

Radiobiología (Segunda Parte)

Rafael Martín-Landrove
Escuela de Física

Universidad Central de Venezuela



Latin American alliance for
Capacity building in Advanced physics
LA-CoNGA physics



Cofinanciado por el
programa Erasmus+
de la Unión Europea

UAN
UNIVERSIDAD
ANTONIO NARIÑO



Radiobiología de Tejidos





Respuesta de los Tejidos

- **Los tejidos en un órgano están formados por células de diferentes tipos.**
- **El número de tipos de células en un tejido es variable.**
- **Modernamente la radiobiología supone que dentro de ese conjunto de tipos de células hay subconjuntos que pueden ser críticos.**
- **Su ausencia determina cambios visibles a nivel de tejidos y órganos.**
- **Su identificación no resulta sencilla para todo tipo de tejido y/o órgano.**
- **La respuesta del tejido a la radiación depende de:**
 - (1) **La sensibilidad de las diferentes poblaciones celulares en el tejido considerado.**
 - (2) **La cinética asociada a cada población celular.**



Radiosensibilidad Celular

- El papel jugado por la **división celular** en la respuesta a la radiación de tejidos y órganos fue señalado por primera vez en 1906 por **Bergonié y Tribondeau**.
- Hacen dos observaciones fundamentales:
 - (1) Los rayos-X destruyen las células de un tumor sin llegar a dañar permanente el tejido normal circundante.
 - (2) Los tejidos son dañados en forma diferencial.
- Deducen entonces que la **división celular** es la que juega un papel central en la muerte celular selectiva.
- Para ello realizaron experimentos con testículos de roedor.
- La razón para tomar ese tipo de tejido es que se cuenta con células maduras (diferenciadas) e inmaduras (no diferenciadas).



Experimento con Testículos de Roedor

- **Las células maduras son espermatozoides, cuya función correspondería a la fundamental que tiene el órgano.**
- **Las células inmaduras son espermatocitos, cuya función es convertirse en espermatozoides.**
- **Estas dos poblaciones celulares no difieren solamente en función, también lo hacen en cuanto su actividad mitótica: Los espermatozoides no se dividen y los espermatocitos lo hacen frecuentemente.**
- **Al irradiar observaron que las células inmaduras sufren daño a dosis inferiores a las requeridas para hacerlo con las maduras.**
- **Hipótesis:** La radiación ionizante es más efectiva en producir daño en células que se dividen rápidamente, pueden hacerlo muchas veces y no están diferenciadas.



- **Bergonié y Tribondeau** definen la radiosensibilidad en términos de características celulares:

- (1) **Actividad mitótica.**

- (2) **Diferenciación.**

- La radiosensibilidad de la célula es su susceptibilidad a sufrir daño cuando se expone a radiación.

- En 1925 **Ancel y Vitemberger** modifican la hipótesis anterior al proponer:

- (1) La susceptibilidad intrínseca a la radiación ionizante de cualquier célula es la misma.

- (2) Lo que varía en cada tipo de célula es el tiempo para que aparezca el daño inducido por la radiación.



Factores que Condicionan la Aparición del Daño por Radiación

Los factores en cuestión son:

(1) La “presión biológica” sobre la célula: Es el factor que tiene la mayor influencia sobre la radiosensibilidad y está relacionado a la necesidad que la célula tiene de dividirse.

(2) Condiciones a las que la célula está sometida antes y después de la irradiación:

(a) Condiciones después de la irradiación: Reparación de un daño potencialmente letal.

(b) Expresión para el daño: Cuando la célula se divide o trata de hacerlo es que aparece o se hace evidente el daño. En células que se dividen más rápido se hace evidente a corto plazo y en ese sentido aparecen como más “sensibles.” Las que sean más lentas o que no se dividan aparecen como “resistentes.” Aquí vemos que la cinética es importante.



Poblaciones Celulares a Considerar

Las poblaciones celulares a considerar las podemos dividir en tres categorías:

(1) Población de células totipotentes (stem cells): Es aquella cuyo único propósito es dividirse para

(i) Mantener su propia población.

(ii) Producir células para otra población.

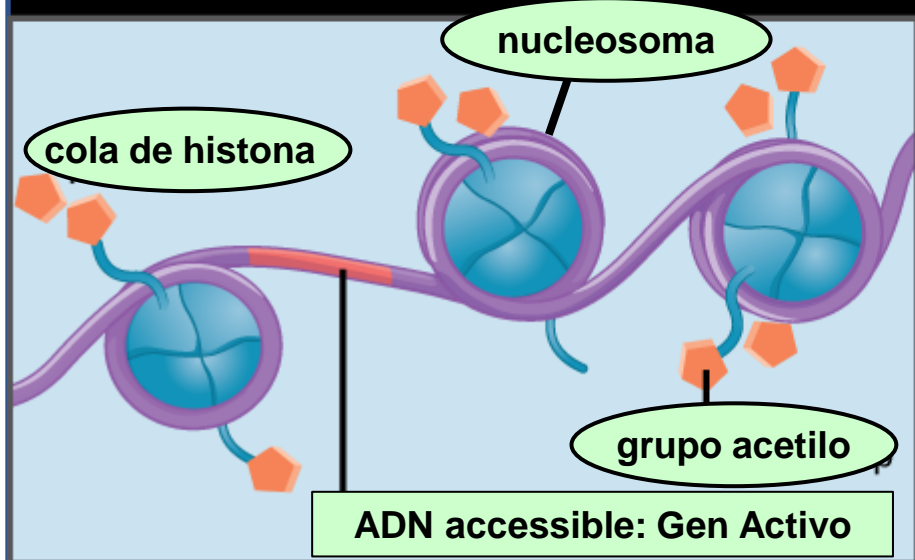
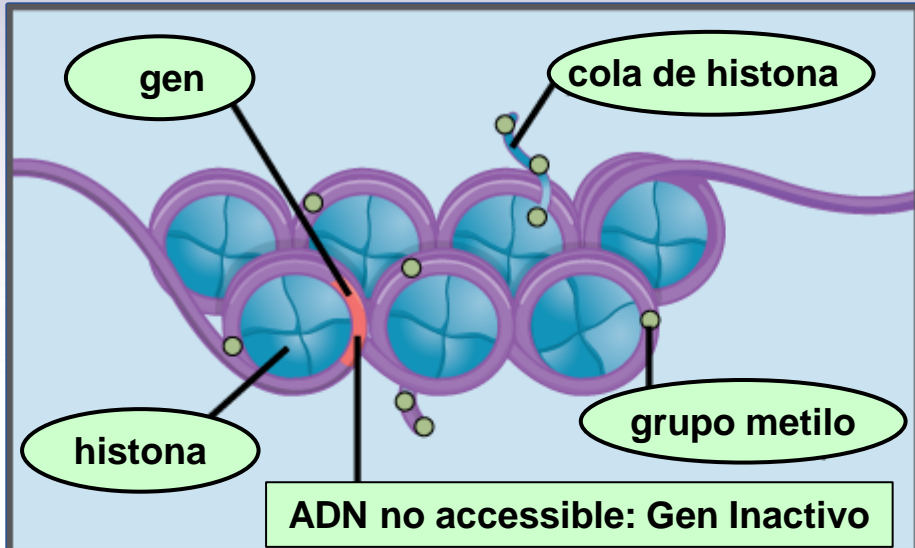
Son totalmente no diferenciadas. **Ejemplos:** Células basales de la epidermis, células de la médula ósea, etc.

(2) Población de células en tránsito: Pueden dividirse o no y constituyen formas intermedias. **Ejemplos:** Célula roja nucleada (se divide) y reticulocitos (no se dividen).

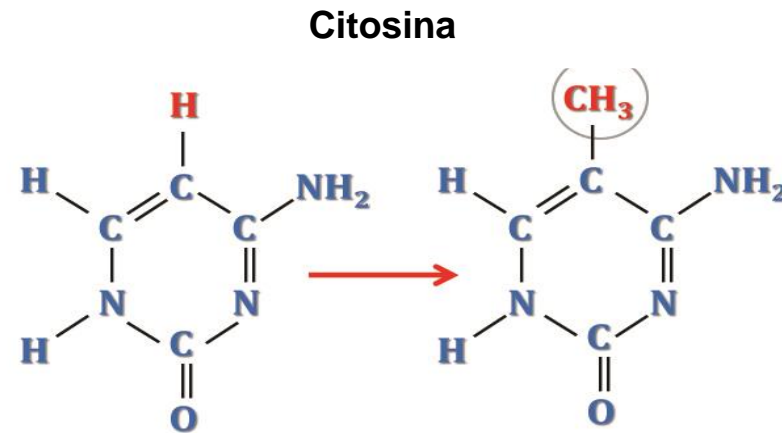
(3) Población de células estáticas: Completamente diferenciadas con poca o ausente actividad mitótica. **Ejemplos:** Células del sistema nervioso y muscular.



Metilación es Parte del Control de Acceso de los ARNs

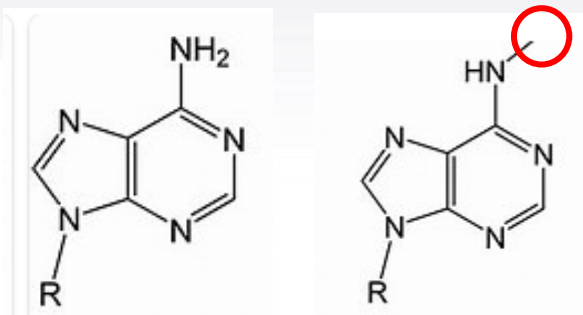


Metilación del **ADN e histonas** lleva al empaquetamiento cerrado de los nucleosomas. Los ARNs **NO** tienen acceso

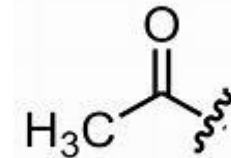


Acetilación de **Histonas** (proteínas que ayudan al empaque en nucleosomas) llevan al desempaquetamiento de los nucleosomas. Los ARNs **SI** tienen acceso

Adenina



Grupo Acetilo





Clasificación Según la Respuesta a la Radiación

- **Intermitóticas vegetativas (VIM):** No diferenciadas y se dividen rápidamente. Período de vida corto. Grupo más radiosensible en el cuerpo. **Ejemplos:** Las totipotentes.
- **Intermitóticas diferenciadas (DIM):** Producidas por división de las VIM. Más diferenciadas que las anteriores, aunque activamente mitóticas. Menos radiosensibles.
- **Multipotenciales de tejido conectivo:** Se dividen irregularmente. Más diferenciadas que las anteriores. Aún menos radiosensibles. **Ejemplos:** Endoteliales y fibroblastos.
- **Postmitóticas reversas (RPM):** Generalmente no se dividen y lo hacen solamente en situaciones especiales.
- **Postmitóticas fijas (FPM):** No se dividen y están totalmente diferenciadas. **Ejemplos:** Células del sistema nervioso y muscular.



Los tejidos están formados por dos compartimientos:

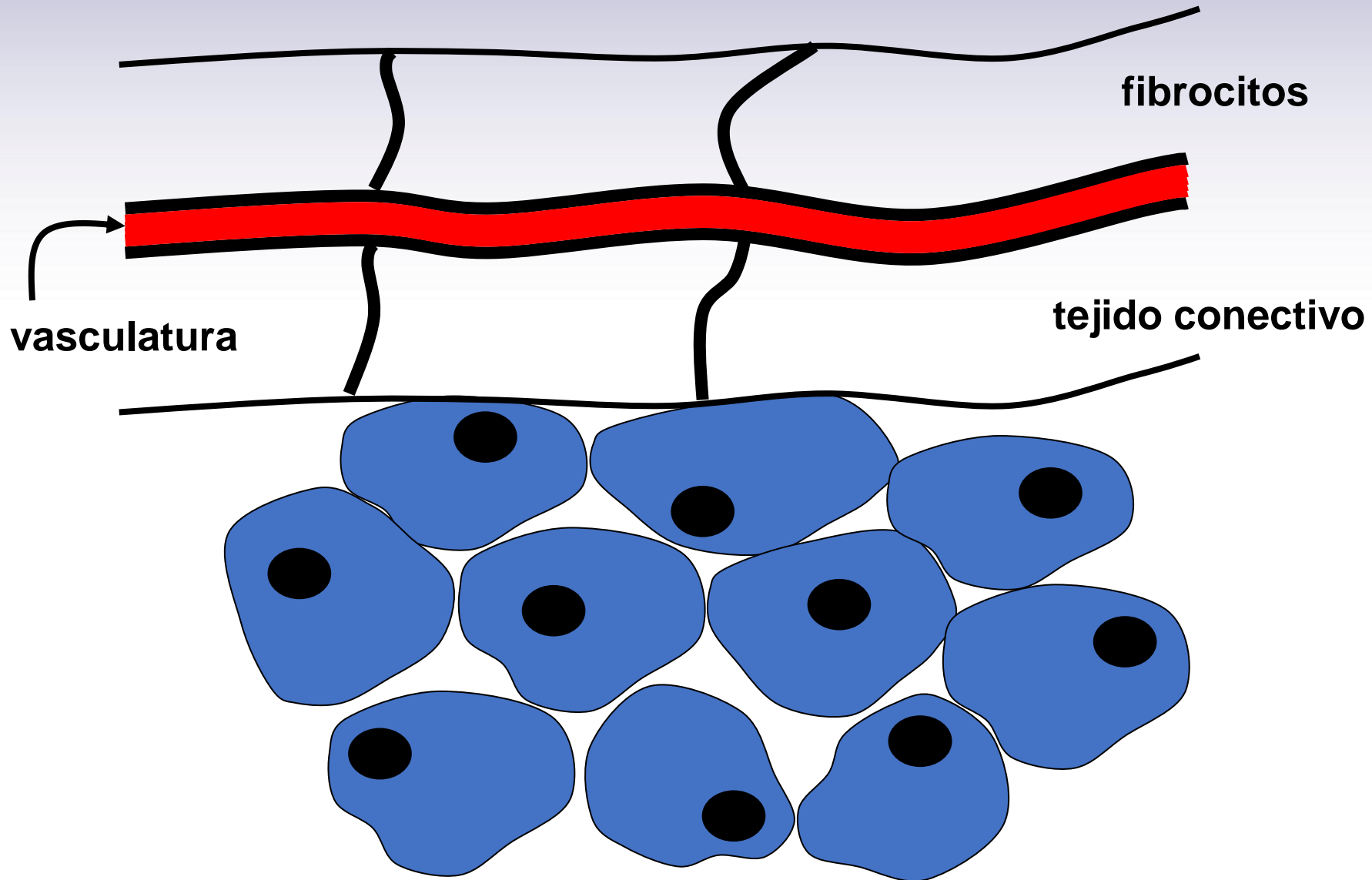
- **Parénquima:** Contiene las células características del tejido. Puede componerse de uno o más tipos de células. Se subdivide en compartimientos como (según Rubin y Casarett)
 - Células totipotentes (**VIM**, stem cells)
 - Células intermedias (**DIM**)
 - Células funcionales o maduras (**RPM** y **FPM**)

Ejemplos: Testículo (**VIM**, **DIM** y **FPM**), Hígado, músculo, cerebro y médula espinal (**RPM** o **FPM**).

- **Estroma:** Compuesto de tejido conectivo y vasculatura, que viene siendo la estructura de soporte del órgano.



Estroma y Parénquima





Mecanismos de Daño a Tejidos Normales

- **Las células de la vasculatura y tejido conectivo del estroma son más radiosensibles que las encontradas en el parénquima en los compartimientos con RPM y FPM.**
- **En ese sentido inicialmente fue sugerido que el daño a tejidos como pulmón, riñón y espina dorsal es consecuencia fundamental del daño en la correspondiente vasculatura: El daño en el parénquima tiene menos importancia.**
- **El daño en la vasculatura se manifiesta como obstrucción y oclusión de los vasos que finalmente se traduce en la isquemia del tejido.**
- **Actualmente se piensa que la respuesta de tejidos normales se debe a la muerte y reducción en número de células críticas en el parénquima.**
- **Las diferencias en los tiempos de respuesta observados se debe a diferencias en la cinética asociada a las células críticas que son blanco en este caso.**



- **Ejemplo:** Se observa daño en el intestino entre una semana y 10 días después de ser irradiado, que debe estar relacionado con las **células totipotentes en las criptas de Lieberkuehn del intestino (ciclo celular de 12 horas)**.
- **Ejemplo:** El daño en pulmón por irradiación no se hace evidente antes de tres meses (**neumonocitos tipo 2 posiblemente**).
- **Aparecen naturalmente dos categorías en la respuesta del tejido normal:**
 - **Respuesta aguda a la radiación:** Aparece antes de tres meses. **Ejemplos: Médula ósea, piel, intestino y testículos.**
 - **Respuesta tardía a la radiación:** Aparece después de tres meses. **Ejemplos: Pulmón y riñón.**



Respuesta Aguda: Tejidos y Células Críticas

TEJIDO	CÉLULAS CRÍTICAS
• Piel	• Células basales de la epidermis
• Cabello	• Folículo
• Mucosa de los labios	• Células basales
• Yeyuno	• Células de las criptas de Lieberkuehn
• Colon	• Células de las criptas de Lieberkuehn
• Testículos	• Espermatogonia
• Médula ósea	• Células totipotentes



Respuesta Tardía: Tejidos y Células Críticas

TEJIDO

CÉLULAS CRÍTICAS

- Riñón

- Células epiteliales de los tubos proximales

- Pulmón

- Neumonocitos tipo 2

- Médula espinal

- Células del glial

- Cerebro

- Totipotentes (hipocampo)

- Vejiga

- Urotelio (epitelio, transición)



Ensayos para Estudiar el Daño en Tejidos

- Ellos se clasifican en tres categorías:
 - **Clonogénicos:** Si el tejido contiene células totipotentes, estas pueden dividirse y formar clones in vivo.
 - **In situ:** Si estas células totipotentes se pueden identificar y cuantificar fácilmente, entonces la obtención de curvas de sobrevivencia para células blanco en el tejido es posible.
 - **Transplante:** Las células son tomadas de un animal irradiado (donador) y se transplantan en un animal genéticamente idéntico para el ensayo.
 - **Función específica del tejido:** Cuando no hay células totipotentes identificadas (que tampoco pueden cuantificarse). Hay respuesta tardía.
 - **Letalidad**

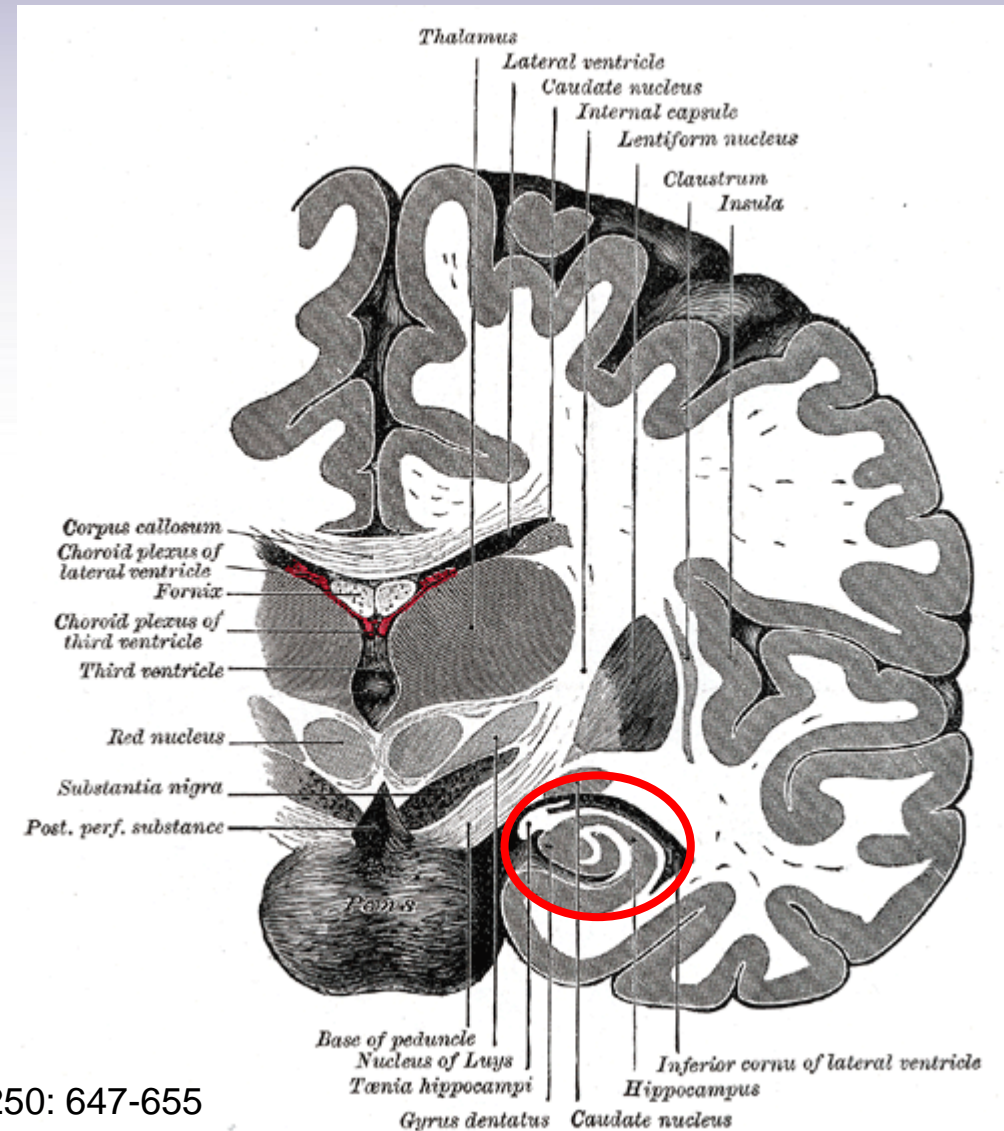


- **Hay tejidos que no tienen identificadas las células totipotentes que serían el blanco. Menos aún se pueden cuantificar.**
- **Esto se suele presentar en tejidos de respuesta tardía a la radiación.**
- **Se puede observar la respuesta del tejido a la radiación en vez de sobrevivencia.**
- **Se puede al menos comparar respuestas entre tejidos.**
- **Se basan en:**
 - **Alteración en la fisiología del órgano (frecuencia de respiración después de irradiación del pulmón, frecuencia de micción después de irradiar vejiga).**
 - **Alteración morfológica o de coloración del órgano.**



Ejemplo: Células del Sistema nervioso

- Se sabe de la presencia de células madre y/o progenitoras en el hipocampo.
- Con dosis entre 15 y 25 Gy los síntomas aparecen en tres fases: (1) Aguda (días a semanas). (2) Subaguda (1 a 6 meses). (3) Tardía (6 o más meses).
- Síntomas agudos y subagudos son reversibles.
- Los tardíos: Necrosis, edema y pérdida de mielina. Son cuantificables para medir el daño.
- Caída de la neurogenesis y proliferación en el hipocampo (aún a bajas dosis), también podría usarse para medir daño.





Letalidad

- Se emplea el número de animales muertos después de haber irradiado en una localidad particular del tejido u órgano como función de la dosis.
- En base a lo anterior se construyen curvas de respuesta a la dosis.
- La dosis letal que mata el 50% de los animales se designa como LD_{50} para diferentes tejidos normales.
- Se puede usar también la ED_{50} , que es la dosis para producir un efecto en un 50% de los animales: Parálisis en el caso de médula espinal.



Valores de LD₅₀ Estimados a Partir de Curvas de Respuesta

TEJIDO	ANIMAL	ENSAYO	LD₅₀ (Gy)
• Médula ósea	• Ratón	• Muerte, 30 días	7.20
• Pulmón	• Ratón	• Muerte, 80-100 días	12.34
• Abdomen total	• Ratón	• Muerte, 10-12 días	14.20
• Riñón	• Ratón	• Muerte, 500 días	16.00
• Médula espinal	• Rata	• Parálisis, 7 meses	19.00
• Esófago	• Ratón	• Muerte, 20 días	24.80

Modificación de la Respuesta a la Radiación





Modificación de la Respuesta a la Radiación

- Cuando hablamos de modificación, esta puede ocurrir en las dos direcciones: Incremento o disminución.
- Paralelamente ocurre lo mismo con la radiosensibilidad o radioresistencia de los tejidos.
- La radiosensibilidad o radioresistencia intrínseca de las células no cambia.
- Lo que cambia realmente son factores externos a la célula que ejercen una importante influencia sobre su respuesta o la respuesta del tejido donde se encuentra.
- Estos factores se clasifican en tres grupos:
 - Físicos
 - Químicos
 - Biológicos

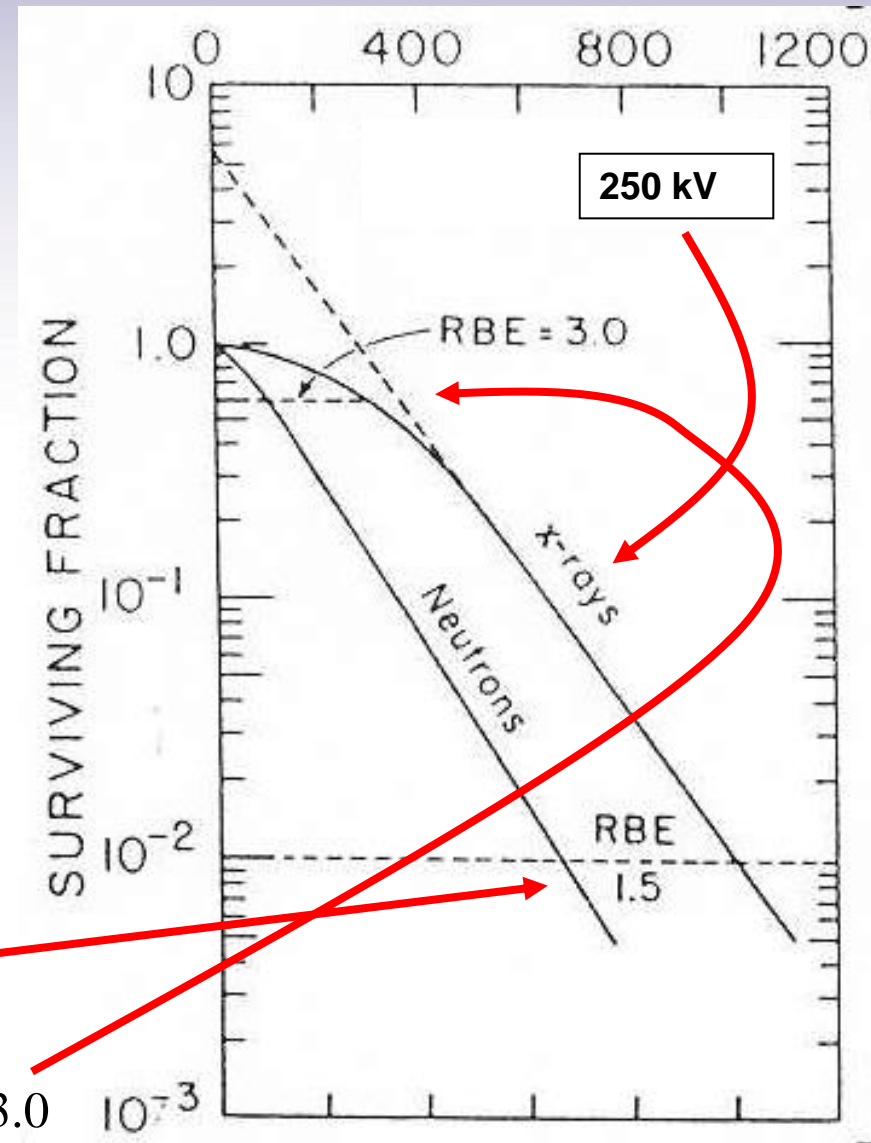


Factores Físicos: Calidad de la Radiación

- La calidad de la radiación tiene efecto sobre la respuesta biológica.
- La irradiación del mismo sistema biológico para alcanzar el mismo efecto produce respuestas diferentes con radiación de diferente LET.
- La cantidad que permite correlacionar la respuesta a la radiación con la calidad de la misma es el RBE (**relative biological effectiveness**).

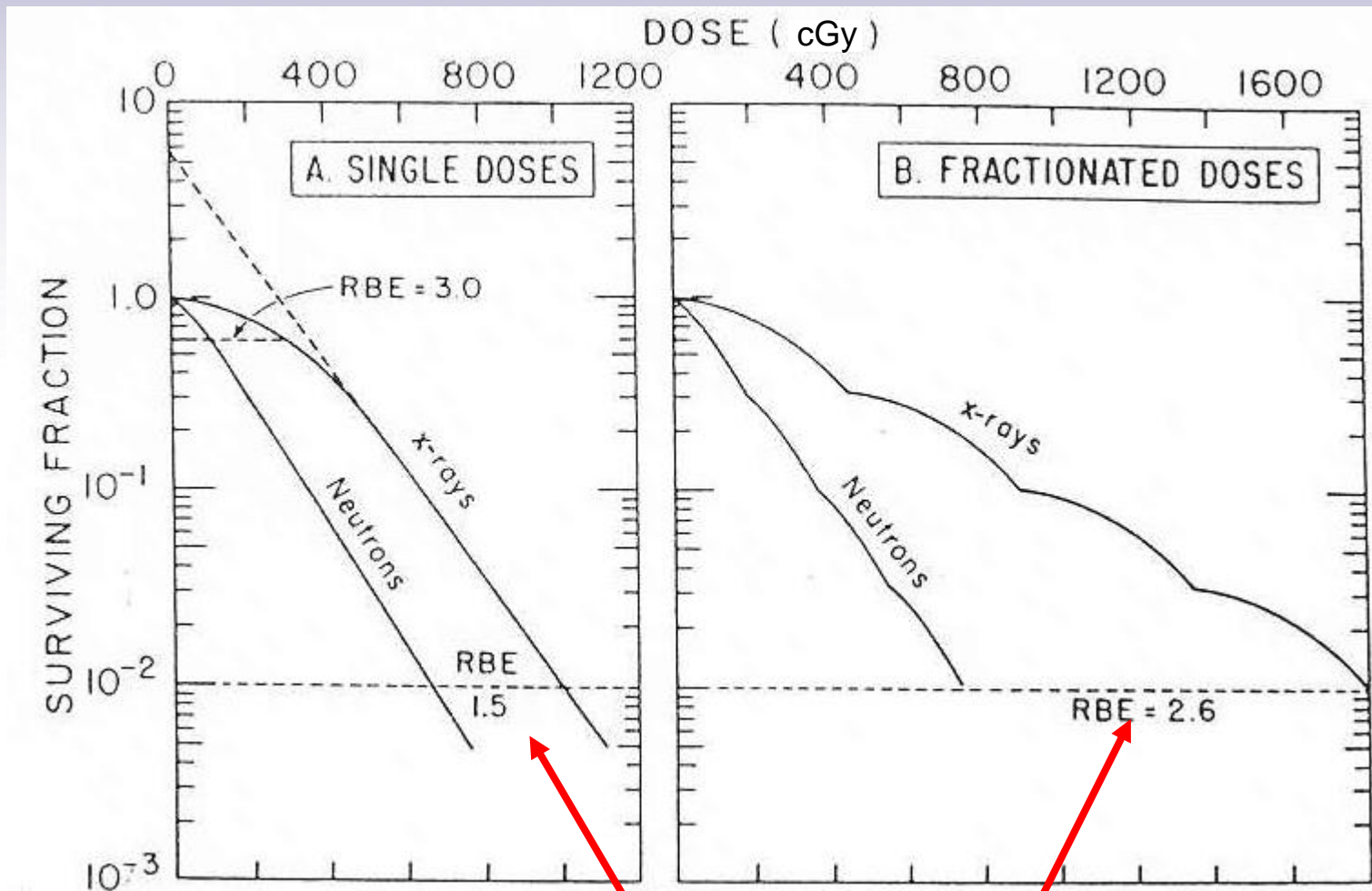
$$RBE = \frac{10 \text{ Gy (rayos-X)}}{6.5 \text{ Gy (neutrones)}} = 1.5$$

$$RBE = \frac{3.0 \text{ Gy (rayos-X)}}{1.0 \text{ Gy (neutrones)}} = 3.0$$





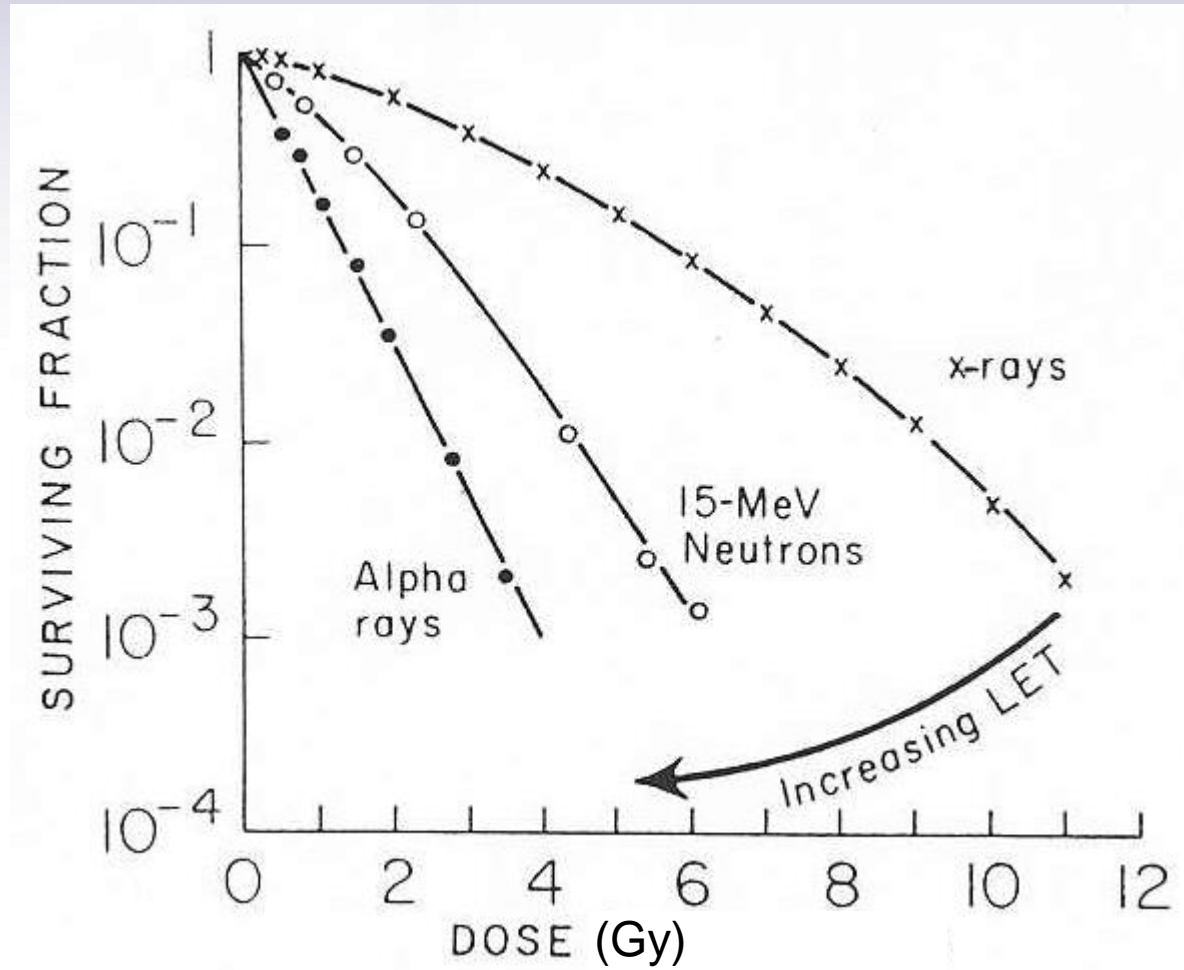
Efecto del Fraccionamiento



se incrementa con el fraccionamiento

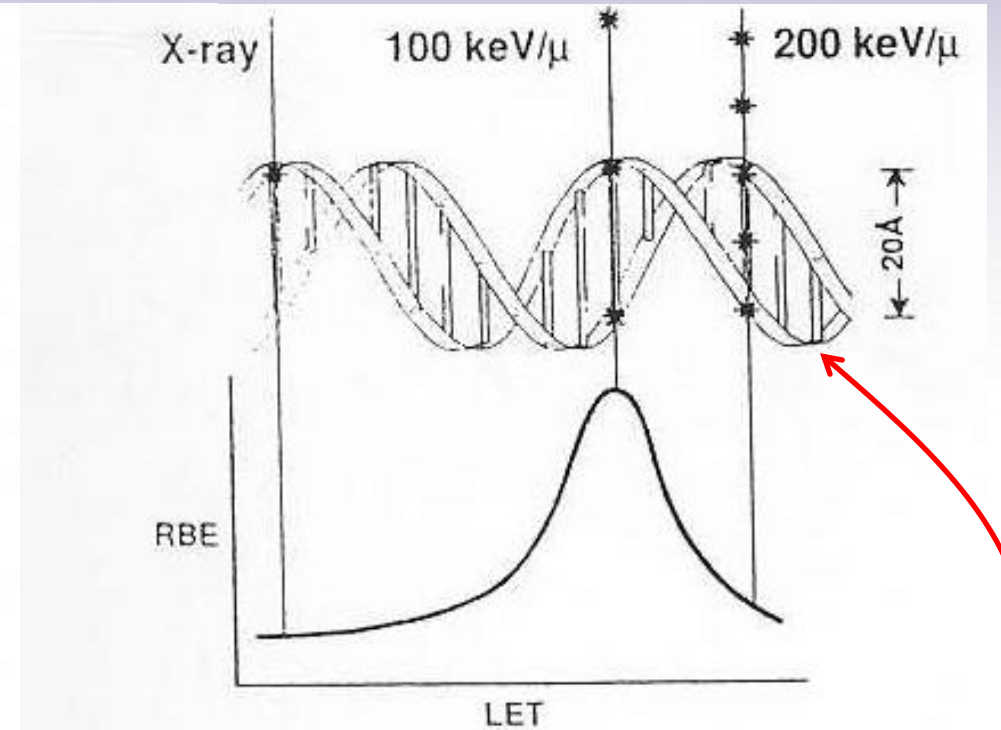
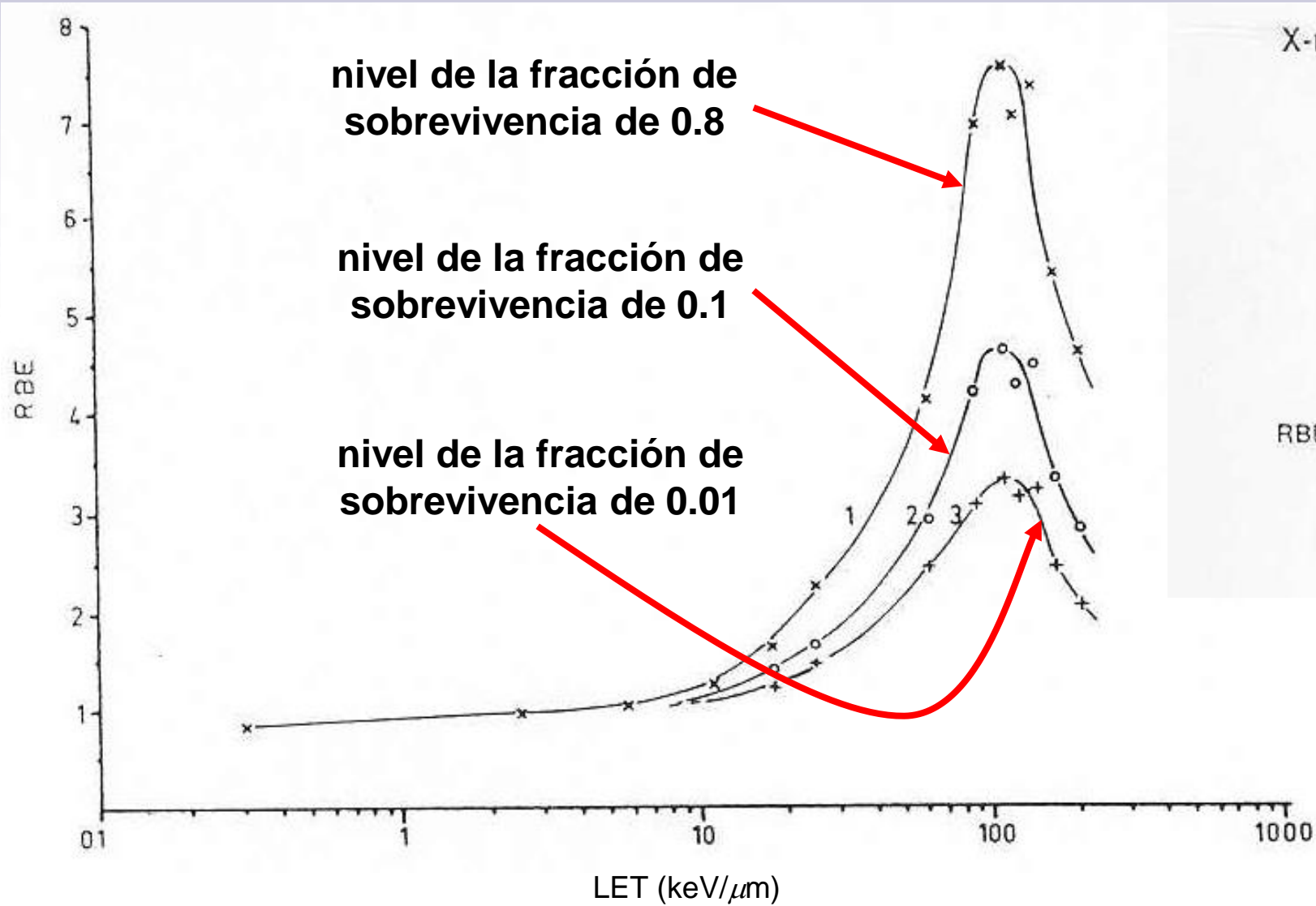


Respuesta en Función del LET





RBE en Función del LET



Con más energía entregada por unidad de longitud no se logra más células muertas



Factores Químicos: Radiosensibilizadores como el Oxígeno

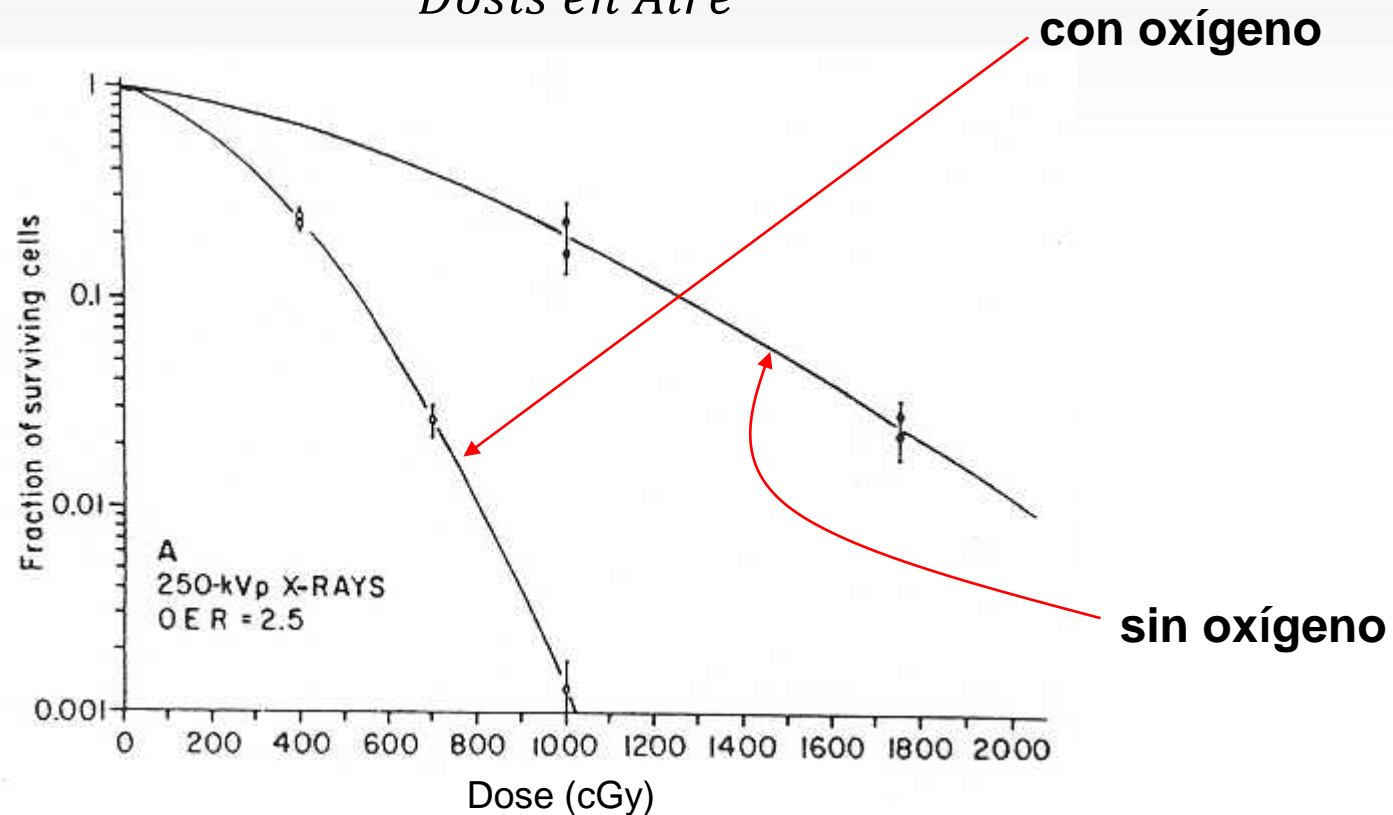
- Hay sustancias químicas que pueden alterar la respuesta de las células a la radiación.
- Ellos se clasifican como:
 - **Radiosensibilizadores: La intensifican.**
 - **Radioprotectores: La disminuyen.**
- Entre los radiosensibilizadores se encuentran muchas sustancias químicas, pero el que produce efectos dramáticos es el oxígeno.
- Su efecto es independiente del estado de agregación de las células (desde células independientes hasta tejidos).
- Se habla entonces del efecto del oxígeno.



OER (Oxygen Enhancement Ratio)

- Para células de origen humano tenemos con rayos-X

$$OER = \frac{\text{Dosis en Hipoxia}}{\text{Dosis en Aire}}$$

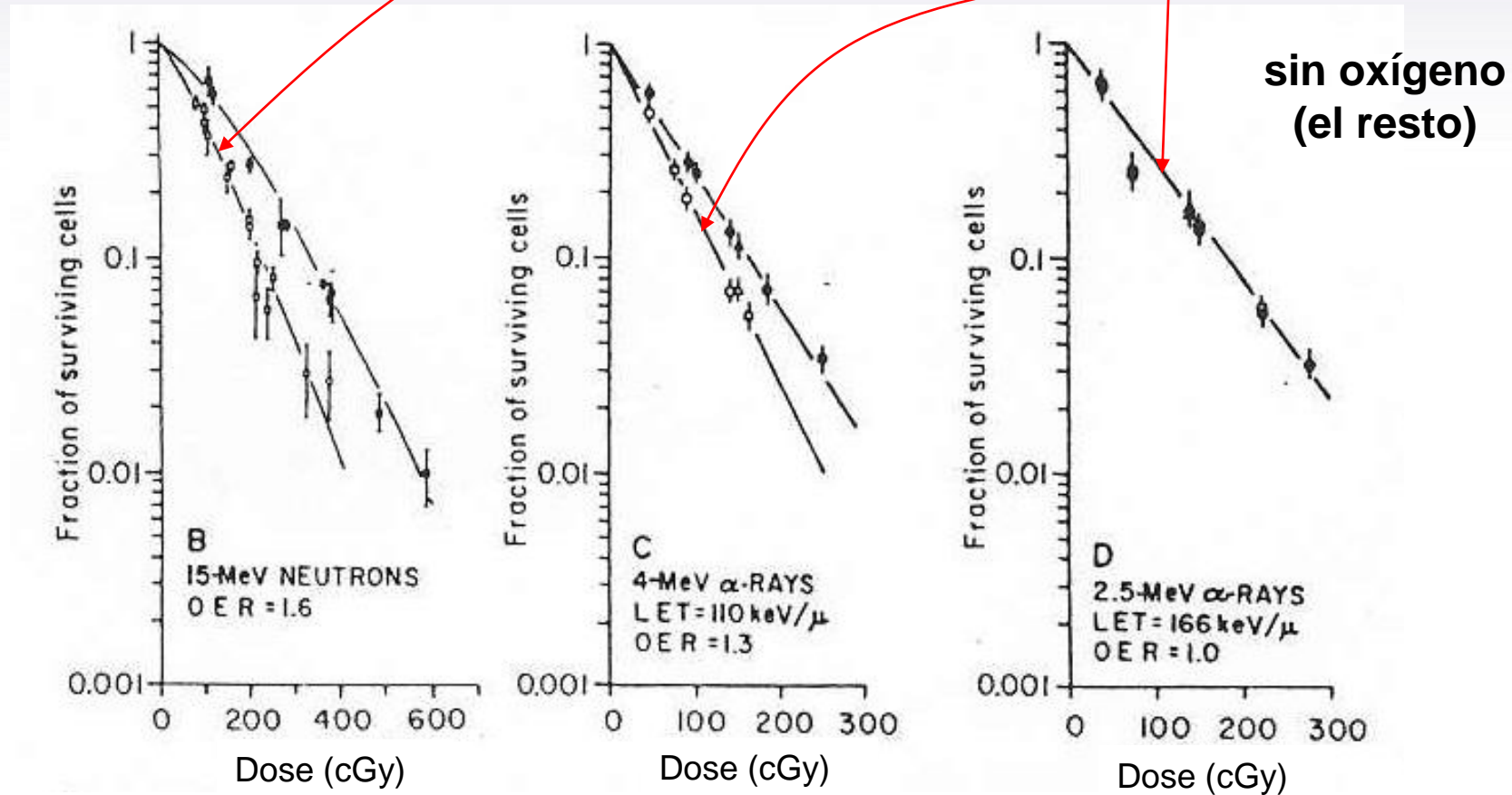




OER (Oxygen Enhancement Ratio)

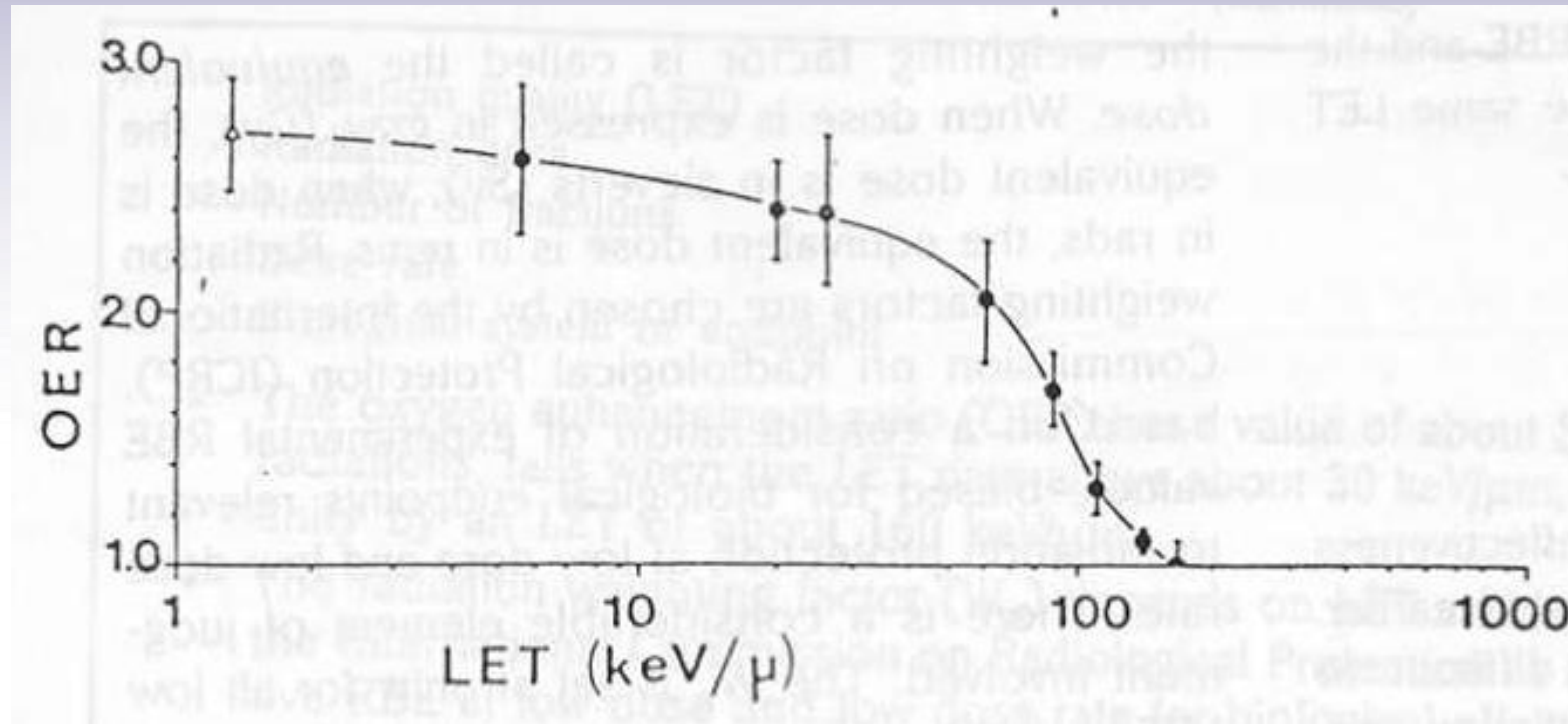
- Para células de origen humano tenemos con neutrones y partículas alfa.

$$OER = \frac{\text{Dosis en Hipoxia}}{\text{Dosis en Aire}}$$





OER Como Función del LET

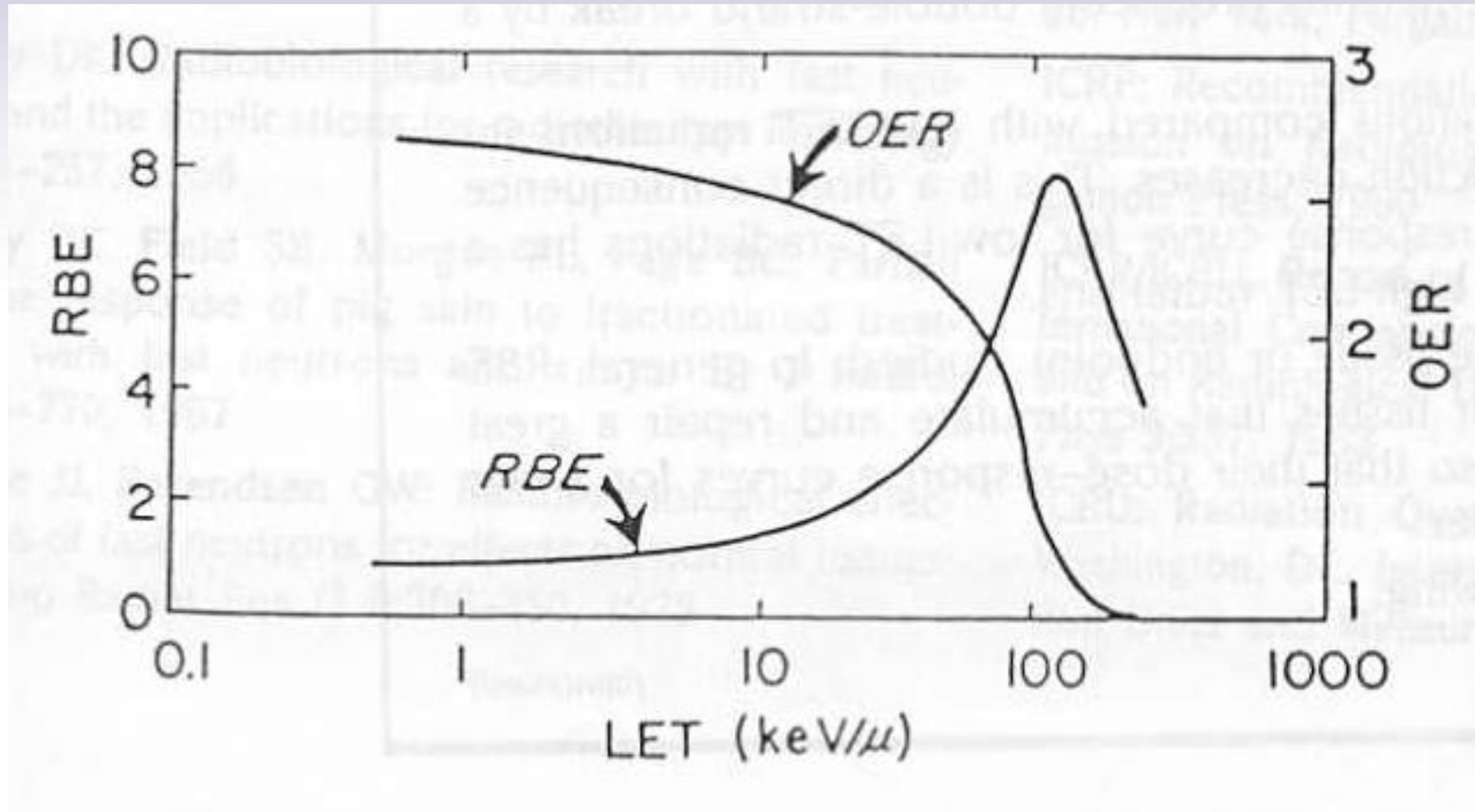


- **Radiosensibilidad:**

- **Acción del oxígeno por su formación a partir de radicales libres asociados a la radiólisis del agua.**
- **Daño por radiación es irreversible si ocurre en presencia del oxígeno.**

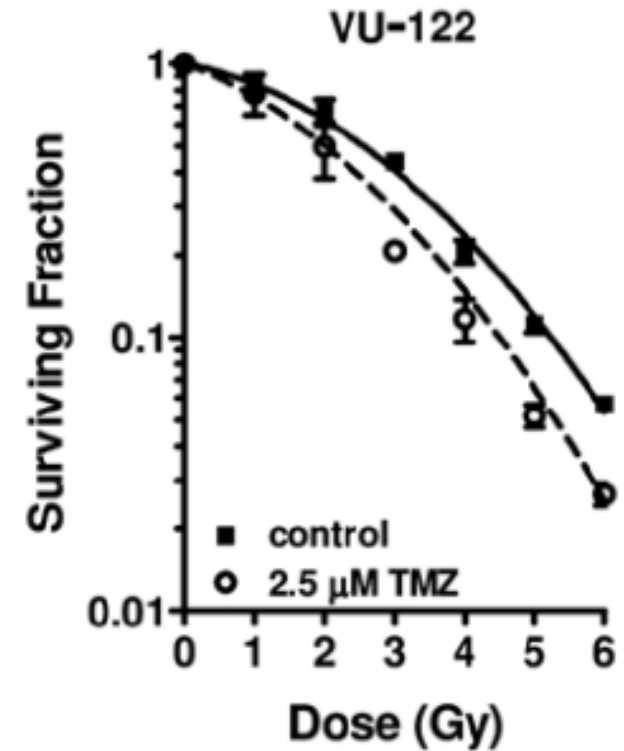
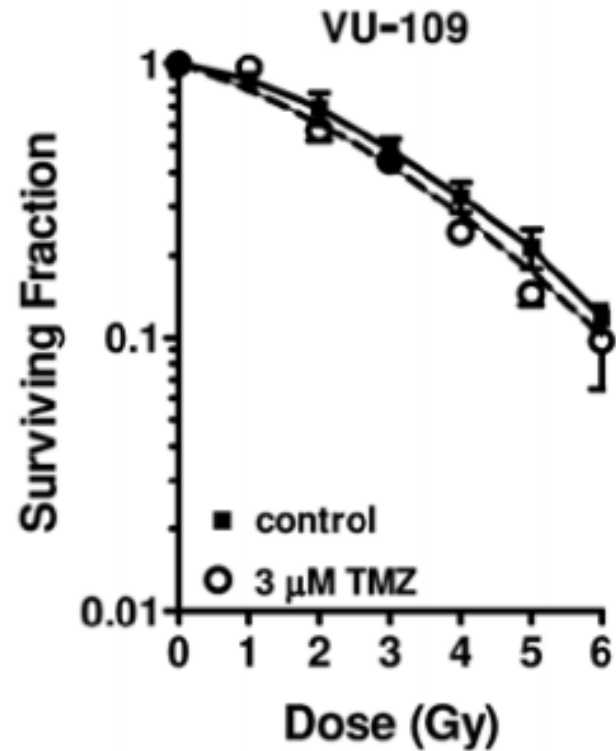
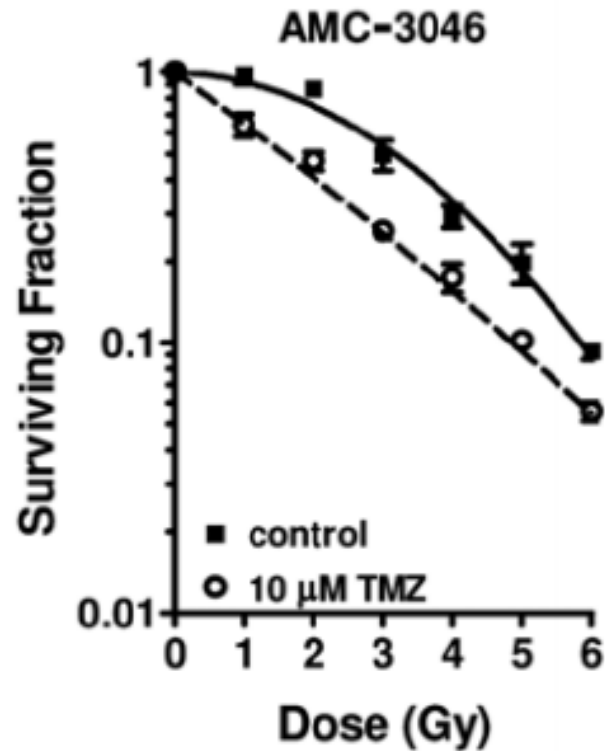


OER y RBE Como Función del LET





Temozolomide (Glioblastoma, AMC-3046, VU-109, VU-122)



Franken, N. P. A. (2013) Cell survival and radiosensitisation: Modulation of the linear and quadratic parameters of the LQ model, *Int. J. Oncol.* **42**:1501-1515.



Factores Biológicos: Ciclo Celular

- Ubicación de la célula en el ciclo celular en el momento de la irradiación es el aspecto clave.
- Para ver la respuesta se emplean técnicas que sincronizan las poblaciones celulares:
 - **Cosecha Mitótica:** Se aprovecha que en la fase adecuada tienen una forma donde se desprenden fácilmente del substrato de cultivo.
 - **Uso de drogas:** Se emplea hidroxiurea (mata todas las células que sintetizan ADN y para el ciclo en G_1)
- Los resultados son:
 - Las células son más radiosensibles (menos radioresistentes) cuando se irradian en G_2 y M.
 - Son menos radiosensibles (más radioresistentes) en G_1 .
 - Aún menos radiosensibles (aún más radioresistentes) durante la fase S.

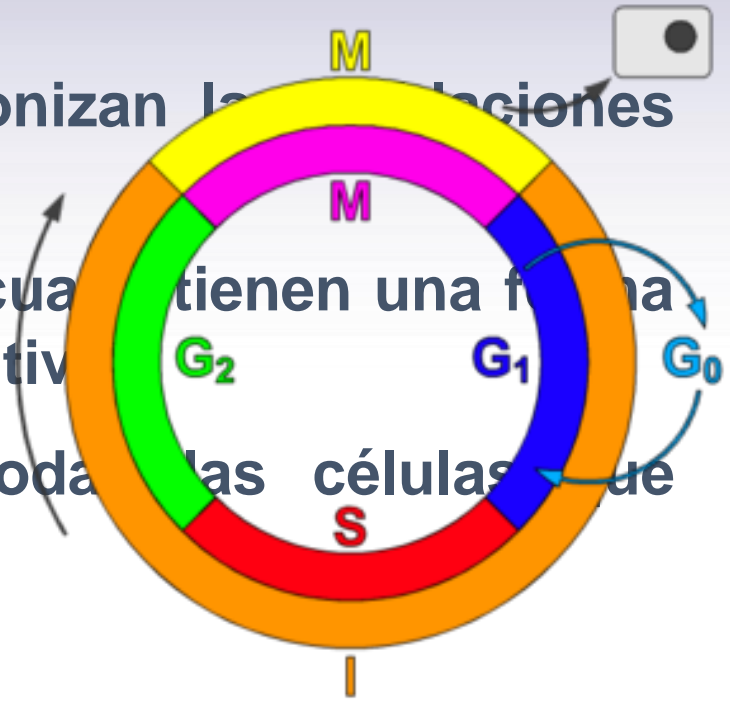


Factores Biológicos: Ciclo Celular

- Ubicación de la célula en el ciclo celular en el momento de la irradiación es el aspecto clave.

- Para ver la respuesta se emplean técnicas que sincronizan las divisiones celulares:

- **Cosecha Mitótica:** Se aprovecha que en la fase adecuada las células tienen una forma plana donde se desprenden fácilmente del substrato de cultivo.
- **Uso de drogas:** Se emplea hidroxiurea (mata todas las células que sintetizan ADN y para el ciclo en G_1)



- Los resultados son:
 - Las células son más radiosensibles (menos radioresistentes) cuando se irradian en G_2 y M.
 - Son menos radiosensibles (más radioresistentes) en G_1 .
 - Aún menos radiosensibles (aún más radioresistentes) durante la fase S.

Aspectos Relacionados a Protección Radiológica





Recordemos el RBE (Relative Biological Effectiveness)

Efectividad Biológica Relativa (RBE, Relative Biological Effectiveness):

$$RBE \equiv \frac{D_{250}}{D}$$

D_{250} → Dosis asociada a rayos-X de una máquina de 250 kV.

D → Dosis de la radiación bajo consideración para producir el mismo efecto en clase y cantidad.

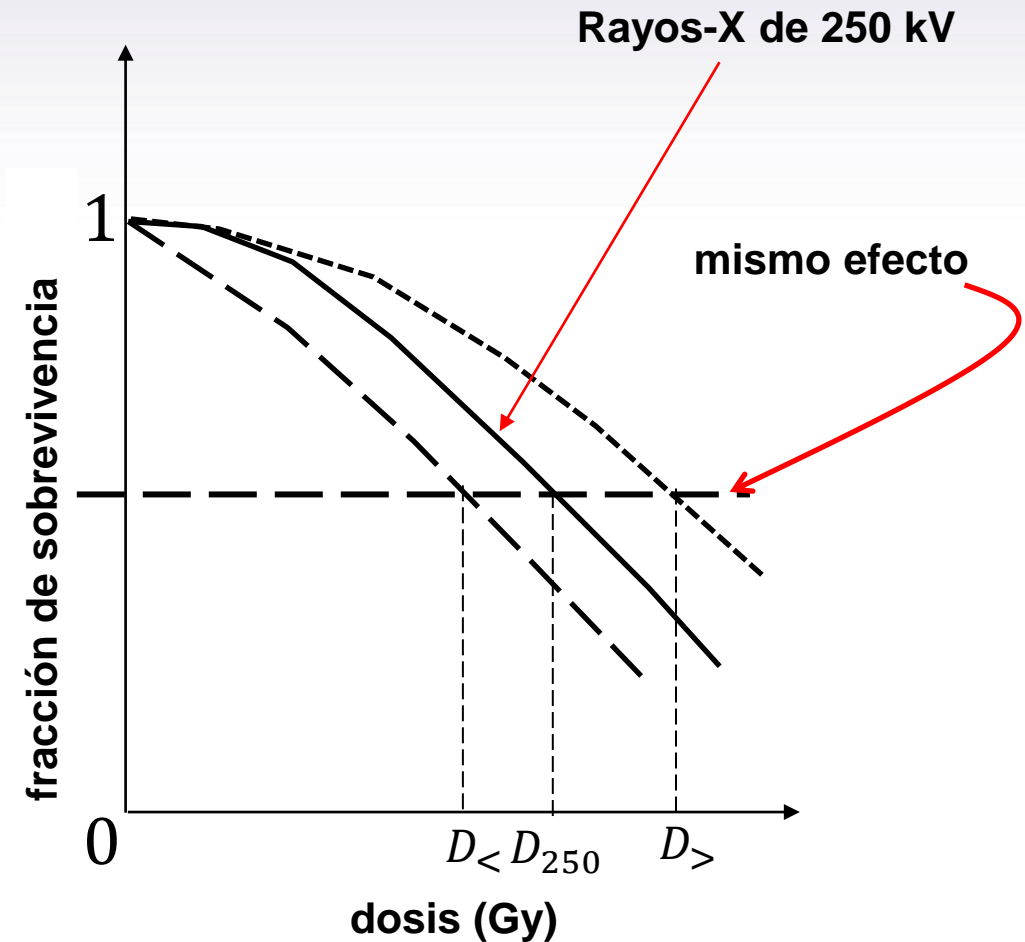
RBE se determina experimentalmente

Variables de las que depende el RBE (es complejo):

- Naturaleza física de la radiación.
- Tipo de material biológico.
- La respuesta biológica particular considerada y el grado ó intensidad de la misma.

$$RBE_{<} = \frac{D_{250}}{D_{<}} > 1$$

$$RBE_{>} = \frac{D_{250}}{D_{>}} < 1$$





Dosis Equivalente H

Se define como: $H_{TR} = D_{TR} \times W_R$ $H_T = \sum_R H_{TR} = \sum_R D_{TR} \times W_R$

donde (ICRP 60):

ICRP: International Commission on Radiological Protection

- T es el tipo de tejido particular a ser considerado.

- R es el tipo de radiación empleado.

$$1 \text{ Sievert} = 1 \text{ Sv} \equiv \frac{J}{kg} = 100 \text{ rem}$$

- W_R es el factor de peso asociado a la radiación R .

¿POR QUÉ SE NECESITA INTRODUCIR LA DOSIS EQUIVALENTE?

- La dosis absorbida nos dice cuanta energía ha sido absorbida por unidad de masa en el tejido pero no cuantifica la magnitud del daño biológico en el mismo, así como tampoco el nivel de riesgo potencial correspondiente.

- Para la misma energía impartida por unidad de masa el daño producido por partículas alfa y neutrones es mucho mayor que el que pueden producir rayos gamma.

$$1 \text{ rem (radiation equivalent man)} \rightarrow 1 \text{ rad}$$



Factores de Peso W_R (adoptados en 1990, reemplazan Q)

Tipo e Intervalo de Energía	Factor de Peso (W_R) ICRP 60 (1990)	Factor de Peso (W_R) ICRP 103 (2007)
Partículas Alfa y fragmentos de fisión, todas las energías	20	20
Partículas Beta y Muones, todas las energías	1	1
Rayos-X y Gammas, todas las energías	1	1
protones de más de 2 MeV	5	2
Neutrones, energías menores a 10 keV	5	2.5
Neutrones, energías entre 10 keV y 100 keV	10	2.5 a 10
Neutrones, energías entre 100 keV y 2 MeV	20	10 a 20
Neutrones, energías entre 2 MeV y 20 MeV	10	7 a 17.5
Neutrones, energías superiores a 20 MeV	5	5 a 7

Determinación: Valores recomendados basados en una promediación de los valores RBE con base a Rayos-X que se toman como referencia.



Se define como (también ***TED***): $E = \sum_T H_T \times W_T = \sum_{R,T} W_{RT} D_{RT}$

donde (**ICRP 60**): (Se toma $W_{RT} \equiv W_R \times W_T$ **factorizable**)

- T es el tipo de tejido particular a ser considerado.
- W_T es el factor de peso asociado al tejido particular T .

¿POR QUÉ SE NECESITA INTRODUCIR LA DOSIS EFECTIVA?

- Unos tejidos son más sensibles a la radiación que otros y la dosis equivalente de un tejido puede ser más riesgosa que la correspondiente a otro.
- W_T son factores que toman en cuenta las radiosensibilidades de los diferentes órganos y tejidos.



Factores de Peso W_T

Tejido	Factor W_T , ICRP 60 (1990)	Factor W_T , ICRP 103 (2007)
Gónadas	0.20	0.08
Mama	0.05	0.12
Médula ósea (roja)	0.12	0.12
Superficie ósea	0.01	0.01
Colon	0.12	0.12
Pulmón	0.12	0.12
Estómago	0.12	0.12
Vejiga	0.05	0.04
Cerebro	—	0.01
Hígado	0.05	0.04
Esófago	0.05	0.04
Tiroides	0.05	0.04
Piel	0.01	0.01
Glandulas Salivales	—	0.01
El resto	0.05	0.12



Dosis Comprometida

Se define como la dosis acumulada por el cuerpo en 50 años que siguen al momento en que se produjo el ingreso del material radioactivo (excepto en el caso de niños donde el período es de 70 años).

Clasificación para adultos (50 años):

Dosis comprometida absorbida $D_{(50)}$

Dosis comprometida equivalente $H_{(50)}$

Dosis comprometida efectiva $E_{(50)}$

Clasificación para niños (70 años):

Dosis comprometida absorbida $D_{(70)}$

Dosis comprometida equivalente $H_{(70)}$

Dosis comprometida efectiva $E_{(70)}$



Dosis Comprometidas: Absorbida, Equivalente y Efectiva

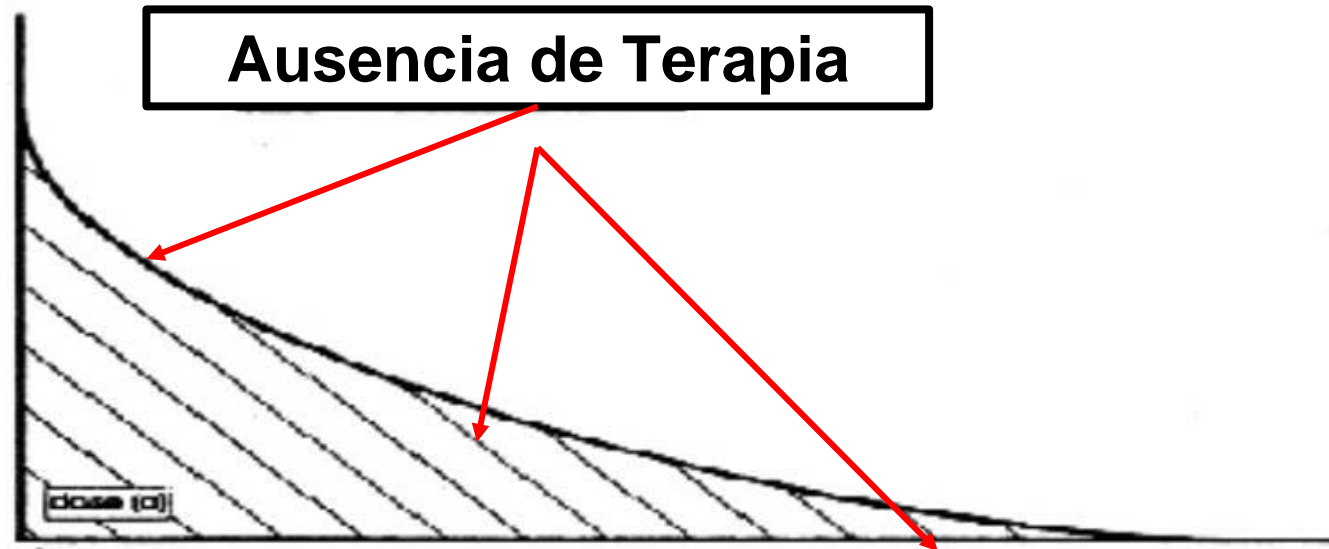
$$D_{TR}(\tau) \equiv \int_{t_0}^{t_0+\tau} dt \dot{D}_{TR}(t) \quad H_T(\tau) = \sum_R W_R \times D_{TR}(\tau)$$

$$E(\tau) = \sum_T W_T \times H_T(\tau)$$

$\tau \rightarrow 50 \text{ años (adultos)}$

$\tau \rightarrow 70 \text{ años (niños)}$

Actividad/Tasa de Dosis



Incorporación



- Se define como dosis colectiva S

$$S = \sum_i N_i E_i$$

donde:

- E_i es la dosis efectiva promedio en el subgrupo poblacional i
- N_i es el número de individuos del subgrupo poblacional i
- **Unidad de medición: Sievert-hombre (*Man-Sv*).**

Manejo del Tejido Tumoral Versus el Normal





Modelo LQ: Cociente α/β

- El cociente se expresa en Gy.
- Cuando estamos en presencia de efectos agudos está en el rango de 7 a 20 Gy.
- Cuando estamos en presencia de efectos tardíos está en el rango que va de 0.5 a 6 Gy.
- Se define como efecto la cantidad $E = -\ln(SF)$
- Para el caso de tener fraccionamiento $E_d = -\ln(SF_d)$

$$E = -\ln(SF) = \alpha D \left(1 + \frac{D}{\alpha/\beta} \right)$$

- Con fraccionamiento $E = -\ln(SF_d)^n = -n \ln(SF_d) = n(\alpha d + \beta d^2)$
 $= \alpha D + \beta D d$



Dosis Biológicamente Efectiva (BED, Biologically Effective Dose)

- Con fraccionamiento tenemos

$$E = \alpha D + \beta Dd$$

- Se puede invertir para obtener

$$D = \frac{E/\alpha}{1 + \frac{d}{\alpha/\beta}}$$

- Se define la dosis biológicamente efectiva (**BED**) como

$$BED \equiv \frac{E}{\alpha} = D \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right)$$



Cambios en la Proliferación Celular por Radiación

- Los tejidos normales responden a la muerte inducida por radiación incrementando la tasa de proliferación.
- Es una respuesta homeostática a la perturbación introducida que no ocurre solamente cuando hay pérdidas por radiación.
- La respuesta varía considerablemente con el tipo de tejido.

Table 4.1 Cell turnover times and time of onset of compensatory proliferation in normal tissues

Tissue	Cell turnover time (days)		Time of onset (days)	Authors
	<i>Control</i>	<i>Stimulated</i>		
Jejunum	0.6	0.4	3	Dewit <i>et al</i> (1986)
Skin	4	1	8	Denekamp <i>et al</i> (1976)
Lung	82	24	20/120	Cogle (1987)
Spinal cord	144	3	150	Zeman <i>et al</i> (1964)
			20/120	Hornsey <i>et al</i> (1981)
Kidney	144	11	120	Soranson and Denekamp (1986)
			90	Otsuka and Meistrich (1991)
Bladder	200	9	90-180	Stewart (1986)



Dosis de Tolerancia en Tejidos Normales

Table 5.1 Normal-tissue tolerance doses and α/β values

Tissue	End-point	Risk (%)	Dose* (Gy)	α/β (Gy)
Skin	Desquamation	50	55-60	10-12
	Fibrosis	50	60-65	2-3
	Telangiectasia	50		3-4
Oral mucosa	Confluent mucositis	50	65-70	~10
Small intestine	Late fibrosis, fistulae	5	50	3-4
Colon, rectum	Late fibrosis, fistulae	5	60	3-4
Brain, spinal cord	Necrosis	<1	50	2
		5	60	
Nerve plexus	Demyelination, fibrosis	5	65	3-4
Lung	Pneumonitis	5	20**	2-4
Heart	Pericarditis	<5	35-40	2-3
		50	50-60	
Kidney	Cardiomyopathy	15-20	30-36	
	Glomerulosclerosis	<5	20**	2-3
Liver	Hepatitis, VOD***	5	20-25**	3
Bladder	Cystitis, ulcers	<5	60-65	5-10

$$S = e^{-\alpha D \left(1 + \frac{D}{\alpha/\beta}\right)}$$

$$= e^{-\alpha BED}$$

* The tolerance doses and associated risks should be considered as approximations. They only apply for conventional daily fractionation with fraction doses of 2 Gy of high-energy photons. Values generally apply to large irradiated volumes and tolerance doses may increase with volume reduction, but the volume effect is widely different for different organs (see text).

** Whole organ irradiated, partial volume tolerance is usually much higher.

*** Veno-occlusive disease.



Forma de la Curva de Respuesta a la Dosis

- Modelos considerados:

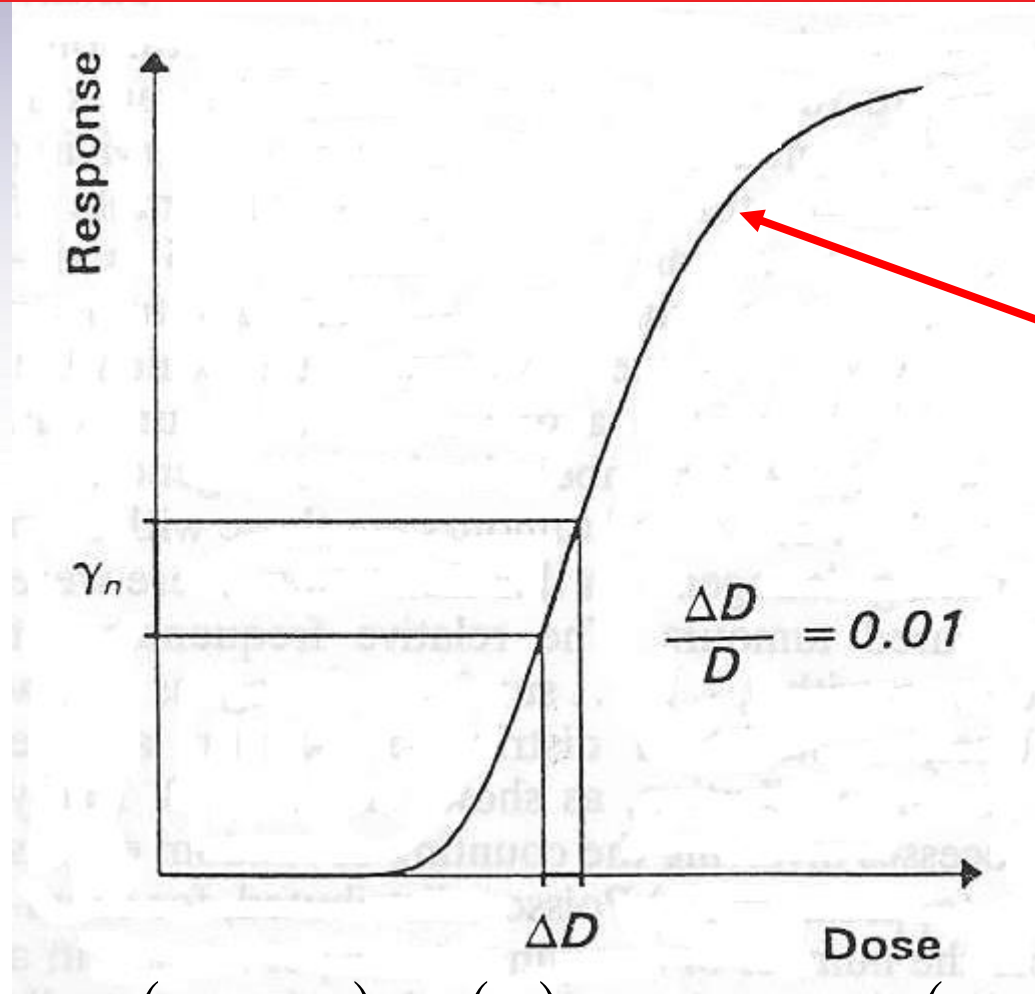
- Logístico

- Poisson

- Tratamiento con n_f fracciones:

$$\begin{aligned} SF &= \left(e^{-\alpha d - \beta d^2} \right)^{n_f} \\ &= e^{-n_f(\alpha d + \beta d^2)} \\ &= e^{-D(\alpha + \beta d)} \end{aligned}$$

$$D = n_f d$$



$$\gamma = \frac{p(D + \Delta D) - p(D)}{\frac{\Delta D}{D}} \times 100\% = D \frac{p(D + \Delta D) - p(D)}{\Delta D} = D \frac{dp(D)}{dD}$$



Modelo Logístico

- Al considerar la saturación por agotamiento de recursos, en su forma más simple, la ecuación que describe el cambio de una población N en función de una variable ξ es

$$\frac{dN}{d\xi} = kN \left(1 - \frac{N}{N_\infty} \right)$$

valor de saturación

- Solución analítica ($N_0 \equiv N(\xi = 0)$)

$$N = \frac{N_\infty}{1 + \frac{N_\infty - N_0}{N_0} e^{-k\xi}} = \frac{N_\infty}{1 + e^{-u}}$$

$$u \equiv k\xi + \ln[N_0 / (N_\infty - N_0)]$$

transformación lineal

probabilidad del evento

$$P \equiv \frac{N}{N_\infty} = \frac{1}{1 + e^{-u}} = \frac{e^u}{1 + e^u}$$

Extensión al modelo LQ

$$D = n_f d$$

$$u = a_0 + a_1 D + a_2 D d + \dots$$

\rightarrow

$$\frac{a_1}{a_2} \approx \frac{\alpha}{\beta}$$



Modelo de Poisson

- **Munro y Gilbert (1961)** introducen la hipótesis clonogénica de control tumoral:

“El objeto de tratar un tumor con radioterapia es dañar toda célula maligna de manera que no pueda proliferar”

- La distribución de Poisson tiene la forma

$$P_n = \frac{\lambda^n}{n!} e^{-\lambda} \quad \text{donde} \quad \lambda \equiv \sum_{n=0}^{\infty} n P_n$$

- Cuando el número de células clonogénicas sobrevivientes es nulo tenemos

$$P_0 = e^{-\lambda} = TCP \quad (\text{Probabilidad de Control del Tumor})$$

- Se puede hacer la extensión al modelo lineal-cuadrático

$$\lambda = \langle n \rangle \Rightarrow TCP = e^{-\langle n \rangle} \rightarrow TCP = \exp\left[-N_0 e^{-D(\alpha+\beta d)}\right] \quad D = n_f d$$



Limitaciones del Modelo de Poisson

- En la práctica hasta ahora ha sido difícil conocer con la debida precisión el parámetro N_0 .
- Ese parámetro puede identificarse como el producto de la densidad de células clonogénicas por el volumen del tumor.
- La dificultad tiene su origen en que la densidad de células clonogénicas varía de manera importante con las características particulares del tumor e inclusive del paciente.
- Cuando lo anterior se traslada a tejidos normales proliferativos la interpretación de N_0 es aún menos clara.
- Hendry y Thames (1986) sugirieron que el modelo describe la sobrevivencia de algún tipo de células críticas cuya presencia es esencial para reparar el tejido y las designaron unidades de rescate del tejido (tissue rescue units, TRU). Es muy cuestionable su existencia.
 - Por debajo de un valor crítico para los TRU hay desaparición.



Heterogeneidad de los Pacientes

- Pruebas clínicas indican que la pendiente máxima en la sigmoide observada es mucho menor que la descrita por el modelo con un solo juego de parámetros.

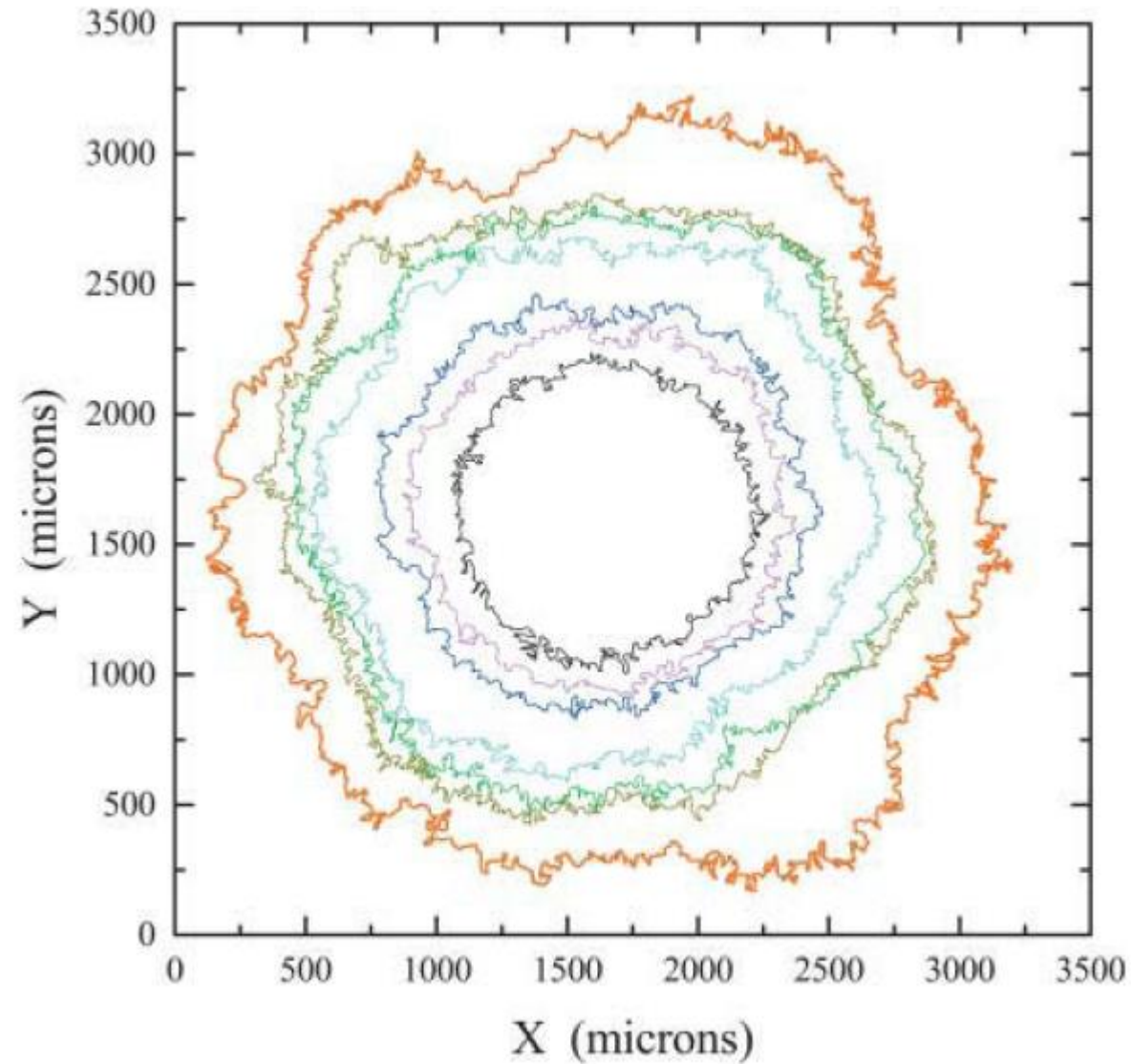
- Una forma de explicarlo y siguiendo la discusión anterior, puede ir en la línea de plantear que para cada paciente con el mismo tipo de tumor los parámetros del modelo lineal-cuadrático varían, es decir

$$TCP = \sum_{i=1}^P g_i TCP_i \quad \text{con} \quad TCP_i = \exp\left[-N_{0,i} e^{-D(\alpha_i + \beta_i d)}\right]$$

- donde P es el número o grupo de pacientes que sea relevante considerar.
- En la actualidad la estructura y forma particular que pueda tener la distribución g_i es realmente desconocida:
 - Se han considerado con frecuencia modelos gaussianos.
 - Si el crecimiento de la frontera tumoral sigue una ley de potencia (modelo fractal de Brú) no hay gaussiana en general.



Colonia de Células HeLa (Cuello Uterino) a Diferentes Tiempos

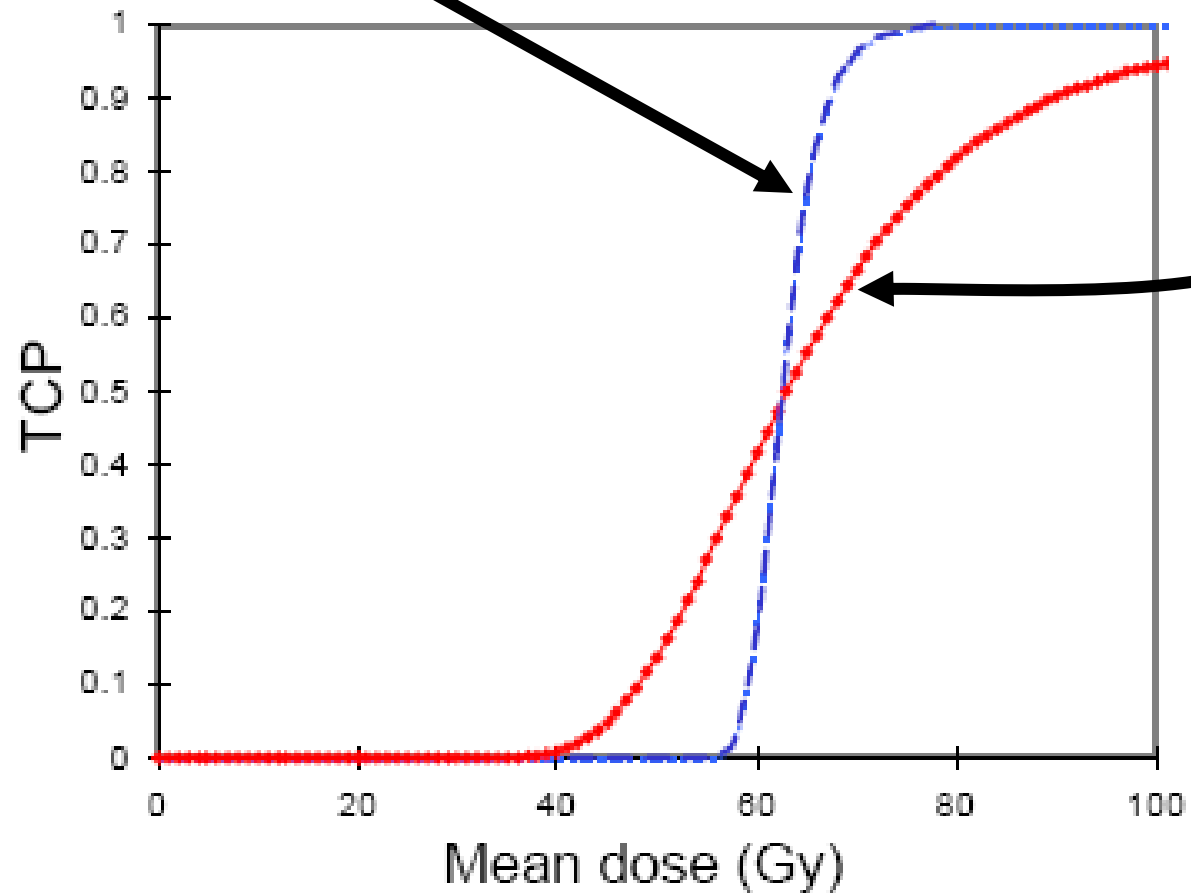




Efecto de la Distribución de Parámetros

un conjunto de parámetros

distribución de parámetros
(observada)





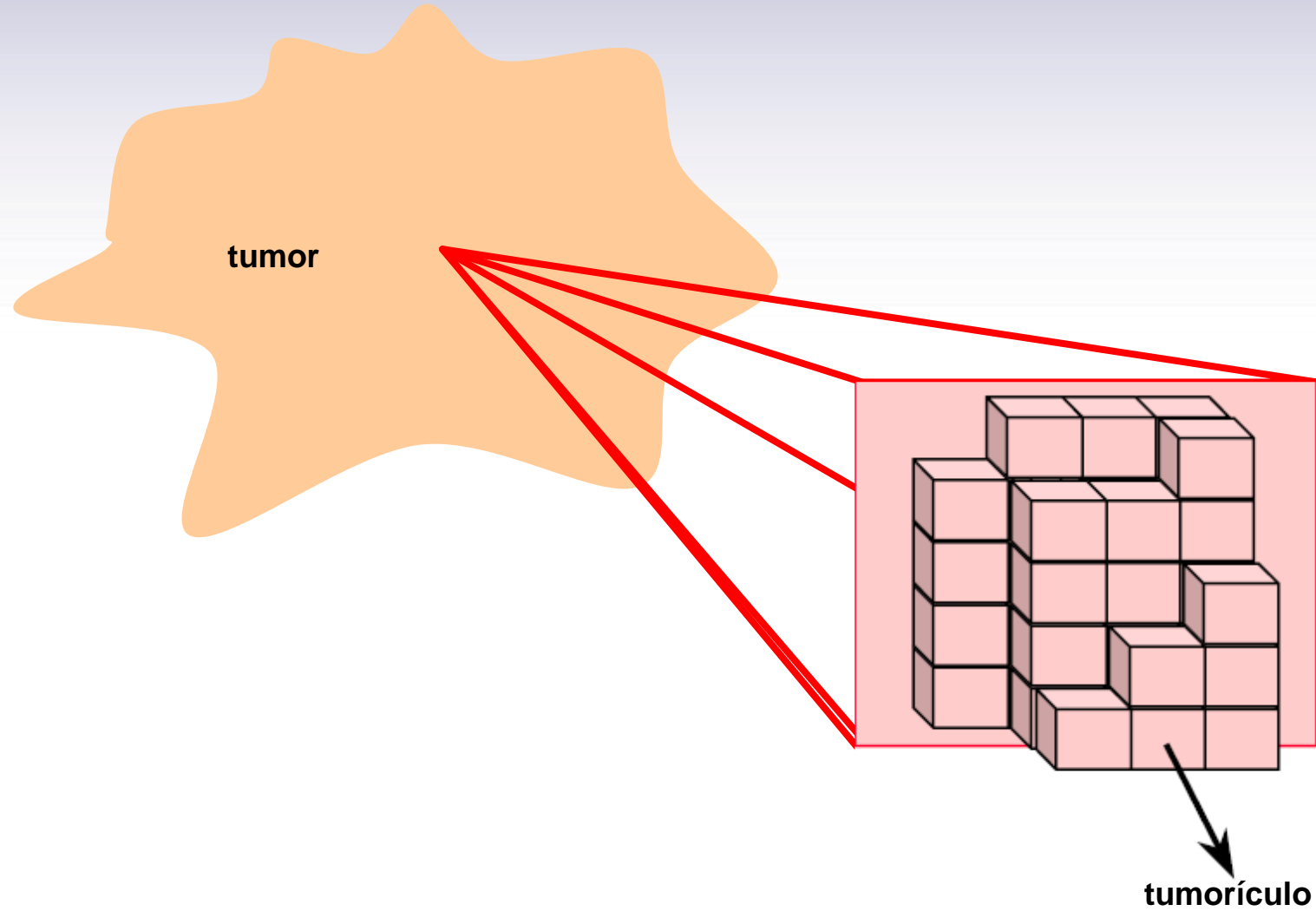
Heterogeneidad en la Distribución Espacial de la Dosis

- El poder hacer el análisis de la uniformidad de la distribución de dosis es uno de los aspectos más importantes relacionados con el *TCP*, particularmente por la conformación de campos de uso actual.
- Si alguna porción del tumor se irradia por debajo de la dosis terapéutica prescrita (conocido como “punto frío”) en teoría lo que debe ocurrir es que las células tumorales sobrevivientes deben proliferar nuevamente y tenemos recurrencia tumoral.
- El *TCP* puede incorporar la distribución de dosis si consideramos el tumor separado en T voxeles o elementos de volumen del tumor que se pueden denominar tumorículos (“tumorlets” en inglés) que poseen un volumen V_j y a los cuales se ha aplicado una dosis uniforme D_j , es decir (hay una condición de “y” que relaciona las probabilidades para cada voxel)

$$TCP = \prod_{j=1}^T \exp\left(-\rho_j V_j e^{-D_j(\alpha + \beta d_j)}\right)$$



División del Tumor en Tumorículos





Sobre el Volumen: Histograma Dosis-volumen

- El límite continuo de lo anterior se puede escribir como

$$TCP = \prod_{j=1}^T \exp\left(-\rho_j V_j e^{-D_j(\alpha + \beta d_j)}\right)$$

$$\rightarrow_{\text{continuo}} TCP = \exp\left(-\int_{\text{volumen tumoral}} d^3 r \rho(\vec{r}) e^{-D(\vec{r})[\alpha + \beta d(\vec{r})]}\right)$$

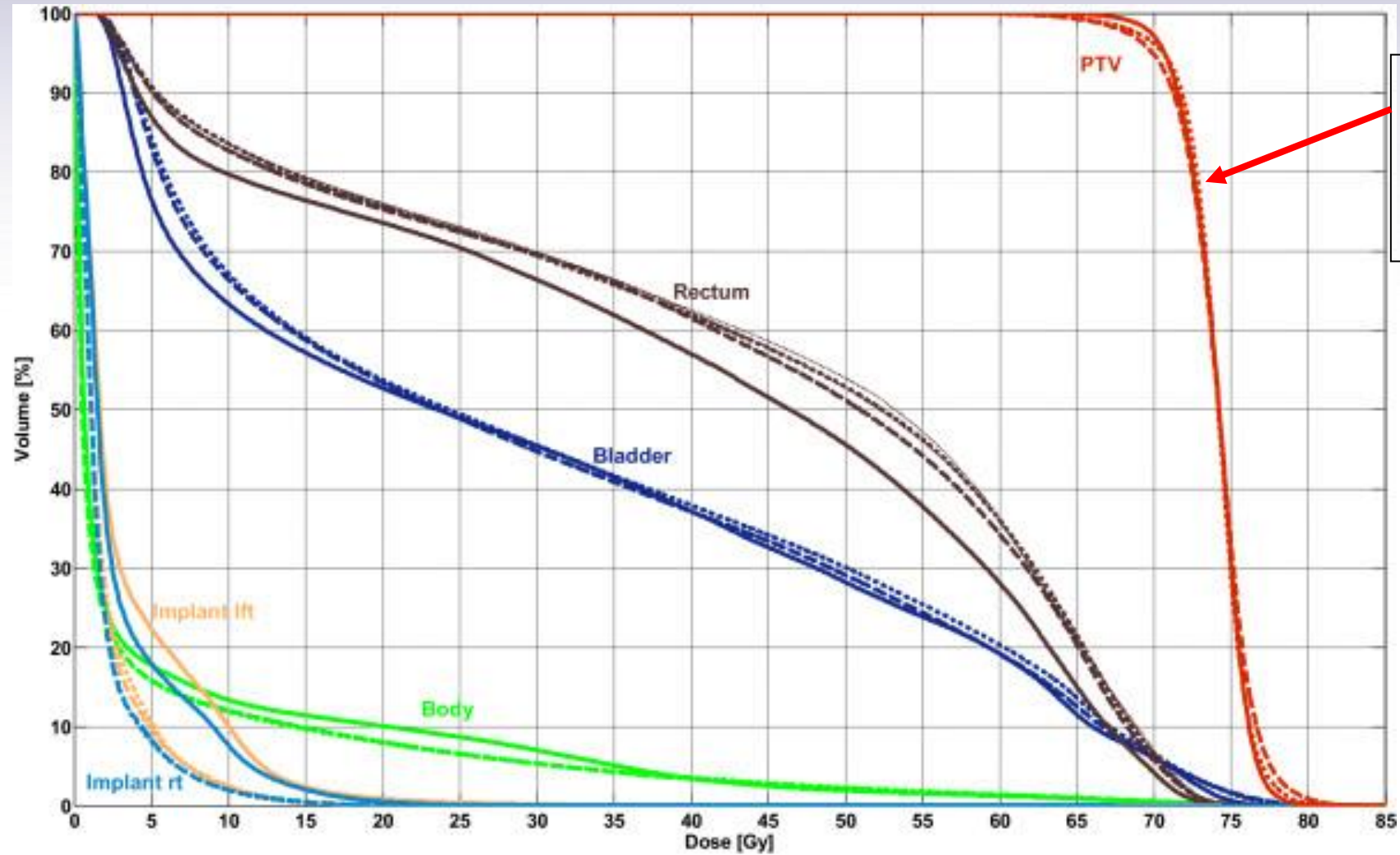
- En general lo anterior se puede simplificar si se reemplazan o redefinen los **tumorículos** con los volúmenes totales que en el tumor han recibido la misma dosis: Consideramos un histograma dosis-volumen (**dose-volume histogram, DVH**)

$$TCP = \prod_{k=0}^{k_{\max}} \exp\left(-\rho_k V_k e^{-D_k(\alpha + \beta d_k)}\right) \quad \sum_{k=0}^{k_{\max}} V_k = \text{Volumen Tumoral Total}$$

$$V_k \leftrightarrow D_k \text{ (DVH)} \quad k=0 \rightarrow D_0 = 0, V_0 \neq 0 \text{ (en general)}$$



Histograma Dosis-Volumen (DVH)



Volumen del Blanco en la Planificación de Tratamiento



Probabilidad de Complicaciones en Tejido Normal

La conformación de campos en los tratamientos actuales (radioterapia conformada en 3D, IMRT, VMAT, etc.) hace que la distribución de dosis no sea uniforme.

$$NTCP = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{\xi} e^{-\xi^2/2} d\xi$$

$$\xi \equiv \frac{D - TD_{50}(\eta)}{mTD_{50}(\eta)}$$

exponente de la ley de potencia que describe el comportamiento del órgano con el volumen

dosis absorbida en el volumen parcial que lleva a una probabilidad de complicaciones del 50%

$$0 \leq n \leq 1 \quad TD_{50}(\eta) = TD_{50}(\eta = 1) \eta^{-n}$$

dosis absorbida en el volumen de referencia que lleva a una probabilidad de complicaciones del 50%

parámetro asociado a la máxima pendiente

volumen irradiado del órgano a dosis uniforme D

$$\eta \equiv \frac{V}{V_{ref}}$$

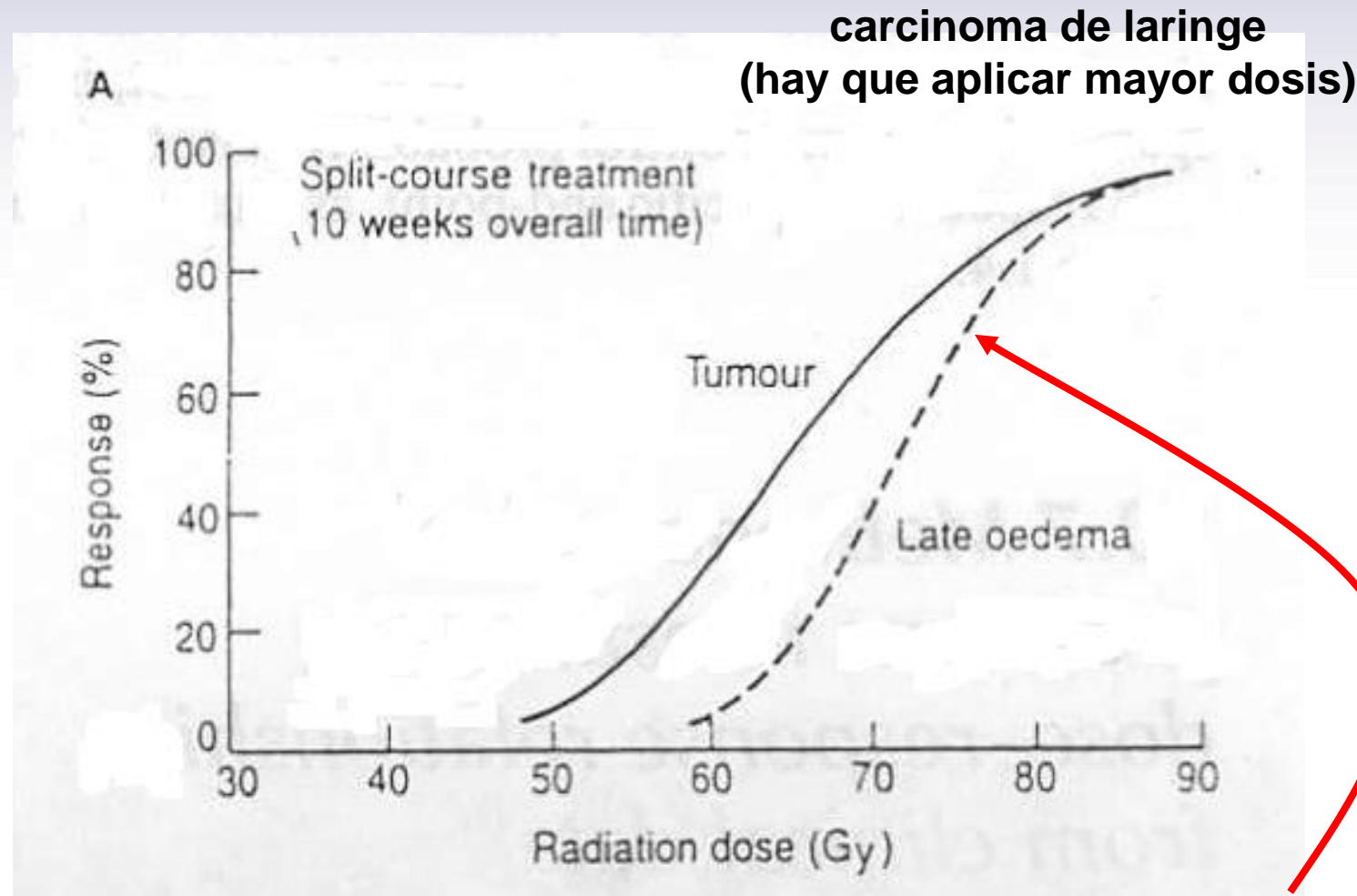
volumen irradiado de referencia del órgano

- Existe información clínica sobre las complicaciones que surgen cuando se irradia el volumen de un órgano en forma parcial o total.



Ventana a Considerar para Tratamiento

- Se grafican juntos el *TCP* y el *NTCP*



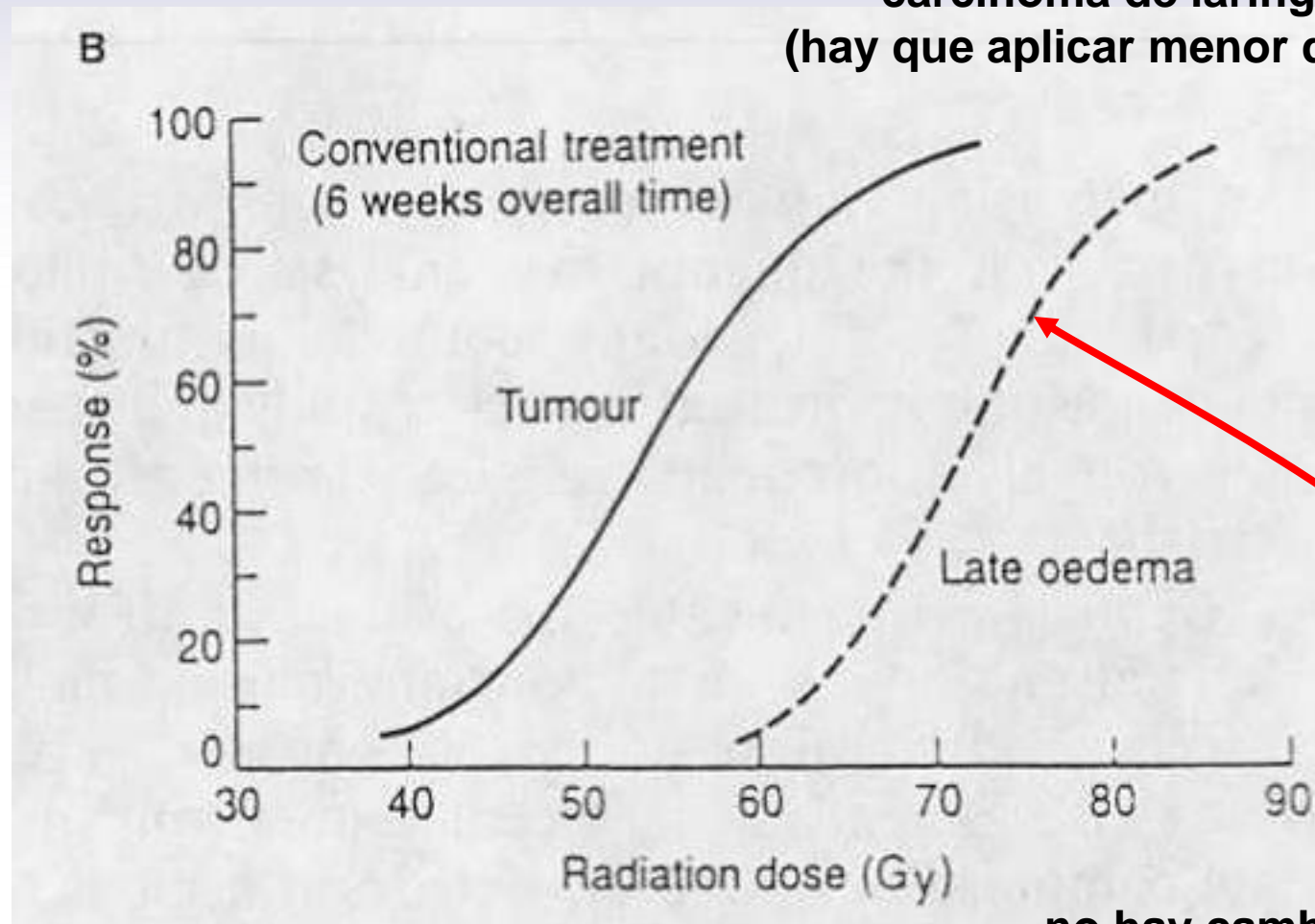
no hay cambio



Ventana a Considerar para Tratamiento

- Se grafican juntos el *TCP* y el *NTCP*

carcinoma de laringe
(hay que aplicar menor dosis)

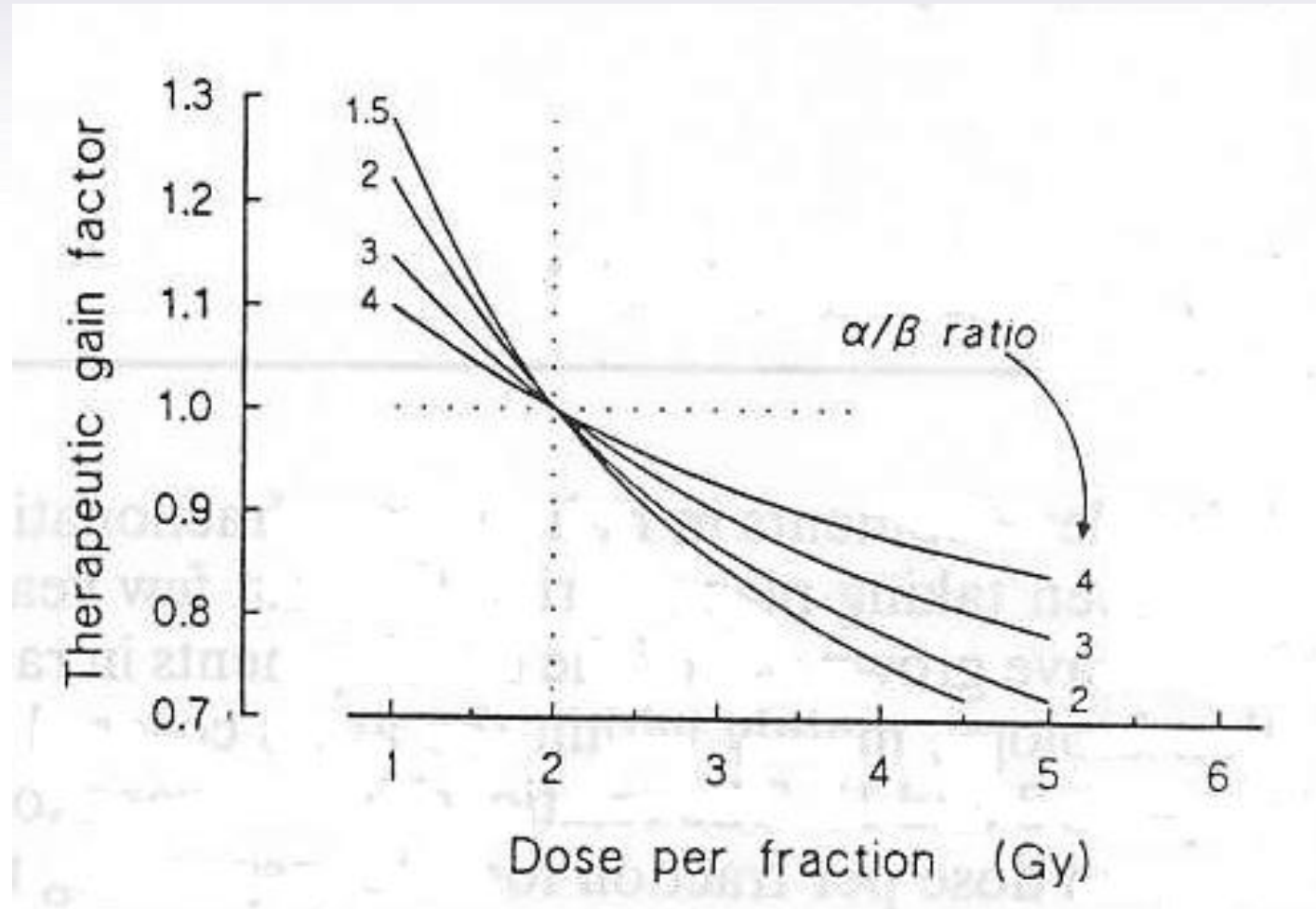


no hay cambio



Hiperfraccionamiento

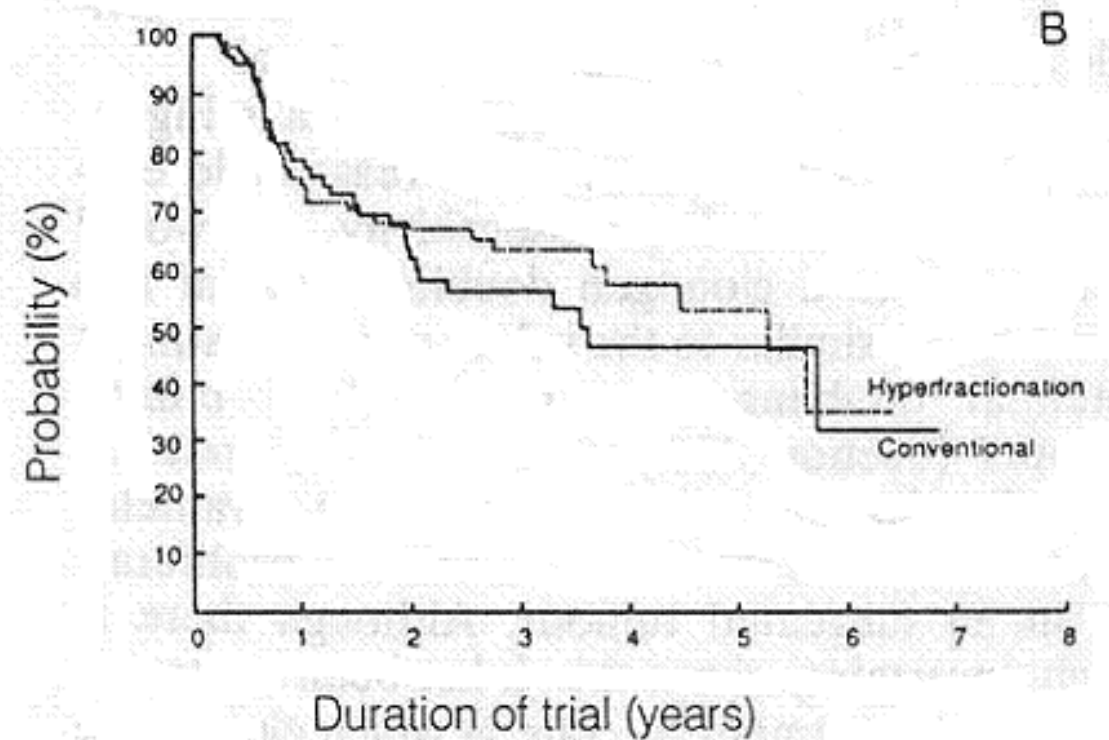
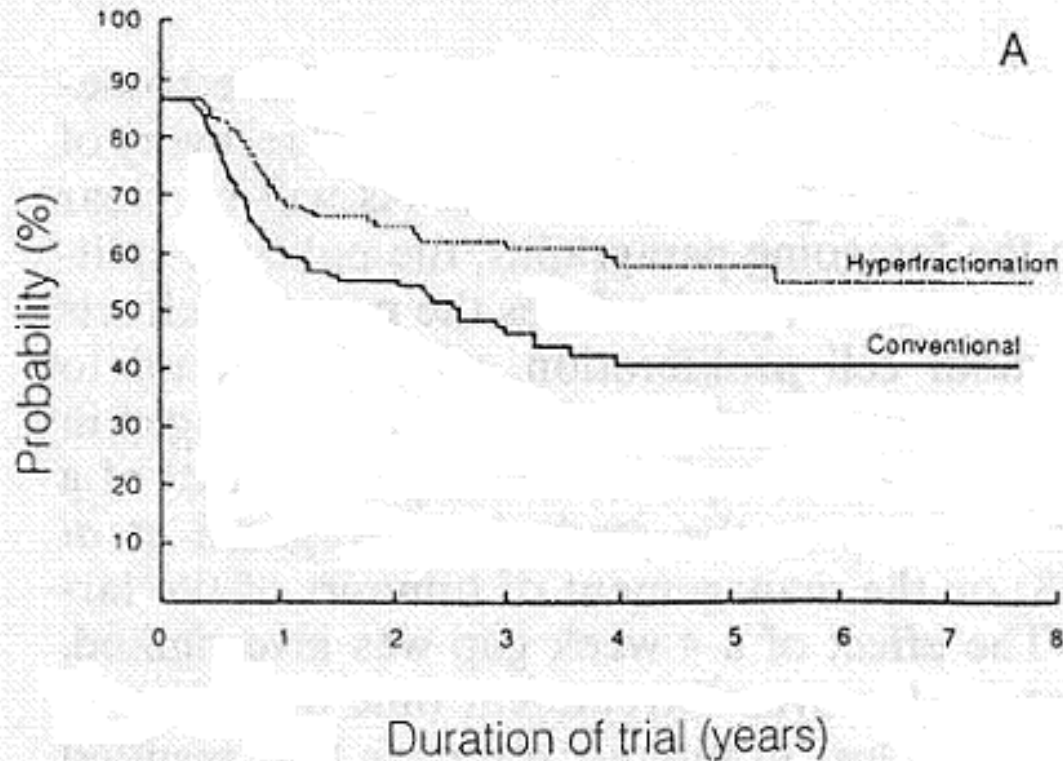
- El factor de ganancia terapéutica (**TGF**) es el cociente de los efectos para la misma dosis del tumor y el tejido normal.





Hiperfraccionamiento

- **A:** 35 fracciones de 2 Gy c/u para un total de 70 Gy.
- **B:** 70 fracciones de 1.15 Gy c/u (dos por día) para un total de 80.5 Gy.





Referencias Adicionales Recomendadas

1. IAEA (2010) *Radiation Biology: A Handbook for Teachers and Students* (a ser distribuida; altamente recomendada)
2. Victori, P. & F. Buffa (2019) *The many faces of mathematical modelling in oncology*, British Journal of Radiology 92 (1093) 20180856 (a ser distribuida; altamente recomendada). Clásicos relacionados: (i) Burman, C., Kutcher, G. J., Emami, B. and Goitein, M. (1991). *Fitting of Normal Tissue Tolerance data to an Analytic Function*, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 21, pp. 123-135. (ii) Kutcher, G. J. and Burmann, C. (1989). *Calculation of Complication Probability Factors for Non-uniform Normal Tissue Irradiation: Effective Volume Method*, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 16, pp. 1623-1630. (iii) Fowler, J. F. (1989). *The Linear-quadratic Formula and Progress in Fractionated Radiation Therapy*, The British Journal of Radiology 62(740) pp.679-694. (iv) Lyman, J. T. (1985). *Complication Probability as Assessed from Dose-volume Histograms*, Radiat. Res. 104, S13-S19. (v) Webb, S. and Nahum, A. E. (1993). *A Model for Calculating Tumour Control Probability in Radiology including the Effects of Inhomogeneous Distributions of Dose and Clonogenic Cell Density*, Phys. Med. Biol. 38, 652-666.
3. AAPM Report TG 166 (2012), *The Use and QA of Biologically Related Models for Treatment Planning* (a ser distribuida, altamente recomendada).
4. Dowd, S. B. (1994), *Practical Radiation Protection and Applied Radiobiology*, Saunders, Philadelphia, USA (disponible en www.archive.org, para consultar en línea, absolutamente gratis, previo registro)
5. Hall, E. (2006) *Radiobiology for Radiologists*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA (disponible en www.archive.org)
6. Steel, G. G. (2002) *Basic Clinical Radiobiology*, Oxford University Press, Oxford, UK (disponible en www.archive.org). Joiner, M. C. & A. J. van der Kogel (2018) *Basic Clinical Radiobiology*, CRC Press, Boca Ratón, Florida, USA. Edición anterior: 2010 con Taylor & Francis, Milton Park, UK.
7. LaTorre Travis, E. (2000) *Medical Radiobiology*, Mosby, New York USA.



Radiobiología y Radiación: Astronáutica y Aeronáutica, Parte 1

1. Cucinotta, F. A. et al. (2001) *Space Radiation and Cataracts in Astronauts*, Radiation Research **156** pp. 460-466.
2. Cucinotta, F. A. & M. Durante (2006) *Cancer risk from exposure to galactic cosmic rays: implications for space exploration by human beings*, The Lancet **7(5)** pp.431-435.
3. Durante M.(2014) *New challenges in high-energy particle radiobiology*, British Journal of Radiology **87** 20130626, (2014) *Space radiation protection: Destination Mars*, Life Sciences in Space Research **1** pp. 2-9, (2011) *Physical basis of radiation protection in space travel*, Reviews of Modern Physics **83** pp. 124, 5-1281.
5. Hall, E. J., D.J. Brenner, B. Worgul, L. Smilenov (2005), *Genetic susceptibility to radiation*, Advances in Space Research **35** pp. 249-253.
6. Helm, A.; W. Tiganelli & M. Durante (2018) *Advances in Radiation Biology of Particle Irradiation in Advances in Radiotherapy, Progress in Tumor Response* (Guckenberger M, Combs SE, Zips D, Editors) **44** pp. 105-121.
7. ICRP 118 (2012) *ICRP Statement on Tissue Reactions and Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs – Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context*, Annals of ICRP.
8. Incerti, S. et al. (2010) *The Geant4-DNA project*, International Journal of Modeling, Simulation, and Scientific Computing **1(2)** pp. 157-178.
9. Keating, A. et al. (2012) *Modeling the effects of low-LET cosmic rays on electronic components*, Radiation Environmental Physics **51** pp.245-254.
10. Logan, J. V., M. P. Short, P. T. Webster, and C. P. Morath (2020), *Orbital Equivalence of Terrestrial Radiation Tolerance Experiments*, IEEE Transactions in Nuclear Science **67(11)** pp. 2382 – 2391.



Radiobiología y Radiación: Astronáutica y Aeronáutica, Parte 2

11. Norberg, C. (2013) *The space environment in Human Spaceflight and Exploration* (C. Norberg, Editor), Springer, New York, USA
12. Seth, I. et al. (2014) Neutron Exposures in Human Cells: Bystander Effect and Relative Biological Effectiveness, *Plos One* **9**(6) e98947.
13. Tobiska, W. K., et al. (2015), Advances in Atmospheric Radiation Measurements and Modeling Needed to Improve Air Safety, *Space Weather* **13**, doi:10.1002/2015SW001169
14. Single Event Effects (SEE) on Aircraft Systems caused by Cosmic Rays (2012), EASA Safety Information Bulletin
15. Zhenhao Li et al. (2016) *PMMA/MWCNT nanocomposite for proton radiation shielding applications*, *Nanotechnology* **27** 234001.



<http://laconga.redclara.net>



contacto@laconga.redclara.net



lacongaphysics



Latin American alliance for
Capacity buildiNG in Advanced physics

LA-CoNGA physics



Cofinanciado por el
programa Erasmus+
de la Unión Europea

El apoyo de la Comisión Europea para la producción de esta publicación no constituye una aprobación del contenido, el cual refleja únicamente las opiniones de los autores, y la Comisión no se hace responsable del uso que pueda hacerse de la información contenida en la misma.