BOLETIN SEFM

AÑO 1994
Nº 2

sefm
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FISICA MEDICA
miembro de la EFOMP y de la IOMP

BOLETIN SEFM

AÑO 1994 nº 2

SUMARIO

Redacción:

A. Sánchez-Reyes.

A. M. Rubio Goday.

Depósito Legal: Z-2.829-92

ISSN-1133-5394

Composición e impresión:

NOTA EDITORIAL

A partir del presente número es intención de la Junta Editorial de este Boletín, y de acuerdo con la Junta Directiva de la Sociedad, orientar el contenido del mismo, sin perjuicio de las noticias de ambito social o laboral que puedan interesar a nuestros asociados, a una vertiente más científica de la que actualmente y desde su aparición se seguía. La intención de la redacción es incluir en cada número artículos de caracter científico y a un nivel comprensible para todos nuestros asociados, sobre temas de interés que atañan a nuestro trabajo. Es por tanto, que desde estas líneas instamos a todos los grupos de investigación españoles en el campo de la Física Médica se animen a enviarnos manuscritos sobre las líneas de investigación que en la actualidad siguen o sobre temas que crean interesantes para su publicación en nuestro Boletín.

Los manuscritos deberán enviarse a la siguiente dirección:

Alberto Sánchez-Reyes.
Servicio de Oncología Radioterápica.
Hospital Clínico y Provincial de Barcelona.
Villarroel 170, 08036 Barcelona.

También sería interesante que, a modo de presentación de los autores, nos enviaran un pequeño curriculum (titulación, lugares de trabajo, líneas de invetigación), que sería incluido al inicio del trabajo.

EFECTOS CELULARES DE LA RADIACION : MODELOS DE CURVAS DE SUPERVIVENCIA CELULAR A LAS RADIACIONES

A.Sánchez-Reyes

RESUMEN

En este trabajo se hace un repaso de los principales modelos radiobiológicos existentes en la literatura que intentan explicar la respuesta celular a las radiaciones ionizantes. En función de las hipótesis de partida, dichos modelos pueden dividirse en tres categorías: modelos de blancos celulares, modelos que postulan la posible interacción entre sublesiones independientes producidas por las radiaciones, y modelos que presumen la existencia de un mecanismo reparador saturable. En el presente trabajo se desarrolla una visión global de estos modelos a fin de que el lector pueda obtener una idea general de los últimos avances en este campo de la radiobiología.

INTRODUCCION

El conocimiento de la respuesta celular a la radiación es de vital importancia en nuestros dias. Predecir cual va a ser la supervivencia celular de un tumor irradiado en función de la dosis absorbida es una de las principales herramientas para establecer posteriormente la pauta radioterapeutica más indicada en cada momento.(1,2,3,4).Por tanto, es necesario ahondar en el conocimiento de los mecanismos que producen la muerte celular tras una irradiación así como el desarrollo de modelos que sean capaces de cuantificar dicha muerte en función de la dosis absorbida.

En radiobiología se define la muerte celular como la pérdida de la capacidad para la proliferación indefinida. Este concepto tiene su origen en el desarrollo de técnicas que ensayan la integridad reproductiva o la supervivencia clonogénica de las células, es decir, la habilidad de células aisladas para crecer y formar clones visibles en medios de cultivos apropiados (5). Por tanto, en términos de supervivencia clonogénica, una célula está muerta si su progenie no mantiene la capacidad para la proliferación ilimitada.

Cuando la radiación interactúa con una célula se producen diferentes fenómenos físicos, químicos y biológicos.(6,7,8). Se asume que las ionizaciones producidas por la radiación, cuya vida media es del orden de 10^{-15} s., generan radicales libres o roturas químicas de compuestos biológicos vitales, que pueden difundirse en el interior de la célula, atacando y destruyendo la estructura bioquímica básica celular.

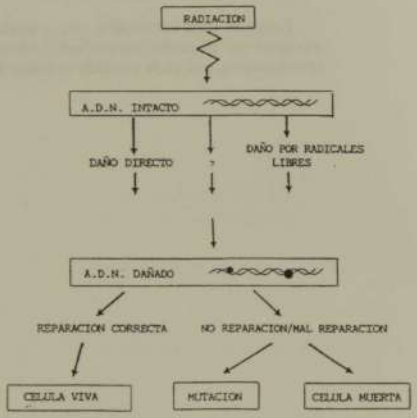


Fig.1 Diagrama del daño y posterior reparación del ADN

Estudios experimentales ponen en evidencia que no todas las partes de la célula juegan el mismo papel, sino que existen zonas celulares más sensibles que otras a la radiación. Así, por ejemplo, aunque las proteinas nucleares o la membrana nuclear se vean afectadas por las reacciones fisico-químicas producidas por la radiación, es muy improbable que juegen un papel importante en el desenlace final de la muerte celular. Por contra, existen buenas razones para suponer que las lesiones en el A.D.N. celular son la que producirán la muerte de la célula. De hecho, diversos trabajos han demostrado que (9):

1) El espectro de radiación que puede producir muerte celular coincide esencialmente con el espectro de absorción del A.D.N. (experimentos con radiación ultravioleta).(10)

2) El efecto radiosensibilizador de las bases halogenadas del tipo BUdR solo se consigue si estas están incorporadas al A.D.N.(11)

3) Los daños producidos por el I^{125} son más importantes si este isótopo está incorporado al A.D.N.(12)

4) La radiosensibilidad celular depende fuertemente del contenido de A.D.N. por cromosoma.(13)

5) Existe una relación entre supervivencia y aberraciones o mutaciones cromosómicas.(14)

6) Importancia de la buena reparación celular de los daños producidos en el A.D.N. para la posible supervivencia.(15).

7) Estudios con radiación ultravioleta demuestran que el A.D.N. es el blanco principal.(16).

Los modelos que intenten predecir los comportamientos celulares a la radiación tendrán que tener en cuenta dos importantes premisas:

a) Existen en la célula zonas más sensibles que otras a las radiaciones.

b) Existen fenómenos de reparación celular.(Fig.1)

En las últimas décadas se han desarrollado una serie de modelos teóricos que basándose en datos experimentales tratan de modelizar el comportamiento y el daño celular producido por las radiaciones ionizantes.

MODELOS DE SUPERVIVENCIA CELULAR

Existe una gran variedad de modelos que intentan predecir cual va a ser el comportamiento celular a las radiaciones. De una forma general, dichos modelos pueden clasificarse en tres grupos dependiendo del tipo de hipótesis planteadas en su deducción (17): Modelos que presuponen la existencia de unos blancos celulares que son destruidos con la dosis absorbida, modelos cuya hipótesis principal es que las lesiones producidas por la radiación en la célula, aun no siendo "per se" individualmente letales, pueden interaccionar entre sí produciendo como efecto final la muerte celular, y por último, modelos que establecen la hipótesis de la existencia de un mecanismo recuperador que puede reparar los daños celulares debidos a la radiación y que a su vez es afectado por dicha radiación. De estas tres ramas generales se desarrollan posteriormente una serie de modelos, que a continuacion iremos detallando de una forma sistemática, explicando sus ventajas e inconvenientes, asi como la validez de sus aproximaciones y el realismo de las hipótesis planteadas en su construcción.

MODELOS QUE SE BASAN EN LA EXISTENCIA DE BLANCOS CELULARES

Modelos de n-blancos:

Una de las primeras ideas que surgió en radiobiología para poder explicar las curvas de supervivencial celulares es que en cada celula de mamífero existe un determinado numero de blancos o funciones celulares, que son inactivados por la radiación. Una vez destruidos todos los blancos, la celula es incapaz de poder reproducirse, y por tanto, a efectos prácticos, la celula se considera muerta (18,19,20).

La teoria de los multiblancos fue desarrollada por Lea en la década de los 40 y sigue siendo utilizada habitualmente por multidud de radiobiólogos y radioterapeutas (21). El primer éxito de la teoria fue su excelente ajuste a los resultados obtenidos en el primer experimento "in vitro" de supervivencia celular efectuado en 1956 por Puck y Markus (5), experimento sobre el que se basan los posteriores ensayos de supervivencia celular a la radiación. Deducir cual será la supervivencia celular dependiendo de la dosis es

simple según este modelo. En efecto, a bajas dosis algunos blancos pueden ser inactivados, pero la probabilidad de que sean todos ellos destruidos es pequeña. A altas dosis de radiación la probabilidad de que todos los blancos sean inactivados es grande, y por tanto la célula no sobrevivirá. Por tanto, la pendiente de la mortalidad celular se incrementará con la dosis hasta llegar a una pendiente máxima o de saturación a altas dosis de radiación, mientras que para dosis muy bajas la pendiente será practicamente nula.
La expresión matemática de este modelo es la siguiente:

$$S = 1 - (1 - e^{-D/D_O})^n \quad (1)$$

donde S es la fraccion de células supervivientes, D es la dosis administrada, n es el llamado número de extrapolación y que se interpretó como el número de blancos de que dispone la célula, D_O es la dosis que se requiere para reducir la supervivencia celular a e^{-1} o dicho de otra forma, al valor de 0.37 o 37%. de supervivencia. Cuando n=1 se obtiene el modelo de un único blanco que da lugar a una simple exponencial. Esta ecuación siempre produce curvas cuya pendiente en el origen es nula, siendo más plana la curva en el origen cuanto mayor es el valor de n. Las predicciones de este modelo de supervivencia han sido ampliamente estudiadas durante las pasadas décadas, resultando de una forma general y en promedio, que para un valor de aproximadamente 0.1 en la supervivencia celular S, la curva se transforma en una exponencial, es decir, se llega a la saturación. Aunque este modelo puede predecir diversos comportamientos celulares a la radiación, existe una multidud de experimentos, por ejemplo con células tumorales, cuyo comportamiento no puede ajustarse a dicha expresión matemática.

Modelo de n-blancos corregido:

Como hemos detallado anteriormente, el modelo de n-blancos no puede ajustar curvas que tengan una pendiente no nula en el origen. A fin de solventar este problema, el modelo de n-blancos se puede ampliar añadiéndole un término exponencial en su expresión matemática:

$$S = e^{-D/D_S} (1 - (1 - e^{-D/D_O}))^n \quad (2)$$

La introducción del primer término exponencial produce una pendiente no nula para dosis tendiendo a cero . D_S es la llamada "dosis de inactivación del blanco único". La interpretación de la introducción de este término es la posible existencia célular de un centro único e independiente del resto de los otros blancos celulares, que puede ser destruido por un solo impacto de la radiación y que con su destrucción la célula muere. Este blanco único ha de ser bastante pequeño respecto a la célula debido al hecho de que los valores que toma esta constante son generalmente grandes. Esta expresión matemática es capaz de poder ajustar la mayoria de las curvas de supervivencia. Sin embargo, no es capaz de predecir cual será el comportamiento celular en los diversos ciclos celulares, por la dificultad de poder determinar de una forma objetiva los blancos celulares. Además, la existencia de multitud de blancos celulares con igual probabilidad de destrucción es algo irreal, ya que esta demostrado que la zona más sensible de la celula es el A.D.N., cuyos daños son generalmente los que conducen a la muerte celular.

MODELOS QUE SE BASAN EN LA POSIBLE INTERACCION DE LOS DAÑOS PRODUCIDOS POR LA RADIACION

Son modelos que desarrollan la hipótesis de que las lesiones producidas por la radiación en la célula pueden interaccionar entre ellas, produciendo un efecto no lineal final. Son el Modelo de la Radiacion Dual (Theory of Dual Radiation Action) (22,23), el Modelo de Acumulacion (Accumulation Model) (24), el Modelo de la Teoria Molecular (Molecular Theory) (25), el Modelo de Reparacion-Malreparacion (Repair-Misrepair Model) (26,27), el Modelo Letal-Potencialmente-Letal (Lethal-Potenctially-Lethal model) (28) y el Modelo de Reparación Incompleta (Incomplete Reparation Model) (29). Todos estos modelos asumen que las lesiones (o sublesiones) pueden interaccionar entre ellas para formar nuevas lesiones, que en conjunto pueden conducir a la muerte celular. En la práctica, la idea de la interacción de los daños celulares proviene de la evidencia de

las roturas cromosómicas y su posterior evolución.

Los tres primeros modelos anteriormente citados generan lo que se viene llamando por los radiobiólogos y radioterapeutas como Modelo Lineal Cuadrático o Modelo L.Q.

Modelo Lineal Cuadratico.

En los últimos años ha habido una tendencia a utilizar la ecuación de la curva de supervivencia lineal-cuadrática puesto que esta ecuación proporciona una descripción satisfactoria de los datos experimentales de la región del hombro, es la más simple de las ecuaciones para la manipulación matemática, y es de fácil interpretación desde un punto de vista radiobiólogico. La expresión matemática de dicho modelo es la siguiente:

$$S = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (3)$$

o bien:

$$\mathrm{Ln}\,(S) = -\alpha D - \beta D^2 \quad (4)$$

Como podemos observar, la ecuación (4) tiene dos componentes: una parte lineal $-\alpha D$ y un termino cuadrático o parabólico $-\beta D^2$. El modelo L.Q. predice una pendiente inicial de la curva de supervivencia igual a α mientras que para altas dosis predice un comportamiento de tipo parabólico gobernado por el parámetro β. Esta expresión matemática, tal como se ha comentado anteriormente, proviene del desarrollo de los modelos propuestos por Kereller y Rossi (Modelo de la Radiación Dual) (22) y por los de Chadwich y Leenhouts (Modelo de la Teoria Molecular) (25). Estos modelos suponen que las roturas dobles producidas por la radiación en las moleculas de A.D.N. pueden producirse o por un solo impacto, es decir, en un solo evento independiente, y por tanto la probabilidad de que este hecho se produzca sera lineal con la dosis, o bien por dos impactos independientes uno del otro, cuyo resultado final sera igualmente la rotura doble del A.D.N.. Sin embargo, actualmente se ha abandonado esta interpretación tan simple del efecto de las radiaciones en las células, considerándose el modelo alfa-beta (L.Q.) como un modelo exclusivamente empírico que es de gran ayuda en el ajuste de la mayoría de las curvas celulares de supervivencia (30).

La importancia del modelo L.Q. ha aumentado en los últimos años como resultado del estudio de los efectos agudos y tardíos en tejidos humanos, tumorales o no, irradiados habitualmente en radioterapia. El análisis de los datos obtenidos en dichos estudios parece indicar que existe una cierta correlación entre la aparición de estos efectos, tempranos y tardíos, con los valores del cociente α/β. Así, para valores altos de α/β la aparición de efectos agudos tempranos es alta, mientras que por el contrario, los efectos tardíos son muy bajos. A la inversa sucede cuando el valor de α/β es pequeño (31).

Modelo Letal Potencialmente Letal (modelo L.P.L.)

La mayoria de los estudios de curvas de supervivencia celular ponen en evidencia que existe una relación entre la supervivencia y la tasa de dosis, es decir, a parte de la dosis total suministrada, del modo como ha recibido la célula esta dosis en el tiempo. Efectivamente, de los trabajos experimentales se deduce que cuanto menor sea la tasa de dosis, para una misma dosis global final suministrada, la fraccion superviviente celular es tambien cada vez mayor, existiendo una correlación entre esta disminución de la tasa de dosis con el aumento de la fracción celular superviviente. (32).

La mayoria de modelos celulares no son dinámicos, es decir, no tienen en cuenta el efecto del tiempo en la irradición,y por tanto sólo son útiles en el caso de dosis instantáneas, es decir, tasa de dosis infinita.

Un paso muy importante en la comprensión de este fenómeno lo constituye el modelo L.P.L. de Curtis (28) que describe una dinámica celular que es perfectamente compatible con los resultados experimentales obtenidos de estudios de supervivencia "in vitro" hasta el momento presente. El modelo, Fig. 2, que en realidad se basa en los trabajos anteriores de Tobias (modelo R.M.R. o de Reparacion-Mal Reparacion (27)), postula que cuando una celula A es irradiada puede sufrir dos tipos de lesiones: por una parte la lesión puede ser letal produciendose por tanto la muerte celular (estado C). Por otra parte, la célula puede ser dañada pasando a un estado B llamado estado subletal. De este estado la celula puede tener dos caminos de evolución: o bien el daño es reparado y por tanto vuelve al estado A, o bien el daño o no es reparado o es mal reparado, produciendose por consiguiente la muerte celular (estado C). El modelo está, por tanto, gobernado por cuatro párametros : dos coeficientes que cuantifican la probabilidad de trasición del estado A al C y del A al B, y otros dos

parámetros que controlan los tiempos de reparación (paso de B a A) o de fijación o mala reparación de las lesiones (paso de B a C). El proceso de mala reparación o fijación se concibe como el resultado de la interacción binaria de dos lesiones celulares independientemente creadas por la radiacion. Este modelo es capaz de predecir cual será el comportamiento de la fracción celular superviviente en función de la tasa de dosis.

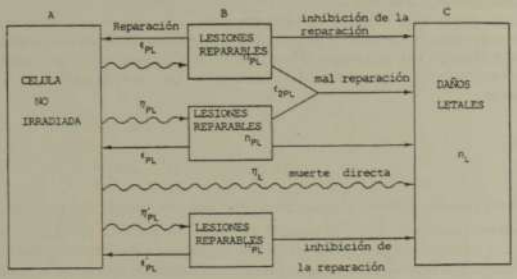


Fig.2 Representación esquemática de los procesos que intervienen en el modelo L.P.L.

También predice la existencia de un tiempo medio de reparación así como un comportamiento puramente exponencial de las curvas de supervivencia celular en función de la dosis en el caso de total ausencia de reparación celular. Asimismo, para reparación completa, se predice también un comportamiento exponencial de las curvas de supervivencia. La desventaja del modelo es su complicada deducción así como la baja comodidad matemática del resultado final obtenido.

Modelo de Reparacion Imcompleta

Al igual que el modelo L.P.L. de Curtis, el Modelo de Reparación Incompleta propuesto por Thames (29), intenta explicar el por qué de la dependencia de la fracción celular supervivente a la radiación en función de la tasa de dosis. El modelo asume como válida la teorial lineal cuadratica del modelo L.Q. y añade un nuevo parámetro: una constante temporal que cuantifica el valor medio del tiempo de reparación celular, es decir, el tiempo medio del paso del estado subletal al estado de buen funcionamiento celular. La expresion matematica obtenida es:

$$Ln(S) = -\alpha\, D - B\, G(t)\, D^2 \quad (5)$$

donde:

$$G(t) = 2(\mu t - 1 + \exp(-\mu t)) / (\mu t)^2 \quad (6)$$

G(t) es el llamado "factor de tasa de dosis" y fué introducido por primera vez en los trabajos de Lea y Catcheside (32) que describen las roturas cromosómicas y sus mutaciones. El parámetro μ es el inverso del tiempo medio de reparación. Este modelo ha sido ampliamente aplicado con éxito en el estudio del fraccionamiento de los tratamientos de radioterapia.

MODELOS QUE PRESUPONEN LA EXISTENCIA DE UN MECANISMO REPARADOR SATURABLE

Es posible encontrar en la literatura un gran número de modelos que preconizan la existencia de un mecanismo saturable de reparación celular (34). La más antigua referencia de este tipo de modelos es el trabajo

de Powers (35). Este autor sugiere la existencia en la célula de unos compuestos químicos o enzimas capaces de proteger a dicha célula de los efectos nocivos radioinducidos, quizá por donación de hidrógeno a los radicales libres formados despues de la irradiación . Al ser estas substancias o compuestos así mismo radiosensibles, el aumento de la dosis genera una perdida de esta capacidad protectora. Este concepto de "almacén de moléculas radioprotectoras" ha sido desarrollado con posterioridad en los trabajos de Laurie y colaboradores (36), que postulan una competición entre las moléculas reparadoras y las destructoras. La expresión matemática que estos autores deducen para la fracción superviviente S es:

$$a\,D = -\,Ln(S) + co\,(\,1 - S\,)^{-k/K} \qquad (7)$$

donde tanto a como co ,K y k son parámetros a ajustar.

El concepto de "moléculas radioprotectoras" ha sido también desarrollado por Sinclair (37), que propone la existencia de un factor "Q" que es responsable de la diferente respuesta celular a la radiación en función de la dosis. En particular, sería el responsable de la existencia incial del hombro a bajas dosis en las curvas de supervivencia celular a las radiaciones. La concentración de este factor, posiblemente un antioxidante enérgico, protegería a la célula de los efectos nocivos radioinducidos. Al aumentar la dosis,disminuiría la efectividad de este compuesto. Posteriores trabajos de Alper (38) han desarrollado estos conceptos. De estos desarrollos podemos reseñar los resultados obtenidos por Goodhead et al (39) que proponen la siguiente ecuación de supervivencia celular a las radiaciones:

$$Ln(S) = -p(aD-C\,) + (1 - C\,/(aD)\,\exp(\,kT(C\,-aD)^{-1}) \qquad (8)$$

donde C es el número inicial de moléculas reparadoras o la cantidad de enzima disponible por la célula, p es la fracción de lesiones que pueden producir la muerte celular y T es el tiempo necesario para la reparación.

También podemos comentar el modelo desarrollado por Haynes (40). Este modelo postula que Ln(S), es decir, la fracción de células supervivientes a la radiación, es proporcional al número de células no dañadas por dicha radiación. Es decir, el número de células reparadas menos el número de células dañadas y no reparadas:

$$-Ln(S) = F(D) - R(D) \qquad (9)$$

donde F(D) son los daños irreparados y R(D) es el número de daños reparados. Suponiendo un mecanismo saturable de reparación, Haynes, utilizando critérios empíricos, propone la siguiente ecuación:

$$-Ln(S) = kD - \alpha(1-\exp(-\beta D)) \qquad (10)$$

donde D es la dosis y los parámetros k,α y β son parámetros a ajustar.

Por último reseñar los trabajos de Sánchez-Reyes (41), cuyo modelo viene dado por la resolución de un sistema de ecuaciones diferenciales:

$$dS = -A(1-B)S\,dD$$
$$dB = -BC\exp(-\mu t)\,dD \qquad (11)$$

donde S es la fracción superviviente, B es la función reparadora, μ es el inverso del tiempo medio de recuperación celular y A y C son parámetros celulares. El resultado final para t=0 es el mismo que el obtenido por Haynes ecuación (10). Este modelo también puede extenderse para el cálculo del isoefecto en radioterapia (42), obteniéndose una ecuación que ajusta de una forma satisfactoria los resultados experimentales existentes en la bibliografía.

CONCLUSIONES

En el presente trabajo hemos repasado de una forma rápida y somera las bases principales sobre las que se sustentan los modelos de supervivencia celular a las radiaciones. Hemos visto que estos modelos pueden dividirse en tres grupos principales, dependiendo de los postulados de partida en su construcción. También queremos recalcar de una forma especial que el modelo más utilizado, el modelo L.Q., es un modelo puramente empírico y que su amplia difusión de debe al hecho de su simplicidad matemática así como su posterior aplicación para predecir la aparición de los efectos agudos y tardíos en los tratamientos de radioterapia.

BIBLIOGRAFIA

(1) Barendsen G.W. Dose fractionation, dose rate and isso-effect relationships for normal tissue response. Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys. 8,1981-97. 1982.

(2) Dale R.G. The application of the linear-quadratic dose-effect equation to fractionated and protracted radiotherapy. Br. J. Radiol. 58, 515-28- 1985.

(3) Orton C.G., Ellis F. A simplification in the use of the NSD concept in practical radiotherapy. Br. J. Radiol. 47,603-607. 1974.

(4) Thames, H.D., Withers, H.R., Peters, L.J. Fletcher, G.J. Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation: implications for dose surval relationships. Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys. 8,219-226. 1982.

(5) Puck T.T. and Markus P.I. Action of X-rays on mammalian cells. J. Exptl. Med. 103, 653-666. 1956.

(6) Attix, F.H. Roesch,W.C., Tochilin, E.: Radiation dosimetry, 3 volúmenes. Academic Press: New York.1968

(7) Swallow A.J. : Radiation Chemistry. Longman: London.1973

(8) Coggle J.E. Biological Effects of Radiation. In. Publ Serv. Taylor&Francis Inc. New York.19873

(9) Kiefer J. Biological Radiation Effects. Springer-Verlag. Heidelberg. 1989.

(10) Zoelzer,F., Kiefer,J. Wavelength dependence of inactivation and mutation induction to 6-thioguanine resistance in V79 Chinese hamster fibroblast. Photochem. Photobiol. 40, 49-53. 1984.

(11) Humphrey,R.M., Dewey,W.C., Cork,A. Effect of oxigen in mammalian cells sensitized to radiation by incorporation of 5-Bromodeoxyuridine into DNA. Nature. 198,268-269. 1963.

(12) Hoefer,K.G.,Keough,G.,Smith,J.M. Biological toxicity of Auger emitters: molecular fragmentation versus electron irradiation. En: Feinendegen, Tisljarlentulis und Ebert, p 335-354. 1977.

(13) Underbrink,A.G., Sparrow A.H., Pond V. Chromosomes and cellular radiosensitivity II: Use of interrelationship among chromosome volume, nucleotide content and Do of 120 diverse organism in predicting radiosensitivy. Radiat. Bot. 8,205-238. 1968.

(14) ICRU Report 30. Quantitative concepts and dosimetry in radiobiology. Washington, DC: International Commission on Radiation Units and Meassurements, 1979.5

(15) S. Powell and T.J. McMillan. DNA damage and repair following with ionizing radiation. Radiotherapy and Oncology. 19, 95-108 .1990

(16) Alper T. Cell survival after low doses of radiation: theoretical and clinical implications.The Institute of Physic. J. Wiley and Sons, London. 1975

(17) Hall E. Basic Radiobiology. Am. J. Clin Oncol (CCT) 11(3):220-252.1988.

(18) Wideroe R. Hig-energy electron therapy and the two-component theory of radiation. Acta Radiologia ; 4:257-78.1966

(19) Katz R, Akerson B, Homayoonfar M, Sharma SC. Inactivation of cells by heavy ion bombardment. Radiat Res ; 47:402-25.1971

(20) Katz R, Dunn DE, Sinclair GL. Thindown in radiobiology. Radiat Protect Dos ; 13:281-4.1955

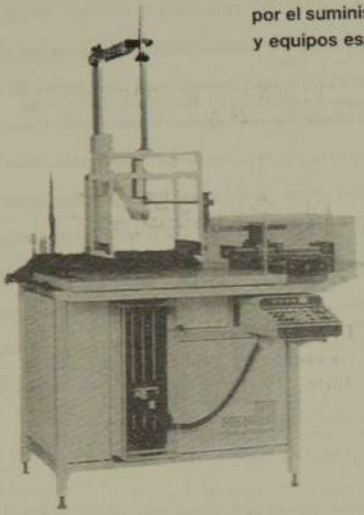
(21) Lea D.L. Action of radiation on living cells. Cambridge University Press.1956

(22) Kellerer Am, Rossi HH. The theory of dual radiation action. Curr Top Radiat Res Q ;8:85-158.1972

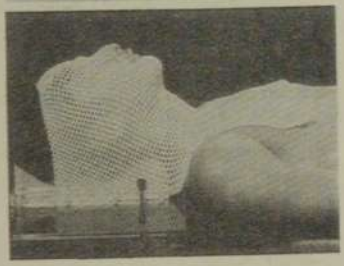
(23) Kellerer AM, Rossi HH. A generalized formulation of dual radiation action. Radiat Res ; 75;471-88.1978
(24) Roesch WC. Models of the radiation sensitivity of mammalian cells. In: Berger G, Ebert HG, eds. Third symposium on neutron dosimetry in biology and medicine. Luxembourg: Comission of the European Communities, 1-27 .1978
(25) Chadwick KH,Leenhouts HP. The molecular theory of radiation biology. New York; Springer-Verlag 1981.
(26) Tobias CA. Blakely EA, Ngo FQH, Yang TCH. The repair-misrepair model of cell survival. In: Meyn RE, Withers HR, eds. Radiation biology and cancer research New York: Raven Press. 1980: 195-230.
(27) Tobias CA. The repair-misrepair model in radiobiology: comparison to other models. Radiat Res ; 104:S77-95. 1985
(28) Curtis SB. Lethal and potencially lethal lesions induced by radiation- a unified repair model. Radiat Res ; 106 :252-70.1986
(29) Thames H.D. An incomplete-repair model for survival after fractionated and continuous irradaitions. Int. J. Radiat. Biol. 47, 319-339. 1985.
(30) Steel,G.G., Adams, G.E. and Horowich A. The Biological Basis of Raditherapy. Elsevier Amsterdam. 1989.
(31) Fowler J.F. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. Br. J. of Radiol. 62, 679-694. 1989.
(32) Wells R.L. and Bedford J.S. Dose-rate effects in mammalian cells. IV. Repairable and nonrepairable damage in noncycling C3H 10T1/2 cells. Radiat. Res. 94, 105-134. 1983.
(33) Lea D.E. and Catcheside D.G. The mechanism of the induction by radiation of chromosome aberrations in Tradescandia. J. Genet.44,216-245. 1942.
(34) Goodhead DT. Saturable repair models of radiation action in mammalian cells. Radiat. Res. 104 :58-67 .1985
(35) Laurie J, Orr JS, Foster CJ. Repair processes and cell survival. Br. J. Radiat ; 45:362-8.1972
(36) Powers E.L. Considerations of survival curves and target theory. Phys Med Biol 7,3-28 (1962).
(37) Sinclair W.K. Cell cycle dependence of the lethal radiation response in mammalian cells. Curr. Top. Radiat. Res. Q. 7, 264-285. 1975.
(38) Alper T. Cellular Radiobiology. University Press, Cambridge,1979.
(39) Goodhead DT. Thacker J, Cox R. The conflict between the biological effect of ultrasoft X-rays and microdosimetric measurements and application. In : Booz J, Ebert HG, eds. Sixth symposium on microdosimetry. Comission of the European Communities. London:Harwood:824-43.1978.
(40) Haynes RH. The interpretation of microbial inactivation and recovery phenomena. Radiat. Res.(Suppl):6:1-29. 1966.
(41) Sánchez-Reyes A. A simple model of radiation action in cells based on a repair saturation mechanism. Radiat. Res. 130:139-147. 1992.
(42) Sánchez-Reyes A., Farrús B. and Biete A. A new theoretical formula for fractionated radiotherapy based on a saturable cellular repair mechanism. Acta Oncologica. 32:57-61. 1993.

GRUPO MCP

Mundialmente conocido en el campo hospitalario y principalmente en el Servicio de Radioterapia, por el suministro de materiales y equipos especiales para la:



- Elaboración de blindajes protectores de áreas y órganos del cuerpo, durante la irradiación.
- Producción de escudos compensadores para irradiar homogeneamente un área del cuerpo o su totalidad.
- Fijación e inmovilización de los pacientes durante las diferentes sesiones del tratamiento.



Destacamos los siguientes productos:

- Aleaciones MCP de bajo punto de fusión, de alta densidad y reutilizables.
- Pupitres para el corte de los bloques de STYROFOAM.
- Bloques de STYROFOAM. .
- Crisoles y tanques de fusión, para un correcto y fácil uso de la aleación MCP.
- Hojas termoplásticas para la elaboración de mascarillas de sujeción.
- Blindajes standard.
- Sistema computerizado para la producción de escudos compensadores.
- Bandeja de enfriamiento para la fabricación de los bloques de aleación.
- Y más de 50 años de experiencia en el mercado internacional.

"Su Consulta será siempre bien atendida"

- **Fotografías facilitadas por HEK MEDIZINTECHNIK GMBH (Lübeck – R.F.A.)**

GRUPO MCP A.Ballestero y Cía. S.A.

Centro Técnico de Coslada
Avda. de San Pablo, 31. Nave 18. 28820 Coslada
Teléfonos 669 41 82 / 42 / 36. Telefax 669 40 24

NOTICIAS DE INTERES

SITUACION ACTUAL DEL REAL DECRETO DE RADIOFISICO

Según las últimas informaciones de las cuales podemos disponer, el Real Decreto está de nuevo en estudio en el Ministerio de Educación, teniendo éste que volver a remitirlo a la Secretaría Técnica del Ministerio de Sanidad, la cual enviará el documento definitivo a las Sociedades y Organismos Oficiales para que emitan los informes que consideren oportunos.

Nuestra opinión es que de nuevo el tema ha sufrido un retraso, que esperemos sea lo más breve posible.

CONVOCATORIA DE RADIOFISICOS HOSPITALARIOS AÑO 1994.

Está próxima la publicación en el B.O.E. de la segunda convocatoria, la cual parece ser se realizará conjuntamente con médicos, farmacéuticos, biólogos y psiquiatras.

GEC-ESTRO ANNUAL BRACHYTHERAPY MEETING

Linz, Austria. 9-11 de Mayo de 1994

La reunión anual del grupo europeo de braquiterapia celebrada este año tuvo lugar durante los días 10 y 11 de Mayo. Especialistas de diferentes países presentaron a lo largo de estos dos días temas de actual interés en comunicaciones cortas que se agruparon por temas. Los temas tratados fueron: el control de calidad en los tratamientos de braquiterapia, la braquiterapia intraoperatoria (excluyéndose el cáncer de vejiga), braquiterapia "pulsed high-dose rate (PHDR)", las equivalencias de dosis en braquiterapia y la braquiterapia en el cáncer de bronquio y esófago. Es de destacar el creciente interés en la braquiterapia a alta tasa de dosis que tiene eficacia probada en el cáncer de pulmón y esófago tanto en los tratamiento paliativos como en los radicales; en el resto de localizaciones tumorales esta técnica ve incrementadas progresivamente sus indicaciones sin que pueda afirmarse su ineficacia. La braquiterapia PHDR, de la que solo hay dos años de experiencia, intenta ofrecer un medio de poder realizar con un mismo sistema de carga diferida tratamientos con alta tasa de dosis y tratamientos con pulsos de alta tasa de dosis en determinados intervalos de tiempo que fuesen superponibles a los tratamientos con baja tasa de dosis. El día 9 tuvo lugar una reunión de trabajo sobre el papel de la braquiterapia en el cáncer de la cavidad oral comparativamente a la cirugía y/o radioterapia externa; los ponentes relevantes fueron I. MacLennan, D. Ash, A. Bachelor, A. Gerbaulet, J. Henk, M. Pernot y JJ. Mazeron.

Las comunicaciones tipo poster presentadas en número de 110, hacían referencia en aproximadamente la mitad de los casos a los tratamientos con alta tasa de dosis en diferentes localizaciones.

Como aportaciones españolas a este meeting cabe destacar la de L. Petriz y cols. con los trabajos "Estimación de la dosis recivida en la vejiga en la braquiterapia ginecológica con colpostatos completos" y "Elaboración de

moldes vaginales personalizados para braquiterapia con carga diferida con Iridio-192", y B. Guix y cols. con el trabajo "Braquiterapia intraoperatoria en el cáncer de mama recurrente".

Angeles Rovirosa.

Médico adjunto del Servicio de Oncología Radioterápica del HCP

EUROPEAN SYMPOSIUM ON CT-BASED SIMULATION IN RADIOTHERAPY

Gante, Bélgica. 16-18 de Junio de 1994

La primera reunión realizada en Europa sobre simulación basada en Tomografía Computarizada (TC) reunió en Gante a unos 150 personas motivadas por el tema entre técnicos, físicos y radioterapéutas de todo el mundo. Aunque la simulación por TC en los tratamientos radioterápicos es todavía muy joven en nuestra especialidad, se vislumbra el importantísimo papel que tendrá en los años próximos. La asociación de la simulación por TC junto a planificación de los tratamientos en 3D es en la actualidad el mejor modo optimizar la calidad los tratamientos con radioterapia. A lo largo de los tres días que duró el symposium se trataron y discutieron con entusiasmo diferentes comunicaciones agrupadas en temas como planificación en 3-D, control local y supervivencia con simulación y radioterapia de alta precisión y radioterapia de alta precisión. Al finalizar el symposium se ofreció a los participantes la posibilidad de visitar el Hospital St. Vincentius de Gante donde se pudo ver la sistemática de la simulación por TC. El número de comunicaciones fue de 23; este pequeño número solo es indicativo de la juventud del tema. Las aportaciones españolas al congreso (13%) fueron las realizadas por A. Rovirosa y cols. con "CT-based simulación for radiotherapy treatment of a maxillary heamangioma", J. Perez y cols. con "The role of CT-scan in simulation treatment planning of TBI" y JA. Santos y cols. con "Treatment of urologic tumors simulated by CT. Analysis of uncertainties associated to treatment delivery".

Angeles Rovirosa.
Médico adjunto del Servicio de Oncología Radioterápica del HCP

BIBLIOGRAFIA RECIENTE MAS RELEVANTE

Revista: ***The British Journal of Radiology.***

- **Afterloading radiotherapy for local persistence of nasopharyngeal carcinoma.** P.Teo et al. 67, pp 181-185. 1994.
- **Craniospinal axis irradaition: an improved electron technique for irradiation of the spinal axis.** Chun li et al. 67, pp 186-193. 1994.
- **Comparative study of dose values and image quality in mammography in the area of Madrid.** P.Morán et al. 67, pp 564-572. 1994.
- **Patient effective dose resulting from radiographic examinations.** D.Okkalides et al. 67, pp 573-578.

Revista: ***Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.***

- **A comparison of three electron planing algorithms for a 16 MeV electron Beam.** PM Ostwald et al. 28:3, pp 731-740.
- **Dosimetric effects of abutting extend source to surface distance electron fields with photon fields in the treatment of head and neck cancers.** JM Johnson et al. 28:3, pp 741-748.
- **A survey of methods to calculate monitor settings.** BE Bjärngard et al. 28:3, 749-752.
- **Número de Marzo, Volumen 28:5. Dedicado integramente a captura neutrónica.**

Revista: ***Health Physics.***

- **Radio frequency currents induced in the human body for medium-frequency/high-frequency broadcast antennas.** K. Jokela et al. 66:3, pp 237-244. 1994.
- **^{137}Cs internal contamination involving a brazilian accident, and the efficacy of prussian blue treatment.** D R Melo et al. 66:3, pp 245-252. 1994.

Revista: ***Medical Physics.***

- **A generalized pencil beam algorithm for optimization of radiation therapy.** A. Gustafsson et al. 21:3, pp 343-356. 1994.
- **Determination of beam orientation in radiotherapy planning.** P.Gokhale et al. 21:3, pp 393-400. 1994.
- **Dose calculation in static or dynamic off-axis fields.** D.D. Loshek et al. 21:3, pp 401-410. 1994.
- **Buildup region and depth dose maximun of megavoltage x-rat beams**. KE Sixel et al. 21:3, pp 411-416. 1994.

- **Comprehensive analysis of electron beam central axix dose for a radiotherapy linear accelerator.** A. Shiu et al. 21:4, pp 551-558. 1994.
- **Recommendations for measurement of tray and wedge factors for high energy photons**. SC Sharma et al. 21:4, pp 573-576.
- **Comprehensive QA for radiation oncology: Report of AAPM Radiation Therapy Committe Task.** G Kutcher et al. 21:4, pp 581-618.
- **Quality assurance of treatment plans for optimized high dose rate brachytherapy-planar implants.** GA Ezzell. 21:5, pp 659-662.
- **Meassurements of phantom scatter factors for small field sizes in high energy x rays.** TK Haider et al. 21:5, pp 663-666.

Revista: ***Physics in Medicine and Biology.***
- **Photon backscattering tissue characterization by energy dispersive spectroscopy evaluations.** A. Tartari et al. 39:2, pp 219-230. 1994.
- **The design and performance characteristics of a multileaf collimator.** TJ Jordan et al. 39:2, pp 231-252. 1994.
- **Polarity effect of plane-parallel ionization chambers in electron radiation.** JM Havercroft et al. 39:2, pp 299-301. 1994.
- **Analysis of photon beam exit dose using photon point kernels**. MK Woo. 39:4, pp 687-702.
- **Total-body irradiation on an isocentric linear accelerator: a radiation output compensation technique.** RP Hugtenburg et al. 39:5, pp 783-794.
- **An accurate energy-range relationship for high-energy electron in arbitrary materials.** BB Sorcini et al. 39:5, pp 795-812.

Revista: ***Radiotherapy and Oncology.***
- **Planned and unplanned gaps in radiotherapy: the importance of gap position and gap duration.** K. Skladowski et al. 30:2, pp 109-120. 1994.
- **Comparison of performance standards for radiation beam uniformity characteristics of linear accelerator.** S. Hyödynmaa et al. 30:2, pp 155-161. 1994.
- **Intercomparison of calibration procedures for Ir-192 HDR sources in The Netherlands and Belgium.** JLM Venselaar et al. 30:2, pp 155-161.
- **Quality assurance in fractionated stereotactic radiotherapy**. AP Warrington et al. 30:3, pp 239-246. 1994.
- **Quality assurance in fractionated stereotactic radiotherapy.** AP Warrington et al. 30:3, pp 239-246.
- **Skin-sparing reduction effects of thermoplastics used for patient immobilization in head and neck radiotherapy.** C Fiorino et al. 30:3, pp 267-270.
- **Remplacement corrections of a Farmer-type ionization chamber for the calibration of Cs-137 and Ir-192 sources in a solid phantom.** 31:1, pp 76-84.

CONGRESOS,CURSOS,SEMINARIOS.....

AGENDA:

- 26-30 Junio. **Annual Meeting, Health Physics Society**. San Francisco. Información: Health Physics Society, 800 Westpark Drive, Suite 400, Mc Lean, VA 22102. USA.

- 18-22 Julio. **Symposium, International Radiation Physics Society**, Rabat, Marruecos. Información: DB Isabelle, CERI-CNRS, 3A Rue de la Ferollerie, 45071 Orleans, Cedex 2, Francia.

- 24-28 Julio. **36th Annual Meeting of the American Association of Physicist in Medicine,** Anaheim, CA. Información: AAPM, One Physics Ellipse, College Park, MD 20740-3846. USA.

- 21-26 Agosto 1994. **World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering,** Rio de Janeiro, Brasil. Información: Secretaria del Congreso. Rua do Ouvidor, 60/414. 20040-030-Rio de Janeiro. Brasil.

- 4-8 Septiembre. **Radiation Physics for Clinical Radiotherapy.** Lovaina, Bélgica. Director: H.Svenson.

- 18-21 Septiembre. **IORT´94: Intraoperative Radiation Therapy,** Lyon, Francia. Información: FN Gilly, Department of Surgery, CHLS 69310 Lyon Pierre-Bénite, Francia.

- 26-29 Septiembre-1994. **13th Annual ESTRO Meeting.** Granada. España. Información: Oficina de la ESTRO.

- 3-7 Octubre. **American Society for Therapeutic Radiology and Oncology,** San Francisco. Información: Oficina de la ASTRO.

- 24-25 Noviembre. **Congrès de la Societè Française de Radiothérapie Oncologique.** Información: Nicole Leroy. Departamento de Radioterapia. Institut Gusatve Roussy.

- 7-10 Diciembre. **8 th International Conference on Biomedical Engineering**. Singapur.

CURSOS

Coincidiendo con el próximo Congreso de la ESTRO en la ciudad española de Granada, la misma ESTRO organiza dos interesantes cursos, uno dirigido a técnicos de radioterapia y el otro para personal facultativo que trabaje en dichos servicios. En concreto:

- Del 26-29 de Septiembre se organiza el "2nd Postgraduate Teaching Course for Radiotherapy Technologists" (mismas fechas del Congreso ESTRO).

- Del 22-24 de Septiembre se organiza el curso titulado " The use of modern diagnostic imaging techniques in radiotherapy planning".

Ambos cursos estan dados integramente en inglés. Para cualquier información de los mismos contactar con la oficina de la ESTRO.

RADIOPROTECCION Y MEDICINA

Montpellier, 28-30 Junio 1995

El 13 de Junio de 1994 ha tenido lugar en el Instituto Curie (Paris), una reunión con motivo de la preparación del próximo Congreso común de Radioprotección entre España, Francia e Italia.

La representación española fue llevada a cabo por Leopoldo Arranz, Ignacio Hernando y Montserrat Ribas. La celebración de este Congreso está prevista en Montpellier, del 28 al 30 de Junio de 1995, bajo el tema central **Radioprotección y Medicina**. Los principales temas científicos se agruparán en las siguientes areas:

A. **DATOS RECIENTES ADQUIRIDOS EN RADIOBIOLOGIA**
   * Dosis bajas
   * Microdosimetría

B. **RADIOPROTECCION EN EL MEDIO HOSPITALARIO**
   * Exposición profesional
   * Protección del paciente
   * Residuos hospitalarios y su entorno
   * Optimización en el campo médico

C. **RESPONSABILIDAD MÉDICA DE IRRADIADOS ACCIDENTALMENTE**
   * Dosimetría biológica
   * Tratamiento de irradiaciones accidentales localizadas o generalizadas

D. **EL IMPACTO SANITARIO DE TCHERNOBIL**

E. **ASPECTOS REGLAMENTARIOS E INTERNACIONALES**

Se contempla, además, la creación de grupos de trabajo a nivel de cada una de las tres sociedades en los campos:

* Dosis restringidas a nivel de los pacientes
* Formación del personal médico

Se está llevando a cabo gestiones para que la celebración de este Congreso se sitúe dentro del marco de la celebración del centenario del descubrimiento de la radiactividad.

Desde este boletín se invita a participar a los físicos que desarrollan sus actividades en la aplicación médica de las radiaciones ionizantes en Medicina.

Montserrat Ribas
Junio, 1994

MIEMBROS ASOCIADOS

A. Ballestero y Cía.

H. Cornic.

Nucletron S.A.

Johnson & Johnson.