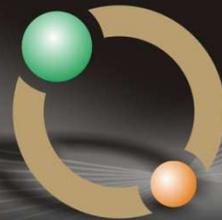


Radiobiología I

Principios Básicos de Tratamientos Radiantes

Pablo CASTRO PEÑA
Radioterapia Oncológica



**INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE**



- Efectos Biológicos de las Radiaciones Ionizantes
- Efectos Moleculares, Celulares y Tisulares
- Mecanismos de Reparación del ADN
- Efectos Determinísticos y Estocásticos



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

Conceptos Básicos...

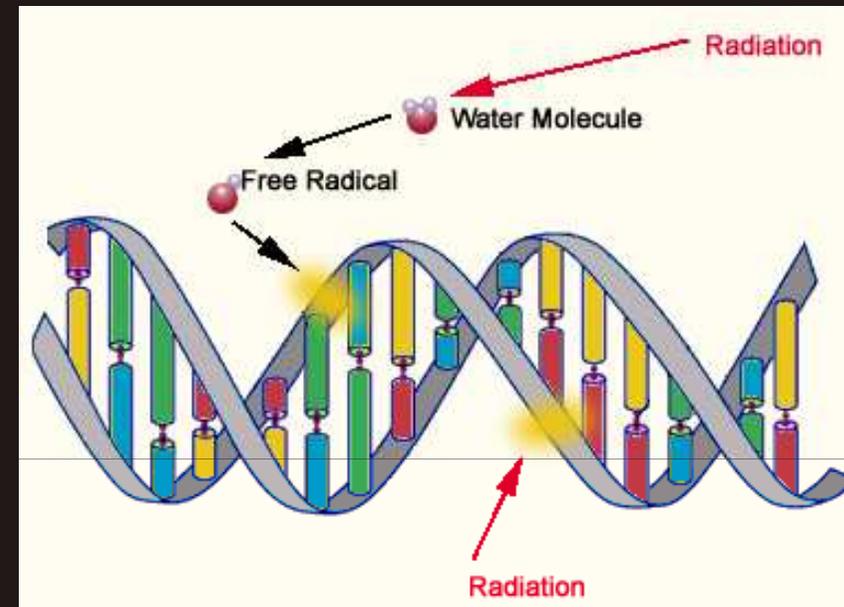
Efectos de las Radiaciones



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

Etapa Fisica

-Ef. Indirectos



-Ef. Directos

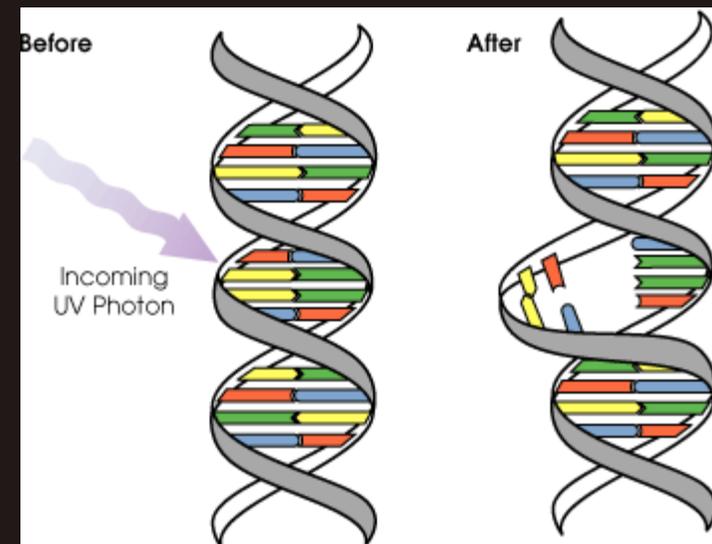
Membranas celulares

Mitocondrias

Microtúbulos

Canales catiónicos

Efectos
menores

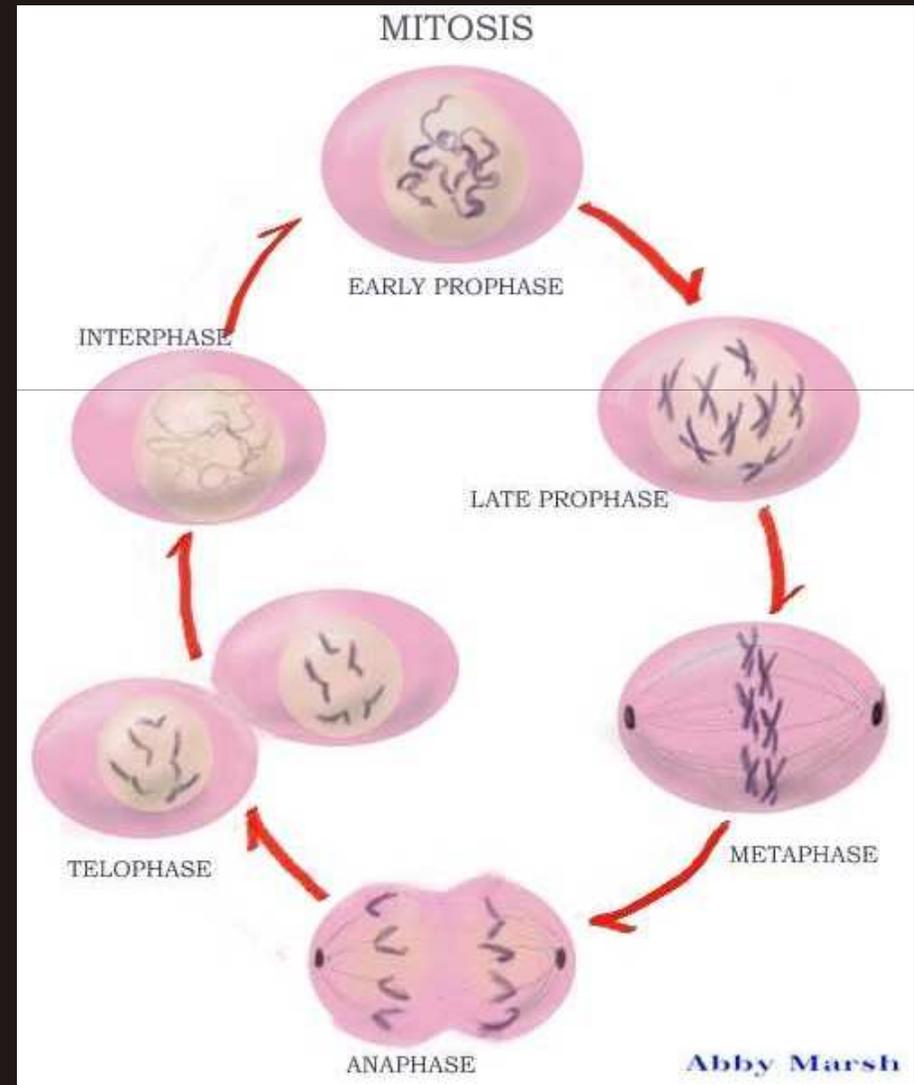
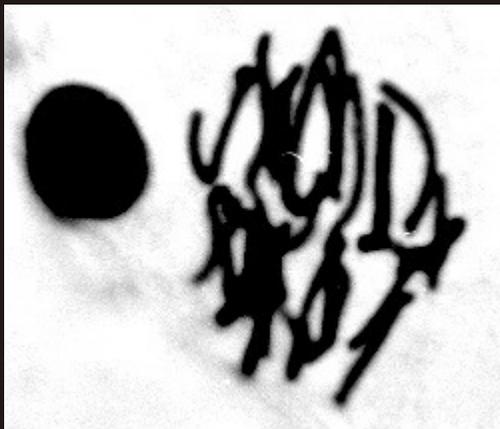


Daño del ADN



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

- División retardada
- División inadecuada
- Fallo en la división

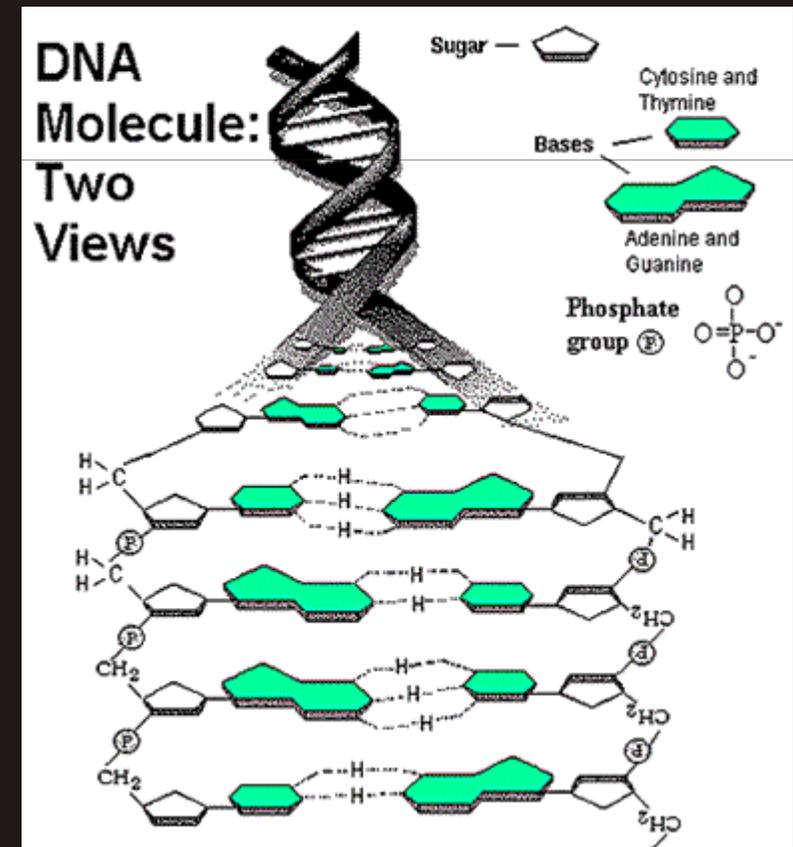
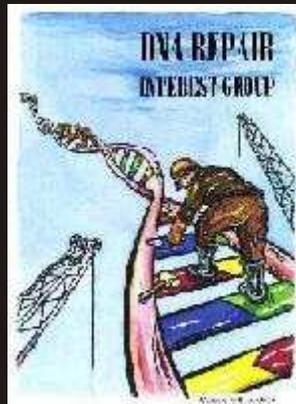


Reparación ADN



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

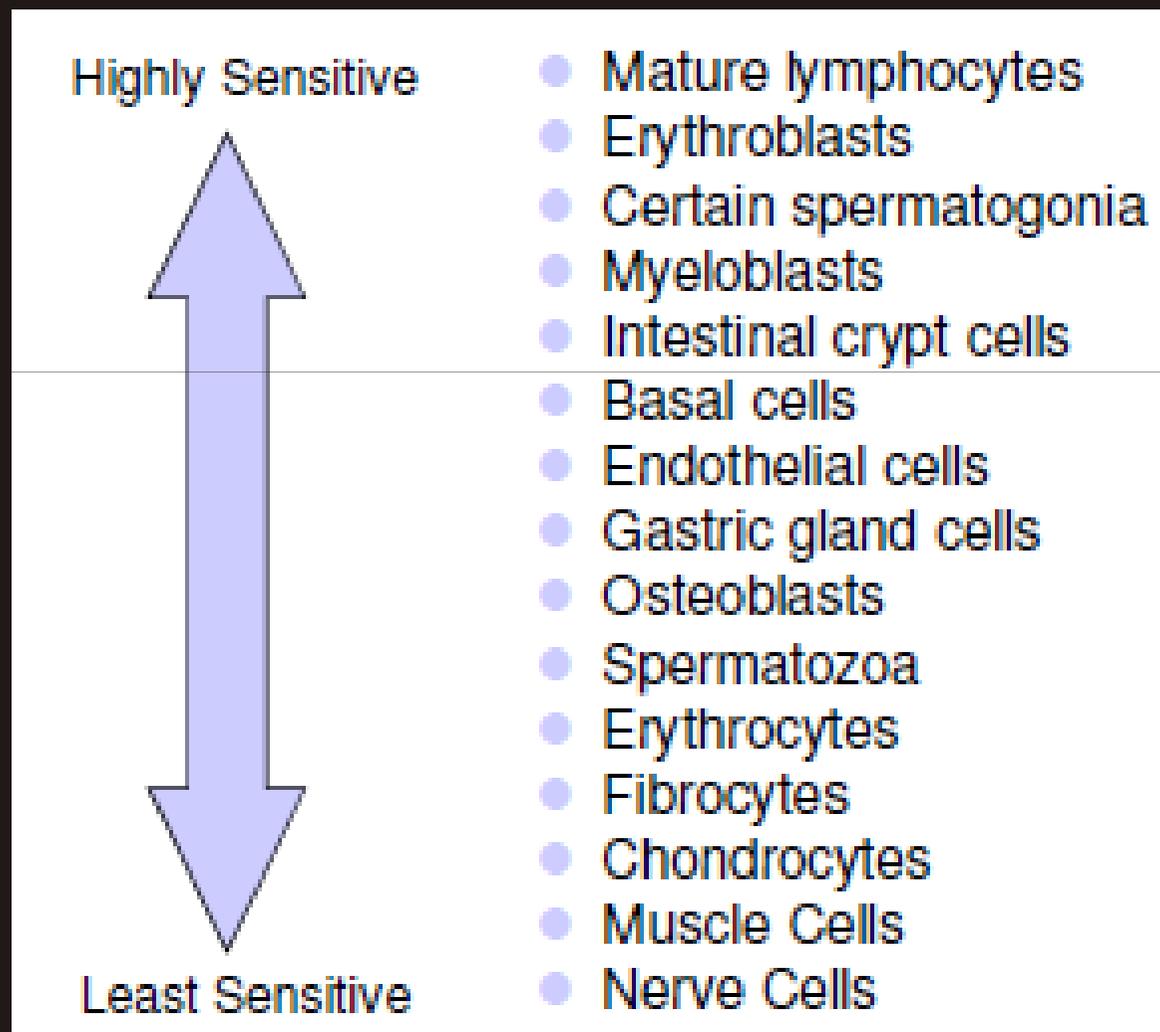
- Reparación inadecuada
- Remueve base alterada
- Inserta base correcta
- Reparación/ Escisión
- Defecto de reparación
- Inserción de bases correctas



Sensibilidad de las células a las Radiaciones Ionizantes



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

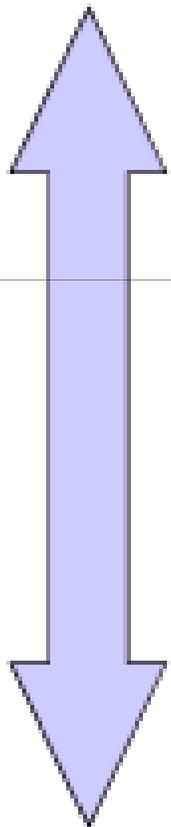


Bergonie-Tribondeau 1906



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

Highly Sensitive



Least Sensitive

-Cuanto mayor sea su actividad reproductiva

-Cuantas mas divisiones deba realizar para adoptar funciones y forma definitiva

-Cuanto menos diferenciadas estén sus funciones

-Proporción de células clonogénicas

-Oxigenación, temperatura , ph

-Tiempo

- Mature lymphocytes
- Erythroblasts
- Certain spermatogonia
- Myeloblasts
- Intestinal crypt cells
- Basal cells
- Endothelial cells
- Gastric gland cells
- Osteoblasts
- Spermatozoa
- Erythrocytes
- Fibrocytes
- Chondrocytes
- Muscle Cells
- Nerve Cells

Radiobiología Básica



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

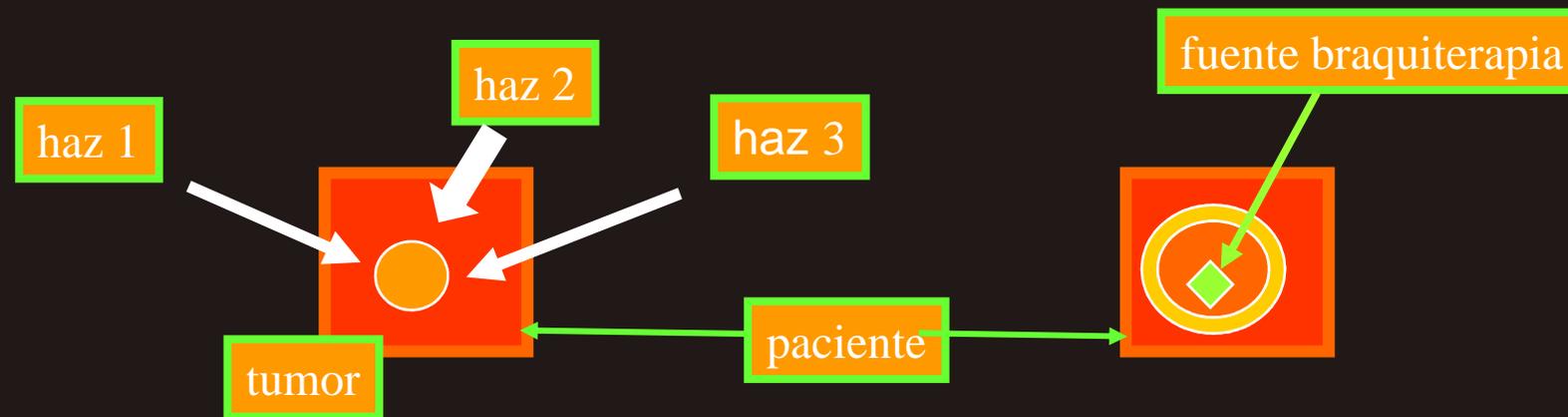
- La Radiobiología es de gran importancia para la radioterapia. Permite optimizar un esquema de radioterapia para cada paciente considerando:
 - Dosis total y número de fracciones
 - Tiempo total de cada aplicación de RT
 - Probabilidad de Control Tumoral (TCP) y Probabilidad de complicación de tejido sano (NTCP)

Radiobiología Básica



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

- El objetivo de la radioterapia es destruir células tumorales, ahorrando tejido sano/normal



- En Radioterapia Externa y Braquiterapia, inevitablemente se entrega alguna dosis a los tejidos normales/sanos

Tumor



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

- La radiación destruye células
- Diferentes mecanismos de muerte celular
- Diferente radiosensibilidad de diferentes tumores
- Reducción en tamaño hace al tumor
 - mejor oxigenado
 - crecimiento rápido



Micro-Metástasis

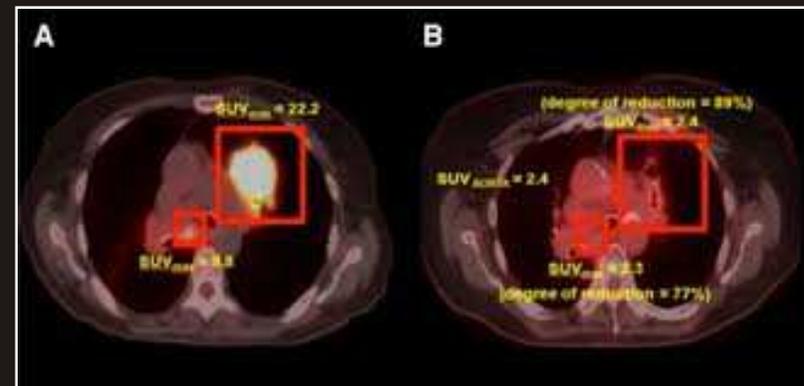
- Los tumores pueden diseminarse inicialmente a través de los tejidos adyacentes y los ganglios linfáticos contiguos
- Necesidad de irradiar pequeños depósitos de células clonogénicas tempranamente
- Menor dosis necesaria, al reducir cada fracción de irradiación, el numero de células por un cierto factor

Objetivo en Radioterapia



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

- El volumen tumoral
 - Debe ser capaz de distinguir las diferentes partes del tumor en términos de radiosensibilidad y actividad clonogénica
- Diseminación tumoral confirmada
- Diseminación tumoral potencial



Tejidos normales



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

- Para un buen resultado terapéutico es esencial ahorrar tejido sano
- La radiobiología de los tejidos normales puede ser aun mas compleja que la de los tumores:
 - diferentes órganos responden diferentemente
 - Hay una respuesta de una organización celular, no solo de una célula aislada
 - La Reparación del daño es generalmente mas importante

Estructuras Tisulares

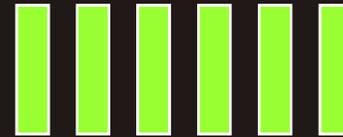


INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

- Órganos en Serie
(ej.: ME)



- Órganos Paralelos
(ej.: pulmón)

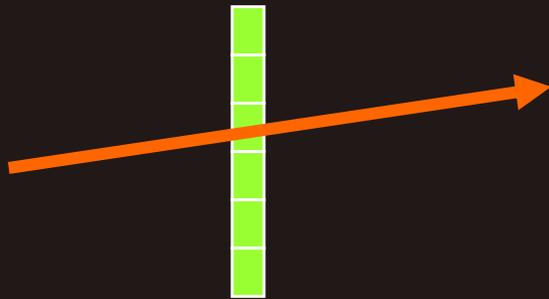


Estructuras Tisulares

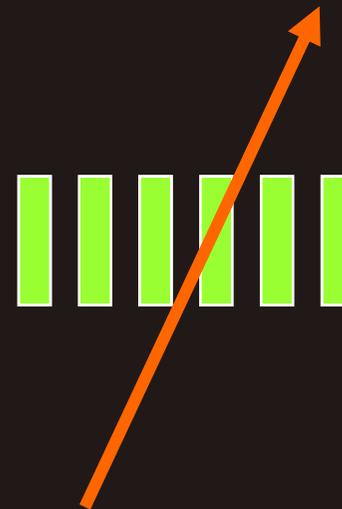


INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

- Órganos en Serie
(ej.: ME)



- Órganos Paralelos
(ej.: pulmón)



**El efecto de las radiaciones en los
órganos es diferente**

Efecto del Volumen



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

- Mientras mas tejido normal es irradiado en órganos *paralelos*
 - mas daño para el paciente
 - mas posibilidad de falla orgánica



- En órganos *en serie*, aun un pequeño volumen irradiado *sobrepasando el umbral de tolerancia* puede llevar a un fallo orgánico (el.: ME)



Clasificación de Efectos Radioactivos en Tejido Normal



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

- Reacciones Tempranas o Agudas
 - Enrojecimiento cutáneo, eritema
 - Nausea
 - Vomito
 - Astenia
- Ocurren típicamente durante la RT o los 6 meses post RT
- Reacciones tardías
 - Telangectasia
 - Daño ME, parálisis
 - Fibrosis
 - Fístulas
- Ocurren luego de 6 meses post irradiación

Clasificación de Efectos Radioactivos en Tejido Normal



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

- Reacciones agudas o tempranas
- Reacciones tardías



**Los efectos tardíos pueden ser un resultado
de reacciones agudas :
daño radiactivo consecuente**

Un comentario: Vascularización



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

- Los vasos sanguíneos juegan un rol muy importante en la determinación de los efectos radiantes, tanto para tumores como para el tejido normal.
- La vascularización determina la oxigenación y luego radio-sensibilidad.
- Efectos tardíos pueden ser referidos a un daño vascular.

Las 4 R's de la Radioterapia



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

- R Withers (1975)
- **Re oxigenación**
- **R**edistribución
- **R**eparación
- **R**epoblación (o Regeneración)



Re-oxigenación

- El Oxígeno es una importante suma para los efectos radiantes
- El tumor puede ser hipóxico (en particular en la zona central donde puede no ser bien provisto con sangre)
- Se debe dejar re-oxigenar el tumor, lo cual sucede típicamente un par de días luego de la primera aplicación de RT.



Re-distribución

- Las células poseen diferente radiosensibilidad en diferentes periodos del ciclo celular
- Hay una alta radiosensibilidad cerca de la fase **S** y en fase **G2/M** tardía, del ciclo celular.





Re-distribución

- Esta distribución de células en diferentes fases del ciclo no es normalmente algo que pueda ser influenciado – sin embargo, la radiación por si misma, introduce un bloqueo celular en la fase **G2**, lo cual deja una sincronización
- Esto se debe considerar cuando se irradian células con un periodo de pausa de algunas horas. (ej.: cabeza y Cuello)

Reparación



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

- Todas las células reparan el daño por RT
- Esto es parte de la reparación normal del daño en el ADN
- La Reparación es muy efectiva dado que el ADN esta significativamente dañado por la radiación (factor 1000!), mas que por alguna otro factor normal” (ej.: temperatura, químicos)
- El tiempo medio de reparación, t_r , es del orden de minutos a horas

Reparación



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

- Es esencial permitir que los tejidos normales reparen en lo posible todo el daño por radiación, previo a aplicar otra fracción de RT.
- Esto se logra con un intervalo mínimo de irradiación entre fracción de **6 horas**
- La ME parece tener una reparación lenta – por esto, el tiempo inter-fracción no debería ser menor a **8 hs.**, si la ME esta siendo irradiada.



Repoblación

- La población celular también crece durante la radioterapia.
- Para las células tumorales esta Repoblación contrarresta parcialmente la muerte celular producida por la RT
- El potencial tiempo de duplicación celular, T_p (ej.: en tumores de cabeza y cuello o cáncer de cérvix) puede ser tan corto como de 2 días – por lo tanto se pierde hasta 1 Gy en valor de muerte celular cuando se prolonga el curso de la radioterapia (ej.: cérvix)



Repoblación

- El tiempo de Repoblación de células tumorales parece variar durante la radioterapia – inicialmente sería lenta (ej.: debido a hipoxia), sin embargo cierto tiempo luego de la primera fracción de RT (llamada “**kick-off time**”, T_k) la repoblación se acelera.
- La Repoblación debe ser tomada en cuenta cuando , ej.: debido a pausas planificadas (fin de semana / feriados) o no (...)

Repoblación/ Regeneración



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

- También el tejido normal se Repoblaciona / Reproduce – esto es un mecanismo importante para reducir los efectos secundarios agudos , por ej.: irradiación de piel o mucosa
- Los esquemas de irradiación deben permitir el tiempo de Regeneración suficiente para tejidos de reacción aguda.



Las 4 Rs de radioterapia: Influencia del tiempo entre Fracciones= t , y tiempo total de tratamiento= T

- **Re oxigenación**
 - Necesita mínima T
- **Redistribución**
 - Necesita mínima t
- **Reparación**
 - Necesita mínima t
p/ tejido normal
- **Repoblación (o
Regeneración)**
 - Necesita reducir T
p/ tumor



Las 4 Rs de radioterapia: Influencia del tiempo entre Fracciones= t , y tiempo total de tratamiento= T

- **Re oxigenación** ■ Necesita mínima T
- **Redistribución** ■ Necesita mínima t
- **Reparación** ■ Necesita mínima t
- **Reposición** ■ Necesita reducir T
- **Regeneración** ■ Necesita reducir T

**NO se puede lograr todo junto
Optimización del esquema
para casos individuales**

p/ tumor

Resumen



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

- La Radiobiología es esencial para comprender los efectos de la radioterapia
- Es también importante para la Radioprotección del paciente dado que permite disminuir los efectos de las radiaciones en tejidos sanos
- **Se debe tener PRECAUCION cuando se aplica un modelo a un paciente individual**
No se debe anular el juicio clínico



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

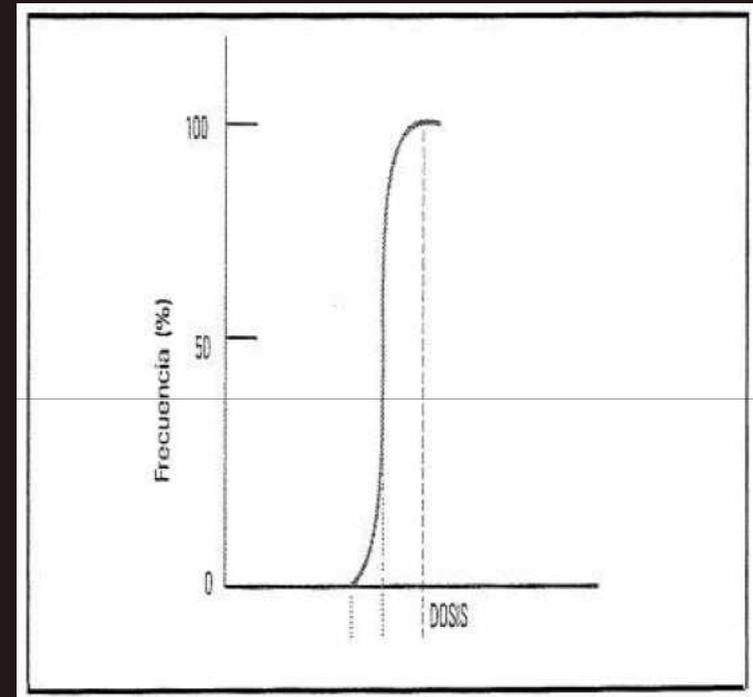
Efectos Determinísticos y Estocásticos

Efectos Determinísticos



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

- Umbral establecido
- Probabilidad de aparición nula, debajo del mismo
- Severidad dependiente de dosis
- Relación determinada entre agente y efecto



Efectos Estocásticos



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

- Sin umbral de aparición
- Probabilidad de ocurrencia aumenta con la dosis
- Severidad independiente de la dosis
- No existe una causa-efecto establecida

- CARCINOGENESIS
- TERATOGENESIS
- HEREDITARIOS



TABLA 1. Efectos biológicos de los rayos X

	Determinista	Estocástico
Mecanismo	Letal	Subletal
Naturaleza	Somática	Somática o hereditaria
Gravedad	Depende de la dosis	No depende de la dosis
Dosis umbral	Sí	No
Dosis-efecto	Lineal	Probabilístico
Aparición	Inmediata o tardía	Tardía



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE

Gracias



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE



INSTITUTO DE RADIOTERAPIA
FUNDACIÓN MARIE CURIE