor**, y a menudo causa aborto espontáneo
 - Durante el desarrollo y la diferenciación de los órganos la irradiación resultará en una mayor incidencia de anormalidades orgánicas congénitas



1.2 EFECTOS DE LA RADIACIÓN EN EL ÁMBITO TISULAR Y ORGÁNICO

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.

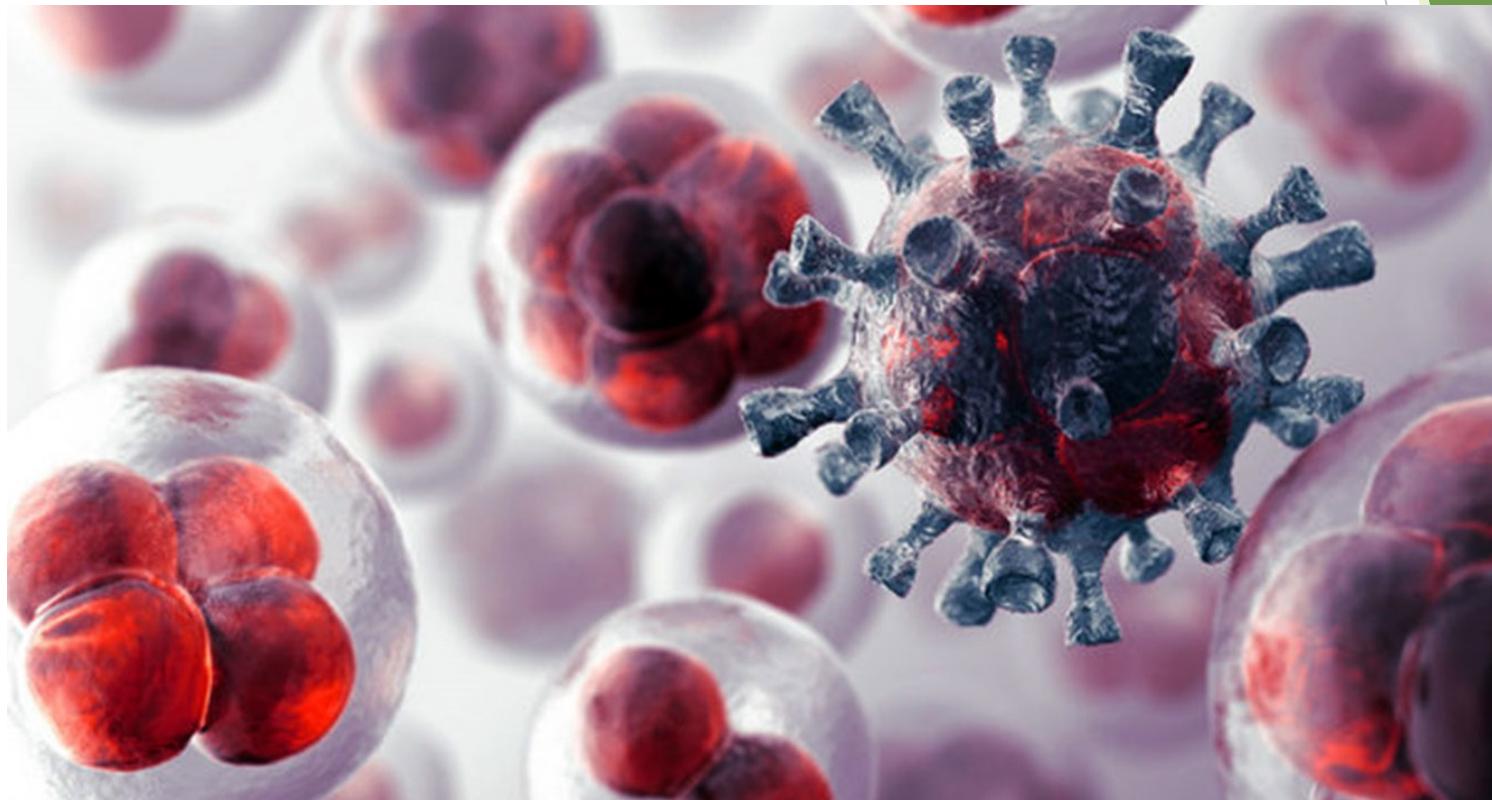
1.2 EFECTOS DE LA RADIACIÓN EN EL ÁMBITO TISULAR Y ORGÁNICO

- **IRRADIACIÓN DE CUERPO ENTERO**

La irradiación aguda prolongada de cuerpo entero resulta en un conjunto de síntomas clínicos conocidos como “**síndrome de irradiación aguda**”.

- La patología exacta es **dosis-dependiente**. Se pueden reconocer cuatro etapas:
 1. **Fase inicial**, en la cual hay una respuesta de shock
 2. **Periodo de latencia**, donde la población de células viables radioresistentes mantienen las funciones.
 3. **Enfermedad manifiesta**, donde aparecen los síntomas
 4. **Desenlace final**, recuperación o la muerte, dependiendo del grado de deterioro.

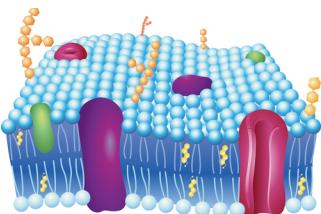
2. RESPUESTA CELULAR A LA IRRADIACIÓN



2. MECANISMOS DE REPUESTA CELULAR A LA IRRADIACIÓN

La acción de las radiaciones ionizantes en el ámbito celular depende de la zona de la célula que absorba la radiación

- **Membrana:** alteraciones en su permeabilidad y las consecuencias dependerán de la efectividad de los mecanismos de reparación celular.



- **Núcleo:** consecuencias más graves, provocando incluso la muerte celular debido a daños irreparables en el ADN celular.



2. MECANISMOS DE RESPUESTA CELULAR A LA IRRADIACIÓN

DAÑOS CAUSADOS EN LAS CÉLULAS

- 1. Muerte en interfase**
- 2. Retraso mitótico**
- 3. Fallo reproductivo**

2. MECANISMOS DE RESPUESTA CELULAR A LA IRRADIACIÓN

DAÑOS CAUSADOS EN LAS CÉLULAS

- Muerte en interfase: (etapa previa a la mitosis)
 - **Muerte celular antes de entrar en mitosis como respuesta a la radiación .**
 - Se puede producir tanto en células diferenciadas que han perdido la capacidad de dividirse como en células precursoras (madre).
 - **La dosis requerida para producir este tipo de respuesta varía según el tipo de célula.**
 - linfocitos D < 50 cGy
 - levaduras D>300 Gy.

2. MECANISMOS DE REPUESTA CELULAR A LA IRRADIACIÓN

DAÑOS CAUSADOS EN LAS CÉLULAS

- Retraso mitótico:

- Se define el **índice mitótico** como el “cociente entre las células que están en división sobre el total de células de la población”
- En las poblaciones normales de células, al representar el índice mitótico frente al tiempo, se observa que permanece más o menos constante
- Las células que se encuentran en mitosis durante la irradiación completan su división, pero aquellas que se encuentran a punto de dividirse la retrasan
- Si la **dosis es baja** las células pueden recuperarse del retraso y comienzan la mitosis → **SOBRECARGA MITÓTICA**

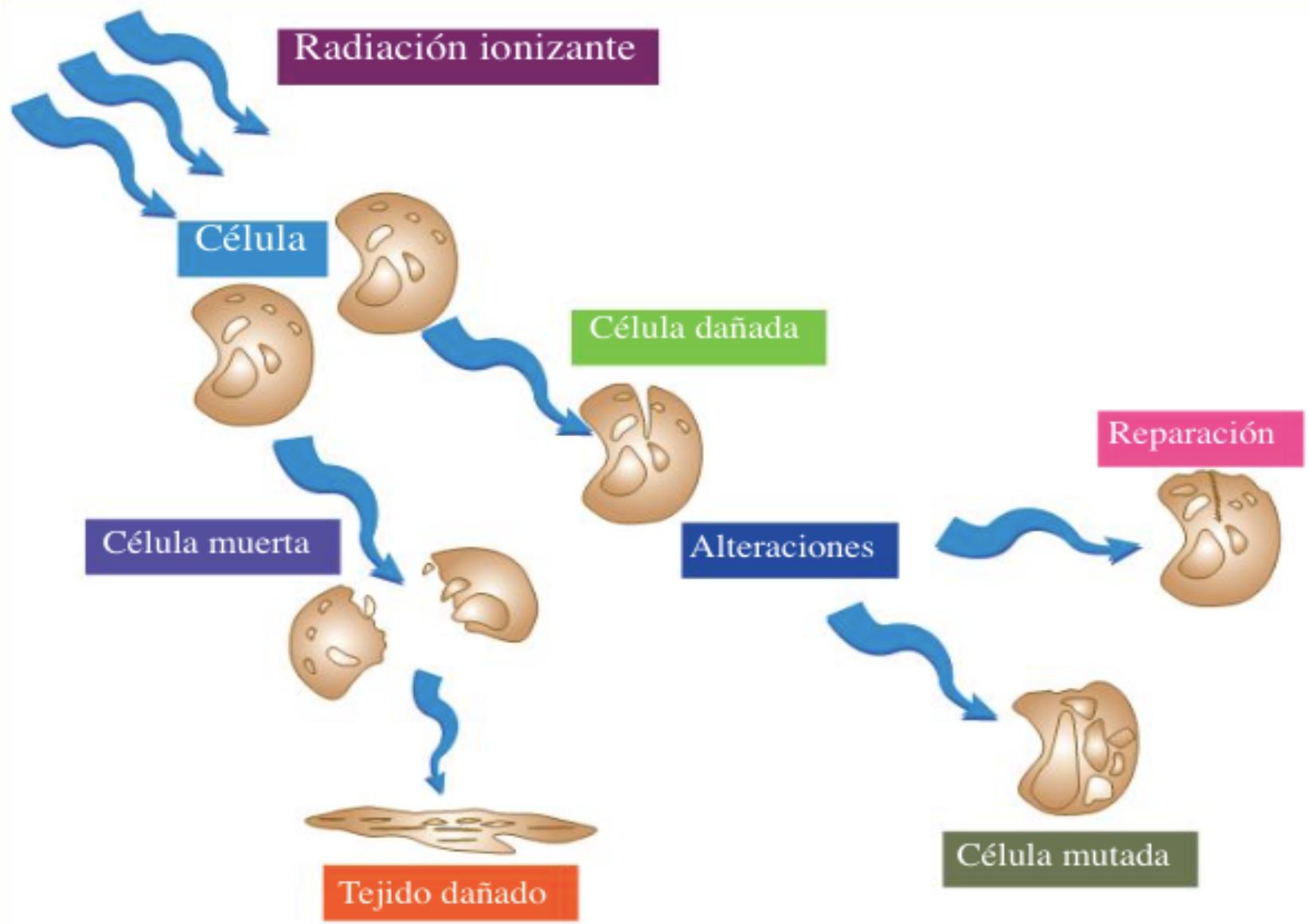
2. MECANISMOS DE REPUESTA CELULAR A LA IRRADIACIÓN

DAÑOS CAUSADOS EN LAS CÉLULAS

- **Fallo reproductivo:**

- Disminución del porcentaje de células supervivientes que conservan su capacidad reproductiva
- “**Fallo reproductivo**”: incapacidad de la célula para experimentar divisiones repetidas después de la irradiación
- Todas las células que no se pueden dividir reiteradamente se consideran no supervivientes o muertas
- El fallo reproductivo demuestra una **lesión no letal de la célula**, lesión que no llega a provocar la muerte celular e incluso permite mantener la actividad funcional de la misma

2. MECANISMOS DE REPUESTA CELULAR A LA IRRADIACIÓN



2.1 CURVAS DE SUPERVIVENCIA CELULAR

ENsayo CLONOGENICO

Método experimental **in vitro** que se emplea para medir la **sensibilidad celular ante un agente citotóxico** (RADIACIÓN)

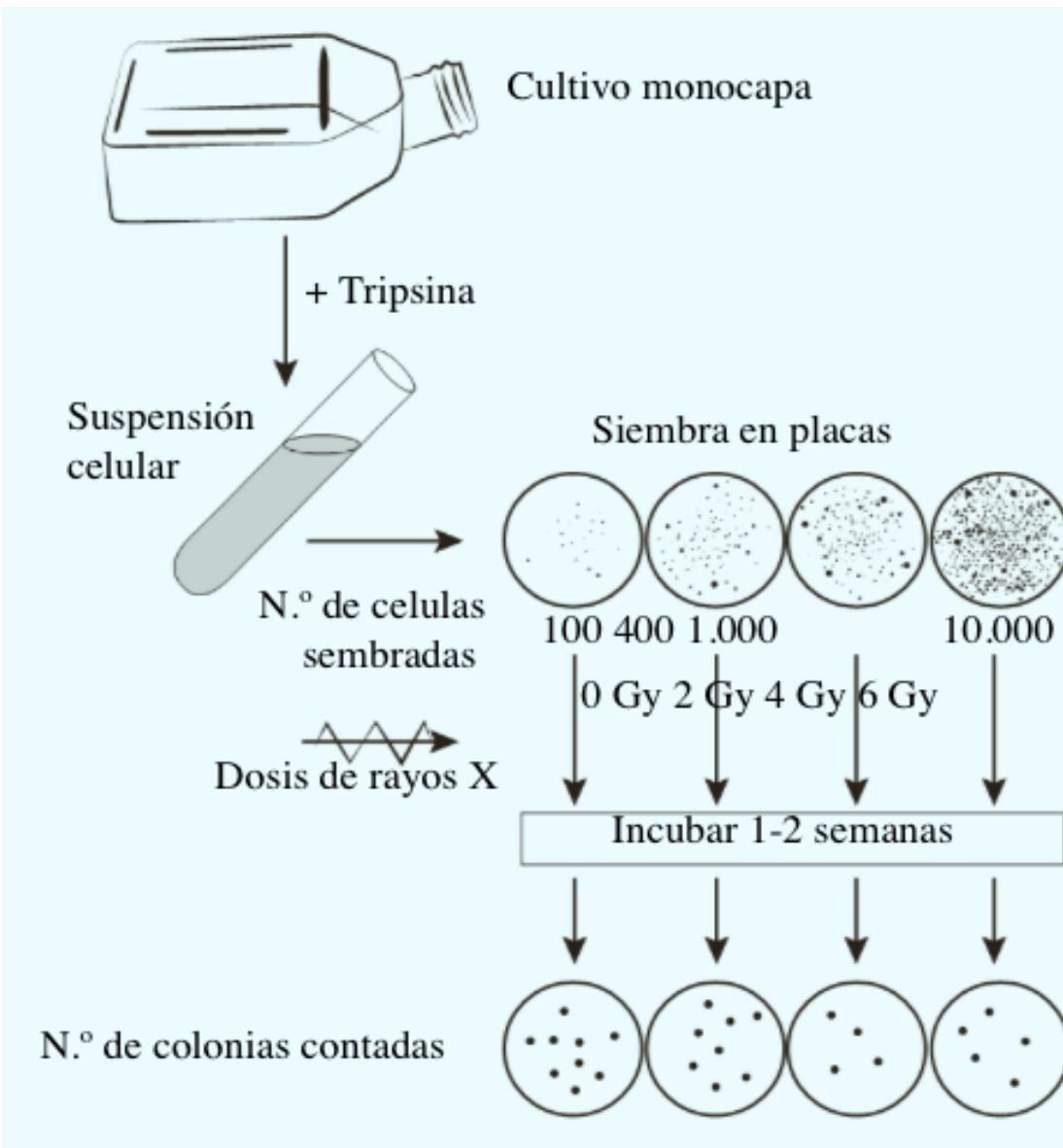


¿en qué proporción disminuye la capacidad clonogénica de una población celular después de una exposición a dicho agente?

- Las células que tras un tratamiento son capaces de formar colonias se denominan “**células supervivientes**”.
- La proporción de células supervivientes se llama “**fracción de supervivencia**”.

2.1 CURVAS DE SUPERVIVENCIA CELULAR

ENsayo CLONOGENICO



2.1 CURVAS DE SUPERVIVENCIA CELULAR

Ensayo de clonogenicidad: es el más empleado para determinar la radiosensibilidad celular de células tumorales y no tumorales

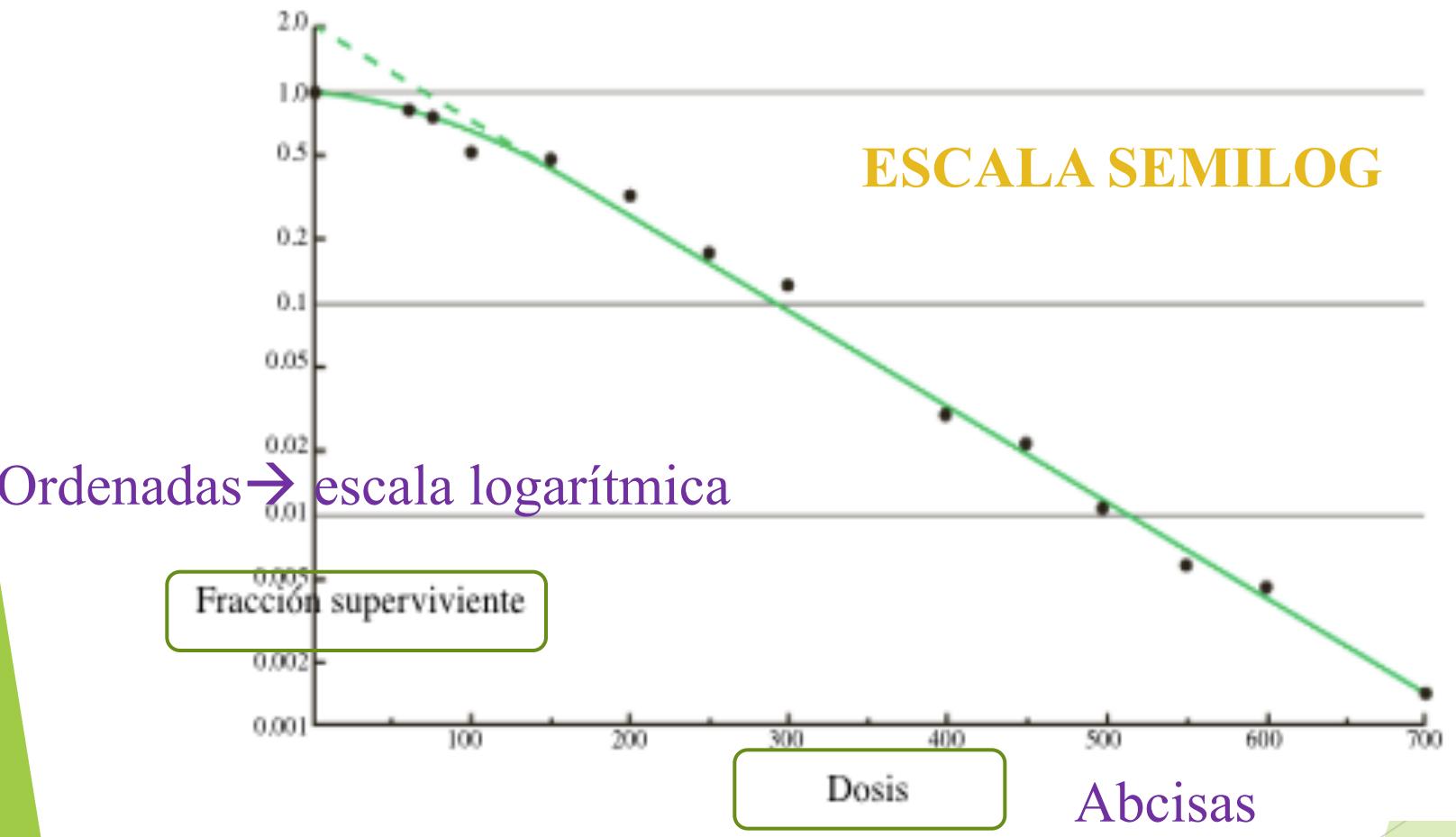


Se puede establecer una relación entre la dosis y el efecto.

La representación gráfica:

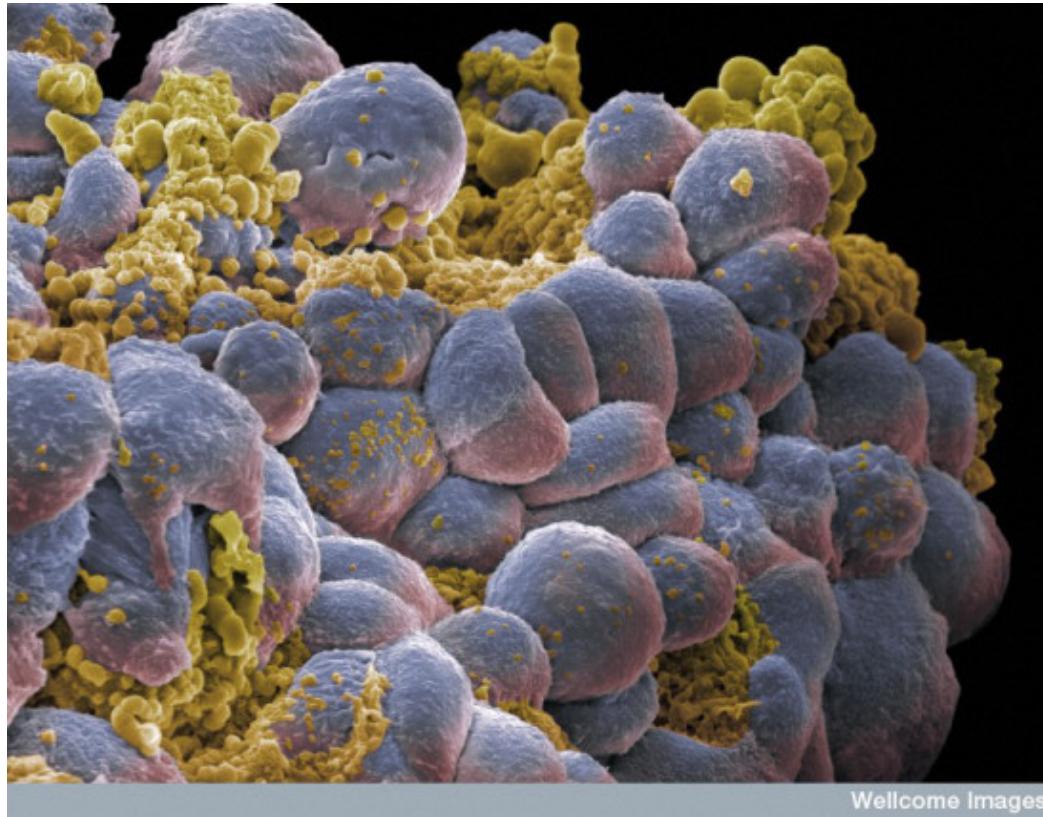
- Variable independiente (**dosis**) se inscribe en el eje de abscisas (X)
- Variante dependiente (**fracción superviviente**) se inscribe en el eje de ordenadas (Y) en escala logarítmica

2.1 CURVAS DE SUPERVIVENCIA CELULAR



La morfología de las curvas de supervivencia celular en células de mamífero se caracteriza por tener una parte de inclinación inicial (**hombro**), seguido por una **porción rectilínea** (exponencial).

3. RESPUESTA DE LOS TEJIDOS NORMALES Y TUMORALES A LA IRRADIACIÓN



3.1 RESPUESTA DE LOS TEJIDOS NORMALES:

TEMPRANA Y TARDÍA

TEMPRANA

- Muestran los efectos del daño a las **pocas semanas** de haber sido irradiados: piel, mucosa oral, intestinos, médula ósea y testículos.
- Cada uno de estos tejidos contiene células funcionales y células de tejido conectivo
- **Se deben al daño de las células funcionales**, las cuales generalmente tienen una vida media corta
- **El daño en estos tejidos tiende a curarse y pueden ser tratados adecuadamente desde el punto de vista clínico**

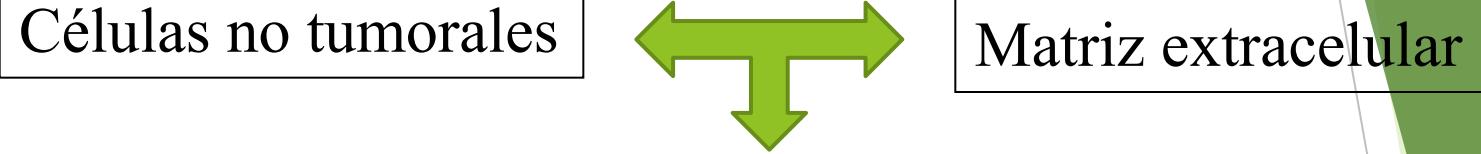
TARDÍA

- Presentan los efectos de la radiación **meses o años posteriores** a la irradiación: pulmón, los riñones y la médula espinal.
- El daño puede deberse a **la pérdida de tejido conectivo**, especialmente en los vasos sanguíneos
- **Tienden a ser permanentes y limitarán las dosis de radiación que se puede administrar a un paciente mediante un tratamiento de radioterapia**

Pueden darse ambas a la vez

3.2 RESPUESTA DE LOS TEJIDOS TUMORALES

NEOPLASIA (TUMOR)



Vasos sanguíneos

Pérdida de la capacidad de reproducirse debido al fenómeno de senescencia o por haberse diferenciado

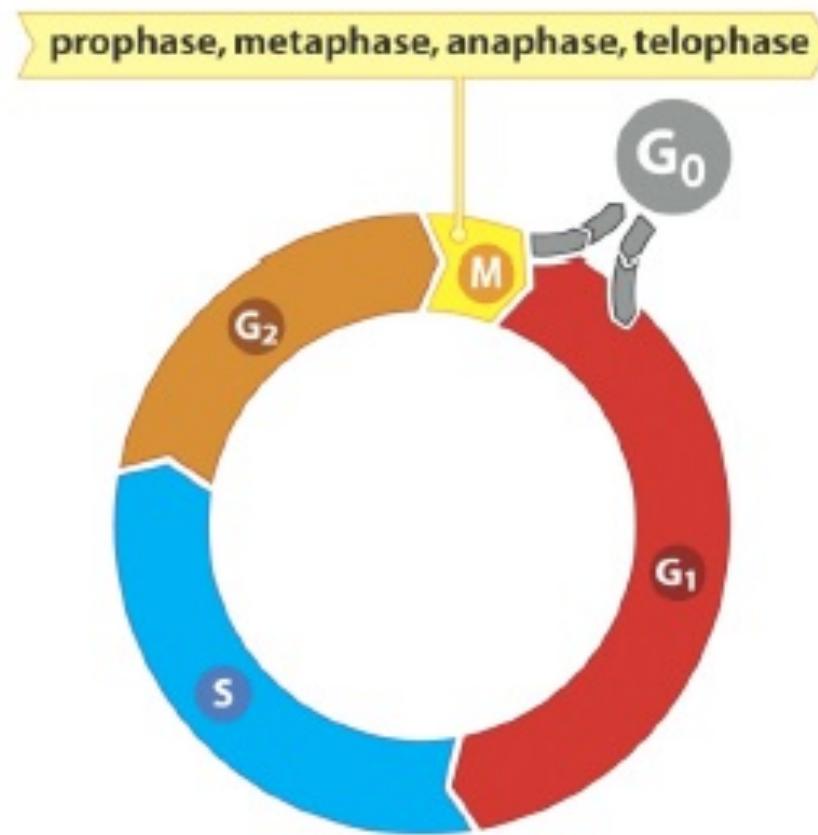
Muertas o en vías de morir por necrosis o apoptosis

3.2 RESPUESTA DE LOS TEJIDOS TUMORALES

- **Apostosis**: muerte ordenada y programada de una celula sin dañar a las vecinas.
- **Necrosis**: concepto diametralmente opuesto. Muerte caótica y desordenada.
- **Senecencia celular**: es el proceso iniciado como respuesta al estrés y daño ocurrido en una célula, y **constituye una ruta alternativa de respuesta a la muerte celular programada** y es de vital importancia para **suprimir la formación de células cancerígenas**

3.2 RESPUESTA DE LOS TEJIDOS TUMORALES

De las células que conservan la capacidad replicativa algunas pueden hallarse en un estado denominado G₀



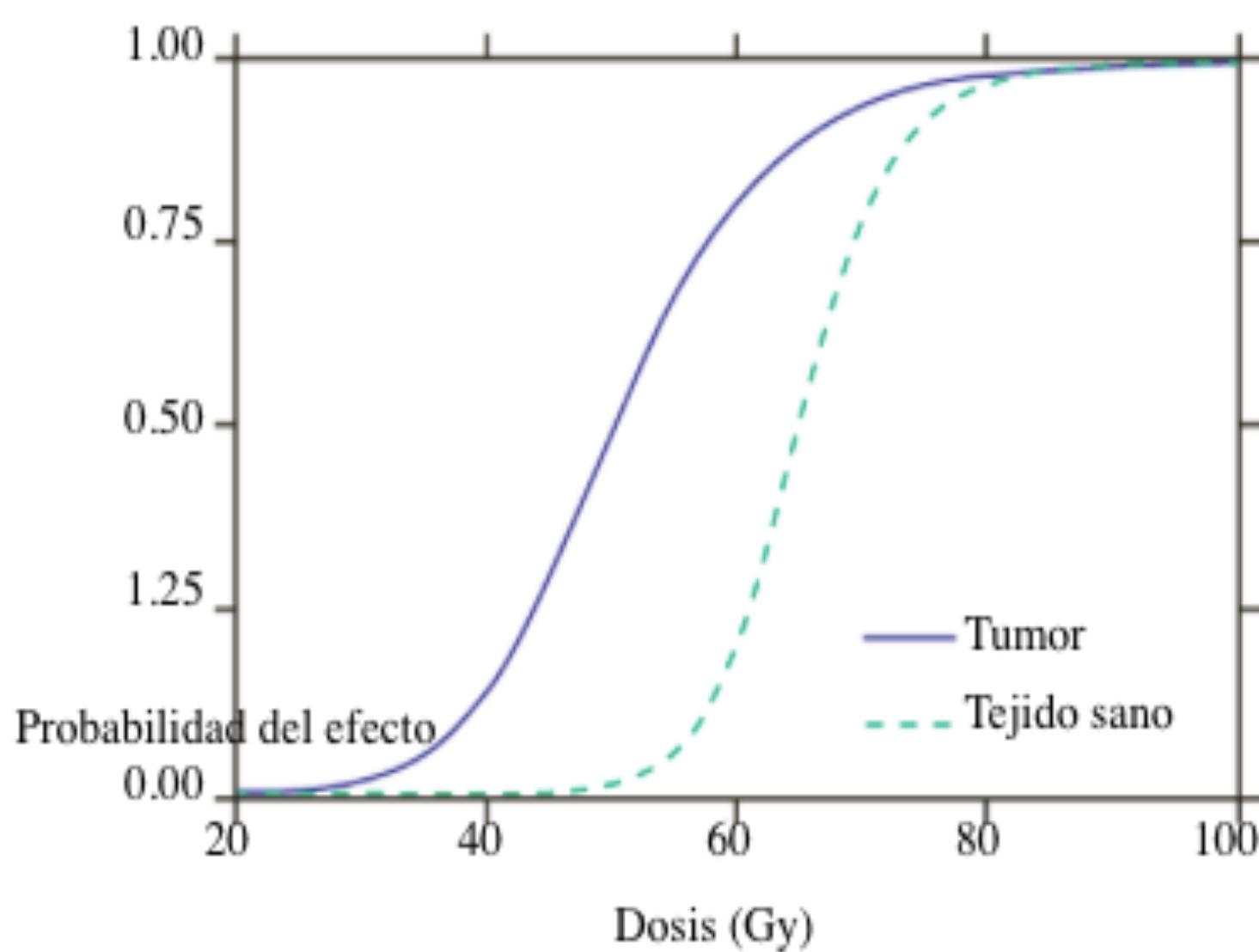
El Ciclo celular con sus fases M, G₀, G₁, S y G₂ indicadas.

3.2 RESPUESTA DE LOS TEJIDOS TUMORALES

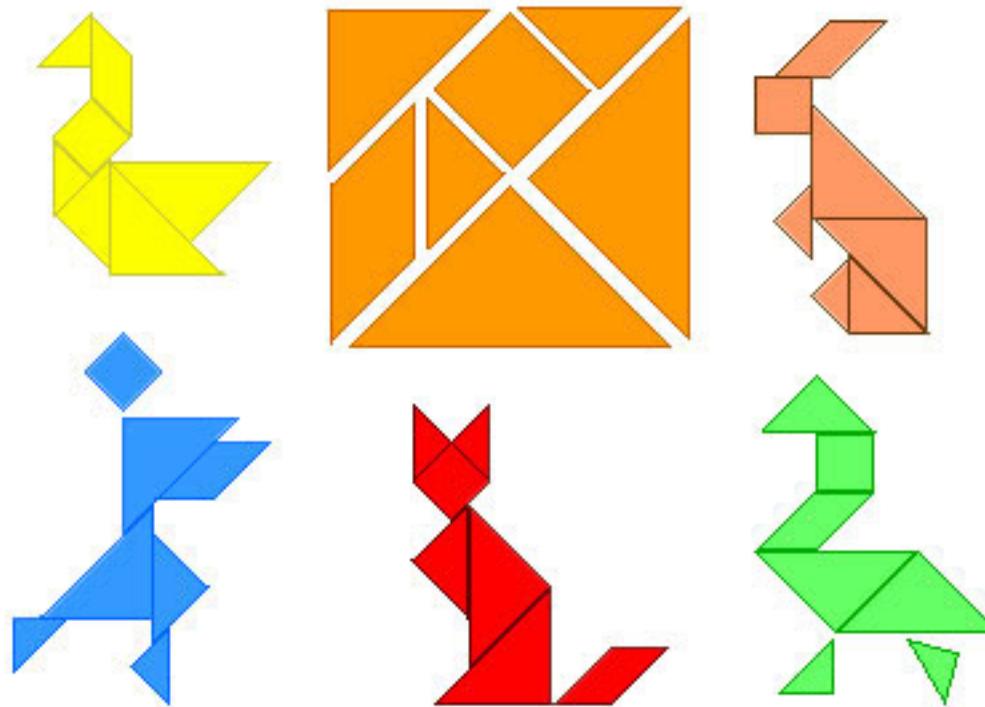
- La fracción que contribuye al crecimiento tumoral es la formada por aquellas que se **encuentran en ciclo** → **clonogénicas**
- Las células que se encuentran en G0 **no contribuyen al crecimiento tumoral**, pero son **potencialmente clonogénicas**, ya que cada una de ellas puede multiplicarse de manera descontrolada y repoblar el tumor
- La respuesta del tumor a la radiación puede considerarse como la respuesta de simples células clonogénicas
- **La respuesta tumoral a las radiaciones ha de ser mayor que la de los tejidos sanos, a fin de que el tratamiento de radioterapia sea efectivo**

3.2 RESPUESTA DE LOS TEJIDOS TUMORALES

Diferencia de la respuesta a la radiación



4. FRACCIONAMIENTO DE LA DOSIS Y TIPOS DE FRACCIONAMIENTO



4.1 LAS 5 Rs DE LA RADIOTERAPIA

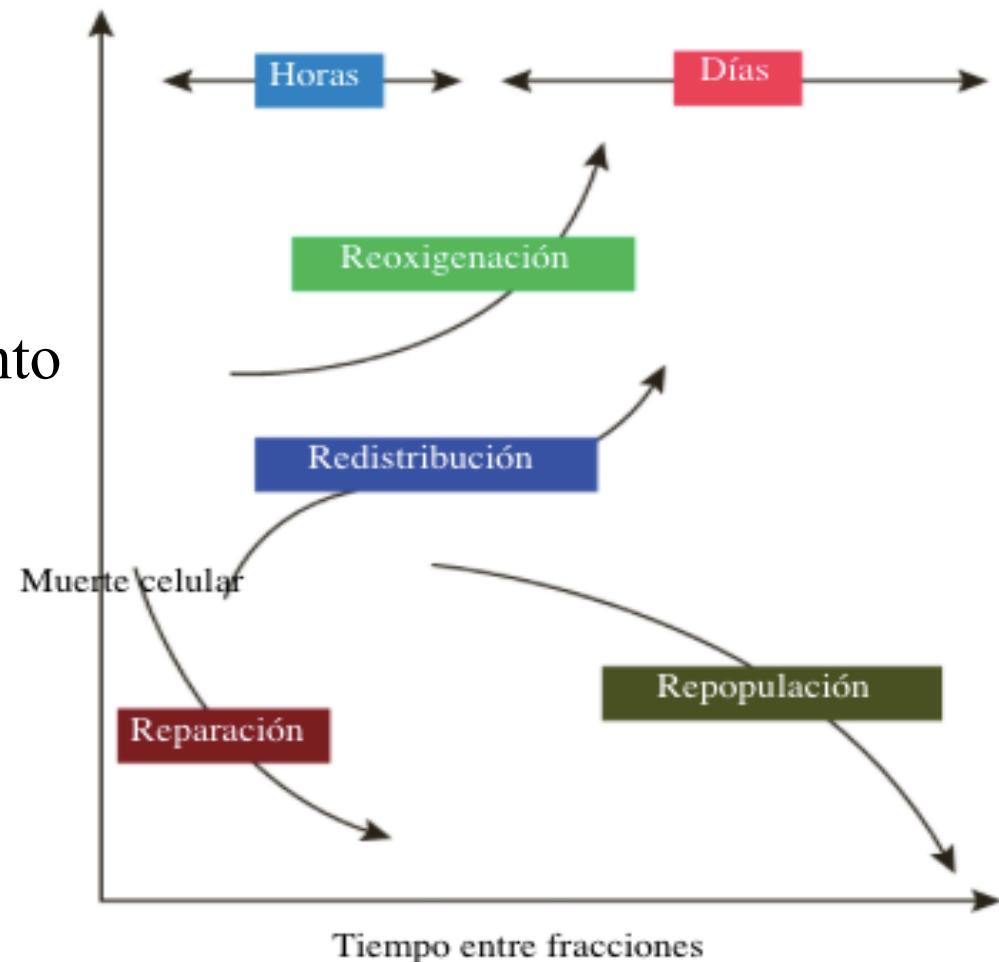
La utilización terapéutica de las radiaciones en el cáncer se basa en utilizar la **acción diferencial de la misma sobre el tejido sano y el tumoral**

Reparación

Redistribución y Reclutamiento

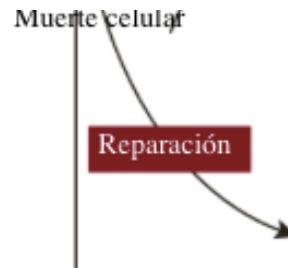
Reoxigenación

Repoplación



4.1 LAS 5 Rs DE LA RADIOTERAPIA

Reparación:

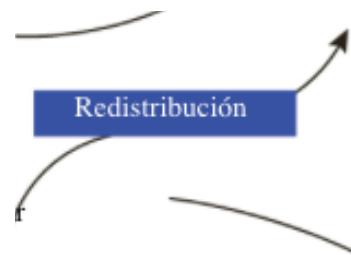


- El tejido inicia una **rápida reparación de las lesiones no letales**, que puede llegar a ser completa entre cada fracción del tratamiento.
- Aparece en los **tejidos tumorales y en los sanos incluidos en el campo de radiación**.
- **Los tejidos sanos, bien oxigenados, reparan mejor que los tumorales** entre cada fracción del tratamiento, lo que se traduce finalmente en **menos efectos tóxicos sobre el tejido sano que sobre el tumor**.

4.1 LAS 5 Rs DE LA RADIOTERAPIA

Redistribución y reclutamiento:

- Tras una fracción de radiación, se sitúan más células en fase **G2** y **M** del ciclo celular, siendo más radiosensibles ante las siguientes fracciones.



- Permite:
 - **sincronización del tejido**, progresando las células a fases sensibles
 - **reclutamiento** de las que estaban quiescentes (G0), que van a entrar en ciclo

4.1 LAS 5 Rs DE LA RADIOTERAPIA

Reoxigenación:

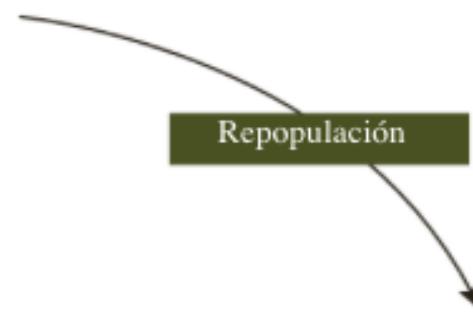
- Al destruirse las células bien oxigenadas, se produce una reoxigenación de las células hipóxicas (tumorales), lo que **aumenta su radiosensibilidad** ante la siguiente fracción de irradiación.



4.1 LAS 5 Rs DE LA RADIOTERAPIA

Repoblación:

- Es el aumento del número de divisiones celulares como mecanismo de compensación, siendo más importante en los tejidos y tumores de duplicación rápida o con tiempo de duplicación pequeños.
- La repoblación del tejido tumoral entre las fracciones de irradiación es perjudicial, ya que en la fracción siguiente siempre nos enfrentaremos a un mayor número de células que las que sobrevivieron a la fracción previa.



4.2 REGENERACIÓN DEL TEJIDO SANO Y DEL TUMOR

- Para que el tejido sano se recupere y las células reparen las lesiones subletales es imprescindible la existencia de un intervalo de tiempo entre fracciones, lo cual permite también una regeneración de las células tumorales, lo que puede suponer una **limitación para el control tumoral por radioterapia**
- Aproximadamente **un tercio** de la radiación administrada en cada fracción se emplea en destruir el porcentaje de células tumorales que se han regenerado desde la fracción anterior

La regeneración tumoral va a depender de:

- La fracción de crecimiento.
- El tiempo de duplicación.
- El volumen o tamaño del tumor.
- La oxigenación de las células: se intenta buscar la forma de administración óptima para tratar los diferentes tumores.

4.2 REGENERACIÓN DEL TEJIDO SANO Y DEL TUMOR

Podemos modificar tres cosas para **optimizar un tratamiento radioterápico:**

1. La dosis total de radiación
2. El intervalo de tiempo entre fracciones (el tiempo mínimo para que el tejido sano se recupere)
3. La dosis por fracción



4.3 FRACCIONAMIENTOS UTILIZADOS EN LA CLÍNICA

Parámetros:

FRACCIONAMIENTO

- Dosis total
- Dosis por fracción
- Tiempo entre fracciones
- Tiempo total del tratamiento

Factores muy importantes que tener en cuenta para valorar la eficacia del tratamiento, lo que es igual, la **fracción de células supervivientes que permanecen activas al finalizar el tratamiento.**

4.3 FRACCIONAMIENTOS UTILIZADOS EN LA CLÍNICA

TIPOS DE FRACCIONAMIENTO:

- **Fraccionamiento convencional o estándar:** 180-200 cGy/día en una única fracción, 5 días a la semana. **Es el que consigue un mejor índice terapéutico en la mayoría de los tumores.** Dosis totales de 50-70 Gy en 5-8 semanas.
- **Fraccionamiento acelerado:** las dosis por fracción son convencionales, pero **se administran dos fracciones diarias para alcanzar la misma dosis total (60 Gy) en la mitad de tiempo.** La dosis de 150-200 cGy x 2 veces/día, 5 días a la semana **acorta el tiempo de tratamiento y permite aumentar la eficacia en tumores rápidamente proliferativos.** Los efectos secundarios agudos y tardíos serán mayores.

4.3 FRACCIONAMIENTOS UTILIZADOS EN LA CLÍNICA

TIPOS DE FRACCIONAMIENTO:

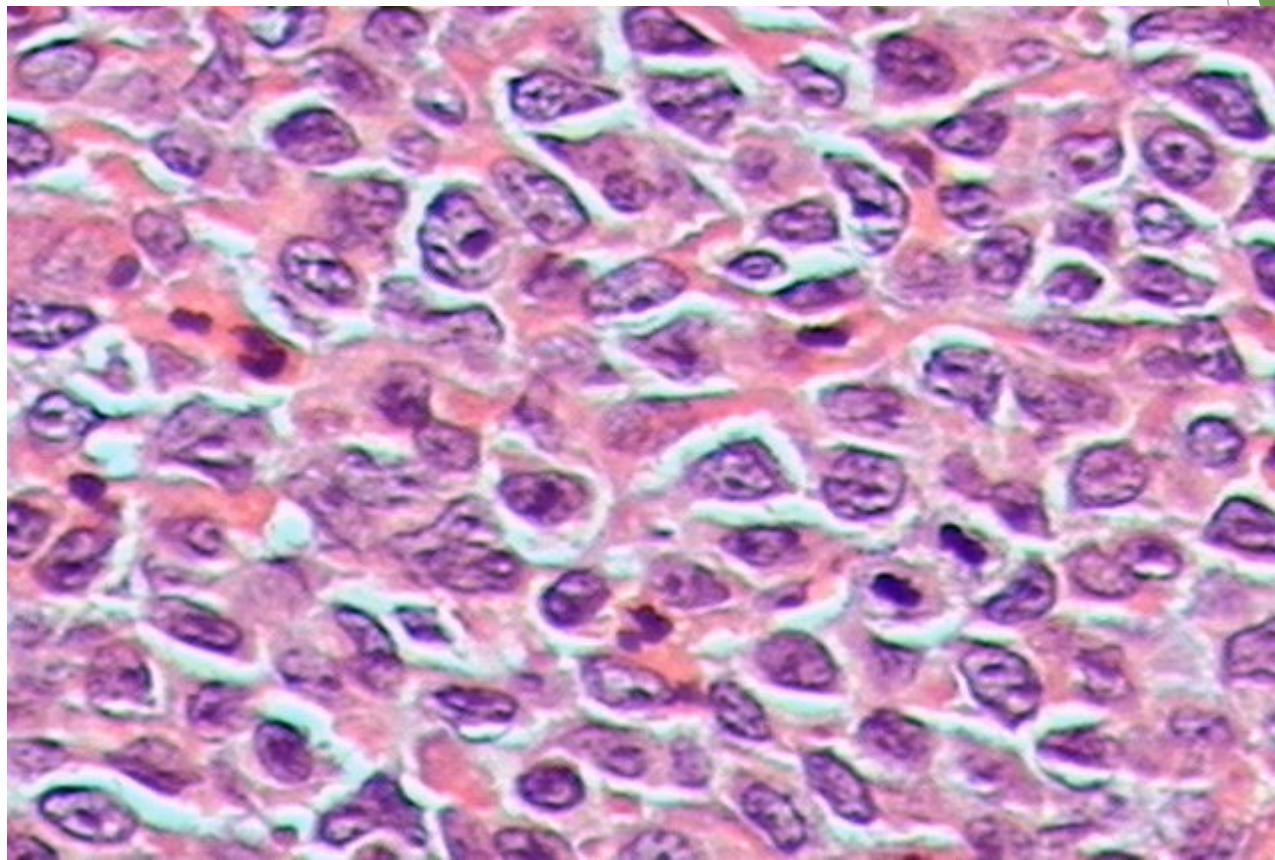
- **Hiperfraccionamiento:** dos fracciones al día de 115-120 cGy, 5 días a la semana. **Cada fracción debe estar separada de la anterior un mínimo de 6 horas.** Las dosis totales pueden alcanzar los 80 Gy. **Disminuye los efectos tóxicos tardíos**, aumentando la eficacia sobre el tumor y manteniendo en niveles similares la toxicidad aguda de los tejidos normales incluidos dentro del volumen irradiado.
 - ✓ **Prolongar el tiempo de tratamiento** favorece los tejidos poco proliferativos y daña más los tejidos de proliferación rápida, permitiendo una reoxigenación de las células hipóticas.
 - ✓ **Un aumento en el número de fracciones** disminuye la posibilidad de reparar el daño subletal en las células tumorales, permitiendo la redistribución de las células en el ciclo celular entre fracciones.

4.3 FRACCIONAMIENTOS UTILIZADOS EN LA CLÍNICA

TIPOS DE FRACCIONAMIENTO:

- Hipofraccionamiento: 300, 400, 500 o incluso en estos momentos hasta 2000 cGy/día x 2 a 10 días.
 - ✓ Se utiliza en algunos **tumores específicos**, como el melanoma.
 - ✓ Donde más frecuentemente se utilizaba era en **tratamientos paliativos**
 - ✓ Este tipo de tratamientos ha experimentado un **extraordinario auge** gracias a la aparición de nuevas unidades de irradiación capaces de suministrar grandes dosis de radiación de forma completamente precisa (técnicas de SBR o radiocirugía).

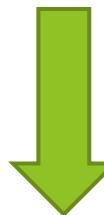
5. EFECTOS DEL FRACCIONAMIENTO DE LA DOSIS Y LA SUPERVIVENCIA CELULAR



5. EFECTOS DEL FRACCIONAMIENTO DE LA DOSIS Y LA SUPERVIVENCIA CELULAR

Fraccionamiento estándar:

180-200 cGy, 5 días por semana, dosis total 40 Gy-80 Gy



Cambios

- Necesidades de irradiación
- Averías de las unidades generadoras
- Consideraciones radiobiológicas

- ▶ ¿Cómo variarán los diversos factores (curación tumoral y aparición agudos o tardíos) respecto a este nuevo fraccionamiento?
- ▶ ¿qué nueva dosis total respecto a la convencional debe administrarse al paciente?

5. EFECTOS DEL FRACCIONAMIENTO DE LA DOSIS Y LA SUPERVIVENCIA CELULAR

El problema no es de entrada sencillo, ya que se necesita relacionar y ajustar entre sí los parámetros que definen un tratamiento, tales como dosis por fracción, dosis total y tiempo de realización del mismo.



Modelos de isoefecto, que intentan comparar la efectividad de tratamientos efectuados con pautas de dosis diferentes, así como explicar el por qué de dichas diferencias.

5.1 SUPERVIVENCIA CELULAR E ISOEFFECTO

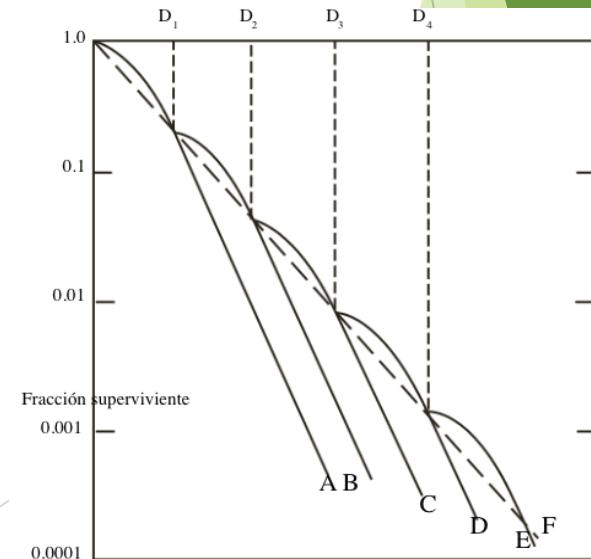
¿Cómo se construye la curva de supervivencia celular?

1. Seleccionamos un tipo de células, ya sean tumorales o de cualquier tejido humano y las irradiamos
2. Determinamos la curva de supervivencia celular
3. Dejamos pasar un tiempo prudencial y volvemos a irradiar las células supervivientes
4. Volvemos a determinar la curva de supervivencia celular.
5. Repetimos este proceso n veces

5.1 SUPERVIVENCIA CELULAR E ISOEFFECTO

¿Qué observamos?

- Obtenemos cada vez **menos células supervivientes**.
- Generalmente la **supervivencia final** obtenida para la dosis total D como suma de la dosis por fracción d **no es la misma que la que hubiéramos calculado a partir de la curva de supervivencia inicial**.
- **La forma de la curva de supervivencia siempre es la misma**, independientemente de la historia anterior de las células irradiadas.
- Este experimento indica que las células supervivientes tienen una recuperación total, comportándose **como células que no se han irradiado nunca**.



5.1 SUPERVIVENCIA CELULAR E ISOEFFECTO

MODELO ALFA/BETA

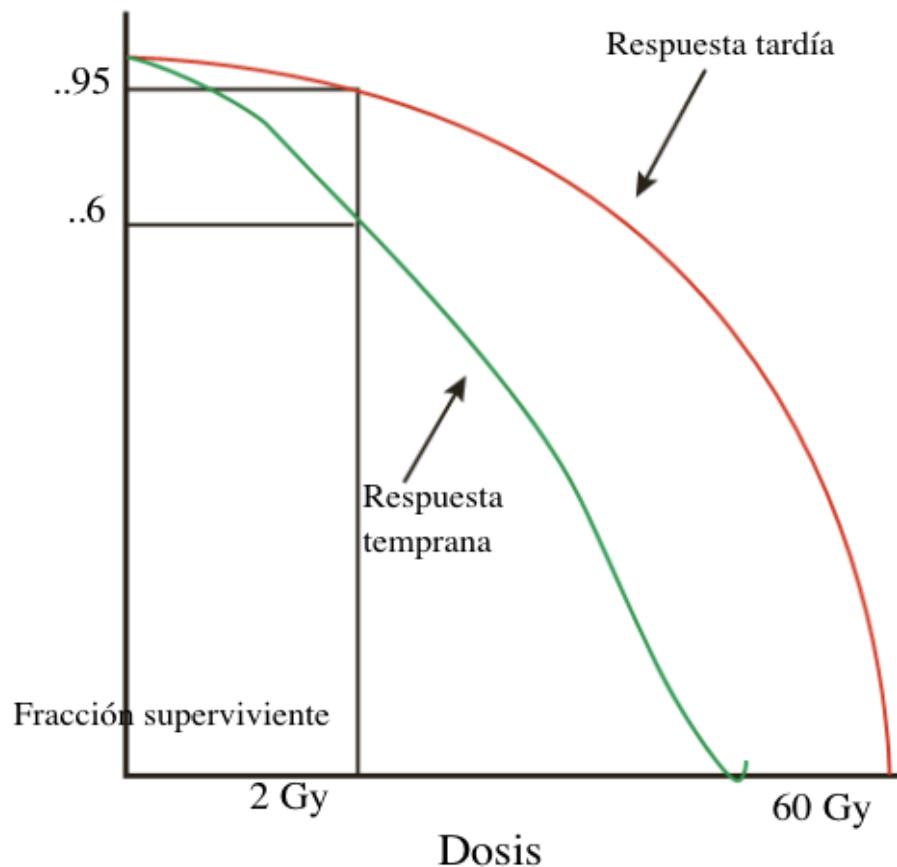
Dos tratamientos con dosis por fracción d_1 y d_2 y número de fracciones n_1 y n_2 **tendrán el mismo efecto biológico cuando:**

$$n_1 d_1 [1 + d_1 / \alpha/\beta] = n_2 d_2 [1 + d_2 / \alpha/\beta]$$

1. **Simplicidad matemática**
2. Capacidad para predecir los efectos agudos y tardíos de los tejidos
3. Radiobiológicamente hablando, solo depende del cociente α/β
 - Valores pequeños de este cociente corresponden a tejidos con respuesta aguda
 - Valores grandes corresponden a tejidos con respuesta tardía

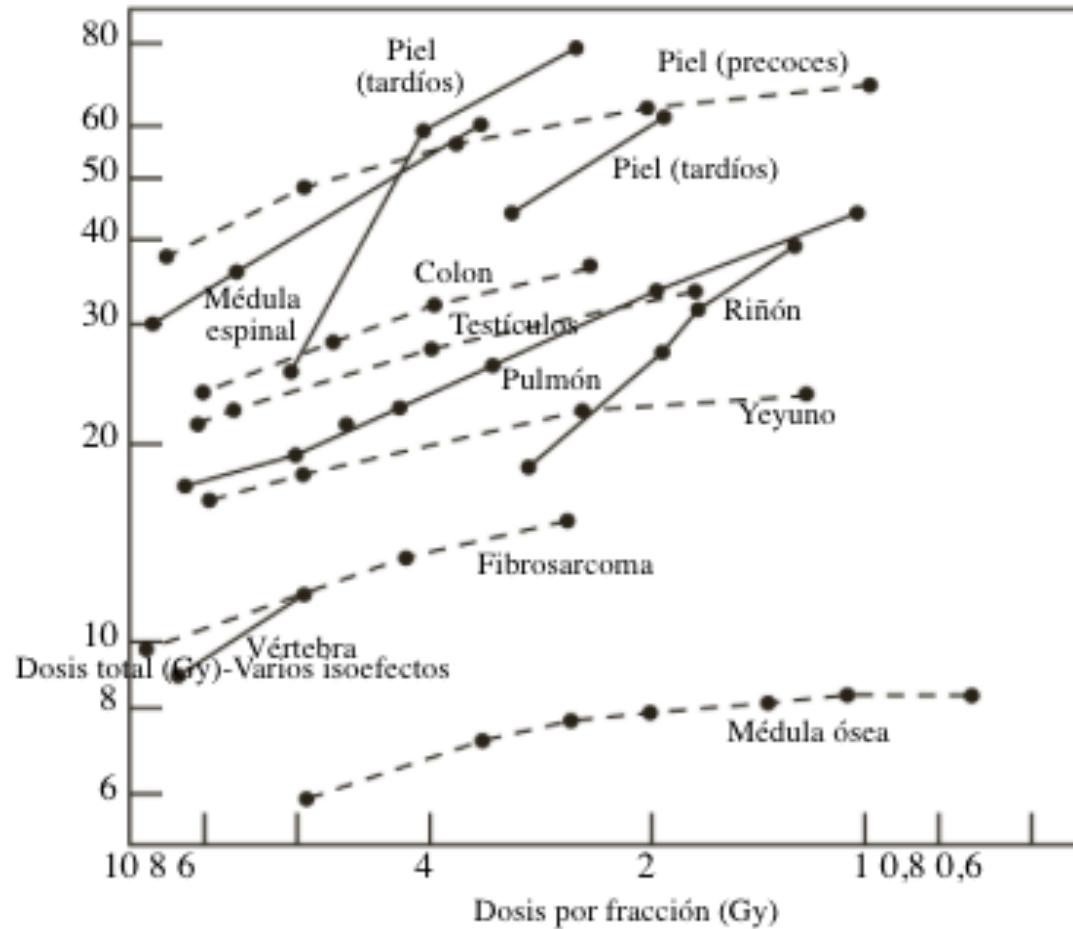
5.1 SUPERVIVENCIA CELULAR E ISOEFFECTO

El efecto de la dosis por fracción y de la reparación entre fracciones consecutivas es **especialmente importante para la respuesta tardía de los tejidos sanos**, pero influye mucho menos en la respuesta del tumor y las reacciones precoces de los tejidos sanos

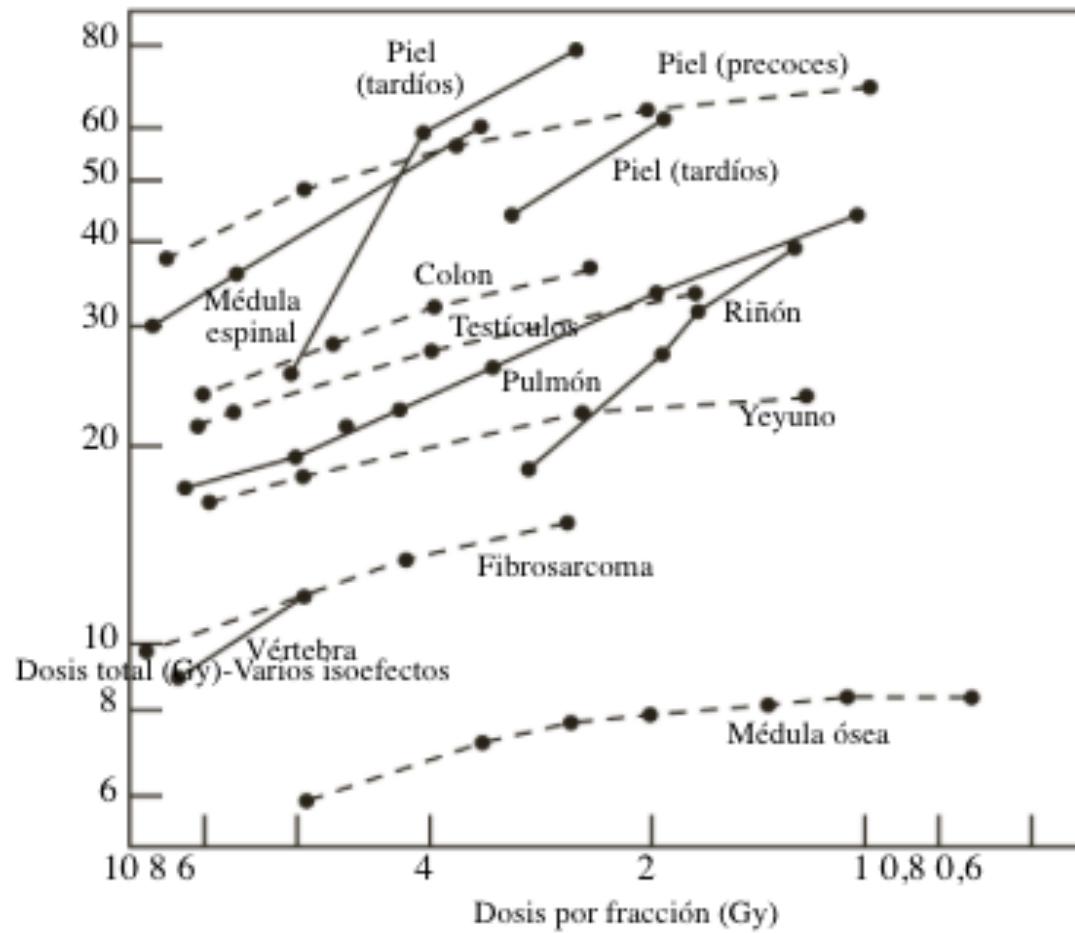


5.2 GRÁFICAS DE ISOEFFECTO

En este tipo de gráficas se puede determinar la **dosis total que hay que administrar para conseguir el mismo efecto biológico** en diferentes tejidos sanos según dosis por fracción



5.2 GRÁFICAS DE ISOEFECTO



Líneas continuas → tejidos de crecimiento lento (toxicidad tardía)

Líneas discontinuas → tejidos de crecimiento rápido (toxicidad aguda)

5.2 GRÁFICAS DE ISOEFFECTO

TEJIDOS DE CRECIMIENTO LENTO

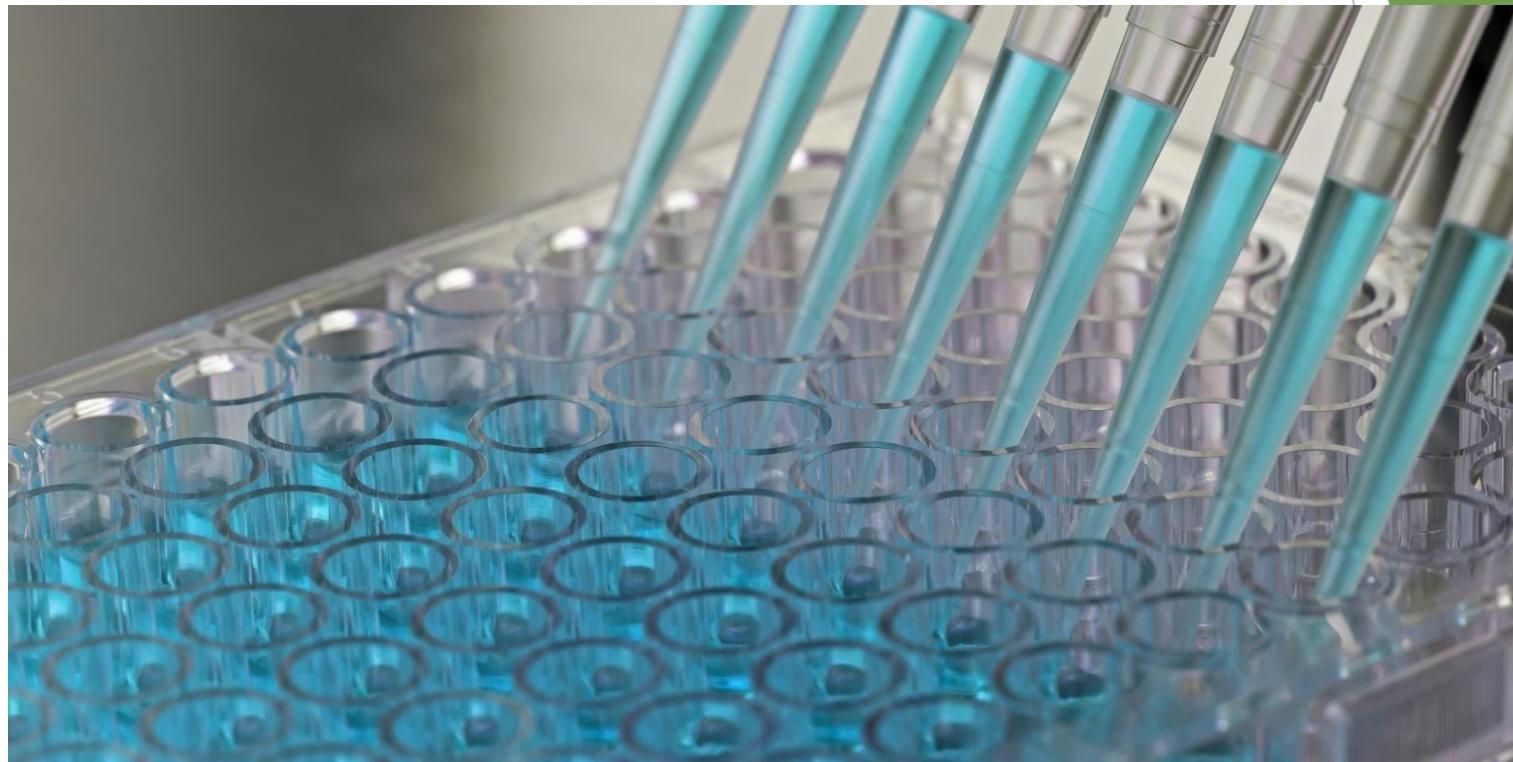
- Las curvas muestran que **incrementos en el tamaño de la fracción obligan a una reducción de la dosis total** a administrar para conseguir el mismo efecto, debido a que **grandes dosis por fracción ocasionan muchas lesiones letales que no pueden ser solventadas por este tipo de tejidos**, dado que no se regeneran.
- **El uso de fracciones más pequeñas produce menos lesiones letales y más subletales**, lo que permite la reparación de dichas lesiones y por tanto administrar una mayor dosis total para conseguir el mismo efecto.

5.2 GRÁFICAS DE ISOEFECTO

TEJIDOS DE CRECIMIENTO RÁPIDO

- Las curvas de los tejidos de crecimiento rápido son mucho más **horizontales**
- El efecto **depende menos del tamaño de la dosis por fracción**, porque estos tejidos **solventan las lesiones letales mediante repoblación celular**
- En estos tejidos es **el tiempo el factor más limitante**, ya que es necesario un **mínimo de tiempo para que la repoblación celular pueda producirse**

6. MODIFICACIÓN DE LA SENSIBILIDAD CELULAR



6. MODIFICACIÓN DE LA SENSIBILIDAD CELULAR

- La radiosensibilidad es la capacidad de sufrir alteraciones ante la acción de la radiación.
- No todos los tejidos son igualmente radiosensibles.
- Existen una serie de factores que aumentan o disminuyen la radiosensibilidad celular. Los más importantes son los siguientes:

1. Efecto oxígeno: radiosensibilizador más universal, ya que potencia la acción de las radiaciones en todo tipo de células. Si administramos oxígeno en el momento de la radiación, dicho efecto es máximo.
2. Radiosensibilizadores químicos: sustancias químicas que actúan aumentando el efecto de la radiación sobre los tejidos
3. Hipertermia: aumento en la respuesta a la radiación cuando se aplica conjuntamente con calor

6.1 RADIACIÓN E HIPERTERMIA

El tejido tumoral es expuesto a temperaturas suficientemente altas para dañar y destruir células o para hacerlas más sensibles a los efectos de la Radioterapia (o de la quimioterapia).

- Cuando se combina con la radioterapia, se denomina “**termoradioterapia**”.
- La hipertermia local es generalmente aceptada por la comunidad científica para el tratamiento de **ciertos tumores pequeños y superficiales**.
- La **hipertermia de cuerpo entero todavía es un tratamiento de cáncer de tipo experimental**.

6.1 RADIACIÓN E HIPERTERMIA

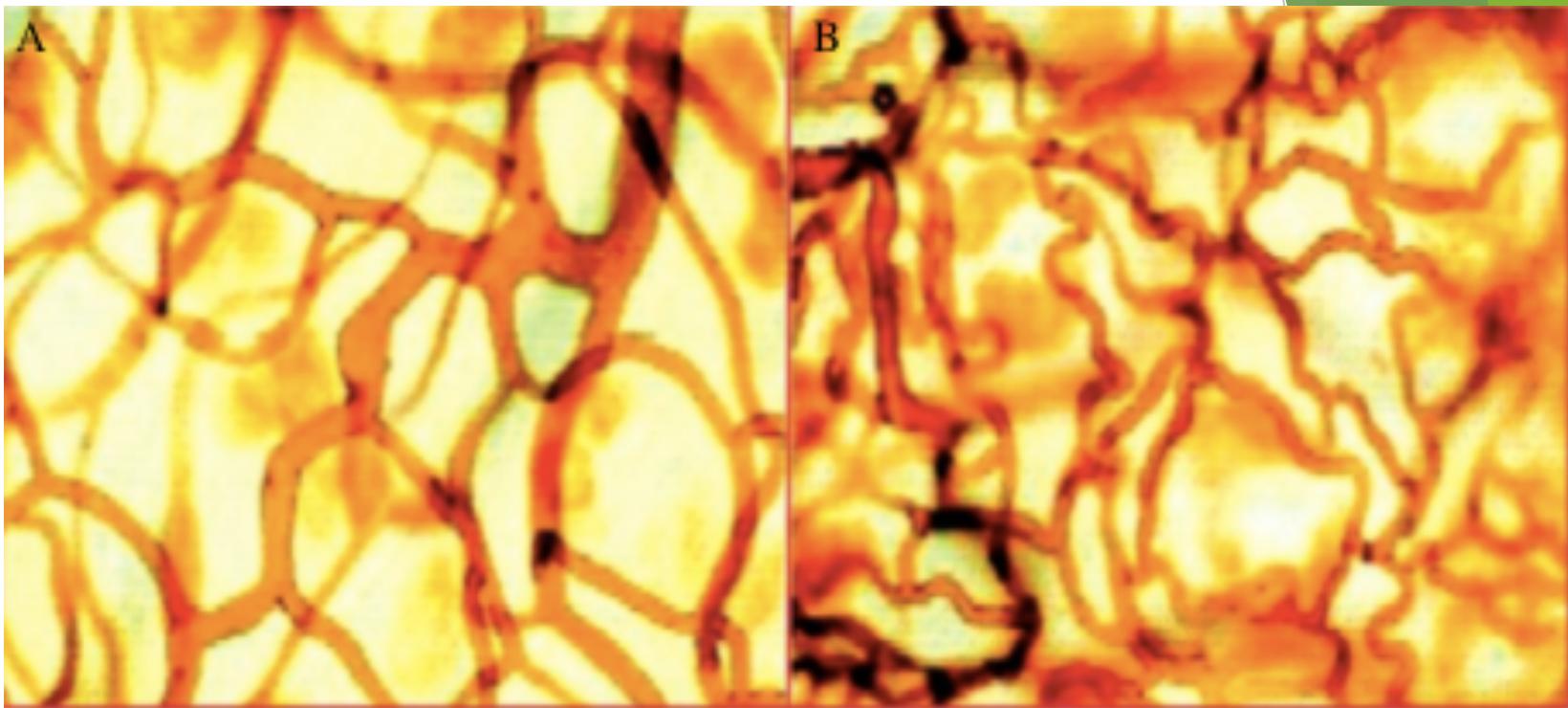
- La hipertermia también parece efectiva solo para **cierta clase de tumores** y todavía **no es usada ampliamente**.
- **Es más efectiva cuando va acompañando a otras terapias convencionales**, y por lo tanto se utiliza generalmente como **terapia coadyuvante**.
- Los posibles usos más efectivos de la hipertermia están siendo actualmente estudiados mediante diversos **ensayos clínicos**.



6.2 MECANISMO BIOLÓGICO DE LA HIPERTERMIA

- La hipertermia puede **destruir o debilitar las células tumorales** y puede ser controlada para **limitar los efectos de la radiación** sobre las células sanas.
- **Las células del tumor, con una estructura vascular desorganizada y compacta, tienen grandes dificultades para disipar el calor.**
- La **hipertermia, por lo tanto, puede causar apoptosis en las células cancerosas como respuesta directa a la aplicación de calor**, mientras que los tejidos sanos tienen más fácil mantener una temperatura normal debido a la correcta vascularización de los mismos.

6.2 MECANISMO BIOLÓGICO DE LA HIPERTERMIA



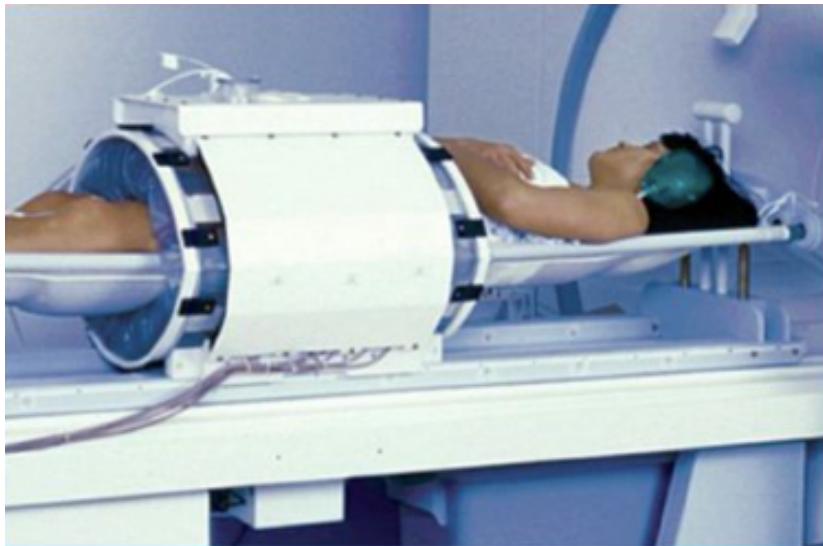
Vascularización del tejido normal. Vascularización del tejido tumoral

- Si las células cancerosas no mueren directamente pueden llegar a ser más susceptibles a la radioterapia, o a la quimioterapia que pueden permitir que este tipo de tratamientos sean dados en dosis inferiores a las establecidas como estándar

6.2 MECANISMO BIOLÓGICO DE LA HIPERTERMIA

- La hipertermia puede destruir las células directamente, pero su uso más importante es en **combinación con otros tratamientos antitumorales**
- Aumenta la oxigenación del tumor, lo que puede hacer que la radiación sea más efectiva en dañar y destruir las células cancerígenas
- La aplicación moderada de la hipertermia, que calienta las células en el rango de **40-42 °C**, **daña las células directamente**, además de hacerlas sensibles a la radiación y **aumentar el tamaño de los poros** para mejorar la administración de moléculas grandes de agentes quimioterapéuticos
- Temperaturas muy altas, **por encima de 50 °C**, se utilizan para la ablación (destrucción directa) de algunos tumores

6.2 MECANISMO BIOLÓGICO DE LA HIPERTERMIA



EQUIPOS DE HIPERTERMIA

6.2 MECANISMO BIOLÓGICO DE LA HIPERTERMIA



TBSA: THERMOBRACHYTHERAPY SURFACE APPLICATOR

6.2.1 FUENTES DE CALOR

Hay muchas técnicas por las que el calor puede ser administrado.

Algunas de las más comunes:

- Ultrasonido focalizado (FUS o HIFU)
- Sauna de infrarrojos
- Calentamiento por microondas,
- Calentamiento por inducción,
- Hipertermia magnética,
- Infusión de líquidos calentados
- Aplicación directa de calor sentado en una habitación caliente al paciente o envolviéndole con mantas previamente calentadas.

6.2.3 TIPOS DE HIPERTERMIA

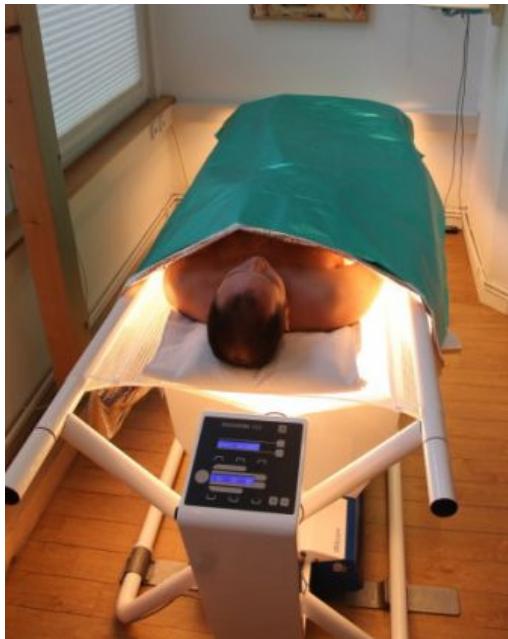
LOCAL



REGIONAL



DE CUERPO ENTERO



6.2.3 TIPOS DE HIPERTERMIA

La hipertermia local caliente un área muy pequeña, por lo general el tumor en sí

El calor puede ser producido mediante:

- ✓ ultrasonidos
- ✓ microondas
- ✓ radiofrecuencia
- ✓ uso de la hipertermia magnética

Dependiendo de la localización del tumor, el calor puede ser aplicado:

- ✓ Superficie del cuerpo
- ✓ Dentro de las cavidades normales del cuerpo
- ✓ Profundidad del tejido mediante el uso de agujas o sondas

6.2.3 TIPOS DE HIPERTERMIA

La hipertermia regional calienta una parte más grande del cuerpo, como un órgano completo o una extremidad

- El objetivo es **debilitar las células cancerosas** de manera que sean más propensas a ser destruidas por la radiación y los medicamentos de quimioterapia
- Puede utilizar las mismas técnicas que se usan en el tratamiento de la hipertermia local o puede emplear una técnica de perfusión sanguínea
- **Normalmente se administran a la vez medicamentos de quimioterapia**

6.2.3 TIPOS DE HIPERTERMIA

El tratamiento de la hipertermia de cuerpo entero calienta todo el cuerpo a temperaturas de alrededor de 39-41 °C

- Se usa normalmente para tratar el **cáncer metastásico**
- Las técnicas incluyen infrarrojos, que incluyen todo el cuerpo con excepción de la cabeza
- Se pone al paciente en una habitación muy caliente o envolviéndolo en mantas calientes y húmedas

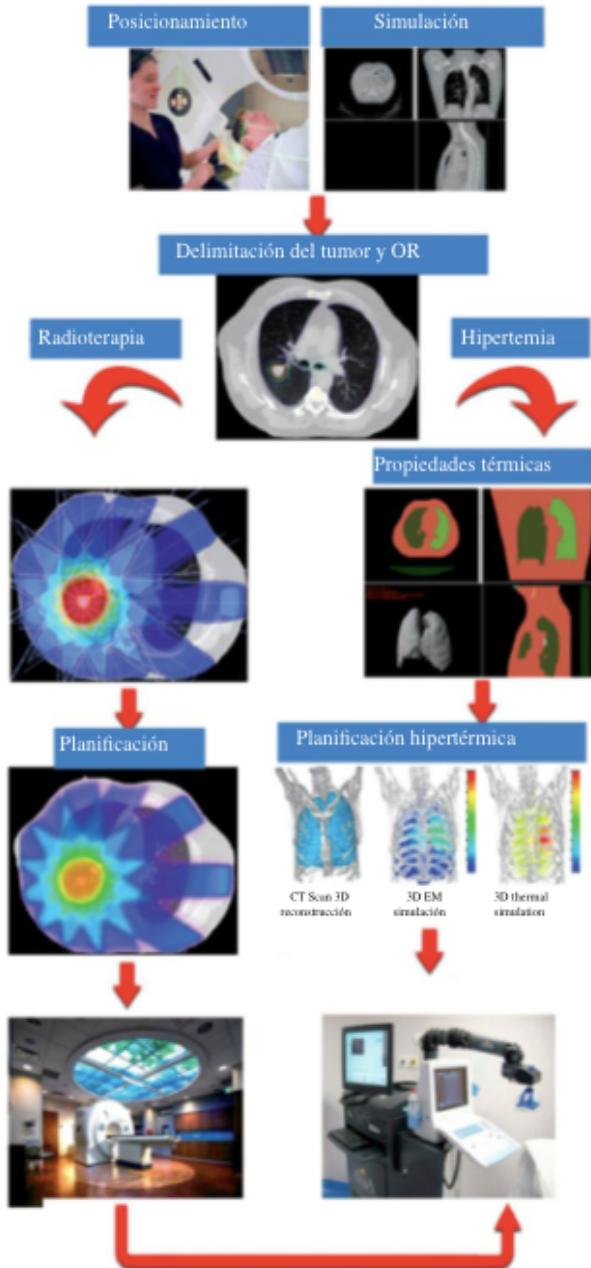
6.2.4 EL CONTROL DE LA TEMPERATURA

- Uno de los desafíos en el tratamiento térmico es la **aportación de la cantidad apropiada de calor** a la parte correcta del cuerpo del paciente
- Para que esta técnica sea eficaz, la **temperatura** debe ser lo suficientemente alta y debe mantenerse el **tiempo** suficiente para dañar o destruir las células cancerosas
- Pero si las temperaturas son demasiado altas, o si se mantienen elevadas durante mucho tiempo, se pueden producir efectos secundarios graves, incluyendo la muerte del propio paciente
- **Cuanto menor sea la zona que se calienta, y más corto el tiempo de tratamiento, menores son los efectos secundarios**

6.2.5 EFICIENCIA DE LA HIPERTERMIA

- Por sí misma la hipertermia es **generalmente ineficaz** y solo un pequeño número de pacientes reciben un beneficio duradero
- **Puede aumentar significativamente la eficacia de otros tratamientos**
- Cuando se combina con la radiación, la hipertermia es particularmente efectiva para aumentar el daño a partes de un tumor poco oxigenadas y a las células que se están en fase mitótica
- El tratamiento de la hipertermia es **más eficaz cuando se administra al mismo tiempo, o como mucho en el transcurso de la hora siguiente de la radiación**

6.2.5 EFICIENCIA DE LA HIPERTERMIA



COMBINACIÓN RT + HT

6.3 RADIOQUIMIOTERAPIA

La palabra “quimioterapia” significa el uso de **cualquier medicamento** (como la aspirina o la penicilina) para tratar **cualquier enfermedad**, aunque para la mayoría de las personas se refiere al uso de **medicamentos específicos para el tratamiento del cáncer**

Algunas veces la quimioterapia es el único tratamiento utilizado. En otros casos se puede administrar quimioterapia con otros tratamientos. **Puede ser usado como terapia adyuvante o terapia neoadyuvante**

Quimioterapia adyuvante: cuando se usan medicamentos para destruir esas células que no se pueden detectar (post cirugía p.e.).

Quimioterapia neoadyuvante : antes del tratamiento principal del cáncer (como cirugía o radiación). Puede reducir el tamaño de un tumor.