

D-29. 192/16

ACADEMIA DE CIENCIAS EXACTAS, FISICAS, QUIMICAS
Y NATURALES DE ZARAGOZA

EL FUTURO DE LA
RADIOLOGIA TERAPEUTICA

DISCURSO DE INGRESO LEIDO POR EL ACADEMICO ELECTO

Ilmo. Sr. D. FRANCISCO MARIN GORRIZ

*EN EL ACTO DE SU RECEPCION SOLEMNE
CELEBRADO EL DIA 12 DE JUNIO DE 1979*

Y

DISCURSO DE CONTESTACION POR EL

Excmo. Sr. D. JUSTINIANO CASAS PELAEZ

PRESIDENTE DE LA ACADEMIA



ZARAGOZA
1979

X-37-018828-3

R-3334

EL FUTURO DE LA RADIOLOGIA TERAPEUTICA

Por el

ILMO. SR. D. FRANCISCO MARIN GORRIZ



A mis hijos

*Excelentísimo Sr. Presidente,
Excelentísimos e Ilustrísimos señores Académicos,
Señoras y señores:*

Sean mis primeras palabras de agradecimiento a los Ilustrísimos miembros - de esta docta corporación por haberme hecho el honor de elegirme .

Sean también para manifestar mi alegría por darme la oportunidad de sentar me con vosotros , pero conste igualmente mi temor de no llegar a igualaros en - ciencia y en prestigio , pues , a nadie se le oculta el valor científico que es ta academia encierra en los que han sido y en los que son sus miembros , algunos de los cuales han sido profesores míos y como buen universitario, y de ello me - precio , conservo siempre un imperecedero respeto a mis profesores , por ello - sentarme con ellos en esta academia me infunde , como digo al par de una gran - alegría por la paridad que me dais , un discreto recelo por la dificultad que - supone llegar a vuestra altura .

Pero de lo que si podeis estar seguros es de que tanto un sentimiento como el otro me han de servir de acicate para que no lamenteis mi elección ; y desde ahora , os prometo hacer lo necesario en el seno de esta Corporación para que - su prestigio y su renombre no decaigan por mí quehacer dentro de ella .

1.- LA RADIOLOGIA TERAPEUTICA Y SUS FINES

La Radiología, como todo el mundo sabe, es la ciencia que trata de las radia - ciones como etimológicamente dice la palabra , pero dentro del ámbito médico y probablemente por la gran amplitud que esta ciencia tiene hemos convenido en di - vidir las radiaciones en dos grandes grupos :



Las ionizantes y las no ionizantes , tomando como límite diferencial una - energía expresada en electronvoltios y que es la suficiente para producir una - ionización (33 e.V.) . (*)

Así , la Radiología abarcaría el tratado de las radiaciones ionizantes .Es ta división , aceptada , pero un tanto artificial , pues en el límite todas - las radiaciones serían luz , ha servido para delimitar, quizás para su estudio , para su investigación y también para su enseñanza , el amplísimo campo que abar caría toda la Radiología .

Desde un punto de vista médico la Radiología tendría dos vertientes bien es tablecidas : la diagnóstica y la terapéutica , pero es evidente que ambas ramas - tienen un punto de arranque común el cual es el conocimiento de las radiaciones y esto no puede hacerse más que desde el conocimiento físico de las mismas, puesto que fundamentalmente del conocimiento de las radiaciones (Radiofísica) en sí y - de su interacción con la materia viva (Rabiobiología) o muerta (Radioquímica) de penderá la posibilidad de su utilización, tanto en su aspecto diagnóstico como te rapéutico .

(.) Así pues , la R.T. sería la parte de la Radiología que estudia , investiga, y aplica las radiaciones ionizantes para curar a los seres vivos y en Medicina -- concretamente, al hombre enfermo .

Prácticamente desde el descubrimiento de los rayos X y de la radiactividad, la Radiología terapéutica se ha utilizado con fines muy definidos y así se ha ad mitido muchos años que esta ciencia tenía, desde un punto de vista terapéutico cua tro tipos de aplicaciones , cuales son : antineoplásica , antiinflamatoria , fun cional y antiálgica .

La diferencia fundamental entre los tres tipos de aplicaciones estriba en - la dosis y así las dosis mayores se aplicarían en las neoplasias , menos importan tes en la funcional y menos importantes en la álgica y muy pequeñas en las antiin flamatorias .

Sin embargo los conocimientos , cada día más precisos , de las propias radia ciones que los físicos nos han proporcionado y la cada día más exhaustiva inves tigación radiobiológica, han permitido modificar un tanto ésta a modo de clasifica ción de la Radiología Terapéutica, en el sentido de que cada día se va limitando - más el número de aplicaciones radioterápicas que no vayan encaminadas al tratamien to de las neoplasias, y esto precisamente por el efecto deletéreo que siempre la - aplicación de las radiaciones ionizantes, aún con dosis enormemente pequeñas, produ ce en el hombre sea sano o enfermo .

Dado pues , que las radiaciones producen siempre efectos patológicos en el hombre , es evidente que debe de establecerse un balance entre las ventajas y los inconvenientes de su utilización terapéutica (y por supuesto diagnóstica) . De ahí que su empleo en Medicina y en Terapéutica se vaya limitando cada vez más al tra tamiento del cáncer , enfermedad que como se sabe no tiene una terapéutica curati va eficaz al 100% en la actualidad , como la tienen otras enfermedades .

(*) e.V. = Electrón - voltio .

(.) RT = Radiología Terapéutica .

Claro que esto no quiere decir que en casos concretos y muy seleccionados - no pueda utilizarse , por su acción antiinflamatoria o antiálgica , aplicaciones radioterápicas que afortunadamente cada vez se van haciendo más raras , dado el progreso obtenido en la física y terapéutica farmacológica con la adquisición de fármacos y agentes físicos de extremada utilidad y eficacia en los procesos -- tanto inflamatorios , álgicos, degenerativos e infecciosos , lo cual , todo hay -- que decirlo , ha liberado al radioterapeuta de la repugnancia que la aplicación - de las radiaciones ionizantes produce en enfermos cuya patología no condiciona la vida misma como es el caso de algunas neoplasias .

Progresivamente, y debido a esta limitación en la utilización terapéutica de las radiaciones ionizantes y el conocimiento cada día más preciso de los resultados biológicos y terapéuticos de su aplicación, nos ha circunscrito a la utilización de técnicas radioterapéuticas comunes en los centros radiológicos que están publicadas y merced a los intercambios periódicos de información entre unos y -- otros hacen que prácticamente , salvo cuando se emprende una investigación con - fines de mejorar alguna técnica , constituyen una rutina de la que raramente nos salimos .

No hay que olvidar que la experiencia que podemos obtener del tratamiento de los tumores malignos , requiere la prueba del tiempo (cinco años) y -- quizás por eso , es por lo que a quienes no conocen este extremo, el progreso de nuestra ciencia puede parecerle lento . Pero la realidad es muy otra , pues nuestro gran problema estriba en extrapolar los resultados de la experimentación al hombre , experimentación radiobiológica cada día más avanzada , para sacar mayor fruto de estas experiencias .

2.- RESUMEN HISTORICO

Desde que se descubrieron los rayos X y la radiactividad no hace un siglo, las radiaciones ionizantes en su conjunto han desempeñado dentro del arsenal - terapéutico antineoplásico el mayor papel en sus dos vertientes paliativa y curativa .

La evolución de las técnicas y de los dispositivos instrumentales , ha --- transformado la R.T. con algunos hitos que debemos señalar :

- A) La protección contra alta tensión y contra radiaciones .
- B) El paso del quilovoltaje al megavoltaje .
- C) La utilización de mayores megavoltajes (muy altas energías) . Aceleradores tanto circulares como lineales .
- D) Los progresos en el conocimiento radiobiológico de las radiaciones de - baja Energía Lineal Transferida (ELT) fotones y electrones .
- E) La utilización de radiaciones de partículas de gran ELT que constituye nuestro futuro (Neutrones , Deutones , Protones , Piones , Heliones, etc)
- F) La automatización del cálculo de los tratamientos y la introducción de - las computadoras con el fin de optimizar aquellos .
- G) La perfección en la localización de los tumores , merced a la mejora de los procedimientos tradicionales radiológicos , como la tomografía axial

- transversa computarizada, la ultrasonografía y la Medicina Nuclear .
- H) El mejor conocimiento de los conceptos de radiosensibilidad y radiocurabilidad hasta ahora confusos . Progreso que ha venido determinado fundamentalmente por el mejor conocimiento de la cinética celular y de las ultraestructuras de las células .
 - I) El conocimiento de los procesos bioquímicos producidos por las radiaciones ionizantes a nivel celular , molecular y submolecular .
 - J) Las asociaciones terapéuticas con la Cirugía, la más antigua de todas , la Quimioterapia y la Inmunología están aún en sus balbucesos clínicos . Asociaciones que con el transcurso del tiempo han ido perfilándose cada vez mejor y variando notablemente en sus objetivos , como ocurre con la Cirugía .

En fin , que todo ello va permitiendo ya hablar de curaciones neoplásicas , lo que hace bien poco era prácticamente una quimera .

4. CONDICIONAMIENTOS DEL PROGRESO DE ESA CIENCIA

Gran parte de éstos vienen determinados por 5 cuestiones importantes :

1) El conocimiento de que las radiaciones utilizadas tradicionalmente hasta ahora , de baja ELT , producen en los tumores alteraciones que a su vez modifican la radiosensibilidad celular de aquellos y

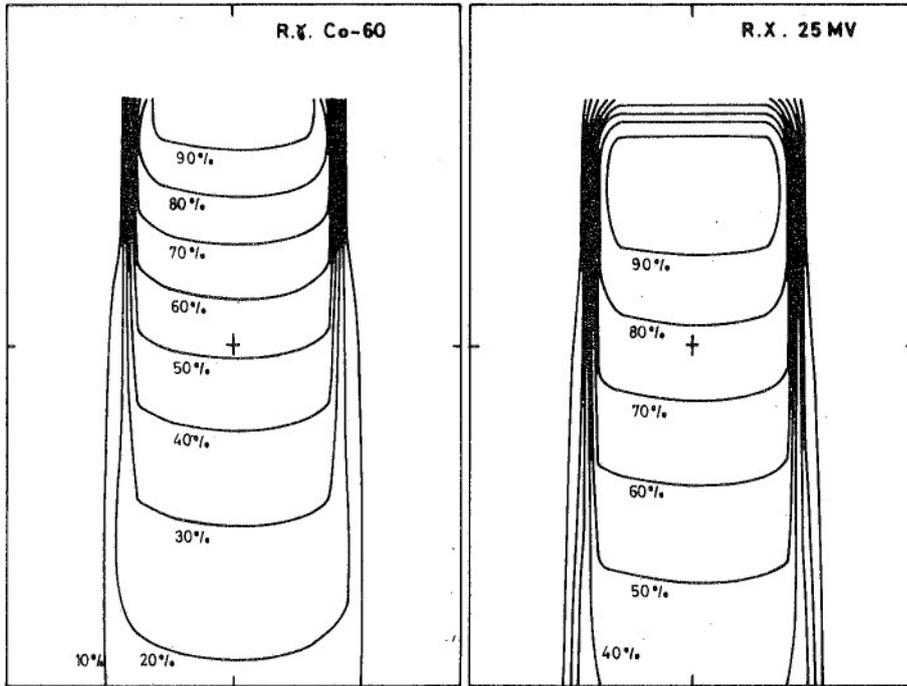
2) El volumen tumoral , ya que sabemos , definitivamente , que de él dependerá muchas veces la curación o no del mismo . (Entendemos aquí por volumen tumoral , la unidad neoplásica , no el volumen total incluidas las metástasis) .

Esas dos cuestiones están ligadas por un denominador común , cual es la --vascularización del tumor y consecuentemente de las condiciones de oxigenación de sus células . Las radiaciones afectan aún en su vertiente terapéutica a los vasos , sobre todo capilares y arteriales disminuyendo el flujo hemático y aumentando la hipoxia . Por otra parte los tumores grandes siempre están menos --vascularizados que los pequeños y lo que es más sus células , al menos en su --centro están en condiciones de hipoxia o de anoxia (la presencia de necrosis lo confirma) .

De otra parte , la irradiación de los tumores grandes siempre ha ocasionado dificultades de todo orden , pero una muy importante , sobre todo cuando se utilizaban fotones de energías de kilovoltaje e incluso de megavoltaje (tipo Co-60) , es que indefectiblemente se habían de irradiar grandes porciones de tejidos sanos , lo que limitaba , por las propiedades físicas de estas radiaciones (difusión lateral , penumbra , etc.) , la administración de dosis lo suficientemente importantes para esterilizar el tumor , que naturalmente no pueden --ser aumentadas paralelamente al tamaño del tumor .

3) La utilización de las muy altas energías procedentes de aceleradores --del orden de los 25 millones de electrovoltios, de fotones o de electrones, han

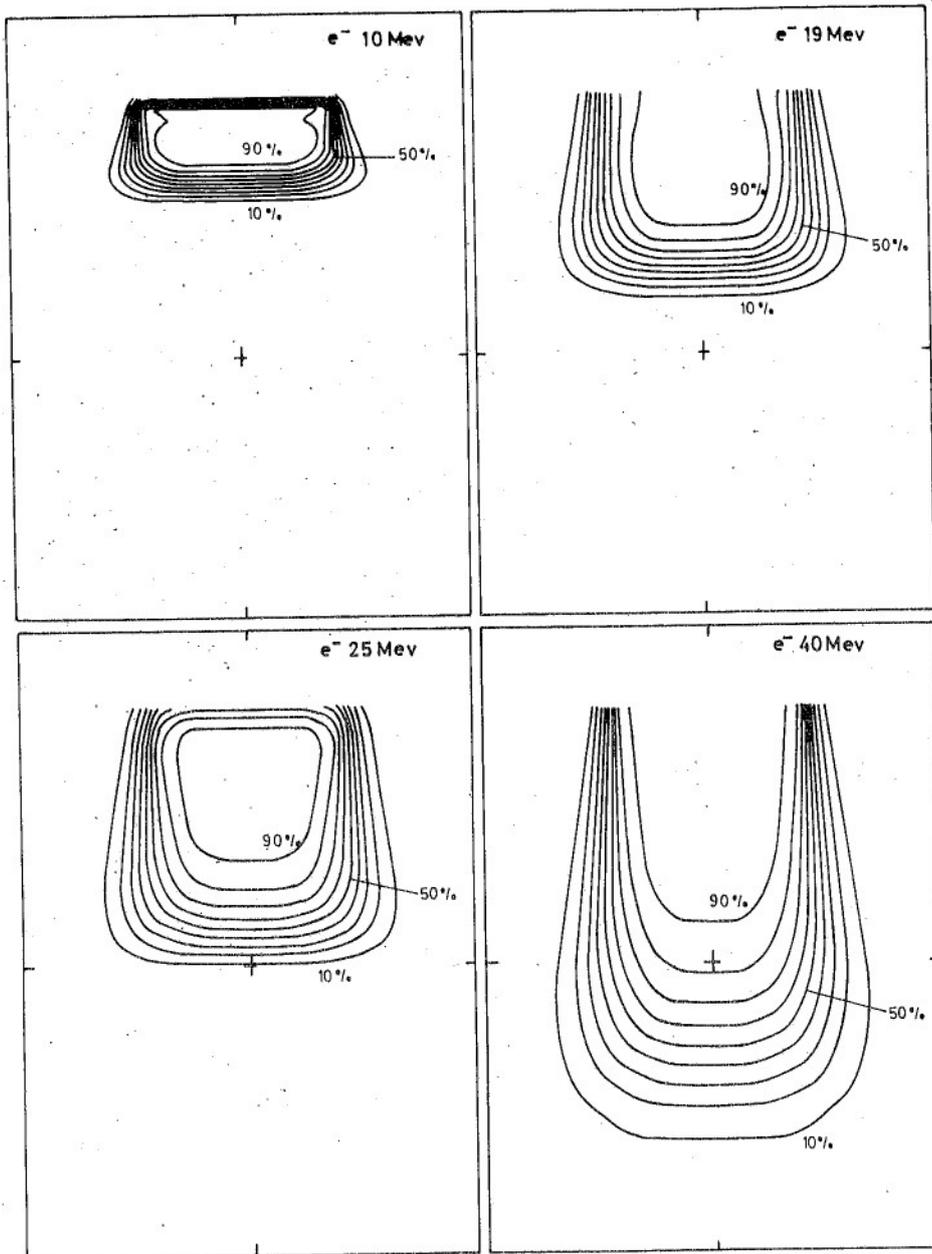
permitido por sus especiales características físicas ; a) Fotones : Nula difu-
 sión lateral , efecto "build up" muy importante , gran poder de penetración --
 (Fig. 1) . b) Electrones : Recorrido limitado a su energía de producción que -
 se puede seleccionar , distribución muy homogénea de la dosis en volúmenes de-
 terminados , etc. (Fig. 2) controlar mejor cada vez los tumores grandes o bien
 si se trata de electrones irradiar en condiciones de no afectar prácticamente
 tejidos sanos en determinadas partes de la economía , tumores de la cara ante-
 rior de la vejiga , tiroides , cuello , etc .



Curvas de isodosis para R.X. de Co-60 y R.X. de 25 MV (Dta. de Radiología H.C.U. Zaragoza)

Fig. 1

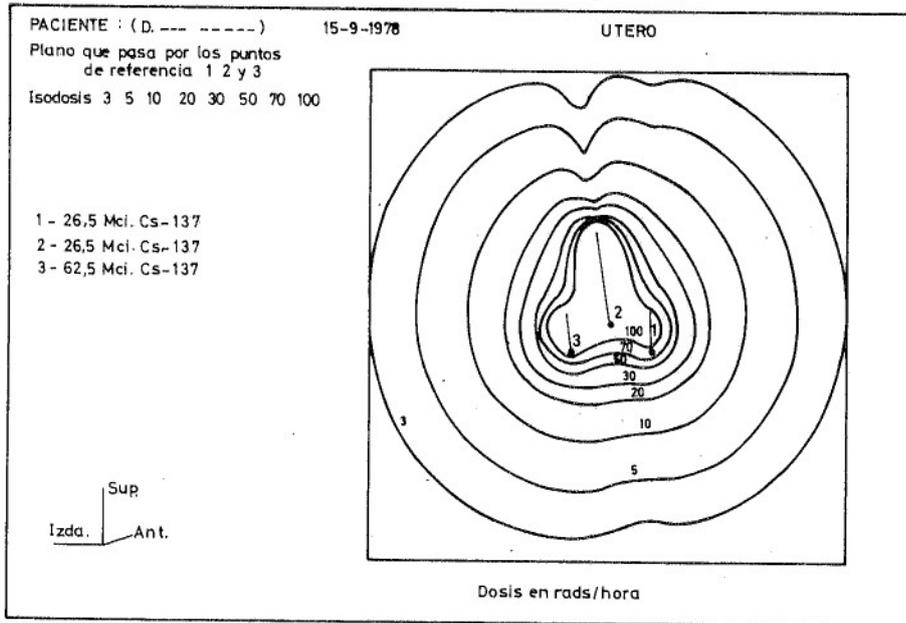
4) La utilización de simuladores . Son instrumentos que permiten planifi-
 car los tratamientos en las mismas condiciones de la irradiación , optimizando
 el tratamiento individualizado de cada paciente . Y así mediante los fotones -
 de muy altas energías se pueden irradiar en muy buenas condiciones radiobioló-
 gicas clínicas tumores como los seminomas , linfomas , prostata y testículo ,
 que incluso como veremos luego pueden asociarse en determinadas ocasiones a
 los electrones .



Curvas de isodosis para electrones (Dto. de Radiología H.C.U. Zaragoza)

Fig. 2

5) Otro de los condicionamientos que permite hoy irradiar tumores en inmejorables condiciones, es el progreso técnico en la aplicación intersticial de radioelementos. La sustitución del Radio - 226 por otros radioelementos de los que es más fácil protegerse (Iridio 192). (1) La utilización de otras modalidades farmacéuticas de los mismos, como soluciones coloidales o granos -- que tan buenos resultados ha dado. (2) En fin la aplicación de estos radioelementos utilizando las técnicas "after loading" mediante instrumentos incluso automatizados que escamotean las fuentes radiactivas tantas veces como sea necesario, permitiendo la comprobación de la perfecta situación y distribución geométrica de las fuentes radiactivas (Fig. 3) y finalmente la posibilidad de utilizar fuentes de grandes intensidades acortando la permanencia de las mismas y acortarlos tratamientos, (3) con una mejora evidente en la tolerancia de los mismos, como son los casos de tumores de la uretra femenina y masculina, vejiga, etc.



Distribucion de dosis en una implantacion ginecológica de Cs- 137 con aplicadores "after loading" (Dta. de Radiología H.C.U. Zaragoza)

Fig. 3

4.- LA ENCRUCIJADA DE LA RADIOLOGIA TERAPEUTICA

La Radiología Terapéutica (R.T.) a través del tiempo ha demostrado una -- eficacia terapéutica indiscutible y quizás sea por ello su constante enriquecimiento científico.

Del empirismo primitivo , hemos pasado a un severísimo rigor científico y, por qué no decirlo , a una exactitud capaz de amedrentar la mente de un biólogo , de un médico . Exactitud que nos viene ciertamente de los conocimientos - que la Física pone en nuestras manos en muchos aspectos , tanto en lo que se refiere a la variedad de radiaciones que hoy podemos o podemos utilizar en terapéutica , a los procedimientos de cálculo de la dosis y a los instrumentos - con los que podemos localizar los tumores , conjunto de conocimientos que juntamente con la Informática como elemento aglutinante , ha colocado a la R.T. - en una encrucijada que va a condicionar su futuro .

En la R.T. convergen tres ciencias a cual más importante . De un lado , y como ya hemos justificado , la Oncología (Cancerología) ; de otro , la Radiofísica y , por fin , la Radiobiología .

El Radioterapeuta que es de suyo oncólogo , precisa de una formación clínica muy sólida que le permita , en la mayoría de los casos , discutir el diagnóstico de la enfermedad que aqueja al enfermo que se le confía, lo cual naturalmente le obliga a un conocimiento clínico muy importante y de los demás métodos de tratamiento de esa enfermedad , pues la mayoría de las veces el enfermo no solamente va a precisar de la R.T. para sobrevivir a su neoplasia .

Además precisa de conocimientos diagnósticos suficientes para la delimitación de la neoplasia lo más perfectamente posible, ya que las radiaciones de alta energía hoy utilizadas corrientemente y sus características por lo que a su distribución en la materia viva concierne , le obligan a ello , ya que ellas le permiten administrar una dosis teóricamente suficiente en un volumen tumoral , esté en donde esté, en la economía humana . Para ello precisa inevitablemente -- del conocimiento de no poca cantidad de Física que le permitirá controlar la -- utilización de sus instrumentos (componente técnico) , elegir el método de irradiación y la clase y energía de la radiación o radiaciones a utilizar , ya que las combinaciones están hoy a la orden del día .

En resumen , establecer una sistemática terapéutica que le permitirá determinar los parámetros de la balística que conduce al fin último de la R.T. , el cual es administrar la dosis necesaria en el volumen tumoral lesionando al mínimo los tejidos vecinos sanos .

Este logro se va haciendo cada vez más difícil , ya que como hemos dicho , la utilización cada día más extendida de las radiaciones de alta energía y hasta las radiaciones llamadas de muy alta energía del orden de cientos de MeV^(*) , requiere al radioterapeuta de mayores conocimientos de Física y un conocimiento de las ciencias exactas que le permita superar las dificultades del lenguaje matemático , todo ello necesario para poder introducirse en el terreno cada vez más difícil de la dosimetría . Sin embargo el radioterapeuta de hoy necesita ya la colaboración del radiofísico , tanto en el aspecto de la investigación de la R.T. como en la asistencia hospitalaria de los enfermos .

(*) : MeV = Megaelectrovoltio .

Pero para que la simbiosis radioterapeuta y radiofísico pueda darse , es imprescindible que ambos hablen el mismo lenguaje y así el radiofísico debe situarse en condiciones recíprocas que le permitan entrar en el conocimiento de la radiobiología y de los problemas clínicos planteados por la evolución de la enfermedad neoplásica y del enfermo que la padece .

Como vemos , al adquirir los conocimientos necesarios para dominar la R.T. son cada vez más amplios y más complejos , por ello quizás se observa en todo el mundo una progresiva disminución de científicos (sobre todo médicos) que quieran dedicarse a esta especialidad , hecho perfectamente comprobado en España en donde , además , una desgraciada época de casi 20 años ha traído a las Facultades de Medicina, a los futuros médicos sin suficiente preparación en las ciencias fundamentales y , naturalmente , han salido , salen y saldrán aún , con unos conocimientos deficientes a causa de esa pobre formación pre y universitaria .

La encrucijada actual en que se encuentra la R.T. se debe también a varios presupuestos derivados del mejor conocimiento de la Radiobiología de los tejidos normales y neoplásicos, que a su vez han complicado notablemente los problemas planteados en la ciencia que nos ocupa .

La experiencia de los radioterapeutas , pone de manifiesto que muchos de los fracasos curativos de las neoplasias , desde el punto de vista radiobiológico , se deben a que después de la irradiación , quedan relicarios celulares. Esto se debe a la mayor radiorresistencia de las células en hipoxia de estos restos celulares , que unas veces existen ya en los tumores y se afectan poco por las radiaciones de baja Energía Lineal Transferida (ELT) y otras porque , debido a la irradiación , colocamos , sin querer , células primitivamente bien oxigenadas , en condiciones de hipoxia , por afectación vascular por la propia irradiación .

¿Qué se puede hacer? :

A) Modificar los fraccionamientos de los tratamientos sin cambiar la clase de radiaciones , es decir con radiaciones de baja ELT .

B) Adaptar los fraccionamientos a la cinética celular neoplásica y normal, sin alterar la clase de radiación .

C) Utilizar radiaciones de gran ELT .

D) Modificar la radiosensibilidad tumoral , sin alterar la radiosensibilidad celular normal .

En conjunto todos estos presupuestos vienen condicionados por un problema biológico cual es la vascularización y consecuentemente el grado de oxigenación celular .

Las altas energías de 25 Mev y más de los aceleradores de electrones tienen además de las ventajas que hemos señalado la de poder reproducir a diario -

los tratamientos y distribuir una dosis en el volumen tumoral mediante sencillos arreglos geométricos que mejoran considerablemente la irradiación de tumores como los de la vejiga , testículo y riñón y de las cadenas linfáticas eferentes y llegar a la profundidad con gran facilidad.

La utilización de grandes energías ha permitido según la bibliografía actual aumentar el número de curaciones . Sin embargo , sabemos que las radiaciones de baja ELT tienen un efecto oxígeno dependiente (OER) (*) muy importante , es decir , actúan más sobre las células bien oxigenadas que sobre las hipoxicas y ésto, como hemos dicho antes, es causa de recidivas, tanto más cuanto que los tumores son más voluminosos .

Por lo antedicho , la tendencia actual estriba también en la utilización de radiaciones de gran ELT cuya dependencia - oxígeno es muy poco importante . Estas radiaciones , a las que nos hemos referido antes , precisan de mayores conocimientos radiobiológicos , físicos e histológicos y además se producen mediante instrumentos cuyo elevado costo (Ciclotrones , Sincrotrones , etc.) limita su utilización , pero la realidad es que ya van existiendo , si no cada día más, cada año más .

4.1. ASPECTOS TECNICOS Y FISICOS

Convendría desde el principio dejar en claro lo que en R.T. entendemos -- por radiaciones de alta energía , puesto que su delimitación creo que no puede ser la misma si se considera desde el objetivo de un físico o de un radioterapeuta .

En R.T. entendemos por radiaciones de alta energía aquellas que tienen -- una energía superior a 1.2 MeV. es decir , desde un punto de vista tecnológico, de las radiaciones gamma del Co - 60 en adelante , aceleradores de electrones, tanto circulares como lineales de hasta 40 ó 50 MeV. Sin embargo, conviene dejar sentado también que las altas energías han pasado ya del límite inferior del cobalto y se sitúan en los dominios de los aceleradores de electrones para producir fotones o fotones y electrones indistintamente , siendo las energías más usuales las de seis MeV de fotones por un lado y las de 10 , 22 y 25 MeV - de fotones por otro .

Es imprescindible también resaltar que debido a las características físicas de las distintas clases de radiaciones utilizadas en terapéutica (algunas, no han pasado aún de la fase experimental) , hablar solamente de energías que quizás desde cierto punto de vista sería interesante , ya no es útil hacerlo -- desde el radiobiológico, ya que para una misma energía las diferentes clases de radiaciones según sean corpusculares o no , estén o no estén cargadas , tienen distinto comportamiento y así puede suceder y de hecho sucede , que una -- misma energía para un fotón y un electrón determina un poder de penetración en

(*) : Oxygen enhancement ratio .

la materia viva distinto y una distribución de la energía liberada en la materia completamente diferente . Lo mismo puede decirse con respecto a los neutrones cuyas particularidades de absorción por su condición de partícula "no cargada" eléctricamente son también distintas .

Por ello , las radiaciones de alta energía deben etiquetarse con el nombre de su composición y así podríamos hablar de radiaciones de fotones (electromagnéticas) y corpusculares con o sin carga eléctrica . Electrones , partículas de absorción braggística , tales como los mesones pi negativos e iones pesados heliones , núcleos de nitrógeno y los neutrones .

En resumen , podíamos decir que en la actualidad las llamadas altas energías se sitúan más allá del Cobalto - 60 , anteriormente tan utilizado en radioterapia y están comprendidas entre las emitidas por los aceleradores de electrones y aceleradores de partículas pesadas (ciclotrones) hasta varios cientos de MeV .

4.1.1. LAS PARTICULAS PESADAS

Aunque como ya hemos dicho en anteriores apartados que las radiaciones de alta energía de fotones o de electrones muy veloces han condicionado un gran progreso en la terapéutica de las neoplasias y constituyen el presente de la R.T. actual, es evidente que incluso resultados terapéuticos que han de mejorar se aún más y debido precisamente al progreso en los conocimientos radiobiológicos , uno de los procedimientos a investigar y a desarrollar es la utilización de radiaciones de gran energía lineal transferida dado que este tipo de radiación es independiente del llamado efecto oxígeno al que ya nos hemos referido.

Fué Skone⁽⁴⁾ el pionero de la utilización de los neutrones con fines terapéuticos hacia 1940 cuyos resultados con los dos ciclotrones de Berkeley no fueron todo lo halagueños que pudieran haber sido ; pero es de tener en cuenta que por esas fechas poco o nada se sabía de la Eficacia Biológica Relativa (E.B.R.) y así posteriormente una nueva probabilidad para los neutrones se procuró en el Hammersmith Hospital (Londres), y posteriormente en los Estados Unidos y en la Europa Occidental .

Actualmente , gracias a los progresos realizados en la construcción de los ciclotrones por un lado y a los rendimientos en profundidad de los neutrones obtenidos (semejantes a los de las radiaciones gamma del Co - 60), así como la dosis/minuto que proporcionan los generadores D.T.^(*), se puede decir que la utilización en la clínica de los neutrones está ya en el futuro inmediato de la Radiología Terapéutica Clínica .

Sin embargo , queda aún por establecer una rigurosa comparación entre los resultados obtenidos por las altas energías de fotones , los neutrones y su asociación fotón - neutrón en la clínica .

(*) : Deuteron - Tritio .

4.1.1.1. NEUTRONES.

1.- INTERACCION DE LOS NEUTRONES RAPIDOS CON EL MEDIO BIOLÓGICO

Al penetrar un neutrón en un medio material puede sufrir diversos tipos de interacciones que modifican su dirección, su energía cinética o lo hacen desaparecer como partícula proyectil. Todos estos sucesos son aleatorios y son consecuencia de la colisión de los neutrones con los núcleos de la materia, existiendo siempre una probabilidad de que el neutrón atraviese un espesor finito del medio sin sufrir interacciones.

Los efectos producidos en el medio a causa de estos sucesos son esencialmente la puesta en movimiento de partículas cargadas y de acuerdo con su naturaleza pueden distinguirse:

1) La difusión elástica: en este tipo de interacción, el neutrón incide sobre el núcleo de manera que el neutrón incidente conserva su identidad, y su energía cinética se reparte entre la energía cinética del neutrón difundido y la del núcleo de retroceso.

2) Reacciones nucleares: El neutrón es absorbido por el núcleo impactado. Según las consecuencias de esta reacción se distinguen clásicamente varios tipos de reacciones nucleares.

a) La difusión elástica en la que la absorción del neutrón es inmediatamente seguida de la emisión de un neutrón, quedando el núcleo generalmente en un estado excitado. La energía de excitación es evidenciada por la emisión de un fotón, cuya energía depende de la energía de excitación.

b) En la reacción "No elástica" el núcleo que en principio es inestable a causa de la absorción del neutrón, alcanza un estado fundamental por la emisión de diversas partículas.

c) La "espallación" es una reacción que provoca la dispersión del núcleo "blanco" en partículas y fragmentos nucleares. No se produce generalmente más que con neutrones que tienen una energía superior a 100 MeV.

d) Captura. El neutrón no persiste en estado libre (su estado extranuclear es un estado radiactivo que desemboca en la desintegración $n \rightarrow p + e + 0,78 \text{ MeV}$).

En resumen, en los medios biológicos expuestos a neutrones rápidos la contribución al Ferma de las diferentes interacciones puede esquematizarse así:

La difusión elástica sobre los núcleos de hidrógeno, por la que se ponen en movimiento protones de retroceso en el proceso esencial en el dominio de las energías usuales, (10 y 100 MeV). La energía media de los protones puestos en movimiento crece con la energía del neutrón incidente y por tanto la E.L.T. (Energía Lineal Transferida) que le corresponde disminuye.

Entre las partículas emitidas por las reacciones no elásticas , las partículas se distinguen tanto por su número como por la E.L.T. (muy elevada) que le corresponde .

El haz de electrones es inevitablemente contaminado por los fotones procedentes del blanco y por los consecuentes a las interacciones del haz de neutrones con los diversos medios : colimadores , accesorios , medio irradiado y paredes de la sala .

El origen de los fotones se debe por una parte a las reacciones nucleares y su emisión cesa cuando termina la exposición del medio al haz de neutrones ; por otra parte a la desintegración de radioelementos que se crean por reacciones nucleares y por tanto persiste después de la irradiación más o menos tiempo de acuerdo con el periodo de semidesintegración (en la mayoría de los casos muy breve) .

4.1.1.1.2 CARACTERISTICAS DOSIMETRICAS

Las características dosimétricas esenciales de los haces de neutrones -- son la tasa de dosis en un punto de referencia , distribución en el medio y -- las características microdosimétricas que afectan la EBR .

La dosis suministrada en un punto del medio atravesado por el haz de neutrones representa la densidad másica de la energía depositada en ese punto -- por la radiación y se expresa en Gray (*) .

La energía es absorbida por la materia por las colisiones electrónicas provocadas por las partículas ionizantes secundarias a las interacciones de los neutrones con la materia . El fenómeno es común a todas las radiaciones indirectamente ionizantes , donde la energía transferida a una partícula ionizante secundaria es finalmente absorbida a distancia del lugar de interacción . Esto -- conduce a distinguir , al igual que para la radiación electromagnética , dos -- magnitudes de las mismas dimensiones y con la misma unidad , pero con una significación diferente : la densidad de energía transferida al medio y la densidad de energía absorbida por el medio en ese punto .

No creo necesario insistir sobre ambas magnitudes (KERMA y dosis absorbida) cuyas características son perfectamente conocidas , así como las relaciones --- existentes entre ambas .

El KERMA es calculable teóricamente si se conoce la fluencia y el espectro de los neutrones en el punto considerado y la sección eficaz de las diversas interacciones posibles en un medio de composición definida . No obstante , la precisión en su determinación práctica se estima en un 5% a causa de la incertidumbre sobre el espectro de los neutrones especialmente para bajas energías y por la imprecisión de las secciones eficaces para ciertos elementos Caswell⁵ del NBS Washington , ha desarrollado estos cálculos hasta 30 MeV y los resultados se -- muestran en "Neutron dosimetry in Biology and Medicine" (ICRU 1977) .

(*) : Un Gray = 1 Julio / Kilogramo .

La determinación de la dosis absorbida se realiza con una cámara de ionización cuya pared y el gas que contiene tienen idealmente la composición atómica del tejido considerado. La equivalencia no es satisfecha más que para un tejido dado (generalmente músculo), siendo difícil conseguir una perfección en la elección del material de la cámara ya que una diferencia mínima en la composición atómica puede acarrear una importante distorsión. Utilizando cámaras calibradas para radiación de Co - 60 se pueden cometer errores de un 10% e incluso, superiores, además el hecho de que el haz de neutrones contenga una cierta proporción de fotones (del orden de 10%) requiere distinguir la contribución de las dos radiaciones a la dosis, en razón a su EBR diferente.

No existe un dosímetro únicamente sensible a los neutrones o a los fotones. Sin embargo un dosímetro de pared de aluminio por ejemplo, lleno de gas, es relativamente poco sensible a los neutrones, mientras que un dosímetro equivalente a tejido mide la dosis total, lo que permite determinar la contribución de cada uno de los tipos de radiación con una precisión aceptable. Para la separación de las dosis de neutrones y gamma se utilizan igualmente dosímetros de termoluminiscencia así como las películas sensibles cuya respuesta a los neutrones es relativamente pequeña.

En la tabla (I), en donde se expone los valores relativos del Kerma en diferentes medios para tres haces de neutrones. Se puede observar una sobredosificación importante de la grasa que es debida a una proporción de hidrógeno más elevada que en otros tejidos y una subdosificación en el hueso (fenómeno de gran interés en la radiografía con neutrones).

Medio	60 Mev p/Bc	D.T. (Tn=14MeV)	16 MeV d/Be Hammersmith
Músculo (*)	1,00	1,00	1,00
Hueso (.)	0,77	0,73	0,66
Grasa (.)			
Subcutánea (.)	1,17	1,14	1,18
Cerebro (.)	1,04	1,04	1,05
Agua (.)	1,04	1,06	----
Plexiglas (.)	0,94	0,89	----

(*) Composición standard ICRU

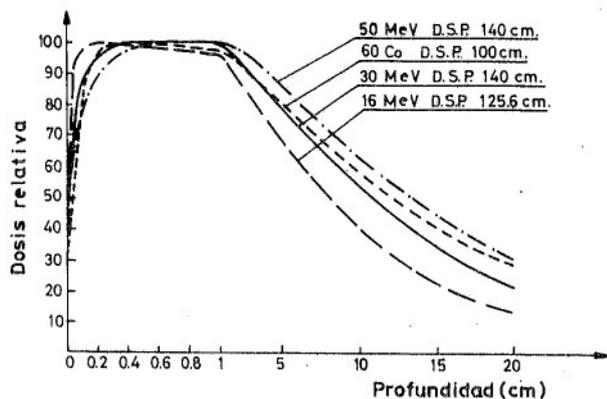
(.) Relación del Kerma en el medio al Kerma en el músculo

- Tabla I -

4.1.1.1.3. DISTRIBUCION DE LA DOSIS

Cuando el haz de neutrones penetra en el medio, los neutrones se frenan, cambiando su dirección a causa de las colisiones elásticas, desaparecen por captura o a causa de reacciones nucleares. El flujo de neutrones sobre el eje del haz disminuye progresivamente de forma exponencial groseramente. La dismi

nución de dosis en profundidad es tanto más lenta cuanto que la energía de los neutrones incidente es más elevada (Fig. 4) .



Curvas de dosis en profundidad para neutrones en comparación con los fotones de Co-60 (Tamvec y M.R.C.)

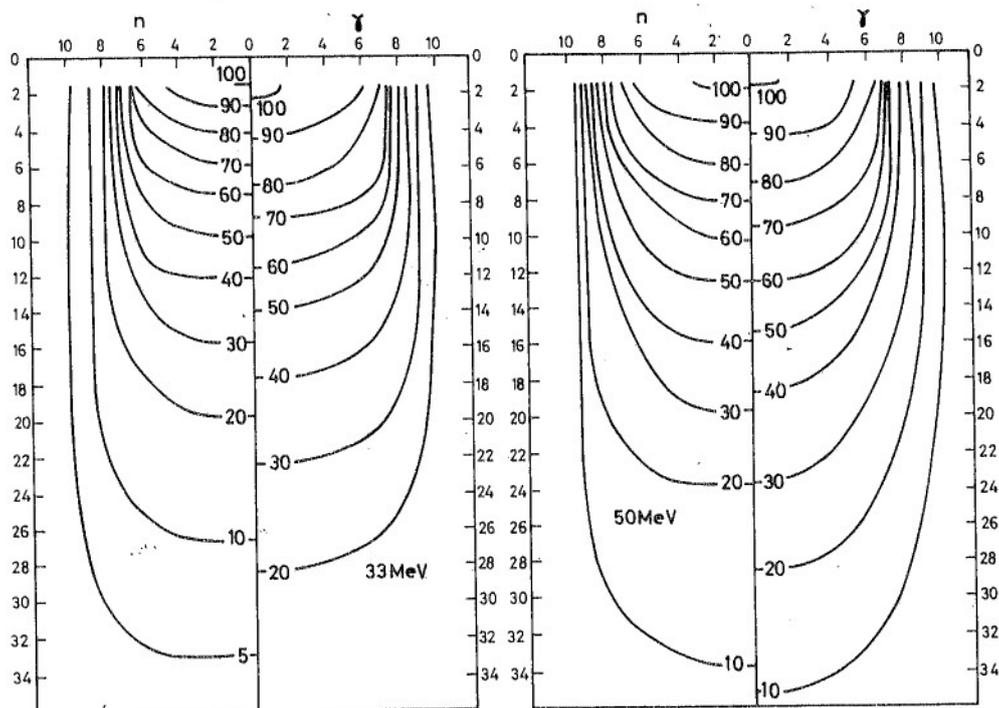
Fig.4

El recorrido relativamente largo de los protones de retroceso hace aparecer un crecimiento inicial de la dosis bajo la superficie de entrada, y el máximo se sitúa a una profundidad tanto más grande cuanto que la energía de los neutrones es más elevada .

Las curvas de isodosis (Fig. 5) tienen características similares a las obtenidas con fotones , diferenciándose sobre todo en la dosis en profundidad . Fuera de los límites geométricos del haz , la dosis es debida a los neutrones difundidos , y sobre todo a los fotones . Es preciso , como se ha indicado anteriormente , especificar la contribución de los fotones en la dosis total . - Smathers (6) de acuerdo con sus propios resultados y haciendo una revisión de los datos ya publicados expone las conclusiones generales siguientes sobre la contribución de los fotones a la dosis total :

- 1) En la superficie del medio y para un campo de $10 \times 10 \text{ cm}^2$ se eleva a un 6% aproximadamente , cualquiera que sea la energía de los neutrones y el sistema de colimación .
- 2) Crece con la superficie del campo de un 5% para $5 \times 5 \text{ cm}^2$ a un 8% para $20 \times 20 \text{ cm}^2$.
- 3) Aumenta en los bordes del campo y fuera de los límites geométricos . - Así sobre la isodosis 10% representa un 50% de la dosis y más de un 70% a 60 - cm del límite del haz .

4) Fuera de los límites del haz, su variación en profundidad sobre el eje sigue la misma ley en general .



Isodosis en agua para haces de neutrones y fotones de energía 33 MeV y 50 MeV

Fig. 5

Las heterogeneidades acarrear una perturbación en la distribución de la dosis : Afluencia igual , la dosis absorbida en los diferentes tejidos es diferente como ya se ha expuesto . Por otra parte la distribución calculada en un medio homogéneo equivalente a los tejidos blandos se debe corregir por la absorción más elevada en la grasa y más baja en el hueso ; estas correcciones son relativamente pequeñas , mientras que la corrección para el pulmón que es más importante , todavía está sin precisar con exactitud en la actualidad .

4.1.1.1.4. DISTRIBUCION A ESCALA MICROSCOPICA DE LA ENERGIA ABSORBIDA

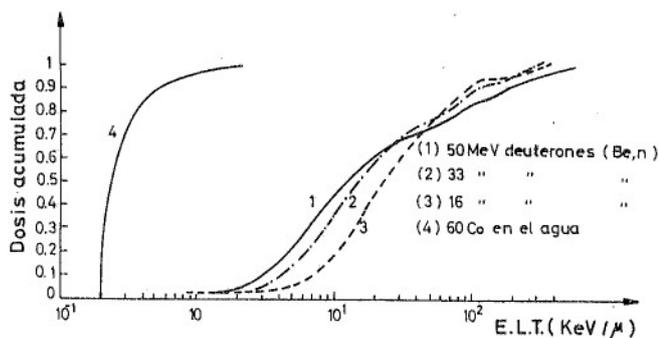
El espectro de E.L.T. es teóricamente calculable si se conoce la naturaleza y la energía de las partículas cargadas que pasan cerca del punto considerado : El espectro de protones de retroceso está definido con una buena precisión y la distribución de E.L.T. que le corresponde puede calcularse .

Sin embargo, el espectro de partículas más pesadas (y núcleos de retroceso) es muy incierto y aunque su contribución a la dosis sea relativamente pe-

queña , pueden tener una significación mucho más importante en el efecto biológico dado que su E.L.T. es muy superior a la de los protones .

El espectro de los fotones responsables de la zona de baja E.L.T. está también más definido .

La medida microdosimétrica proporciona una representación mejor de la distribución a escala microscópica. Se realiza según el método de ⁷ con la ayuda de un contador proporcional equivalente a tejido , que simula un pequeño volumen de tejido . Los resultados pueden ser transformados en espectro de E.L.T. La figura 6 representa las distribuciones obtenidas para haces de neutrones -- comparadas con la correspondiente al Co - 60 .



Espectro de E.L.T. (Parmentier 1974)

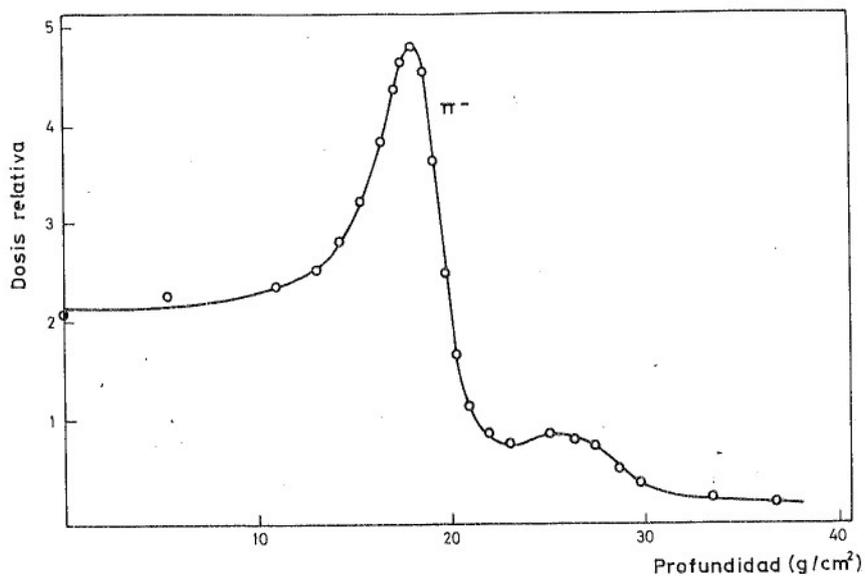
Fig.6

Las distribuciones de dosis a escala microscópica requieren para tener una significación radiobiológica el conocimiento de la EBR relativa, para cada valor de E.L.T. para un efecto biológico determinado , hecho que está lejos de conseguirse . Cuando la energía de los neutrones aumenta, el espectro de E. L.T. varía hacia pequeños valores y sin embargo la contribución a la dosis de las partículas con E.L.T. muy elevada de partículas aumenta .

La significación biológica de estas influencias hay que buscarla en la experimentación radiobiológica de tal modo que la EBR disminuye lentamente --- cuando la energía utilizada aumenta .

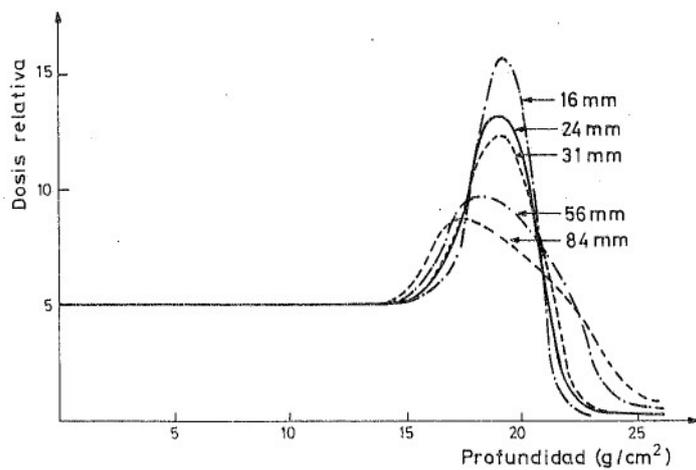
4.1.1.2. PIONES NEGATIVOS

Los piones negativos tienen una masa de 139,5 Mev y una vida media de -- $2,6 \times 10^{-8}$ seg. dando origen a un muón de una masa de 106 MeV. con una vida media de $2,2 \times 10^{-6}$ seg. y a un neutrino . Esta es la razón de que el campo de piones este contaminado por muones .



Distribución de dosis en profundidad en agua para un haz de piones negativos (CERN)

Fig.7



Distribución de dosis en profundidad medidas en agua para haces de piones negativos con diferente dispersión de momento (SIN)

Fig. 8

Es imprescindible antes de su utilización clínica un detallado conocimiento de las propiedades físicas del haz que incluyen el momento absoluto de los piones, su contaminación con muones y electrones y la distribución de momentos.

Cualquier aplicación de haces de piones negativos en Radiobiología requiere la determinación de la dosis absorbida en profundidad, así como otros parámetros que evidencien la variación de la E.L.T. a lo largo del haz.

Los cálculos y medidas indican que el espectro de las partículas cargadas producidas por la interacción de piones con la materia dependen del núcleo con el que la interacción se ha realizado. Así, pues, el dosímetro debe estar constituido por un material del que se conozca el poder de frenado de las partículas cargadas consecuentes a la interacción producida. Su objeto es realizar las correcciones oportunas para determinar la dosis con exactitud a partir de la lectura del dosímetro.

Los piones negativos cuando penetran en la materia llegan a una determinada profundidad en donde se absorben de forma brusca que en la curva de Bragg se representa por un pico característico. Al final de su recorrido interaccionan con un núcleo atómico y dan lugar a un proceso de reacción nuclear con la emisión de varias partículas, con carga y sin carga que ceden parte de su energía cerca del lugar de la interacción. Así se observa, en las curvas de dosis en profundidad (Fig. 7), un pico principal debido a la ionización producida por las partículas puestas en movimiento en la interacción nuclear inducida. El pequeño pico continuo es debido a la contaminación del haz de muones.

La localización del pico y su tamaño depende del momento cinético, de la distribución de momentos y de la naturaleza del material irradiado. En la figura 8 se aprecia a partir de estudios teóricos la influencia de estos parámetros.

Debido a la variación de la contribución a la dosis de las diferentes partículas puestas en movimiento, resulta de gran complejidad la determinación de la E.L.T., que a su vez, variará de forma considerable a lo largo del haz con las evidentes consecuencias en la respuesta biológica.

4.1.1.3. IONES PESADOS

Las perspectivas de utilización de los iones pesados en R.T. fundadas en las evidentes ventajas de su distribución de dosis, han originado recientes investigaciones desde un punto de vista dosimétrico y radiobiológico. El grupo de Investigación sobre la aplicación terapéutica "Des Ions Lourds"⁽⁸⁾, realizó en 1976 un estudio exhaustivo de haces de iones de He^{++} de 650 Mev por el hecho de que el recorrido de las partículas tiene una dimensión aproximada a la del cuerpo humano como muestra la tabla (II).

Cuando una partícula pesada cargada penetra en un medio, la distribución de la energía que pierde en ese medio en función de la profundidad está representada por la curva de Bragg: la pérdida de energía crece cada vez más rápida-

- Tabla II -

Relación entre el recorrido R en el agua y la energía cinética T de los iones He⁺⁺.

$$-\frac{dT}{dx} = \text{poder de frenado en el agua de los iones He}^{++}$$

$$= \frac{v}{c}$$

T MeV	R cm	-dT/dx keV/μm	β
40	0.12	18.36	0.15
52	0.19	14.86	0.17
80	0.42	10.48	0.21
128	0.99	7.16	0.26
200	2.22	5.00	0.32
300	4.60	3.64	0.38
400	7.68	2.93	0.43
500	11.41	2.49	0.47
600	15.71	2.19	0.51
700	19.53	1.97	0.54

mente en profundidad presentando un pico estrecho al final del recorrido. Esta distribución de dosis en profundidad (Fig. 9) se ha determinado mediante cálculos teóricos y experimentalmente midiendo con cámara de ionización, película fotográfica y por termoluminiscencia.

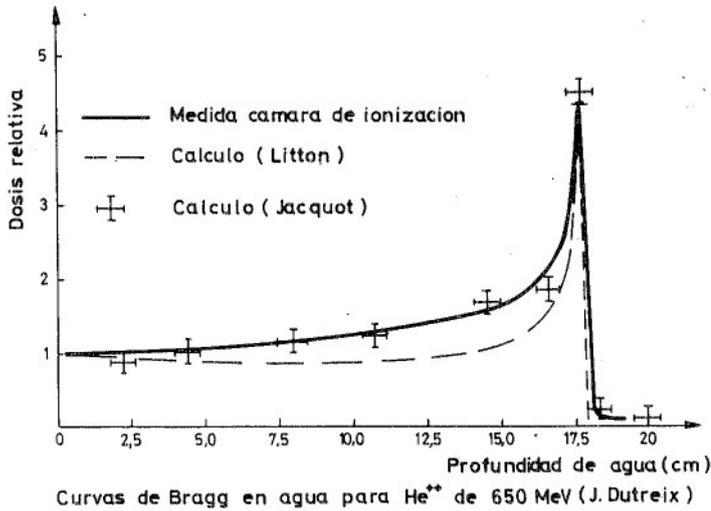
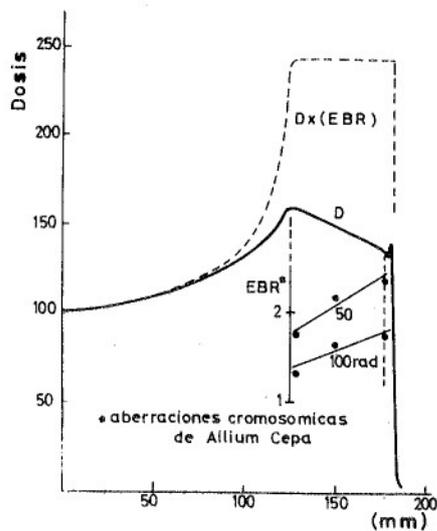


Fig.9

El pico de Bragg, dada su estrechez, no conviene para la irradiación de espesores relativamente gruesos. Con el fin de analizar la dosis en un espesor cercano a 5 cm. se modula la energía entre 650 y 530 MeV con una contribución apropiada de las diferentes energías. Así se llega a obtener una distribución de las diferentes energías, y una distribución de dosis adecuadas como

muestra la figura 10 . La pendiente del pico así obtenida (5 cm) permite mantener constante la E.B.R. en el volumen determinado a la profundidad elegida .



Distribución de dosis en profundidad para He^{++} de energía modulada (Dutreix 1976)

Fig. 10

La determinación de la distribución de energía a escala microscópica (E.L.T.) puede realizarse bien teórica o experimentalmente por el método de Rossi (7) .

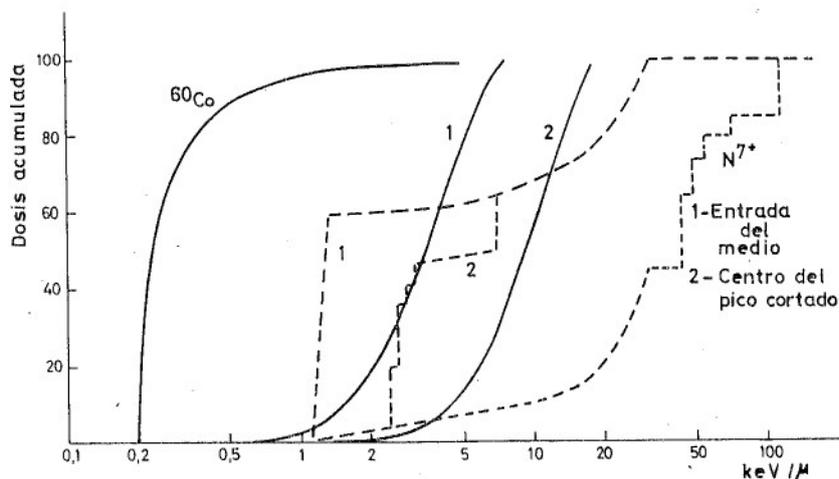
De cualquier forma , ambos presentan serias dificultades y el cálculo de la E.L.T. conlleva errores considerables . No obstante se puede estimar que la E.L.T. media de los He^{++} es 10 veces más elevada que la de los fotones del $Co-60$ como se muestra en la figura 11 .

4.1.2. LOS GENERADORES

En virtud de sus propiedades físicas y radiobiológicas descritas en el apartado anterior la esperanza futura de la R.T. está puesta en la utilización de partículas pesadas para la irradiación de los tumores y estas se producen en los ciclotrones .

A nadie se le oculta que disponer de uno de estos instrumentos en España , que no tenemos ninguno que yo sepa , supone una empresa en la que , diría yo , hasta se puede perder la vida con gusto .

Su complicación , su costo y, sobre todo, la necesidad de personal cualificado para su funcionamiento y aprovechamiento , precisan de una planificación y de unas inversiones que no se improvisan .



Distribucion de dosis en funcion de la E.L.T. para He⁺⁺ (Dutreix 1976)

Fig. 11

Todos sabemos lo que es un ciclotrón , por lo que no voy a describirlo .- Sin embargo , sí que creo prudente exponer por lo menos , algunas características de estos generadores que puedan utilizarse en Medicina , pues cualquiera no es utilizable .

Al decir utilizable en Medicina no quiero decir exclusivamente , pues , - aunque es cierto que puede utilizarse un ciclotrón comprendido entre energías - de 10 a 100 Mev. para producir isótopos y para la investigación, parece que ha de adecuarse para la R.T.

Así pues , podemos decir que los campos de utilización del ciclotrón se - desprenden de algunas características esenciales , que lo distingue de otros - aceleradores de partículas .

Desde 1960 , más de 70 ciclotrones de todas clases se han puesto en el -- mundo , de los cuales unos cuarenta son de energía variable . Un 80% están des - tinados a la investigación fundamental en Física y los otros , destinados a la utilización en Medicina y Biología y a la producción de radioisótopos (Radionú - clidos) .

Los primeros , tienen unos límites energéticos entre 10 y 1000 Mev proto - nes , mientras que para los segundos se centra alrededor de los 20 Mev .

Gracias a la variación continua de la energía y al gran número de partícu - las cargadas que sólo el ciclotrón puede suministrar en cantidad suficiente , - numerosas reacciones nucleares pueden realizarse para el estudio de la estruc - tura del núcleo (Determinación de niveles de energía, estudio del spín , la pa - ridad , determinación precisa de secciones eficaces , etc .) .

Gracias a las reacciones entre partículas cargadas tales como los protones o los deuterones y los núcleos blanco de materiales ligeros como el berilio o el litio, el ciclotrón puede igualmente constituir una fuente intensa de neutrones rápidos de hasta una energía de varias decenas de millones de electrón voltios.

No es pues de extrañar que estudios de carácter menos teórico en el dominio de la Química y de la Biología, hayan surgido como consecuencia de estudios de Física nuclear y que actualmente han conducido a auténticas aplicaciones médicas e industriales que se salen de la investigación básica.

Los primeros ciclotrones que han sido utilizados para otros fines que la investigación físico-nuclear son el ciclotrón del Medical Research Council del Hammersmith Hospital en 1955 (aplicaciones en biomedicina) y el ciclotrón de energía variable de Harwell en 1965 (aplicaciones en química, metalurgia y física del estado sólido) y que sabemos va A SER UTILIZADO EN UN NUEVO PROGRAMA DE BIOLOGIA MEDICA.

En resumen puede decirse que además del ámbito particular de la Física Nuclear, se pueden distinguir otros campos de utilización del ciclotrón:

- a) El análisis químico.
- b) Estudio de los fenómenos físico-químicos provocados por el haz de partículas cargadas.
- c) Neutronterapia y Radioterapia por partículas pesadas.
- d) Producción de radionúclidos.
- e) Otras aplicaciones.

Concretándonos al tema que nos ocupa, nos vamos a referir a las características de un ciclotrón capaz de ser utilizado en R.T. especialmente por neutrones rápidos que actualmente ya se empiezan a utilizar en la clínica.

Los tipos de generadores dependen del procedimiento de producir los neutrones que como se sabe se pueden conseguir por numerosos tipos de reacciones, bombardeando un blanco con partículas aceleradas.

De entre las reacciones que pueden utilizarse en la práctica existen dos tipos:

- a) Las reacciones que necesitan partículas incidentes de muy alta energía y que deben acelerarse por un ciclotrón, y
- b) Las que producen partículas incidentes de energía menos alta y que pueden ser aceleradas por aceleradores mucho más simples, como por ejemplo la reacción Deuteron - Tritio (D-T).

La reacción D - T produce Neutrones de 14 MeV. mediante la interacción de $3\text{He}(\text{D} - \text{n}) 4\text{He}$, bombardeando tritio con deuterones. Esta reacción tiene dos inconvenientes desde nuestro punto de vista:

- a) Débil intensidad del flujo de neutrones producido y
- b) Tiempo de vida muy corto de los blancos de tritio (algunas horas).

Por ello es preferible el ciclotrón en el que, entre las muchas reacciones posibles, hay dos que tienen especial interés en teleneutronterapia: La ${}^9\text{Be}$, (d,n) ${}^{10}\text{Be}$ (reacción D/Be) que permite obtener tasas elevadas para corrientes de deuterones razonables (Fig. 12); sin embargo, la energía media de los neutrones producidos no es superior al 40% de la energía de los deuterones incidentes.

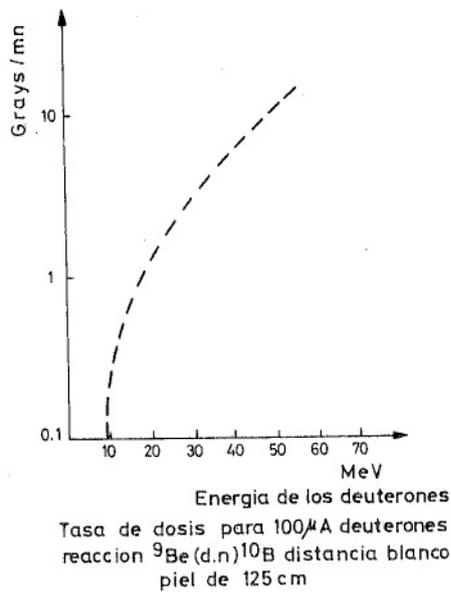


Fig. 12

Para obtener la penetración necesaria en teleneutronterapia es necesario partir de deuterones de energía superior, de más de 20 a 30 MeV, lo que no se consigue más que en ciclotrones de energías media o alta (La energía media de los deuterones en el ciclotrón es generalmente del orden de la mitad de la energía de los protones).

Otras reacciones nucleares no muestran estos inconvenientes y podrían utilizarse, tales como ${}^9\text{Be}(3\text{He},n){}^{11}\text{C}$; y ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ que tiene algunos inconvenientes, ya que disipan en el blanco de conversión varios kilovatios para tasas poco importantes, aunque la utilización de ciclotrones sincrotrones y blancos compuestos paliaría estos inconvenientes. Puesto que el uso de estas reacciones tiene el gran interés de que los haces de neutrones tienen casi la misma energía máxima que la de las partículas incidentes y como un mismo ciclotrón permite obtener protones y heliones con energías mucho más elevadas que los deuterones, sería suficiente un ciclotrón de menor energía.

Los resultados experimentales de la reacción ${}^9\text{Be}(d,n){}^{10}\text{Be}$ muestran ya, que el rendimiento de la producción aumenta con la energía de los deuterones

incidentes , y la penetración en la materia viva resulta extraordinariamente interesante a partir de los 30 MeV , ya que no existe ninguna dificultad para obtener un Gray/minuto con fuentes de pequeñas dimensiones .

Gracias al rendimiento de esta reacción , el enfriamiento de los blancos es fácil y su duración ilimitada . Con estas características se obtienen fácilmente campos de irradiación uniformes y bien delimitados (de tanta importancia en R.T.) y por otra parte la orientabilidad de los haces simplifica también el blindaje lateral contra radiaciones parásitas , reduciendo la activación de estos materiales .

Las características más deseables para las fuentes de neutrones utilizadas en neutronterapia han sido definidas ya , a consecuencia de la experiencia de diversos centros, siendo las más significativas las siguientes :

- a) Fiabilidad de la instalación .
- b) Que el tiempo de una aplicación terapéutica no exceda de 4 a 5 minutos . Protección superior a 0,5 Gray por minuto a 1,25 m .
- c) Que la penetración del haz de neutrones sea equivalente por lo menos a la del haz de fotones del CO^{60} .
- d) Que vaya provisto de un sistema de colimación , permitiendo campos variables y una distancia fuente - enfermo suficiente .
- e) Que la cabeza de tratamiento (en su defecto un sistema) permita varias angulaciones .
- f) Contaminación de fotones inferior al 5% .
- g) Homogeneidad del haz y limitación del campo con la precisión de un haz de fotones .
- h) Energía media superior a 10 ó 15 MeV .

Cuanto más se consideran estas características , más se da uno cuenta de -- que el instrumento más adecuado es el ciclotrón y así , los ciclotrones síncronos (ya comercializados en la actualidad) tienen una seguridad de funcionamiento -- por lo menos igual a la de los aceleradores lineales de electrones de los que ya tenemos experiencia .

4.2. ASPECTOS BIOLOGICOS

Las radiaciones de partículas para las que la energía transferida a lo largo de su trayectoria es elevada (Radiaciones de gran ELT) tienen numerosas ventajas en R. T. respecto a las radiaciones electromagnéticas , de fotones . Así la transferencia de energía en función de la profundidad de penetración difiere sensiblemente . Ya no existe atenuación exponencial sino al contrario un aumento -- hasta un máximo y una caída brusca siguiendo una curva característica . La llamada curva de BRAGG (fig. 13) .

Ciertas ventajas de las partículas pesadas de gran-ELT se desprenden de la forma de esta curva :

- a) Máximo de la dosis a nivel del tumor .
- b) Relación muy elevada de la dosis tumor / dosis piel .

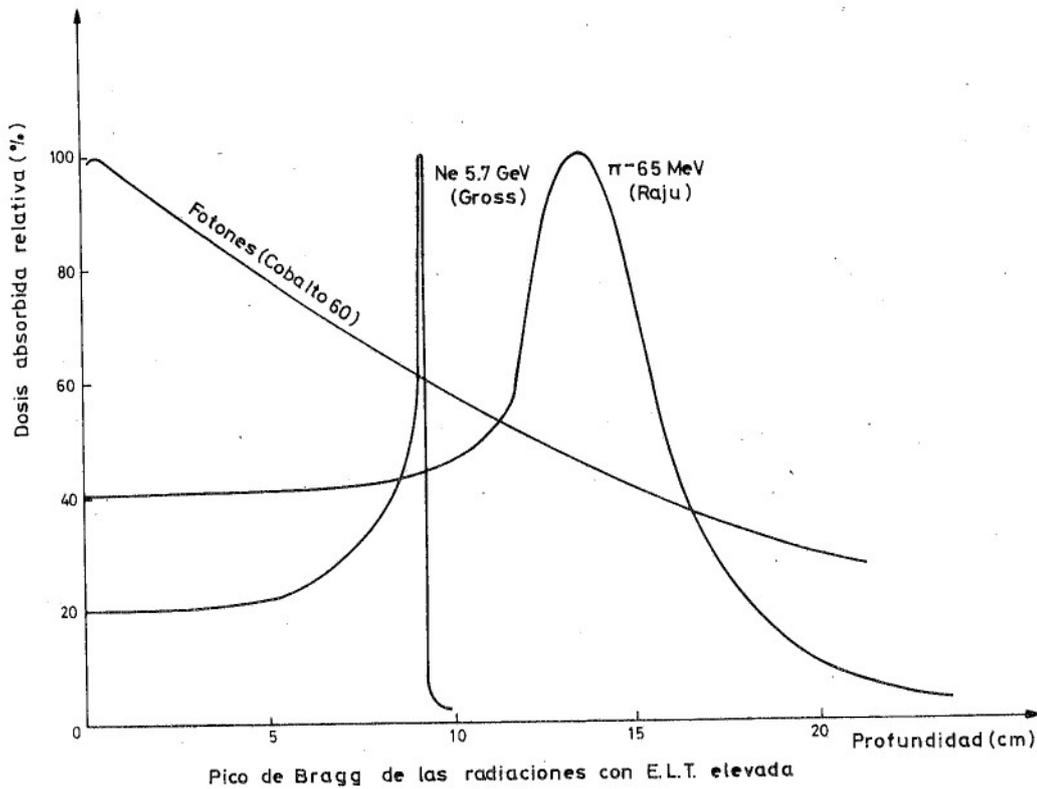


Fig.13

c) Protección de los tejidos subyacentes al tumor ya que además los electrones de ionización creados por estas partículas tienen una dirección mayoritaria en la dirección del haz incidente lo que reduce la difusión lateral .

d) Eficacia Biológica Relativa (EBR) elevada a nivel del pico de Bragg .

e) Poca dependencia de la concentración de oxígeno (baja OER : Oxygen ---- enhancement ratio) .

f) Por último , que las células irradiadas en estas condiciones no se recuperan tan fácilmente entre las aplicaciones del tratamiento (menos dependencia en relación con los fraccionamientos clásicos) y además su radiosensibilidad no es tan dependiente del periodo de su ciclo mitótico como ocurre con las radiaciones de baja ELT .

En conjunto puede decirse que la radiobiología de las partículas pesadas - concluye en dos aspectos : Por un lado la distribución de la dosis en profundidad , y por el otro en los efectos diferenciales posibles entre tejidos sanos y cancerosos .

4.2.1. RADIOBIOLOGIA DE LOS NEUTRONES , PIONES y HELIONES

N E U T R O N E S : La eficacia biológica relativa (E.B.R.) de una radiación por la que se valora su efecto biológico , depende del efecto considerado en su naturaleza y amplitud , es decir , de la dosis absorbida, de la forma de absorción a escala microscópica (E.L.T.) y del sistema biológico .

Las ventajas que se pueden esperar de la neutronterapia , no pueden provenir , más que del hecho de presentar una EBR más elevada para los efectos sobre los tejidos cancerosos que para las lesiones en los tejidos sanos . Es decir la existencia de un efecto diferencial .

Para los haces de Neutrones actualmente utilizados , se observa una disminución progresiva de la EBR cuando la energía de los neutrones aumenta , que puede explicarse a causa de los espectros de la E.L.T. de los haces . Su variación es importante para las energías actualmente utilizadas en radioterapia , siendo este un criterio que persiste, incluso a pesar de las discrepancias existentes en los valores de E.B.R. con relación a los fotones del Co 60 .

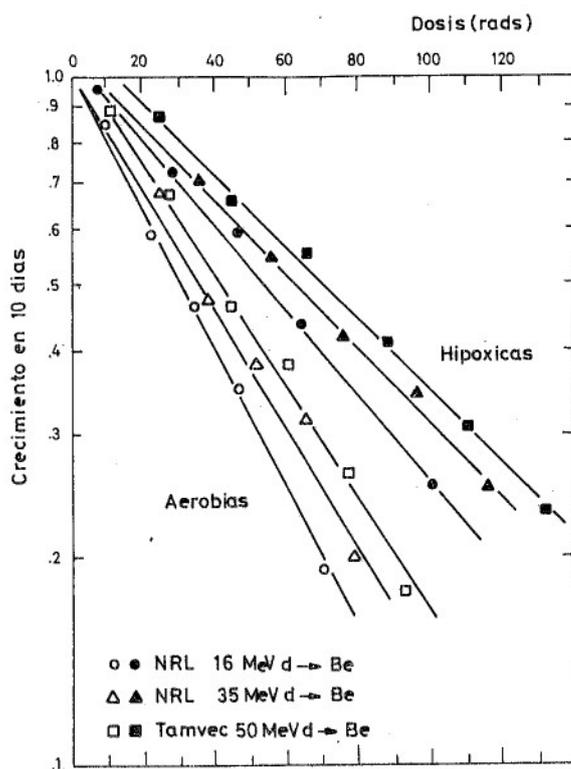
A título de ejemplo presento algunos datos de Hall⁽⁹⁾ en la figura 14 y en la tabla III . Los resultados de Withers⁽¹⁰⁾ para la supervivencia de células clonogénicas del intestino se presentan en la figura 15 y en la tabla IV . Estas experiencias comparan haces de neutrones producidos por ciclotrón a partir de deuterones de 16 a 50 MeV .

EBR comparados de los neutrones producidos a partir de deuterones de 16 , 35 y 50 MeV (Hall , 1975)

CRITERIOS BIOLÓGICOS	EBR 16/35	EBR 25/50
Retardo de crecimiento en el caso de Vicia Faba	1,2	1,1
Supervivencia de células V79 "in vitro"	1	1,1
Supervivencia de células CHO "in vitro"	1,15	1,08

- Tabla III -

Se observa que un aumento de la EBR no supone una gran significación práctica en cuanto que afecta igualmente a todos los tejidos . Este parece ser el caso para los haces de neutrones estudiados de manera que ningún efecto diferencial neto , ligado al sistema o criterio biológico , ha sido evidenciado . Por tanto , un efecto diferencial que tuviese una significación clínica es poco probable para el rango de energías consideradas , dadas las relativamente pequeñas diferencias de EBR .



Relacion dosis efecto para el retardo de crecimiento en raices de Vicia faba (Hall 1976)

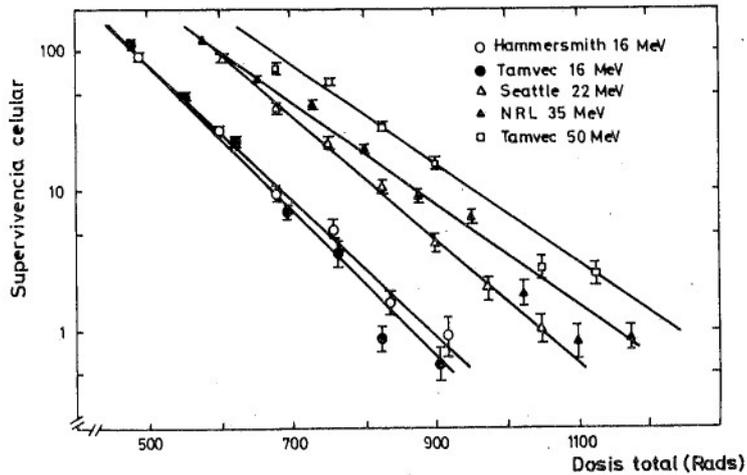
Fig.14

- Tabla IV -

EBR comparados de los neutrones producidos a partir de deuterones de 16, 22, 35 y 50 Mev. (Winthers, 1975).

NUMERO DE FRACCIONES	CLONOS (*) / CIRCUNFERENCIA	EBR con relación a los neutrones d(5)-Be		
		d(16)-Be	d(22)-Be	d(35)-Be
1	10	1.41	1.17	1.10
1	50	1.46	1.19	1.15
5	10	1.41	1.16	1.10
5	50	1.40	1.14	1.11

(*) Criterio biológico: número de clonos por circunferencia yeyunal.



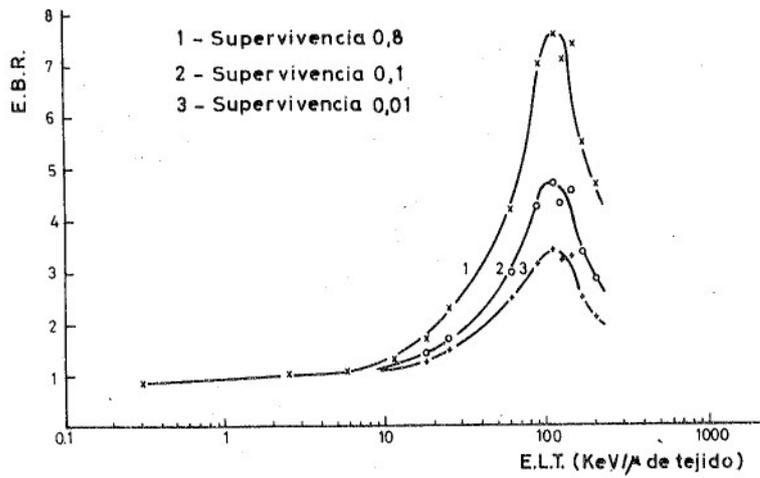
Curvas de supervivencia de células clonogénicas para irradiación con neutrones (5 sesiones iguales con una separación de tres horas) (Withers 1976)

Fig. 15

No se puede esperar un efecto diferencial significativo más que para EBR netamente diferentes de la unidad, es decir, para ELT elevadas (Fig. 16). Sin embargo el efecto diferencial puede no crecer de manera monótona con la E.L.T., sino por el contrario, pasar por un máximo correspondiente a una E.L.T. óptima. Esta eventualidad no puede ser excluida si se consideran los resultados de Barendsen⁽¹¹⁾ presentados en la figura 16. De acuerdo con estas consideraciones sería importante el estudio en un rango de energías más amplio.

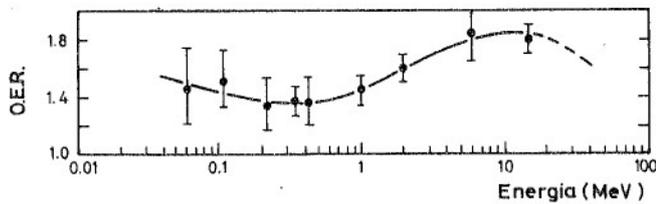
Por otra parte, el problema de las células anóxicas ha sido el origen de la neutronterapia y constituye actualmente una de sus bases teóricas. El estudio de la variación del OER en función de la energía de los neutrones constituye un problema esencial y es a priori más importante que el estudio de la variación de la EBR.

En efecto, se podría creer que un aumento de la energía, disminuyendo el valor de la E.L.T. media, originaría un aumento del OER. En realidad para neutrones producidos a partir de deuterones de 16 a 50 MeV el conjunto de resultados experimentales actuales tiende a mostrar que no existe variación del OER en función de la energía de neutrones alcanzando un valor aproximado de 1,6. La figura 19 resume los resultados de HALL⁽⁹⁾ para el crecimiento de raíces de Vicia Faba. Los resultados de Barendsen⁽¹¹⁾ (Fig. 18) conducen a las mismas conclusiones. Esta ausencia del aumento del O.E.R. con la energía puede ser interpretado por la mayor contribución al efecto biológico de las partículas α y los núcleos pesados de retroceso cuyo OER es cercano a 1.



Variación de E.B.R. en función de E.L.T. (Barendsen, 1968)

Fig. 16

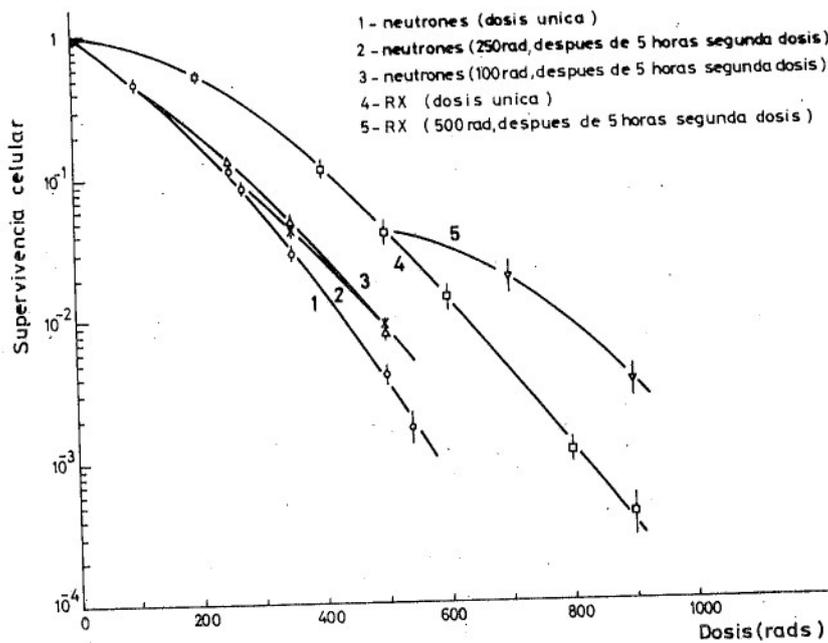


Variación de O.E.R. en función de la energía de neutrones (Hall, 1975)

Fig. 17

Para energías de neutrones mucho más elevadas a las consideradas ; por -- ejemplo d(80)/Be y p(101)/Be (Be(C,n)B y Be(p,n)B) se observa una disminución -- importante del O.E.R. (O.E.R. = 1,3 y 1,1 respectivamente) (12) . Sin embargo es necesario un estudio radiobiológico más completo que presentará indudablemente un -- gran interés en función de las aplicaciones prácticas posibles .

P I O N E S : La mayoría de los resultados radiobiológicos obtenidos con -- un haz de piones negativos no son comparables a los obtenidos con otro haz dife -- rente , dada la gran variación de sus propiedades físicas y la influencia impor -- tante que éstas tienen en sus efectos radiobiológicos . Por esta razón sólo se pueden realizar comparaciones cualitativas , aunque sin embargo este hecho no -- excluye el haber conseguido importantes conclusiones que hacen que cada vez sea más factible su utilización en radioterapia .



Curvas de supervivencia de células renales humanas expuestas a RX de 250 kV y a neutrones de 15 MeV (Broerse y Barendsen 1969)

Fig. 18

Ya hemos indicado al exponer la dosimetría de estos haces, que la ELT -- (muy superior a la de las radiaciones electromagnéticas y de electrones) varía a su vez con la profundidad. Es decir, en las distintas zonas de la curva de rendimiento en profundidad, con la evidente influencia en los efectos biológicos.

La eficacia biológica en la zona plana de la curva de dosis en profundidad ha sido medida por inducción poliploide en células de tumores ascitis. Se conoce que para la radiación gamma de Co 60 la inducción poliploide es lineal con la dosis e independiente de las tasas de dosis en un margen de 5-20 rad/hora. Muestras de células de tumor ascitis han sido expuestas a un haz de piones de 5 rad/hora en la región plana. La E.B.R. relativa a radiación gamma -- del Co 60 en estas condiciones, encontrada por Loughman⁽¹³⁾ es aproximadamente 1. Nias y Cois.⁽¹⁴⁾ encuentran así mismo 1 como valor de E.B.R. para frotis de células He La.

Winston y cols.⁽¹⁵⁾ miden la E.B.R. y la OER usando raíces de Vicia faba de 10 días de crecimiento y encuentran que la E.B.R. de los piones negativos -- comparada con la radiación gamma del Ra-226 es 1,31 y el OER de 2,04. (La -- OER para la radiación gamma del Ra-226 es de 3,01).

La EBR y OER se han medido en diversos sistemas biológicos y los resultados , en el pico de la distribución de dosis en profundidad se muestran en la tabla V . Con células de tumor ascitis se encuentran valores de EBR de 5 , al compararlo con una tasa de dosis equivalente a la usada con rayos gamma de Co 60 . Sin embargo este sistema es dependiente de la tasa de dosis . Debido a una componente relativamente alta de ELT en el pico , el Do para piones negativos en el mismo puede no cambiar apreciablemente con el aumento de la tasa de dosis , mientras que para la radiación gamma del Co 60 el Do disminuye considerablemente .

EBR de los He⁺⁺ de 645 MeV
En el centro del pico cortado (5cm)

	100	500
EMT6 in vivo (aire) ratones	--	1.52
EMT6 in vivo (ratones axfisados)	--	1.56
1 EMT6 in vitro (fase exponencial)	2.3	1.45
EMT6 in vitro (fase estacionaria)	1.9	1.28
2 Linfocitos humanos rupturas	1.95	1.3
Aberraciones cromosómicas discéntricas	1.60	1.1
3 Allium cepa (aberraciones cromosómicas)	1.78	---
4 Muerte intestinal en ratones	1.90	1.3
5 Vicia Faba (inhibición de crecimiento)	1.5	---
1: M. GUICHARD - E.P. MALAISE	4 : J. DUTREIX - M. LOIRETTE-G. BOISSERIE	
2: M.T. DOLOTY et col.	5 : J. VAN DAM et col.	
3: A. WAMBERSIE - G. LAUBLIN		

- Tabla V -

Manteniendo fija la tasa de dosis (45 rad/minuto) se han hallado valores de la E.B.R. como de 3 , en comparación con los fotones del Co 60 . Hay que recalcar que las células utilizadas en esta investigación eran células hipóxicas .

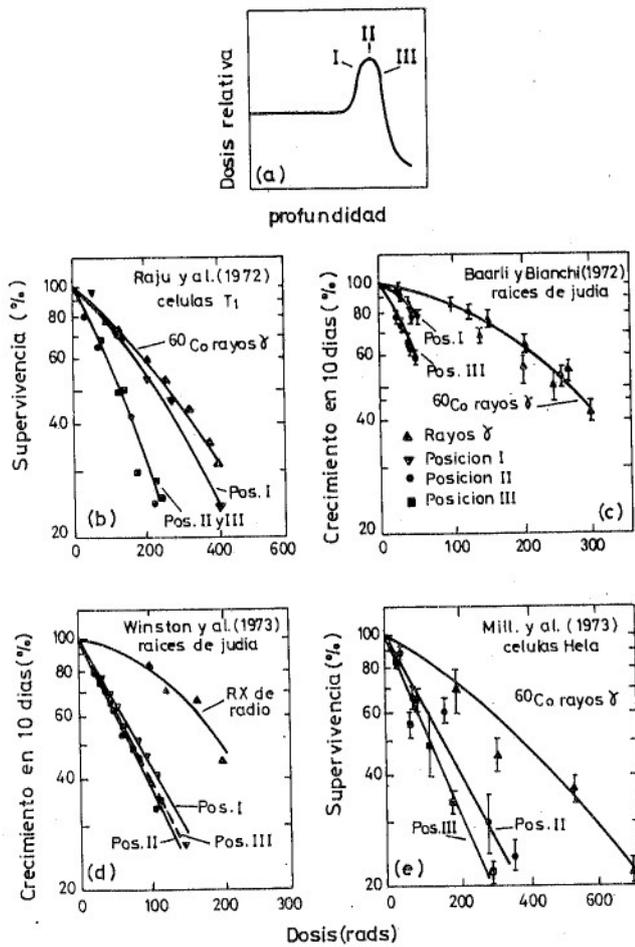
Los resultados de la investigación realizada en el CERN (*) irradiando raíces de Vicia faba de 10 días , muestran una E.B.R. de 4,5 . Este valor se obtuvo en la parte posterior del pico de Bragg donde la ELT es mayor que en el pico.

En otras investigaciones se encontró que la E.B.R. en la mayor parte de los sistemas biológicos usados fué aproximadamente 3 y sin embargo cambia de acuerdo con la amplitud del pico como muestran los resultados de los investigadores ingleses y de Berkeley , trabajando en Vicia faba de 10 días . La E.B.R., relativa se reduce considerablemente mientras que el OER aumenta ligeramente para haces con gran dispersión de momentos y se han encontrado diferencias significativas en la E.B.R. en las distintas zonas en torno al pico de la curva de Bragg .

La figura 19 muestra los resultados obtenidos en Berkeley utilizando cultivos de células renales humanas , los obtenidos en el CERN utilizando raíces de judias y en los obtenidos en Inglaterra utilizando raíces de judias y cultivos

(*) : CERN = Centre d'études et Recherches nucléaires .

de células HeLa . La E.B.R. en la parte posterior del pico (III) fué superior a la encontrada en la parte anterior (II) .



Curvas de supervivencia celular para piones negativos

Fig. 19

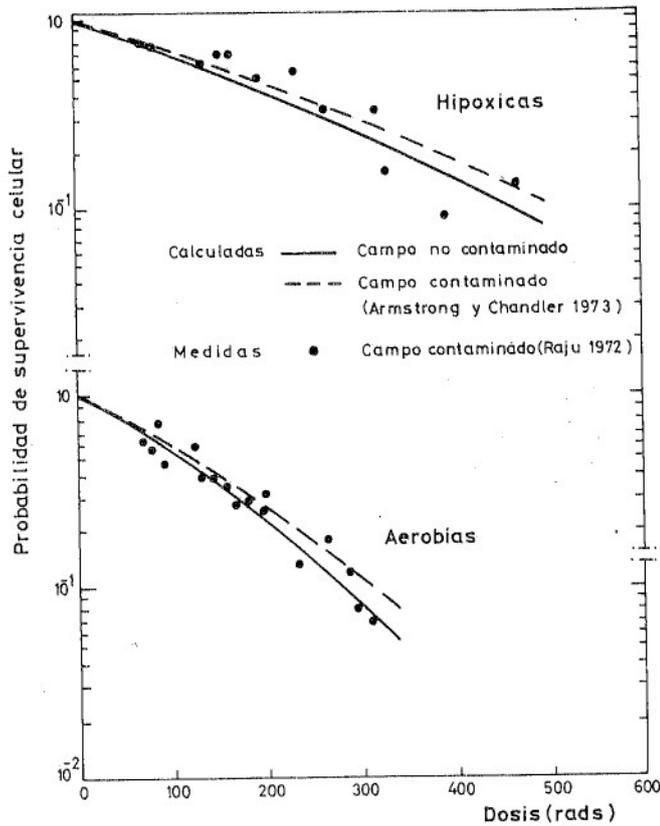
Para el tratamiento de tumores voluminosos se requieren haces de piones de gran dispersión de momento (15 - 30%). Para estos haces las diferencias de E.L.T. entre la región plana y el pico disminuye a causa de la contribución de la dosis al pico por pequeñas energías. La E.B.R., entonces, es más pequeña que la que se muestra en la tabla V para picos estrechos, y el OER crece relativamente poco.

Los datos experimentales con haces de ELT mixta indican que una pequeña fracción del componente de ELT alto es muy efectivo para reducir la OER sig-

nificativamente aunque la EBR no aumente en la misma proporción . Estos resultados , indican , que aunque las correcciones de la E.B.R. para haces de piones negativos , que pudieran utilizarse en terapéutica , no sean muy grandes , debe esperarse una reducción significativa en la OER .

CURVAS DE SUPERVIVENCIA CELULAR

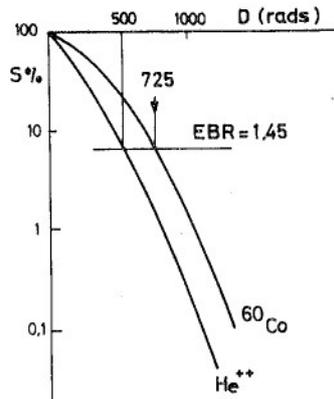
Armstrong y Chandler (16) utilizando datos físicos de los piones negativos , obtenidos por métodos de Monte Carlo y apoyándose en el modelo de Katz , obtienen la supervivencia celular teórica para irradiación con piones negativos . La Figura 20 muestra la comparación de los cálculos teóricos con los experimentales (17) para piones negativos en el pico de la distribución de dosis en profundidad , utilizando células en condiciones de oxigenación e hipoxia . Aunque estos resultados no son de gran precisión práctica , sí proporcionan una gran ayuda para predecir la supervivencia celular en el caso de utilización terapéutica de los haces de piones negativos .



Supervivencia celular en el pico de dosis en profundidad para piones negativos (Armstrong y Chandler 1973)

Fig. 20

HELIONES : Al igual que todas las partículas de gran ELT es de destacar el alto valor de la E.B.R. así como su variación en el pico , lo que se ha puesto de manifiesto observando las aberraciones cromosómicas producidas - (18) (Figura 21) .



Curvas de supervivencia de células tumorales EMT6 (Dutreix 1976)

Fig. 21

Los valores de E.B.R. de los iones de He⁺⁺ encontrados en la bibliografía se muestran en las tablas VI y VII .

- Tabla VI -

EBR de los He⁺⁺ para diversos sistemas biológicos

AUTOR	SISTEMA BIOLÓGICO	EBR		DOSIS
		ENTRADA	PICO CORTADO	
Raju J. col. 1971-1972	Células T1	1.0	1.20 (proxi) 1.35 (dist.)	750 rads 600
Todd y Col. 1974	Células T1	1.0	1.08 (proxi) 1.44 (dist.)	600 550 450
Berry y col.	Leucocitos P 388	0.8-0.9		
Ashikawa LBL Report	DL 50 (ratones) 6 días 30 días	0.7 1.0		1000 750
Chong LBL Report	DL 50 (ratones) 6 días 30 días	1.1 1.1	1.3 1.2	
	Microclonias intestinales	1.2	1.4	
	Colonias espléricas endógenas	1.0	1.2	
Leith y Col. 1964-1975	Tolerancia cutánea	1.0		1000-3000
D'Angio y col. (1976)	Tumor humano	1.4	1.3 1.4	1000 -2000 400

Tabla VII -

EBR de piones negativos en el pico de la distribución de dosis en profundidad

SISTEMA BIOLÓGICO	EBR	OER	REFERENCIA
Anafases anormales en raíces de Vicia Faba	2.4		Richman (1967)
Aberraciones en los cromátides en Vicia Faba	3.0	1.8	Gnanapurani (1972)
Vicia Faba de 10 de crecimiento	3.0	1.35-1.5	Raju (1970)
Reversiones en Arginina en levaduras	1.4	1.9	Raju (1971)
Capacidad proliferativa de las células de tumor ascitis	3.0-5.0		Feola (1968)
Inducción poliploide en células de tumor ascitis	2.5		Loughman (1968)
Células de riñón humano (congelados)	1.6		Burki (1969)
Células de riñón humano (temperatura ambiente)	2.4	1.6	Raju (1972)
Linfocitos humanos	2.0		Madhvanath (1971)
C.E.R.N.	3.7		Baarli (1971)
Espermatogonía ; Vicia Faba de 10 días de crecimiento	2.5-4.5		Baarli y Bianehi (1972)
Inglaterra			
Vicia Faba de 10 días de crecimiento	2.5	1.7-1.8	Winston (1973)
Células He La (congeladas)	1.86		Nias (1973)
Células He La (temperatura ambiente)	2.5		Mill (1973)

La OER se ha estudiado para células EMT 6 no encontrándose diferencias -- significativas , en el centro del pico , con relación a los fotones del Co-60.

4.2.2. LA IRRADIACION DEL TUMOR COMO ENTIDAD LOCALIZADA

Las estadísticas , principalmente norteamericanas indican que un 30% de las muertes habidas de enfermos cancerosos tratados con radiaciones se debe a un fallo en la erradicación del tumor primitivo .

Esto les dará a Vds. una idea de que por uno o por otro de los procedimientos que he referido en el apartado anterior los radioterapeutas estamos -- interesados en la erradicación del tumor , lo que no es fácil .

En conjunto es un problema de dosificación , porque de una manera o de -- otra todos los demás factores influyen en la dosis , que ha de ser tanto mayor cuanto que el volumen tumoral es mayor y cuanto mayor es la dosis supuesto un fraccionamiento ortodoxo (200 rad diarios 5 días por semana) las complicacio --

nes debidas al tratamiento van cada vez haciéndose mayores y la tolerancia -- peor , con límites que a partir de volúmenes superiores a los 8 cms. de diámetro de tumor , y en nuestra experiencia , es imposible realizar un tratamiento radical y aún pensando que se van a producir lesiones muy importantes .

Otros factores intervienen también para impedir la realización de una -- irradiación tumoral radical , cuales son que el tumor no esté ulcerado , que no esté infectado y que el órgano se mantenga en reposo .

La razón fundamental , aún eliminando el factor de volumen tumoral , es el que todos los demás que hemos mencionado afectan a la vascularización y -- por ello vamos a dedicar unas líneas a las posibilidades actuales de intervenir este factor que condiciona definitivamente la oxigenación celular cuya importancia ya conocemos .

4.2.3. EL FRACCIONAMIENTO Y EL EFECTO OXIGENO

Prácticamente son dos problemas inseparables , especialmente si, como es de esperar, seguimos aún muchos años utilizando radiaciones de baja ELT .

Durante mi estancia con el Prof. Ellis en Oxford , éste estaba fraguando lo que posteriormente se denominó la NSD ⁽¹⁹⁾, que si no ha tenido una aplicación extensiva en la clínica como podría preverse , sí ha tenido una gran importancia por las consecuencias que representó en la radioterapia moderna .Lo mismo puede decirse del efecto oxígeno desde que Gray y Thomlinson ⁽²⁰⁾ empezaron a referirse a la vascularización tumoral .

Ya desde Coutard ⁽²¹⁾ que fué el padre de la irradiación fraccionada , se observó que la tolerancia de los tejidos normales a este tipo de irradiación, era mayor que con las dosis únicas preconizadas por las escuelas alemanas , re- verdecidas por Ellis ⁽¹⁹⁾ y aplicables fundamentalmente a los tumores de la -- piel que sirvió como modelo de la experimentación .

La realidad es que la dosis única equivalente y la variación consecutiva de los fraccionamientos , ha resultado en una lógica y más biológica concepción de la irradiación terapéutica , pues ha ligado el efecto oxígeno y la -- vascularización con el efecto letal y subletal de la irradiación ; la cinética celular tumoral con la cinética celular del tejido donde se asienta la neoplasia y últimamente la consideración de que evidentemente tiene un efecto importante la irradiación de las células proliferativas en la reparación de un efecto potencialmente letal .

El problema es complejísimo y en la actualidad está en términos del conocimiento de la cinética celular , ya que como no siempre se conoce , prácticamente casi nunca , no hay más remedio que seguir pautas standarizadas , que llamamos fraccionamientos ortodoxos , del orden de 200 rad tumor diarios , cinco veces por semana .

Se han intentado modificar estos fraccionamientos; así en Inglaterra y -- Francia (Churchill Hospital y Gustave Roussy respectivamente , entre otros) ,

se han ensayado tres fraccionamientos semanales que comportan naturalmente el incremento por fracción de un tanto por ciento de la dosis y tres fracciones - por semana , aunque se ha visto que la tolerancia de los tejidos normales es - peor .

Ellis (ya citado) preconizaba que los tumores de gran actividad mitótica - precisaban de mayor número de fracciones y los de ritmo mitótico lento mucho - menor ; incluso , para algún adenocarcinoma de estómago , de una fracción mensual .

Actualmente y a la vista de la relación existente y claramente observada entre la cinética celular tumoral y de los tejidos sanos , la dosis por fracción aplicada , el tiempo transcurrido entre las fracciones y la capacidad de reparación del efecto de la irradiación sobre las células depende a su vez de la estirpe celular y de la supervivencia celular . En una palabra de la capacidad de repoblación de un volumen celular parece que las fracciones - con dosis pequeñas tienen menor significación que la dosis totales administradas (22) .

No obstante según las experiencias de Pierquin (citado por Dutreix⁽²³⁾) resultan de interés ya que irradia con varias fracciones al día , (dos , tres y hasta cuatro fracciones) ya que su fundamento estriba precisamente en los buenos resultados obtenidos con la irradiación continuada que se ha hecho con el radio y de un modo empírico parece que este tipo de tratamiento (difícil de soportar por los enfermos) tiene entre otras ventajas biológicas, que la dosis total se libera en un espacio de tiempo en que las alteraciones vasculares no han aparecido, con la consiguiente ventaja utilizando radiaciones de bajas ELT y OER alta .

Esta acción sobre los vasos influye definitivamente sobre el fraccionamiento utilizado y precisamente en el tiempo total del tratamiento , puesto -- que la acción de la irradiación sobre los vasos tarde un tiempo que no conviene sobrepasar y por ello tiene su duración un valor límite y aunque la extensión en el tiempo de la duración del tratamiento obligaría a aumentar la dosis total , incluso aunque no se modificara la dosis por fracción , resultaría en una sobredosificación inútil con radiaciones de baja ELT , ya que comportaría, al final por lo menos , una disminución de la radiosensibilidad celular por efecto de vascularización .

En este sentido, hoy, parece lógico pensar que si se logra una sincronización celular , por uno u otro procedimiento, la aplicación de una dosis única bien repartida en el volumen tumoral sería definitivamente curativa y esterilizante , pero desgraciadamente estamos aún muy lejos de poder conseguirlo .

Para aclarar los conceptos reproducimos un esquema de Thomlinson⁽²⁴⁾ --- (Fig. 22) en el que se observa que cuando A es un tumor pequeño , se supone -- que no existen células anóxicas , lo que se da en todos los tumores . En la -- porción B de la curva aparecen células anóxicas cuando el tumor crece . En C -- la proporción de estas células, permanece limitada según las características -

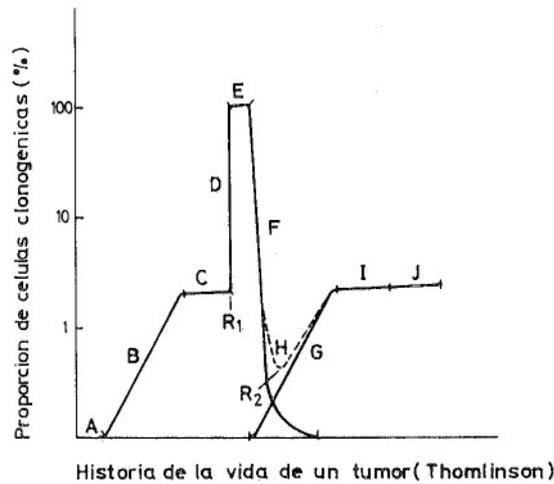


Fig. 22

del tumor dependiente de su ritmo de crecimiento, grado de diferenciación celular y lugar donde asienta. Si una dosis de radiación R_1 es administrada, la proporción de células clonogénicas en anoxia entre las supervivientes al efecto de la irradiación permanece alta, hasta que las células se dividen; en F cuando las células se han dividido después de la irradiación se produce la muerte celular y la cesación del metabolismo, lo que ocurre en un aumento de la cantidad de oxígeno disponible en las mismas condiciones. La proporción de células anóxicas disminuye dependiendo del tiempo del ciclo celular y del número de células clonogénicas supervivientes repueblan el tumor a un ritmo que depende a su vez del tiempo del ciclo celular en el terreno postirradiado en donde asienta el tumor.

En H la proporción media de células clonogénicas alcanza un mínimo en un tiempo que depende del tipo del tumor y su velocidad de crecimiento. Pues también este tiempo es el óptimo para aplicar la segunda dosis R_2 . En I el nivel característico se restaura y en J la isquemia resultante por la irradiación no parece alterar la proporción de células anóxicas grandemente aunque no fuera previamente cero.

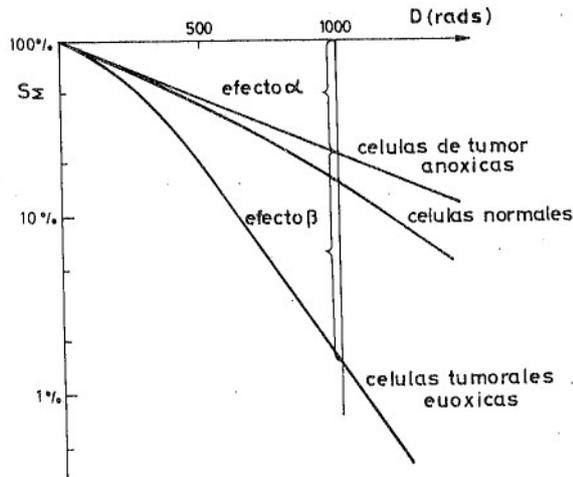
Una de las técnicas de mayor porvenir para aumentar el conocimiento radio biológico de la respuesta tumoral sería el estudio cuantitativo experimental en cultivo de tejidos, que es aplicable también a la quimioterapia y por supuesto mucho más exactas que las hasta ahora utilizadas basadas en la observación macroscópica de la alteración producida en los tejidos normales.

Estas técnicas en cultivo de tejidos tumorales pueden en un futuro próximo determinar un considerable avance, decisivo probablemente, en el progreso de la irradiación tumoral.

4.2.4. LA PROTACCION

Como dice Hall (25), hasta la "GRAY Conference" de Septiembre de 1974 no se le ha prestado demasiada atención a la morfología de las curvas de supervivencia celular postirradiación, (Fig. 23). Se ha tenido que llegar a la interpretación matemática de un modelo para intentar interpretar lo que sucede. Esto es el llamado efecto α y β cuya expresión matemática es:

$$b = e^{-(\alpha D + \beta D^2)}$$



Curvas típicas de supervivencia celular para células tumorales euoxicas y anoxicas irradiadas con ELT baja

Fig. 23

El componente α , representa el primer tramo de la curva de supervivencia y refleja la inactivación celular por un solo efecto. El componente β representa la inactivación celular por fenómenos varios y complejos y es función cuadrática de la dosis.

Los dos efectos varían así:

El α varía con la estirpe celular y con la clase de radiación.

El β es muy constante no sólo para las estirpes celulares sino también para distintas clases de radiaciones.

Dependiendo de ambos efectos el fraccionamiento debería de variar de tal forma que si predomina el efecto α múltiples pequeñas fracciones producirán mayor deterioro, pero si predomina el efecto β pocas y grandes fracciones -- producirían mayor alteración biológica.

La interpretación de estos extraños fenómenos consiste en que el daño subletal se repara en un tiempo medio de una hora y si se alarga se repara durante la irradiación (Elkind & Sutton (26)).

Paradójicamente si la dosis minuto (Protacción) aumenta hasta niveles de quilorads minuto se observa una reducción del efecto biológico (por ejemplo , la reacción cutánea tardía varía de 5 a 23 semanas) : Este fenómeno se debe - ría a la deplección de oxígeno tisular cuando se irradia con estas cantidades, ya que los mismos resultados se han obtenido irradiando en condiciones de hipoxia (27) .

De esto se deduce que no sabemos si estos fenómenos , que son experimentales en animales se producen también en el hombre y en qué tejidos humanos , pues , los datos obtenidos son difícilmente extrapolables . Pero es muy posible esperar un efecto anómalo , utilizando dosis minuto muy grandes con nuestros aceleradores .

Naturalmente esto sale al paso de la tendencia de hace poco tiempo de -- aumentar notablemente las dosis minuto con el objeto de evitar la movilidad - del enfermo durante el tratamiento y segundo para poder tratar mayor número - de enfermos hora con la misma unidad , porque si la deplección de oxígeno se produce también en los tumores con muchas células en hipoxia (tumores grandes) puede ocurrir que a esos débitos tan grandes el efecto sea aún peor sobre el - tumor. La consecuencia sería la inversión del tan deseado efecto diferencial en la terapéutica radiante del cancer cual ha sido siempre que la acción sobre el tumor sea siempre mayor que sobre los tejidos sanos y esto como se ve podría invertirse .

5.- LAS ASOCIACIONES TERAPEUTICAS

5.1. RADIOTERAPIA - QUIMIOTERAPIA

La radiología terapéutica no desprecia la asociación pero conviene poner de manifiesto algunas particularidades que la asociación , en nuestra experiencia, puede producir por lo que a los resultados biológicos se refiere .

Sabemos por ejemplo que la asociación de la Actinomicina a la irradiación ha mejorado notablemente los resultados terapéuticos en el nefroblastoma , el rhabdomyosarcoma y el sarcoma de Ewing . Pero la asociación de este bioquimioterápico produce , por un mecanismo no bien conocido , un efecto potencializador en la acción de las radiaciones sobre la piel , obteniéndose la epidermitis -- exudativa mucho antes en los pacientes a los que se les ha administrado . Efecto que aunque queda paliado por el megavoltaje , por el efecto "Sparing" de la piel de estas radiaciones , se manifiesta también en las mucosas .

Parecidos resultados se obtienen asociando la ciclofosfamida a la irradiación de los tumores de la vejiga o de órganos en los que necesariamente la irradiación ha de alcanzar la vejiga , pues se ha comprobado que produce un efecto similar precisamente en la vejiga , según nuestra experiencia y de otros autores , al descrito con la actinomicina .

Además, y por las consideraciones radiobiológicas que he expuesto antes, cabe la sospecha de que la asociación radioquimioterápica es temporodependiente,

y en determinados casos limita la dosificación radiobiológicos .

Por todo ello es preciso señalar aquí lo que por conocido olvidamos y es que la planificación del tratamiento combinado tiene que hacerse perfectamente (lo mismo diremos respecto al apartado siguiente al referirnos a la Cirugía) . Es evidente que la complejidad del tratamiento de un cáncer precisa del establecimiento de unos protocolos que sólo podrán variarse por circunstancias que puedan producirse durante el transcurso del desarrollo de los mismos y que debemos agruparlos para obtener resultados mejores , no sólo en equipos , sino en equipos integrados, que tengan facilidad para exponer sus resultados con idénticos o muy similares protocolos , dejando de lado los personalismos y las genialidades tan en boga en otros tiempos y esto es mucho más cierto en la asociación radioquimioterápica o viceversa .

5.2. RADIOTERAPIA . CIRUGIA

Desde siempre, las causas de la combinación de las radiaciones con la Cirugía han sido los fallos terapéuticos de los dos procedimientos en la idea de mejorar el número de curaciones .

Pero a la luz de nuestros conocimientos radiobiológicos el problema de la asociación de ambos procedimientos hoy ha tenido que revisarse de nuevo, pues el tan traído tema de si la irradiación debe de hacerse pre o post-operatoriamente parece que actualmente tiene también otras vertientes .

Desde el punto de vista teórico , pues , aún es pronto para sacar conclusiones después de los progresos dosimétricos y radiobiológicos realizados en estos últimos años . Parece que la irradiación debería hacerse prácticamente siempre de forma preoperatoria , pues las dificultades encontradas por los cirujanos en el acto quirúrgico en otros tiempos , hoy con la dosimetría muy exacta , y con mejor conocimiento radiobiológico de la cinética celular , tejido por tejido , parece indicar que las ventajas de este tipo de irradiación superaría a la irradiación post-operatoria .

En el caso de la post-irradiación muchas de las ventajas de la irradiación pre-operatoria no existirán y una de las más importantes , la de la esterilización celular y por consiguiente disminución de las posibilidades de diseminación y recidivas locales no existiría y todos conocemos la importancia de estos factores al hacer el recuento de curaciones .

Además y desde que Nias ⁽²⁸⁾ preconizó la irradiación con una sola dosis de 500 rad administrados inmediatamente antes del acto quirúrgico , siempre que podemos desde entonces practicamos esta técnica , pues las consideraciones teóricas en que se ha basado son convincentes : Contaríamos con la buena vascularización tumoral ; haría susceptible la destrucción celular con esa dosis , evitando al menos la recidiva local pero desgraciadamente no podemos hacerlo sistemáticamente , lo que impide obtener resultados estadísticos fiables .

Hay otras razones biológicas y radiobiológicas que comentar y éstas están relacionadas con lo que ya hemos dicho en otros párrafos y relacionadas con la cronología de los actos terapéuticos . Por de pronto el acto quirúrgico de la exéresis produce alteraciones vasculares por defecto , que impiden al menos la irradiación inmediata (con fotones por lo menos) y nótese que es el tipo de radiación , con mucho , la más utilizada y ya hemos dicho la significación que tiene el efecto oxígeno en estos casos y por tanto supone que la irradiación postoperatoria , en contra de lo que se ha hecho muchos años , precisaría para aprovechar toda su eficacia , no irradiar inmediatamente después del acto quirúrgico y esperar a que las condiciones del área operada recuperen las condiciones de vascularización para que la irradiación sea eficaz , lo que como contrapartida permitiría el crecimiento de restos celulares yuxtatorios o a distancia y precisamente de células hipóxicas .

Por otra parte , sabemos que determinados tejidos que en condiciones normales tienen un ritmo mitótico bajo (lento) , como ocurre con las células hepáticas o los endotelios vasculares , cuando son sometidos a un estímulo anormal y las necesidades homeostáticas lo requieren , son capaces de aumentar su ritmo reproductor lo que naturalmente las hace más radiosensibles, si en las resecciones parciales hepáticas y en la revascularización , sobre todo capilar y arterial postoperatoria) significa la inversión del postulado fundamental de la radioterapia , al ser más radiosensibles que las células tumorales en muchas ocasiones .

Como puede verse , el problema de esta asociación radioquirúrgica sigue en plena actualidad y además cabría considerar desde el punto de vista teórico , al menos , incluso los procedimientos y técnicas quirúrgicas , pues los procedimientos electroquirúrgicos como la coagulación y electroexéresis incrementan el efecto hipóxico a que antes me he referido , cuestión ésta que no se consideró en otros tiempos al utilizar precisamente estas técnicas como medio más seguro de evitar la diseminación de células tumorales , ocasionando además la permanencia de la escara producida de restos celulares tumorales -- que por ubicarse en una quemadura aún van a habitar un medio mucho menos oxigenado .

6.- MODIFICACIONES DE LA RESPUESTA A LA IRRADIACION

6.1. LOS SENSIBILIZADORES

Hemos tratado en otros apartados del discurso de otros caminos que van a contribuir al futuro de la R.T. Ahora voy a referirme someramente al empleo de los radiosensibilizadores de las células en hipoxia utilizando radiaciones de baja ELT que han demostrado interesantes resultados en tumores experimentales (29) .

Lógicamente , y no es nuevo el problema , la radiosensibilización debería de producirse más sobre las células tumorales que sobre las células normales . Esto no se consiguió prácticamente nunca , pero actualmente el problema es más complejo aún , y va dirigido más específicamente a la sensibilización

de las células en hipoxia con respecto a las células bien oxigenadas , o dicho de otra forma a aquellos tumores cuyas células no se reoxigenan durante - o por el efecto de una dosis de radiaciones determinada .

De los compuestos utilizados merecen destacarse los nitrofuranos de los que se ha tenido buena información merced a su utilización en urología pero - que fueron descartados , pues , su acción en el tiempo es muy breve , tan sólo de algunos minutos .

Las experiencias se han realizado generalmente haciendo respirar a los - animales nitrógeno para tener la seguridad de ponerlos en condiciones de hipoxia y luego se han utilizado haces de electrones . El compuesto usado fué un derivado de la paranitroacetofenona .

Posteriormente se ha demostrado que dada la inestabilidad de este compues - to así como su lábilidad para las proteínas plasmáticas , lo han hecho inser - vible . Más tarde se ha utilizado el metronidazol por varios autores , referi - dos , por Fowler (3) , Adams (31,32) , Dische (33) , Peckman (34) y Gil (35) . Este preparado , activo en algunos tumores sólidos experimentales del ratón - tiene la ventaja de ser poco tóxico , distribuirse especialmente bien en los tejidos y su metabolismo tiene una vida media suficientemente larga , presu - puestos imprescindibles para la utilización de cualquier preparado con estos fines .

Sobre la base de este preparado se han utilizado otros como el 5 nitroi - midazol y el 2 nitroimidazol que parece ser más efectivo que el 5 .

En resumen las experiencias van dirigas en el sentido de utilizar estos preparados en cuanto que por afinidad electrónica mimetizan el efecto oxíge - no sobre las células hipóxicas . Así , pues , la orientación es "pseudooxige - nar" las células al efecto de las radiaciones de baja ELT (fotones y electro - nes) .

Los resultados referidos por Fowler (30) , indican , que además del efec - to descrito , tendría una acción tóxica : contra las células hipóxicas y así estos fármacos (misodinazol y sus compuestos) podrían tener un efecto poten - ciador en quimioterapia , además del utilizado en R.T. y parecen ser alentado - res, aunque la toxicidad del metronidazol o la mitad de la dosis del R0-07 - 0582 que ha sido estudiada en Inglaterra , es relativamente importante a - dosis en las que se manifiesta el efecto deseado .

Clínicamente la dosis tóxica (siempre en animales) se manifiesta por -- náuseas y si los preparados se administran durante algún tiempo, se han detec - tado lesiones cerebrales en perros .

Actualmente se utiliza en clínica humana a título experimental con es - tos fines . Pero este fármaco , que está comercializado desde hace tiempo , se ha utilizado en la clínica para el tratamiento de uretritis , vaginitis por - Tricomonas , Lambiasis , Amebiasis , etc .

6.2. HIPERTERMIA

Sobre Hipertermia en términos generales hay mucho escrito y se tiene -- gran experiencia , que no es el momento de relatar aquí ^(36,37,,38,39,40) .

Hace ya muchos años decíamos nosotros ⁽³⁶⁾ y lo hemos repetido muchas - veces , que uno de los remedios contra el cáncer es la fiebre , pero la fiebre alta , sobre todo la fiebre que producen patologías que cursan con hipertermia , como la pulmonía o aquellos en los que la fiebre viene determinada por una infección específica , como la erisipela .

El razonamiento que hacíamos entonces era de tipo empírico , pero actualmente los conocimientos que ya hemos tenido , los que hemos cultivado extensamente la Terapéutica Física , y sus agentes físicos , sabemos que puede haber dos tipos de acción de la hipertermia asociada a las radiaciones ionizantes .

Que el aumento o la disminución en algunos grados de la temperatura fisiológica aumenta o disminuye la radiosensibilidad es un hecho conocido pero la hipertermia viene utilizándose recientemente en R.T. .

Hace varios años que aquellos aparatos de alta frecuencia, así como los llamados baños de luz infrarroja se han dejado de utilizar en terapéutica con el fin de provocar hipertermia general . También tuvo su auge la hipertermia artificial , generalmente inespecífica que se utilizaba en algunas afecciones no neoplásicas y que tampoco se utiliza hoy en clínica .

Sin embargo , hace poco tiempo realmente , se ha vuelto a la utilización de la hipertermia asociada a la irradiación , al menos con radiaciones de baja ELF .

Quiero hacer algunos comentarios , pues , después de tantos años de utilizar los agentes físicos para producir calor estamos en las mejores condiciones de hablar del problema en nuestra calidad de especialistas en Terapéutica Física .

Por de pronto la hipertermia asociada a la irradiación , en principio debe de ser local y localizada al volumen tumoral , lo que ya de entrada plantea problemas importantes en dos aspectos técnicos cuales son :a) Hacer llegar el calor al lugar adecuado , para lo que es necesario elegir el agente físico y b) mantener el calor el tiempo suficiente para que efecto del mismo -- perdure . Cuestión aún más difícil , pues en cuanto se hace la aplicación y la temperatura sobrepasa límites tolerables (42°) , intervienen los mecanismos homeostáticos y el calor se disipa .

Además de lo dicho , hay que tener en cuenta que algunos de los agentes físicos preconizados con este objetivo han sido durante muchos años proscritos en la enfermedad neoplásica e incluso han sido y se consideran contraindicados , precisamente porque el calor , por su efecto vasodilatador, facilitaría la diseminación vascular del tumor .

Aunque este presupuesto sigue siendo válido , las cosas han variado y no cabe duda de que una buena protección de una masa tumoral puede hacerse hoy - de dos maneras : A) Aplicando primero una dosis suficiente de radiación que - teóricamente esterilizara suficiente número de células para evitar la diseminación de células viables aprovechando la buena oxigenación celular . B) Utilizando una quimioterapia que pudiera prevenir el mismo fenómeno o C) Ambas - terapéuticas , para que permitiera posteriormente utilizar la hipertermia tumoral local con la irradiación para "sensibilizar" las células tumorales hipoxicas .

Añadiremos que no parece simple el mecanismo de acción de la termoterapia asociada a la irradiación con radiaciones de baja ELT .

Caben dos explicaciones : 1) que efectivamente el calor actúe aumentando el metabolismo celular , lo que realmente requerirá indefectiblemente un mayor aporte de oxígeno , modificando la cinética celular y el ritmo carioquinético 2) Modificando las condiciones de oxigenación , reoxigenando las células en hipoxia con lo que se modificaría la sensibilidad celular de las células hipoxicas . Esta última complicaría la elección del agente físico y así tendríamos que llegar a un compromiso en el sentido de elegir un agente físico que - llegara a la profundidad de una localización tumoral y al mismo tiempo provocara un ascenso térmico duradero y suficiente como podría ser el ultrasonido, utilizado simultáneamente, y eligiendo determinadas frecuencias⁽⁴¹⁾ que produce una hiperemia activa lo que como sabemos produce una mejora de las condiciones de vascularización local y por tanto de oxigenación , cuestión muy bien estudiada en nuestro departamento por mis colaboradores y por mí mismo , en afecciones a las que se les ha asociado un tratamiento antibiótico , lo que, sustituyendo el antibiótico por un quimioterápico, tendría similares resultados aunque la patología a tratar fuera distinta .

Según las investigaciones de numerosos autores , no parece que la hipertermia requiera una especificidad en cuanto al procedimiento de aumentar la temperatura de los tejidos , pero sí sabemos que para que la radiosensibilidad aumente , la temperatura debe de alcanzar más de 42 grados centígrados , siendo la variación de la temperatura muy sensible , por lo que la medida de la misma debe de ser muy precisa ya que según Dureix y cols. ⁽⁴²⁾ y Brassart y col. ⁽⁴³⁾, en lo que se refiere a la piel, han determinado experimentalmente -- que una diferencia de 0,5 grados centígrados conlleva una variación de 20% -- del TER^(*), o sea de la dosis isoeffecto , no apreciándose diferencias significativas entre la irradiación fraccionada y la irradiación con dosis importantes del orden de 850 rads .

En el caso de que el mecanismo fisiopatológico fuera solamente el calor, la cuestión se resolvería mucho más fácilmente haciendo una derivación , y calentar la sangre directamente , lo que naturalmente en los miembros sería más fácil que en otras localizaciones orgánicas .

(*) : Temperature enhancement ratio .

Naturalmente es presumible que el efecto radiosensibilizador de la hipertermia , será también quimiosensibilizador .

R E S U M E N

Los progresos de la radioterapia en sus diversas acepciones son muchos , y su futuro brillante . No cabe, pues , decir que con el advenimiento de la -- quimioterapia o de la inmunoterapia , ni las radiaciones, ni la cirugía tienen poco que hacer en el tratamiento del cáncer , como creen algunos .

Por lo que las radiaciones se refiere , podemos decir ya , que los progresos son de dos tipos , unos lo que ya tenemos en marcha :

1) En el presente las altas energías de fotones y de electrones ; los -- procedimientos de cálculos computarizados y las localizaciones tumorales con ultrasonido tomografía axial computarizada , resonancia magnética nuclear, etc.

2) Otros que están ya a nuestro alcance pero necesitan ulterior desarrollo para su aplicación : Utilización de radiaciones de gran ELT como los neutrones , piones , deuterones y protones o núcleos de nitrógeno .

3) Otro gran grupo que precisa de mayores y más profundos estudios y que podemos hacerlos ya que contamos con la gran ayuda de biólogos , y sobre todo de físicos y matemáticos , que nos permiten cada día ampliar más nuestras posibilidades actuales, tales como la modificación de los fraccionamientos y el mejor conocimiento de la cinética y de las ultraestructuras celulares ; el cultivo de células tumorales dado que la radiosensibilidad celular es una compleja realidad dependiente de tantos factores de la que como --- Vds. han podido apreciar a lo largo de este discurso cada día sabemos más y cada día la conocemos menos .

Es evidente que el futuro inmediato y lejano de la R.T. está condicionado definitivamente por la constante investigación en todas las ciencias que como hemos visto al principio contribuyen al logro de mejores resultados y progresos en esta disciplina .

Para ello es preciso que de una vez por todas y como sucede en el extranjero se realicen programas de investigación interdisciplinarios, en los que contribuyan tanto los radioterapeutas como los físicos , químicos y biólogos y -- por supuesto los médicos , pero también es cierto y como también hemos señalado , la investigación de la R.T. es muy costosa , por ello es imprescindible que se aúnen los esfuerzos para conseguir no sólo ya el utillaje necesario para proseguir (comenzar diría yo) en España la investigación y la aplicación -- clínica de lo que el futuro nos traerá seguramente , lo que nos redimirá de la dependencia de los conocimientos que irremediablemente , por lo menos hoy , nos vienen del extranjero , lo que hace que vayamos desfasados .

Todo esto no es fácil de conseguir , pero señores la primera piedra está puesta y la tenemos en la Universidad , en nuestras facultades y en nuestros -

hombres de ciencia , utilizando instrumentos que puedan ser aprovechados de -- forma polivalente lo que en cualquier caso permitiría , si no paliar , al menos reducir el elevado costo de las instalaciones (Ciclotrón , por ejemplo) por su mejor aprovechamiento .

De lo que sí pueden Vds. estar seguros es que como dijo un autor francés "La R.T. es una señora joven , de unos 80 años , que está empezando a embellecerse ahora" y añado yo , merced a unos cosméticos de mucho precio : La Física, Las Matemáticas y la Biología .

B I B L I O G R A F I A

- 1 PIERQUIN y Col.s : Radiology 99 , 661 , (1971) .
- 2 MARIN GORRIZ F.J. y Col.s. : Radiología , (1963) .
- 3 JOSLIN C.A.F. y Col.s. Brit. Radiol. 45 , 257 (1972) .
- 4 STONE R.S. , LAWRENCE J.H. y ABBERSOLD P.C. : Radiology 35 , 322 (1940) .
- 5 CASWEL N. Neutron dosimetry in biology and medicine" ICRU , (1977) .
- 6 SMATHERS J.B. y Col.s. Med. Phys. 3, 1, 45 (1976) .
- 7 ROSSI Microscopic energy distribution in irradiated matter. Radiation Dosimetry (F.H. ATTIX y W.C. ROESCH) , Vol. 1 , p.43 Academic Press ,New York (1968) .
- 8 DUTREIX J. et THEVENET B. Etude des ions He⁺⁺ de 650 Mev en vue de leur -- application en radiotherapie B.I.S.T. Comm. L'Energy Atomique Dev. N°220 (1976) .
- 9 HALL E.J. Intercomparative biological dosimetry. Cells. in vitro. Particle radiation therapy . Proceedings of a International Workshop , Key Biscayne , Florida 1-3 Oct. (1975) American College of Radiology , 187 (1976).
- 10 WITHERS H.R. MASON K. Intercomparative biological dosimetry using an in vivo system , Particle Radiation Therapy . Proceedings of an International Workshop , Key Biscayne , Florida 1-3 Oct.(1975) , American College of - Radiology , pg. 203 , (1976) .
- 11 BAREDSSEN G.W. y Col.s. Radiat. Biol. 10 , 317 (1966) .
- 12 HARRISON G.J. , KUBICZEK E.B. , ROBINSON J.E. , Brit. J. Radiol. 48 , 409 , (1975) .
- 13 LOUGHMAN W.D. y Col.s. Radiat. Res. , 34 , 56 (1968) .
- 14 NIAS A.H.W. y Col.s. Brit. J. Radiol. 46,308 (1973) .
- 15 WINSTON B.M. , BERRI R.J. and PERRY D.R. : Brit. J. Radiol. 46,541 (1973) .
- 16 ARMSTRONG T.W. and CHANDLER K.C. Oak Ridge National Laboratory. ORNL-TM-4294 (1973) .
- 17 RAJU M.R. and RICHMAN C. Curr. Topics Radiat. 8 , 159 , (1972) .
- 18 DOLOY M.T. Chromosomal aberrations in human lymphocytes induced by helions. Workshop on genetic effects of radiation. London 19-21 Nov. (1975) .
- 19 ELLIS F. Brit. J. Radiol. 44 , 101 , (1971) .
- 20 THOMLINSON R.H. y GRAY L.H. , Brit. Cancer 9 , 539 (1955) .
- 21 COUTARDH Amer. J. Roent. , 28 , 313 (1973) .
- 22 DUTREIX y Col.s. Europe J. Cancer , 9 , 159 (1973) .
- 23 DUTREIX J. , Conferencia Facultad de Medicina , Zaragoza , (1977) .
- 24 THOMLINSON R.H. , Modern Trends in Radiotherapy, n° 1, 52 , (1967) .
- 25 HALL J.E. Biological Considerations in the use of High-Energy Beams (High - Energy Photons and Electrons;Clin.Aplt.in Cancer Management)J.Wiley (1976)

- 26 ELKID & SUTTON Radiot. Res. 15 , 556 (1960) .
- 27 FIELD y BEENLEY Int. J. Radiot. Biol. , 26 , 159 , (1974) .
- 28 NIAS A.H.W. , Brit. J. Radiol. , 40 , 166 , (1967) .
- 29 FOWLER J.F. y ADAMNS G.E. High Energy Photons and Electrons Clin. Aplt. in -
Cancer Management . John Wiley & Sons , (1976) .
- 30 FOWLER J.F. Proc. Phys. Soc. Lond. 85 , 1051 (1970) .
- 31 ADAMNS G.E. Bri. Med. Bull., 29 , 48 .
- 32 ADAMNS G.E. La Base Chimique de Radiosensibilisation. Comunicación presentada
al X Congreso de Electro-Radiología de Cultura Latina . Paris (1978) .
- 33 DISCHE E. Les experiences cliniques avec Hisonidazole . Comunicación presen-
tada al X Congreso de Electro-Radiología de Cultura Latina . Paris, (1978)
- 34 PECKHAM M.J. Etude clinique et de laboratoire du Misonidazole. Comunicación
presentada al X Congreso de Electro-Radiología de Cultura Latina . Paris,
(1978) .
- 35 GIL GAYARRE M. Conferencia pronunciada en la Facultad de Medicina de Zarago-
za , Mayo (1978) .
- 36 MARIN GORRIZ F.J. Tratamiento médico del Cancer. Institución Fernando el Ca-
tólico del C.S.I.C. Ponencia a las II Jornadas Aragonesas . Libro de ponen-
cias . Zaragoza , (1953) .
- 37 MARIN GORRIZ J.F. Radiología (1964) .
- 38 MARIN GORRIZ F.J. Anales de la R. Academia Nacional de Med. Madrid, (1967) .
- 39 CASTILLO A. y Cols. Arch. Facultad de Medicina , Zaragoza , 2 , (1973) .
- 40 MARIN GORRIZ F.J. Comunicaciones Urológicas. Curso Monográfico sobre Temas de
actualidad de las Neoplasias Urológicas . Universidad de Zaragoza , Facul-
tad de Medicina , (1977) .
- 41 SPRING F. Modern Trends in Radiotherapy , n. 2 , 51 , (1968) .
- 42 DUTREIX J. y Cols. Radiosensibilisation de la peau par hypertermia . Comunica-
ción presentada al X Congreso de Electro-Radiología de Cultura Latina Paris
(1978) .
- 43 BRASSART N. y Col.s Efect radiosensibilisateur de l'hypertermia sur la peau .
Comunicación presentada al X Congreso de Electro-Radiología de Cultura Latina
Paris , (1978) .

INDICE

- Exordio.
1. La Radiología Terapéutica y sus fines.
 2. Resumen histórico.
 3. Condicionamiento del progreso de esta Ciencia.
 4. La encrucijada de la Radiología Terapéutica.
 - 4.1. Aspectos físicos y técnicos.
 - 4.1.1. Las partículas pesadas.
 - 4.1.1.1. Neutrones.
 - 4.1.1.1.1. Interacción de los neutrones rápidos con el medio biológico.
 - 4.1.1.1.2. Características dosimétricas.
 - 4.1.1.1.3. Distribución de dosis.
 - 4.1.1.1.4. Distribución de la energía absorbida a escala microscópica.
 - 4.1.1.2. Piones negativos.
 - 4.1.1.3. Iones pesados.
 - 4.1.2. Los generadores.
 - 4.2. Aspectos biológicos.
 - 4.2.1. Radiobiología de los neutrones, piones y heliones.
 - 4.2.2. La irradiación del tumor como entidad localizada.
 - 4.2.3. El fraccionamiento y el efecto oxígeno.
 - 4.2.4. La protractión.
 5. Las asociaciones terapéuticas.
 - 5.1. Radioterapia-Quimioterapia.
 - 5.2. Radioterapia-Cirugía.
 6. Modificadores de la respuesta a la irradiación.
 - 6.1. Los sensibilizadores.
 - 6.2. Hipertermia.
- Resumen.
Bibliografía.