

# Radiobiología

Revista electrónica

---

ISSN 1579-3087

<http://www-rayos.medicina.uma.es/rmf/radiobiologia/revista/radiobiologia.htm>

[http://www-rayos.medicina.uma.es/rmf/radiobiologia/revista/numeros/RB2\(2002\)26-33.pdf](http://www-rayos.medicina.uma.es/rmf/radiobiologia/revista/numeros/RB2(2002)26-33.pdf)

Radiobiología 2 (2002) 26-33

## Radiobiología en braquiterapia de baja tasa de dosis

Francisco Sendra Portero

Profesor Titular de Radiología y Medicina Física  
Departamento de Radiología y Medicina Física. Universidad de Málaga

Recibido 3 de junio 2002; aceptado 25 junio 2002



Edita: Grupo de Investigación de Radiobiología.  
Dpto. Radiología y Medicina Física. Universidad  
de Málaga (España)



Radiobiología 2 (2002) 26-33

# Radiobiología

Revista electrónica

---

Edita: Grupo de Investigación de Radiobiología.  
Dpto. Radiología y Medicina Física. Universidad  
de Málaga (España)

<http://www-rayos.medicina.uma.es/rmf/radiobiologia/revista/radiobiologia.htm>

## Radiobiología en braquiterapia de baja tasa de dosis

Francisco Sendra Portero

Profesor Titular de Radiología y Medicina Física  
Departamento de Radiología y Medicina Física. Universidad de Málaga (España)

Recibido 3 junio 2002; aceptado 25 junio 2002

### Abstract

Brachytherapy consists of implantation of a radioactive source within or close to a tumour, which gives certain dose distribution advantages, and is characterized by a dose rate (DR) different to the external beam radiation therapy DR, which gives certain biological advantages. In this paper, the biological fundamentals of low DR (< 2 Gy/h) continuous application brachytherapy (also known as conventional brachytherapy) are presented. After a review of cell survival curves, and the relation between dose fraction and dose protraction, the biological importance of DR in brachytherapy is stated.

As DR decreases the cell death by non-reparable damage is favoured, in such a way that the cell survival linear-quadratic expression  $S=e^{-(\alpha D + \beta D^2)}$  goes equal to  $S=e^{-\alpha D}$ . The main biological advantage of low DR brachytherapy lies on the increase of sublethal damage repair in late-responding healthy tissues. Other mechanisms implied into the biological effect of low DR brachytherapy are cellular redistribution and tumour reoxygenation.

Although available clinical data does not allow to determine the isoeffect dose variation with the desirable accuracy, studies on the role of DR allow to compare the isoeffect dose for two given DR, from experimental values of  $\alpha/\beta$ , (10 Gy for tumours and acute-effects and 3 Gy for late-effects), related to the repair capability of the cell, and the cell reparation time (Tr) values (approximately 1h).

Finally, some notes about fractionated high DR brachytherapy, which was initially considered biologically less advantageous than conventional brachytherapy, are considered. The collected clinical experience during the last 10-15 years have verified the efficiency and economic profitability of these treatment schedules which biological principles will be presented in another paper.

**Key Words:** Brachytherapy; low dose rate; biological effect; cell survival; sublethal damage repair

### Introducción

Algunos de los hitos más importantes en la historia de la Medicina son sin duda los descubrimientos de los rayos X y de los elementos radiactivos. La presentación de estas nuevas radiaciones a finales del siglo XIX, estuvo acompañada de una rápida incorporación a la

medicina, primero en su forma diagnóstica y muy pronto en la terapéutica.

Como en tantas otras veces en la historia de la medicina, las radiaciones ionizantes se emplearon inicialmente de forma empírica, sin el conocimiento profundo y científico de las mismas. La historia temprana del empleo de las radiaciones ionizantes se ensombreció con las graves lesiones que se produjeron por el desconocimiento de sus efectos.

El tratamiento del cáncer con radiaciones ionizantes persigue una serie de fenómenos físicos, químicos y biológicos que produzcan, como resultado deseable, la muerte de todas las células tumorales y la preservación, al máximo posible, de las células sanas. Es fácil entender que a pesar de los esfuerzos de muchos investigadores por conocer las leyes que rigen los efectos biológicos de estas radiaciones, se hayan necesitado varias décadas para comprenderlas. Los conocimientos necesarios para la utilización de forma rigurosa y científica de las radiaciones en el tratamiento del cáncer resultan complejos. A veces tanto, que la radiobiología, rama de la ciencia que estudia el fundamento biológico de estos fenómenos, sigue su trayectoria de estudio y de investigación sin que en la clínica se tenga esa seguridad del binomio causa-efecto, que en otras ciencias existe. Por eso, consideramos útil repasar brevemente aquellos estudios que nos han llevado al conocimiento, no definitivo, pero sí avanzado, de las posibilidades actuales del tratamiento con radiaciones ionizantes.

La braquiterapia se caracteriza por la disposición de la fuente de radiación cercana al tumor (con importantes connotaciones dosimétricas) y la liberación continua de una tasa de dosis (TD) baja, por debajo de 2 Gy/h, o bien la liberación fraccionada de una TD alta, en torno a 10 Gy/h o más. La forma de depositar la dosis en función del tiempo tiene un importante interés biológico.

El interés de conocer la evidencia biológica implicada en la braquiterapia continua a baja TD reside en relacionarla con la realidad clínica y los resultados en ella observados. La radiobiología clínica en braquiterapia, está encaminada a responder a una serie de cuestiones clave. La búsqueda de un modelo válido de equivalencia entre duración del tratamiento y dosis total a diferentes niveles de baja TD, la comparación con los resultados en radioterapia fraccionada, el papel de la alta TD en braquiterapia, son algunas de estas cuestiones, cuya respuesta en muchas ocasiones viene empañada por discordancias entre estudios clínicos.

El objetivo de este artículo es exponer los fundamentos biológicos básicos implicados en la braquiterapia convencional a baja TD. En los últimos diez años se ha constatado la evidencia clínica, económica y biológica de la braquiterapia fraccionada a alta TD, que será objeto de otro artículo.

## Repaso de la supervivencia celular

En 1956, Puck y Marcus determinaron la supervivencia de células humanas en cultivo, procedentes de un carcinoma de cérvix (He-La), a la exposición de diferentes dosis de radiación X. Para facilitar el estudio de dichas determinaciones expresaron los resultados en forma de curvas de supervivencia celular frente a dosis de radiación. Desde entonces, las curvas de supervivencia

celular forman parte de la base experimental sobre la que se han desarrollado gran parte de los conocimientos de radiobiología. En ellas se representan las fracciones supervivientes (S), resultantes al irradiar una población celular determinada con diferentes dosis, ajustadas a una curva.

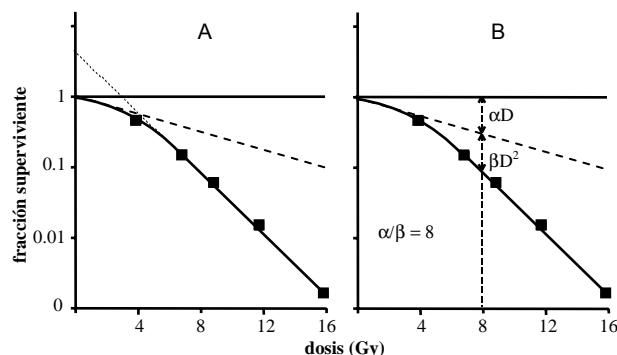


Figura 1. (A) Curva de supervivencia en la que se aprecia como en la zona del hombro puede encontrarse otro componente lineal cuya pendiente es inferior a la del segundo tramo de la curva, correspondiente al componente cuadrático. (B) En este ejemplo, para la dosis de 8 Gy, el cociente  $\alpha D / \beta D^2$  es igual a 1 ( $\alpha / \beta = 8$  Gy).

Se han propuesto diferentes modelos teóricos para, a partir de los datos experimentales, explicar el comportamiento de las curvas de supervivencia, en función del tipo de células o las condiciones de irradiación, y justificar los resultados obtenidos en la clínica. El modelo más aceptado desde los últimos quince años es el denominado modelo lineal cuadrático. Este modelo presupone que la célula muere como consecuencia de dos posibilidades: 1) que el daño celular sea irreparable y 2) que se produzca un daño reparable por la célula. En función de ello, la curva de supervivencia viene determinada por dos componentes; uno linealmente proporcional a la dosis de radiación, relacionado con el daño irreparable (daño letal), y otro proporcional al cuadrado de la dosis, relacionado con el daño reparable (daño subletal). Según este modelo, la fracción superviviente es igual a

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

donde  $\alpha D$  es el término lineal, proporcional a la dosis, y  $\beta D^2$  el término cuadrático, proporcional al cuadrado de la dosis; por esto el modelo recibe el nombre de lineal-cuadrático.

Cuando el término lineal iguala al cuadrático, es decir, cuando la proporción de daños reparable e irreparable se iguala, el modelo puede expresarse como sigue

$$\alpha D = \beta D^2 \leftrightarrow \alpha / \beta = D^2 / D = D$$

es decir, que el cociente  $\alpha / \beta$  (también llamado cociente de efectividad) es igual al valor de la dosis a la que los daños reparable e irreparable se hacen iguales. Una gráfica muy incurvada tendrá un

pequeño  $\alpha/\beta$ , mientras que una gráfica aplanada lo tendrá grande.

El modelo de supervivencia celular lineal-cuadrático presenta las ventajas de una relativa simplicidad matemática y un buen ajuste a los datos observados en el rango de 2 Gy a 8 Gy. Pero su principal ventaja reside en que el cociente  $\alpha/\beta$  puede calcularse experimentalmente y la respuesta de los tejidos puede predecirse con este parámetro, aún sin conocer los valores absolutos de los coeficientes, lo que ha permitido clasificar las células del organismo en:

- Aquellas de cociente de efectividad ( $\alpha/\beta$ ) alto, que corresponden a las que tienen una velocidad de recambio elevada y escasa capacidad de reparación.
- Aquellas de cociente de efectividad bajo, que corresponden a las células más diferenciadas, de recambio lento, y que toleran mejor la irradiación mediante fracciones bajas, debido a una notable capacidad para reparar el daño subletal.

Los efectos tóxicos agudos son consecuencia de la depleción de células de recambio rápido, lo que se corresponde con una vida media corta, y por tanto una gran rapidez en la aparición de la clínica (tiempo de latencia escaso). En el otro extremo, los efectos crónicos son debidos a la depleción de células de recambio lento y vida media larga, y por lo tanto, sus alteraciones se expresan con un tiempo de latencia prolongado.

La relación  $\alpha/\beta$  tiene extraordinaria importancia en radioterapia. Los efectos agudos del tratamiento presentan valores una relación  $\alpha/\beta$  grande, mientras que los tardíos la presentan pequeña. La mayoría de los tumores presentan una relación  $\alpha/\beta$  semejante a las de los efectos agudos

### Protracción y fraccionamiento de dosis

En los inicios de la radioterapia, se hizo evidente que administrar una sola fracción (dosis única) para el tratamiento del cáncer era sumamente ineficaz, por no decir imposible, por lo que la radioterapia clínica tomó dos directrices principalmente:

- 1) Protraer o diluir la dosis en el tiempo, aplicando baja tasa de dosis. Este es el principio básico de la braquiterapia, del que se hablara más extensamente en los apartados siguientes.
- 2) Fraccionar la irradiación, dividiendo la dosis total en diversas fracciones diarias, lo que constituye el principio básico de tratamiento con radioterapia externa.

La elección de estas dos modalidades responde a ciertas necesidades prácticas, centradas en alcanzar una dosis tumor adecuada sin abocar a complicaciones indeseables o incluso desastrosas. En ambos casos se considera desde

puntos de vista diferentes, un mismo factor biológico, la distribución de la dosis en el tiempo.

El principio básico del fraccionamiento en radioterapia es liberar una dosis tumoricida en el periodo más corto posible de tiempo, utilizando la dosis por fracción lo más baja posible. Cuando se repiten fracciones de una dosis determinada, la relación dosis-supervivencia celular sigue siendo exponencial, y la resultante de las curvas correspondientes al conjunto de fracciones es una recta en coordenadas semi-logarítmicas (Figura 2).

El esquema clásico de fraccionamiento viene a ser 2 Gy/fracción una vez al día durante unas 30 fracciones, lo que se conoce como fraccionamiento convencional. Conforme las fracciones se hacen más pequeñas (hiperfraccionamiento), y especialmente si el intervalo de tiempo entre fracciones es menor (hiperfraccionamiento acelerado), esta recta tiende a acercarse a  $\alpha D$ , es decir a la zona en que predomina el daño letal irreparable.

El problema del fraccionamiento convencional es la repoblación celular, especialmente en tumores con tiempo de duplicación elevado. En este sentido el hiperfraccionamiento acelerado (varias dosis diarias de  $< 2$  Gy) presenta una potencial ventaja biológica, pero a costa de incrementar la toxicidad aguda, lo que obliga a interrumpir el tratamiento y, por tanto perder dicha ventaja).

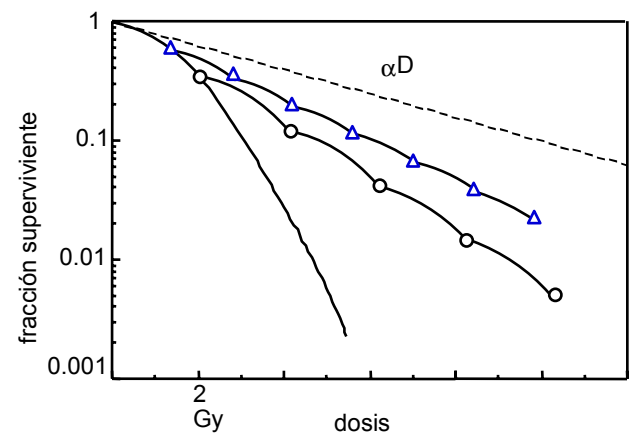


Figura 2. Curva de supervivencia con irradiación a distintos fraccionamientos. Conforme las dosis por fracción son menores la recta resultante se va acercando a la del daño celular irreparable ( $\alpha D$ ).

Desde las primeras experiencias con el radium, antes de 1950, se apreció que la característica esencial de la braquiterapia, estriba en poder aplicar de forma continua una TD baja, lo que permite liberar una dosis elevada en pocos días, en lugar de algunas semanas, como es el caso de la radioterapia externa. Desde un punto de vista biológico, la braquiterapia convencional, a baja TD, puede considerarse como una forma extrema de hiperfraccionamiento acelerado, en la que se darían una sucesión continua de pequeñas fracciones.

## Importancia biológica de la tasa de dosis en braquiterapia

La braquiterapia se caracteriza por una forma particular de liberar la radiación. En primer lugar la fuente de irradiación está en el centro del tumor o en cercano contacto con el volumen tumoral, de forma que la distribución de dosis tiene otra geometría diferente a la radioterapia externa. En segundo lugar, la liberación continua de la dosis a una tasa relativamente baja ha caracterizado la braquiterapia durante décadas, por lo que a la braquiterapia a baja TD se la denomina convencional. A finales de los sesenta se comenzó a hablar de aplicaciones a alta TD (Joslin y cols 1967), pero hasta veinte años más tarde (inicios de los noventa) no se tuvo experiencia suficiente ni tecnología adecuada para manipular estas fuentes, como para empezar a plantear ensayos clínicos.

Actualmente las diferentes tasas de dosis son una realidad clínica. A efectos de homogeneizar informes y de comparar resultados entre diferentes centros de forma adecuada, la ICRU define actualmente tres tasas de dosis en braquiterapia:

Baja TD	0,4-2 Gy/h
Media TD	2-12 Gy/h
Alta TD	>12 Gy/h

Excepto con la baja TD, con las restantes se utilizan esquemas de tratamiento fraccionados.

El efecto de una irradiación continua liberando una dosis  $D$ , depende de la duración de la irradiación, es decir de la tasa de dosis ( $TD=D/t$ ). Las dosis necesarias para obtener un efecto dado (dosis isoeffecto) difieren según la TD utilizada

En braquiterapia de baja TD, habitualmente se liberan decenas de Gy en algunos días, y la TD se sitúa entre 0,25-1 Gy/h. Sin embargo, existen protocolos que utilizan TD fuera de este rango: TD mucho más elevadas se utilizan en aplicaciones breves (alta TD) y tasas mucho más débiles se han empleado en implantes permanentes, especialmente en terrenos irradiados previamente (Chassagne y cols, 1984).

El papel de la TD implica mecanismos puramente radiobiológicos, que son independientes de problemas dosimétricos, es decir, de la técnica de implantación de las fuentes o del método de determinación y de especificación de la dosis liberada. La TD interviene en el aspecto biológico de numerosos problemas habituales de la braquiterapia. Su comprensión y evaluación permiten:

- Comparar protocolos de tratamiento con dosis y duración diferentes.
- Adaptar la dosis de forma apropiada a la duración de la aplicación.
- Comparar los efectos de la braquiterapia con los de la RT fraccionada.

- Evaluar el efecto de su asociación a un tratamiento mixto.

El efecto biológico global para una dosis determinada disminuye conforme menor es la TD, es decir, conforme la duración de la irradiación aumenta. En las condiciones habituales de la braquiterapia, esta variación del efecto es esencialmente atribuible a la reparación de lesiones celulares que se producen durante la irradiación.

### Relación con la supervivencia celular

Para una irradiación muy breve, o con una TD muy alta, la variación de la fracción de supervivencia  $S$  en función de la dosis  $D$  presenta las características ya explicadas anteriormente: una pendiente inicial debida a las lesiones directamente letales, que más tarde se incurva (hombro) tomando una pendiente aún mayor por la contribución de lesiones subletales, cuyo acúmulo o interacción en una misma célula entraña la muerte de la misma. La asociación de ambos tipos de muerte conduce a la expresión lineal-cuadrática, habitualmente adoptada para representar la curva de supervivencia de una irradiación única y breve.

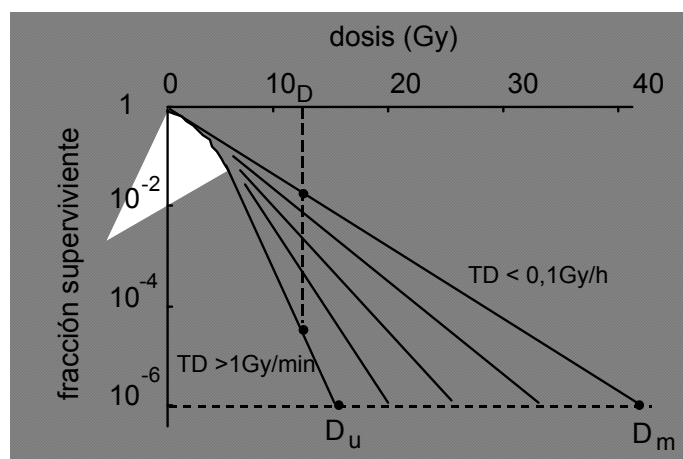


Figura 3. Modificación de las curvas de supervivencia en función de la tasa de dosis (TD).

La importancia relativa de los dos tipos de muerte se caracteriza por el parámetro  $\alpha/\beta$ , que depende de la dosis, del tipo de célula, y de la TD cuando la irradiación no es muy breve.

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

A muy baja TD, la producción de lesiones subletales es relativamente lenta respecto a la velocidad de su reparación, que se opone al acúmulo de lesiones. La muerte celular resulta esencialmente de las lesiones directamente letales y la curva de supervivencia se expresa por el término

$$S = e^{-\alpha D}$$

Entre TD muy altas y muy débiles, la curva de supervivencia (Figura 3) evoluciona progresivamente de una curva fundamental, como la vista anteriormente, a su tangente inicial. La dosis

necesaria para obtener una fracción superviviente dada o, de forma general, para obtener un efecto biológico determinado, crece desde un valor  $D_u$  para una irradiación única breve a un valor máximo  $D_m$  para una irradiación a muy baja TD.

La variación entre  $D_m$  y  $D_u$  es tanto más grande cuanto mayor es la mortalidad por acúmulo de lesiones subletales para una irradiación breve, y cuanto menor es la mortalidad por lesiones directamente letales, es decir, cuando la relación  $\alpha/\beta$  de los dos parámetros de la expresión lineal-cuadrática es más pequeña.

### Relación con la reparación del daño subletal

La variación de la curva de la dosis isoeffecto (Figura 4) se produce esencialmente en un rango de TD entre 0,25 y 10 Gy/h. Por encima de 10 Gy/h la duración de la irradiación es muy breve para que se produzca una reparación con consecuencias significativas sobre el efecto biológico. Por debajo de 0,25 Gy/h, la mortalidad celular se produce esencialmente por lesiones directamente letales que son independientes de la TD. Entre 0,25 y 1 Gy/h el aumento de la dosis isoeffecto es relativamente lento; sin embargo, presenta una importancia práctica mayor, pues la TD de la braquiterapia se encuentra en este rango.

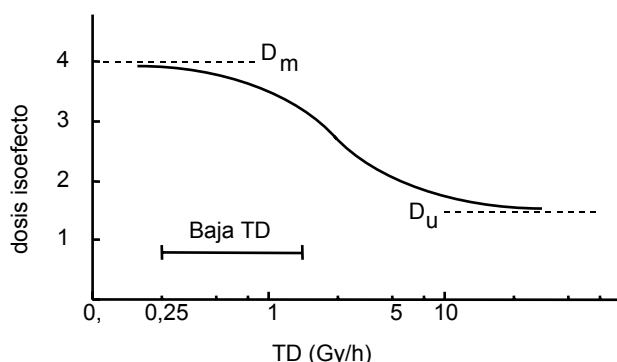


Figura 4. Modificación de la dosis isoeffecto en función de la tasa de dosis (TD).

El papel de la TD depende de la velocidad de reparación de los tejidos considerados. Se admite generalmente que la cinética de la reparación obedece a una función exponencial de tiempos caracterizada por un periodo  $T_r$ , que es del orden de 1 h. La reparación se opone tanto más al acúmulo de lesiones letales, cuanto mayor es su velocidad, es decir cuanto más pequeño es el  $T_r$ . A baja TD, por ejemplo 1 Gy/h, la contribución de las lesiones subletales a la muerte celular es muy débil si el  $T_r$  es pequeño; por el contrario si el  $T_r$  es elevado, la contribución es más grande y la dosis isoeffecto aumenta de forma apreciable cuando la TD disminuye.

La modificación de la dosis isoeffecto para producir un efecto determinado depende de la importancia relativa de las lesiones subletales (cociente  $\alpha/\beta$ ) y la velocidad de su reparación ( $T_r$ ) para las células implicadas. Una modificación de la

TD entraña un "efecto diferencial" que modifica ambos términos

Desde 1960, numerosos estudios *in vitro* sobre cultivos celulares han demostrado que conforme la TD disminuye, se aprecia un crecimiento de la fracción superviviente a dosis constante, o de la dosis isoeffecto a fracción superviviente constante. La variación es diferente según la especie celular, pero puede estimarse que la dosis necesaria para obtener una fracción superviviente de 0,01 es de 1,5 a 3 veces mayor para una TD de 1 Gy/h que para una irradiación a alta TD (1 Gy/min).

Se han realizado estudios *in vivo* sobre tejidos sanos y tumores, calculando el incremento de dosis necesario para obtener un efecto determinado con una TD de 1 Gy/h respecto a una dosis única breve que produzca el mismo efecto. En los tejidos sanos, la dosis viene multiplicada por un factor de 2 para los efectos precoces (piel, intestino, mucosa labial...) y por un factor de 2,5 para los efectos tardíos (piel, recto, pulmón, riñón...). Tanto en tumores experimentales estudiados como en tumores humanos en cultivo (Steel y cols, 1989), el factor de crecimiento de la dosis es de 1,1 a 2, es decir menor que para los efectos tardíos. Este "efecto diferencial" entraña una ventaja terapéutica de la baja TD respecto a una dosis única de TD elevada. Pero en la clínica, esta ventaja terapéutica debe evaluarse respecto a la irradiación fraccionada clásica.

La experimentación, tanto *in vitro* como *in vivo*, ha contribuido mucho a la comprensión de factores radiobiológicos ligados a la TD y a la evaluación de sus consecuencias. Sin embargo, los resultados experimentales son escasos en el rango de la braquiterapia habitual, debido a que los estudios por debajo de 1 Gy/h presentan dificultades experimentales. No obstante, se han propuesto aproximaciones matemáticas para la estimación del papel de la TD teniendo en cuenta la capacidad de reparación de la célula ( $\alpha/\beta$ ) y la velocidad de reparación ( $T_r$ ), estimados para la baja TD en aplicación continua (Dutreix 1989).

### Relación con otros mecanismos radiobiológicos

Varios datos biológicos, alguno de los cuales ya ha sido comentado, enfatizan la ventaja clínica de la braquiterapia a baja TD sobre la radioterapia externa o la alta TD (Wambersie 1987):

- Reparación del daño subletal
- Distribución celular
- Reoxigenación tumoral

La reparación del daño celular es más importante conforme más baja es la TD y permite a los tejidos de recambio lento (tejido conjuntivo, endotelio vascular, tejido nervioso, etc.) reparar este daño. Aunque la reparación es el mecanismo biológico más importante en el papel de la TD en

braquiterapia, deben considerarse otros elementos radiobiológicos. La repoblación, es decir la multiplicación celular, es generalmente ignorada en braquiterapia habitual, pues la duración de la irradiación es muy corta para que pueda producirse una multiplicación importante en el curso de la misma. No obstante, esta hipótesis puede discutirse para los tumores con una actividad mitótica elevada, o en los implantes permanentes.

La irradiación de una población celular perturba la proporción de células en mitosis (índice mitótico), que normalmente permanecería constante. Esta respuesta, que puede inducirse con dosis de sólo 0,1 Gy, se conoce como retraso en la división y entraña cierta modificación de la radiosensibilidad. Las células que están en mitosis durante la irradiación terminan la división, pero aquellas que están a punto se retrasan en G2. Esto se traduce en una disminución del índice mitótico y una posterior sobrecarga mitótica, por un aumento del índice mitótico sobre su valor normal debido a toda la población retrasada en "premitosis". Estos mecanismos se han evidenciado experimentalmente con irradiaciones únicas, fraccionadas o continuas. Sin embargo, los datos experimentales para las dosis y TD de la braquiterapia son aún insuficientes. La eventual importancia clínica de estos mecanismos no puede ser evaluada, pero se presume que sea poca, especialmente en relación a mecanismos más importantes como la velocidad de reparación.

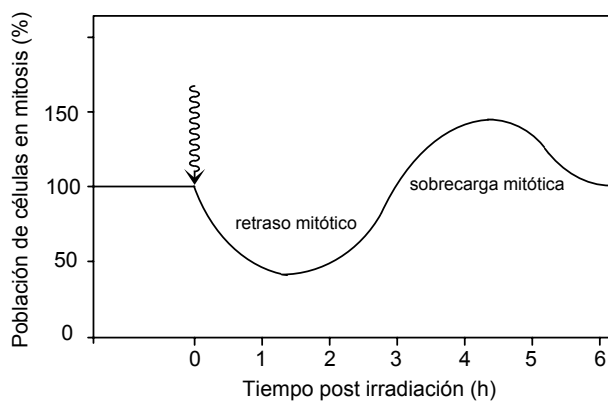


Figura 5. Efectos de la radiación sobre una población de células asincrónicas. La sobrecarga mitótica observada a las pocas horas de la irradiación, puede constituir una ventaja biológica en la braquiterapia a baja TD, aunque no hay suficientes evidencias directas de ello.

Las células hipóxicas juegan un papel importante en la radiocurabilidad de los tumores. La "reoxigenación" entre las sesiones de irradiación fraccionada disminuye las consecuencias desfavorables de la hipoxia, y constituye uno de los fundamentos biológicos del fraccionamiento de dosis. Las células hipóxicas han sido objeto de estudios a baja TD. Los resultados sugieren que la radioresistencia inducida por la anoxia podría ser menor a baja TD que a alta TD. La "reoxigenación" es un fenómeno rápido, que se manifiesta también durante una irradiación a baja TD, aunque no se ha

excluido que para ciertos tumores, la "reoxigenación" sea incompleta, en cuyo caso, la asociación de sensibilizadores de células hipóxicas podría encontrar interés terapéutico en braquiterapia.

## Dosis total y duración del tratamiento

En los años 50, Paterson (1952) propuso una corrección para la dosis en función de la duración de la aplicación para realizar un tratamiento equivalente a 60 Gy en 7 días. La curva indicaba un crecimiento desde 46 Gy para una duración de 3 días, hasta 62 Gy para una duración de 9 días. Pese a que el autor avanzó su proposición con circunspección y sin precisión sobre el efecto clínico considerado, esta curva ha servido de referencia durante largo tiempo.

La validez de la curva de Paterson fue cuestionada por el estudio de Bernard Pierquin (1992), quien concluyó que, para una dosis de 70 Gy, la tasa de esterilización de tumores ORL y la tasa de necrosis permanecen iguales conforme la duración del tratamiento varía de 3 a 8 días.

Otros estudios clínicos posteriores han aplicado la corrección de Paterson a irradiaciones de duración reducida y han constatado una disminución de la tasa de control de ciertos tumores (lengua y vejiga), concluyendo que la corrección de Paterson era excesiva.

Estudios clínicos comparativos en tumores de piel tratados con una misma dosis de 60 Gy liberada durante 1 a 10 días, y en tumores de cérvix tratados con dosis de 60 Gy en 3 o 6 días, no han mostrado diferencias de tasas de control ni incidencia de complicaciones según la duración. Sin embargo, estudios más recientes sobre tumores ORL, así como sobre tumores de lengua y mama, han puesto en evidencia un claro papel de la TD en el control tumoral y sus complicaciones, aunque subrayan que es innecesario corregir la dosis total con TD entre 0,3 y 0,9 Gy/h.

En resumen, los datos clínicos actualmente disponibles, no permiten determinar la variación de la dosis isoeffecto con la precisión deseable. Para muchos efectos, la variación de la dosis isoeffecto en el rango de TD de la braquiterapia habitual, es difícil de evidenciar por estudios clínicos, y esta variación depende del efecto considerado: de donde pueden provenir ciertas discordancias entre estudios clínicos.

El estudio teórico del papel de la TD permite aportar algún dato sobre estas discordancias. La comparación de dosis isoeffecto para dos tasas de dosis diferentes puede obtenerse teóricamente, a partir de los valores experimentales de  $\alpha/\beta$ , (10 Gy para tumores y efectos agudos y 3 Gy para efectos tardíos) y los valores de  $T_r$  (aproximadamente 1 h). Lo que plantea una relación entre dosis y duración de tratamiento tal como se expresa en la figura 6.

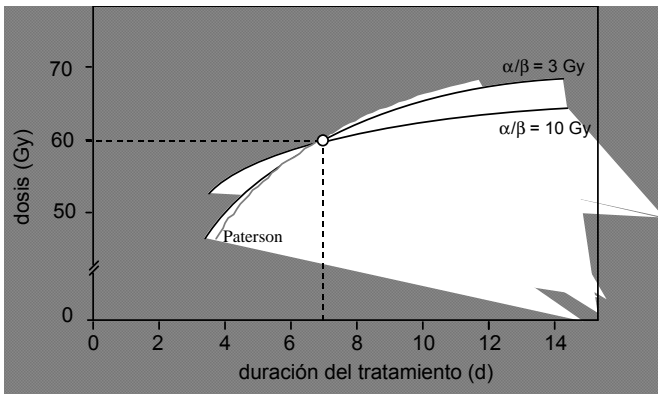


Figura 6. Cálculo teórico de la dosis total en función de la duración del tratamiento a partir de un tratamiento de 60 Gy en 7 días. Se ha considerado un  $T_r = 1$  h. El cálculo se ha realizado para  $\alpha/\beta = 10$  Gy (tumores y efectos agudos) y 3 Gy (tejidos de respuesta tardía). Se presenta con línea discontinua la corrección propuesta por Paterson (Adaptado de Dutreix 1992).

### Algunas notas sobre braquiterapia a alta TD

En principio, el empleo de alta TD en braquiterapia, es biológicamente contraproducente. Aunque presenta grandes ventajas económicas y relativas a radioprotección. Después de los últimos diez años de experiencia ha terminado por consolidar una gran cantidad de indicaciones clínicas. En estos últimos años se han realizado numerosos experimentos sobre braquiterapia a alta TD que serán objeto de otro artículo específico.

La braquiterapia a alta TD tiene los mismos inconvenientes radiobiológicos que la radioterapia de dosis elevada por fracción:

- 1) Pérdida de la diferencia terapéutica entre tejidos de respuesta lenta y tumor, lo que conlleva a un incremento del riesgo de complicaciones tardías.
- 2) Un efecto reducido en la redistribución del ciclo celular.
- 3) Un aumento de la potencial influencia de las células hipóxicas en la resistencia tumoral a la radiación.

El primero constituye el principal escollo de la braquiterapia alta TD. El riesgo de aparición de fibrosis, necrosis y otras complicaciones tardías ha hecho desaconsejar la braquiterapia a alta TD en una sola aplicación, por lo que tiende a distribuirse en varias sesiones. Esto incluye el problema de la repoblación tumoral entre sesiones, pero ha proporcionado esquemas de tratamiento factibles en la clínica.

Al igual que la radioterapia externa con fracciones superiores a 3 Gy, la braquiterapia a alta TD inicialmente tendió a usarse con fines paliativos, donde la dosis para el efecto buscado suele ser menor que la necesaria para el control tumoral. En este caso las ventajas prácticas son francamente apreciables, incluyendo la distribución de dosis en pequeños volúmenes.

Por lo general, la braquiterapia a alta TD en un pequeño número de sesiones, se consideró

menos ventajosa que la braquiterapia continua a baja TD. Existía fundamento biológico para esperar mayor número de complicaciones y pequeñas desviaciones en el cálculo de tiempo podrían suponer mayor margen de error en la dosis liberada a los órganos críticos. Los datos clínicos colectados en los últimos 10-15 años han constatado su eficacia y la rentabilidad económica de los esquemas de tratamiento sin encame del paciente ha aportado la ventaja económica. Los avances en el fundamento biológico de la braquiterapia fraccionada a alta TD serán objeto de otro artículo, actualmente en preparación.

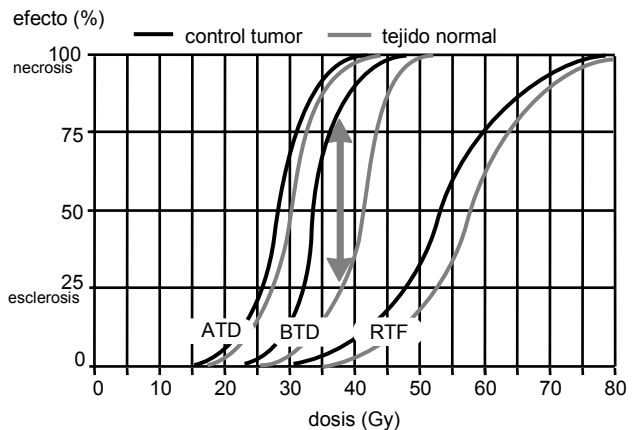


Figura 7. Ilustración de la ventaja terapéutica de la baja tasa de dosis (BTD) frente a la alta tasa de dosis (ATD) y el fraccionamiento convencional (RTF). Estudio realizado por B. Pierquin con radioterapia externa (irradiación de toda la mama), en el que se encontró la tasa óptima en 35 Gy en 5 días. La experiencia proporciona un excelente ejemplo del efecto diferencial de la BTD.

### RESUMEN

La braquiterapia consiste en la instalación de una fuente radiactiva en el tumor o cercana a él, lo que le confiere ventajas dosimétricas, y se caracteriza por una tasa de dosis (TD) diferente a la Radioterapia externa, lo que le aporta ventajas biológicas. En este artículo se presentan los fundamentos biológicos de la braquiterapia de baja TD ( $< 2$  Gy/h) en aplicación continua (también conocida como braquiterapia convencional). Después de un repaso de la supervivencia celular y la relación entre prostración y fraccionamiento de la dosis, se expone la importancia biológica de la TD en braquiterapia.

Conforme disminuye la TD se favorece la muerte celular por daño irreparable, de forma que la expresión lineal cuadrática de supervivencia celular  $S = e^{-(\alpha D + \beta D^2)}$  llega a hacerse igual a  $S = e^{-\alpha D}$ . La principal ventaja biológica de la braquiterapia a baja TD reside en el aumento de la reparación del daño subletal de los tejidos sanos de recambio lento. Otros mecanismos radiobiológicos implicados en el efecto biológico de la braquiterapia a baja TD son la redistribución celular y la reoxigenación tumoral.

Aunque los datos clínicos disponibles, no permiten determinar la variación de la dosis isoeffecto con la precisión deseable, los estudios del papel de la TD permiten comparar dosis isoeffecto para dos tasas de



