

EL USO DE LOS ACELERADORES EN LA RADIOTERAPIA*

VICTOR P. BOND

Director Asociado, Brookhaven National
Laboratory, EUA.

INTRODUCCIÓN

Al intentar dirigirme a ustedes en español, espero que no me suceda lo que a un científico polaco que fue a París a dar una conferencia en francés. Al final, quien presidía la sesión, le agradeció su intervención y le dijo que había aprendido muchas cosas en ella, especialmente de cuanto el idioma polaco sonaba como francés.

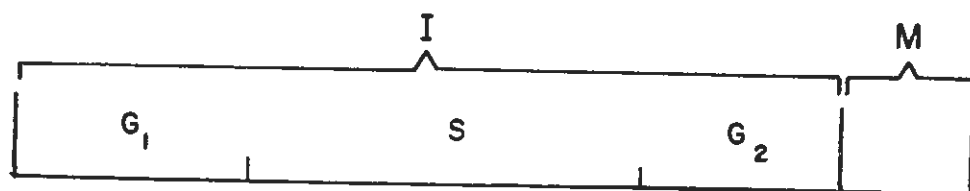
El tema que comentaré se refiere a los avances que en la radioterapia ha significado el uso de los aceleradores de partículas. Al presentar el material, deseo primero referirme a la naturaleza o característica del cáncer y luego trataré algunos principios básicos de la radiobiología. Después será posible unir estos factores para mostrar las bases que permiten considerar que algunos de los nuevos y más exóticos tipos de radiación producidos por los aceleradores, pueden ayudar a controlar el cáncer más efectivamente de lo que imaginamos.

Desde luego, que la cirugía sigue siendo el tratamiento adecuado para el control de la neoplasia. Pero muy frecuentemente, sin embargo, cuando se descubre el cáncer, éste ha invadido ya estructuras vitales, lo que impide el uso de cirugía curativa y bajo estas circunstancias, la radioterapia, es la práctica más extensamente usada y efectiva para el control de la malignidad.

Con respecto a la naturaleza del cáncer, en la Fig. 1 se presentan los diversos estados del ciclo celular. Al terminar la mitosis, las células pasan a interfase y después de un corto lapso sucede la síntesis del DNA, duplicándose la cantidad del mismo. Se requiere otro corto lapso para que la célula entre de nuevo en mitosis y se divida.

En la Fig. 2 se muestra esquemáticamente uno de los llamados sistemas de "estado estable", por ejemplo, el sistema médula o sea sangre del cuerpo. En el compartimiento izquierdo se muestra la célula "inicial". Por definición, esta célula en división debe producir en promedio, una célula "inicial" y otra que madurará para convertirse eventualmente en una célula de la sangre periférica. Enseguida está el compartimiento de división o de "amplificación", en el cual se obtienen

* Trabajo presentado en el Centro Médico del Instituto Mexicano del Seguro Social en evento organizado por la Sociedad Mexicana de Estudios Oncológicos y la Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México (Febrero 24, 1975).



I=INTERFASE

G_1 = PERIODO POST - MITOTICO
 S = PERIODO DE SINTESIS DE DNA
 G_2 = PERIODO PRE - MITOTICO

M= MITOSIS

Fig. 1. Ciclo celular.

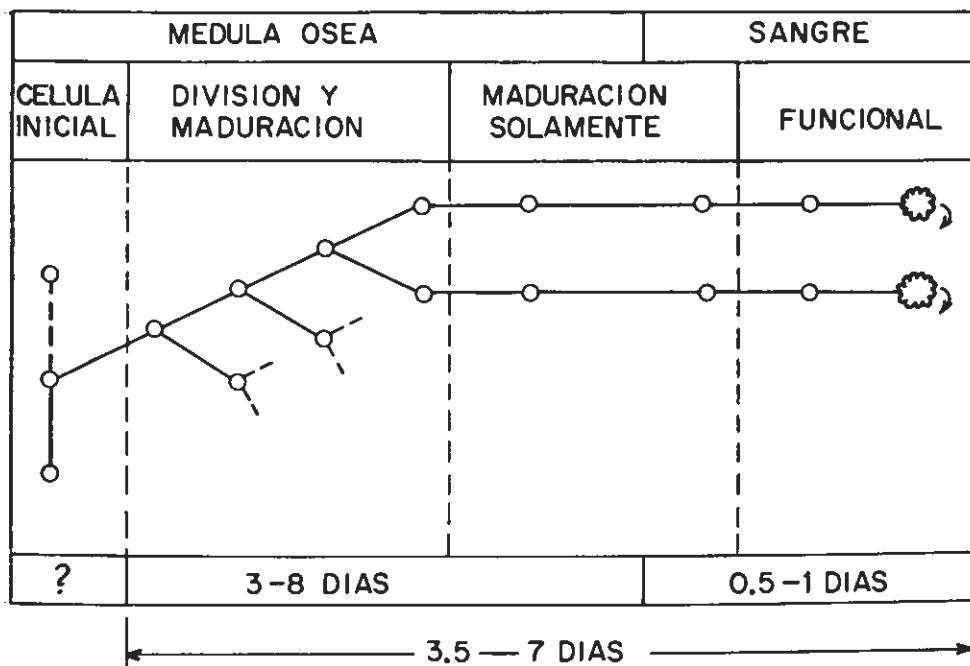


Fig. 2. Sistema de estado estable.

muchas células de una simple célula. Sigue la maduración, sola sin división y finalmente la producción de células maduras para la sangre periférica. En promedio, por cada célula "inicial" que se divide, una célula madura de la sangre periférica debe desaparecer.

Está muy extendido el punto de vista de que el crecimiento del cáncer es totalmente diferente de la situación de estado notable normal. Se ha pensado también que los cánceres crecen exponencialmente, que todas las células dentro del cáncer se dividen y que ninguna célula cancerosa muere. Ahora se sabe que esto es incorrecto. El cáncer puede situarse entre el estado estable y el crecimiento exponencial puro. Solamente una fracción de las células cancerosas realmente se divide. Muchas van hacia el estado maduro, al menos en cierto grado, y se presenta una proporción substancial de muerte entre estas células cancerosas maduras.

Otro importante aspecto acerca del cáncer: cuando el tumor es todavía muy pequeño, se forman áreas de reducción de la tensión de oxígeno. Estas son llamadas áreas "hipóxicas", cuyas células a pesar de que han "vaciado" su oxígeno son todavía viables. La importancia de esto se hará aparente más adelante.

Ahora, un importante hecho radiobiológico. Las células que se dividen son muy sensibles a la radiación. Es decir, las células capaces de división son muy sensibles. Las células que no se dividen son muy resistentes a la destrucción por la irradiación.

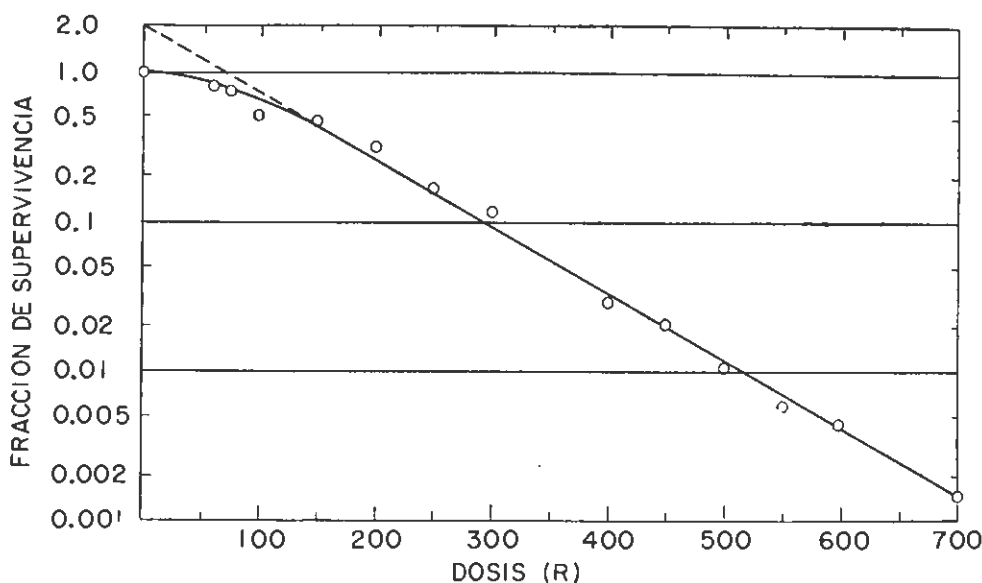


Fig. 3. Curva de supervivencia para células en división.

En la Fig. 3, se muestra una curva denominada de supervivencia para las células en división. En el eje de las ordenadas se representa el número relativo de células sobrevivientes y en el eje de las abscisas, las dosis se expresan en roentgens o rads. La dosis es un concepto "macro", o sea que representa la energía absorbida

por grandes volúmenes comparados con el tamaño del blanco radiobiológico en la célula. La energía absorbida es generalmente promediada con muchos gramos de tejido. El grado de efecto biológico depende, por supuesto, de la dosis. Depende también, sin embargo, de la calidad de la radiación. Esto se refiere a la deposición de la energía en bases "micro". La calidad de la radiación puede caracterizarse en términos de su transferencia linear de energía o LET. Los rayos X, o gamma son radiaciones de alto LET.

La curva de supervivencia de la Fig. 3, ha sido obtenida con radiaciones X o gamma. El hombro de la curva indica que hay recuperación del daño subletal producido por la radiación y también que existe un marcado efecto de la intensidad con que se aplican las dosis. Después del hombro, se tiene la porción exponencial de la curva. Esto significa que no es posible, en principio, matar con certeza a todas las células presentes. Se trata de un problema probabilístico.

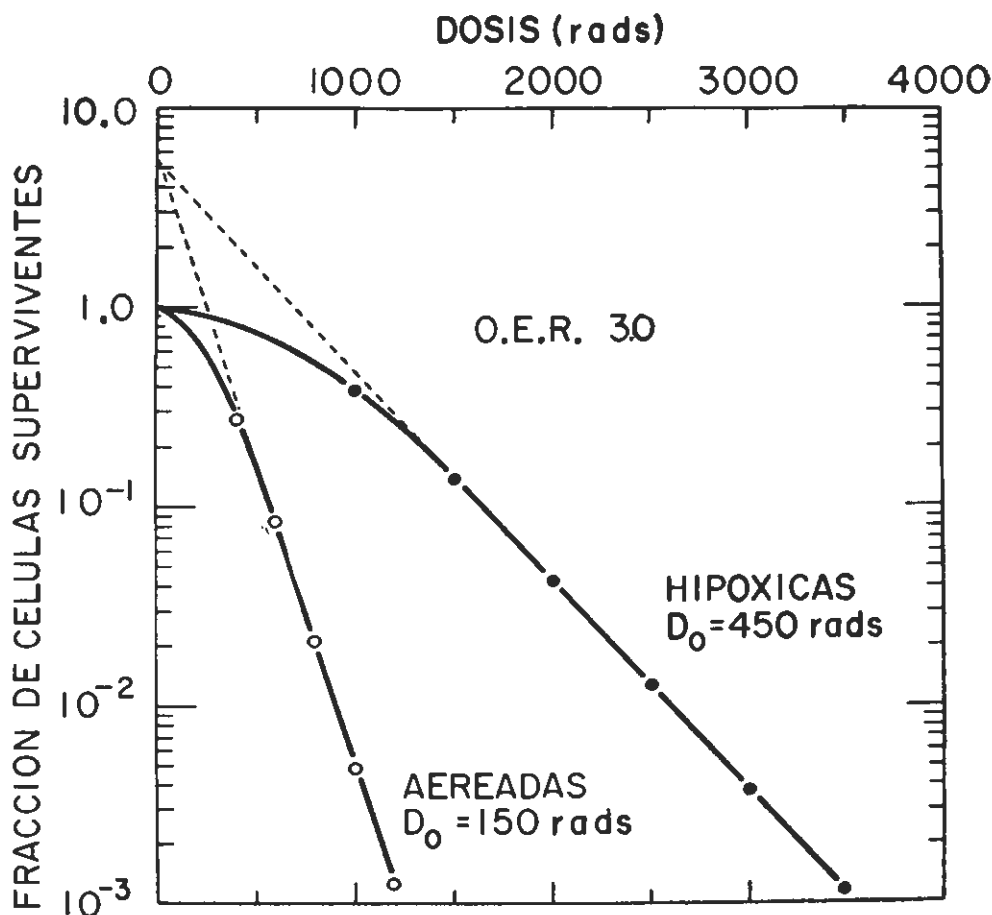


Fig. 4. Curvas de supervivencia de células de criceto (hamster) expuestas a los rayos X con y sin oxígeno; proporción de incremento por el oxígeno O.E.R. = 3.0.

Por supuesto que mientras más elevada sea la dosis de radiación, es mayor la probabilidad de matar a todas las células.

En la Fig. 4. se ilustra otro hecho radiobiológico básico. Estas curvas son para radiaciones de bajo LET. La curva de la izquierda es la misma que aparece en la Fig. 3 con las células totalmente oxigenadas durante la exposición a la radiación. La curva de la derecha es para células irradiadas en ausencia de oxígeno. Se requiere el aumento de la dosis para producir la muerte cuando el oxígeno no está presente. El grado de este efecto de hipoxia se expresa como la "proporción de incremento por el oxígeno". Esta es la relación entre la dosis que mata a cierta fracción de células bajo condiciones hipóxicas y la dosis que mata a la misma fracción bajo condiciones totalmente oxigenadas. Con la radiación X o gamma, esta proporción de incremento por el oxígeno o factor de protección por hipoxia, puede ser de tres como se observa en la Fig. 3.

En la Fig. 5 se presentan curvas similares, pero ahora para radiaciones tanto de bajo LET como de alto LET. Las curvas tres y cuatro son para radiaciones de bajo LET. Se presenta una protección substancial debido a la hipoxia. Las curvas uno y dos son para radiaciones de alto LET, irradiadas bajo condiciones hipóxicas y totalmente oxigenadas. La protección suministrada por la hipoxia es mucho menor

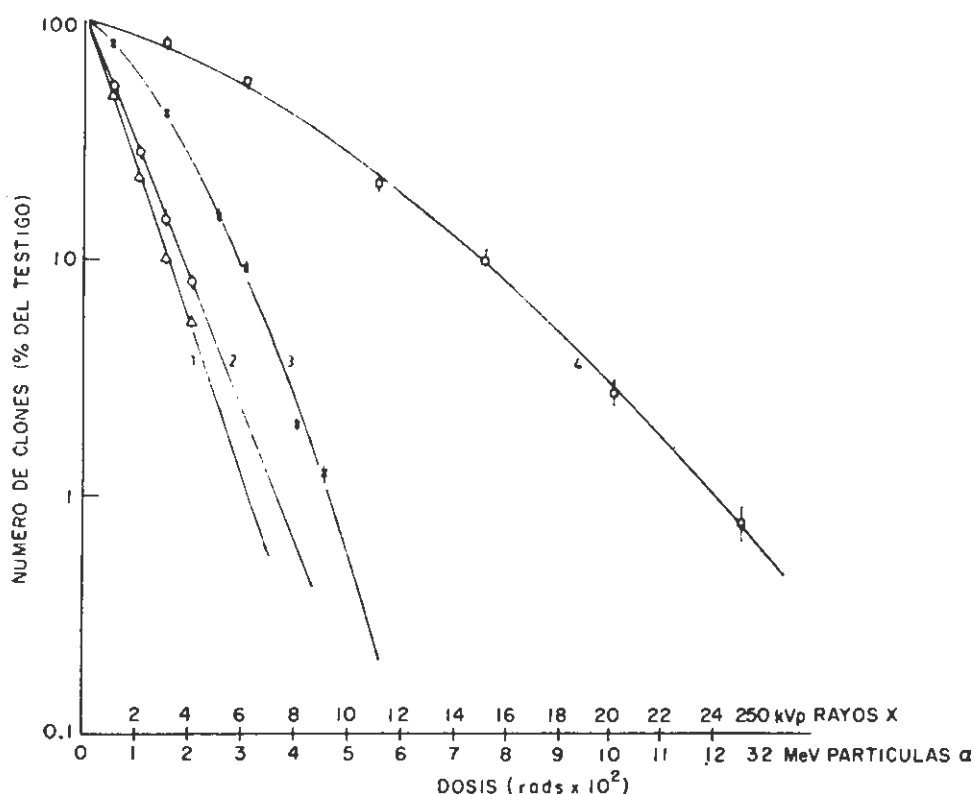


Fig. 5. Curvas con radiaciones de bajo LET (3, 4) y alto LET (1, 2) bajo condiciones hipóxicas (2, 4) y oxigenadas (1, 5).

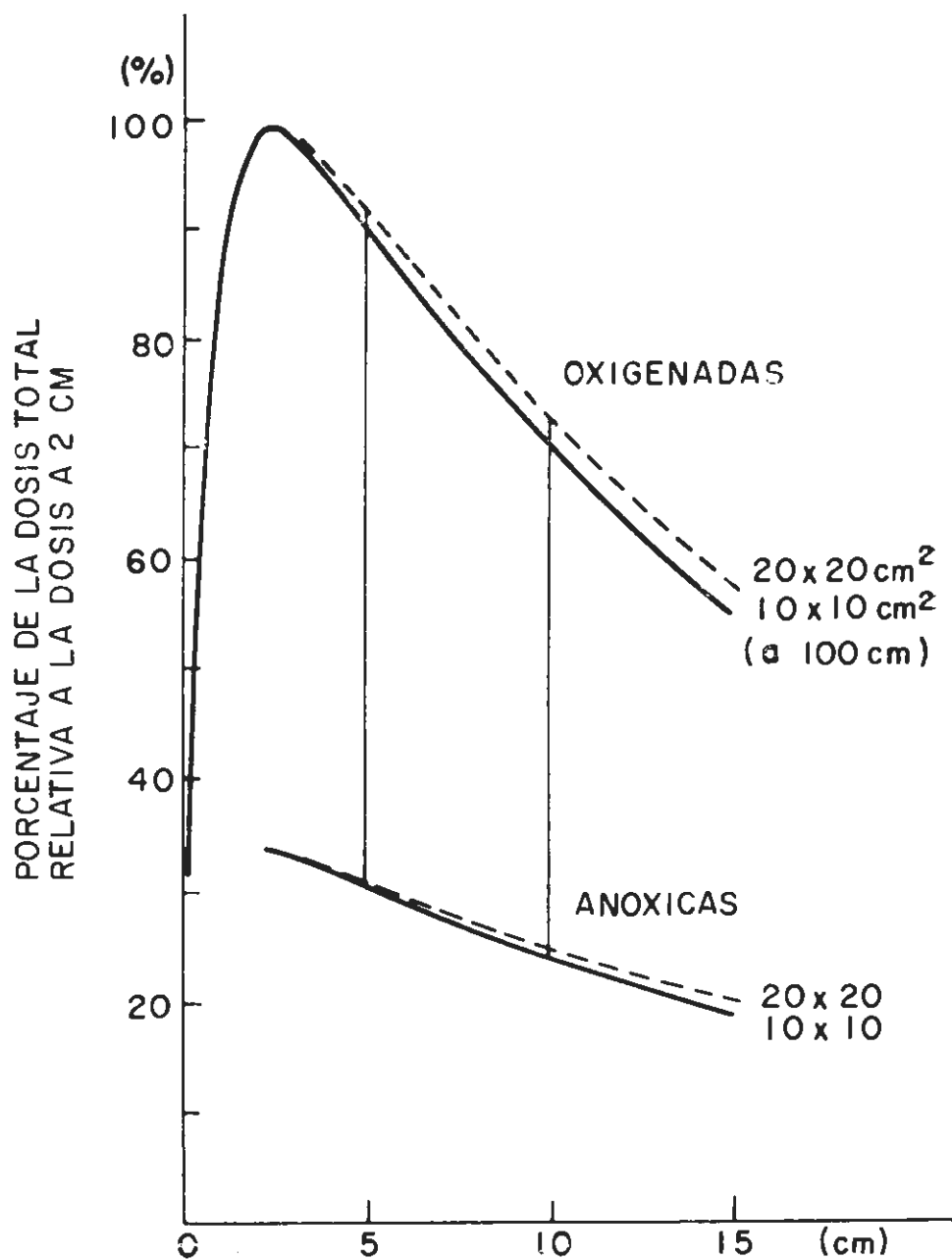


Fig. 6. Penetración de dosis de 8-MV de rayos X ilustrado la disminución de la efectividad para matar a las células anóxicas.

con radiaciones de alto LET. Para estas, la proporción de incremento por el oxígeno puede ser cercana a uno.

La importancia de algunos de los factores discutidos se muestra en la Fig. 6. En la porción superior aparece la llamada curva de dosis-penetración por el eje central, para los rayos X. En el eje de las ordenadas se expresa la dosis relativa y en el eje de las abscisas la profundidad en que se encuentra el tejido. La curva inferior indica el grado de protección que puede ser proporcionado por algunas de las células hipóxicas del tumor. En otras palabras: el médico puede creer, por ejemplo, que le está dando novecientos (900) rads o roentgens a un tumor y sin embargo, lo que realmente aplica a las células hipóxicas del tumor son solamente trescientos (300) rads o roentgens.

Surge entonces un pregunta obvia. ¿Por qué no se irradia a los pacientes mientras estos están respirando oxígeno, o bien, se les coloca en una atmósfera con mayor presión de oxígeno? La respuesta es, que esto ya ha sido intentado. Si se presentó algún efecto, éste no es de ninguna manera espectacular. Aparentemente estos procedimientos no producen aumento alguno en la tensión de oxígeno de las células hipóxicas.

Otra forma de abordar el problema sería el uso de radiaciones de alto LET. A estas radiaciones "no les preocupa", por decirlo así, si las células están totalmente oxigenadas o si son hipóxicas. Ellas matan igualmente bajo cualquiera de estas condiciones.

El primer intento de uso de radiaciones de alto LET se hizo con frecuentes externas de neutrones rápidos. Se han hecho extensos estudios clínicos en el Hospital Hammersmith en Londres y los resultados obtenidos hasta la fecha parecen ser muy alentadores.

En la Fig. 7 se expresa la proporción de incremento por el oxígeno como función del LET. Se puede notar que esta proporción no empieza a caer apreciablemente hasta que se alcanzan valores de LET cercanos a noventa KeV por micrón. Los neutrones rápidos producen protones de retroceso en el tejido, algunos de los cuales

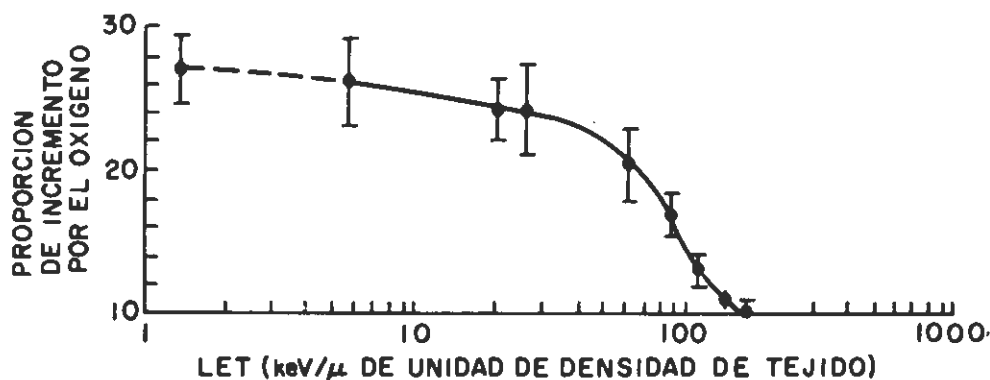


Fig. 7. Proporción de incremento por el oxígeno para el deterioro de la capacidad proliferativa de las células humanas en cultivo, producido por diferentes radiaciones ionizantes como función del LET.

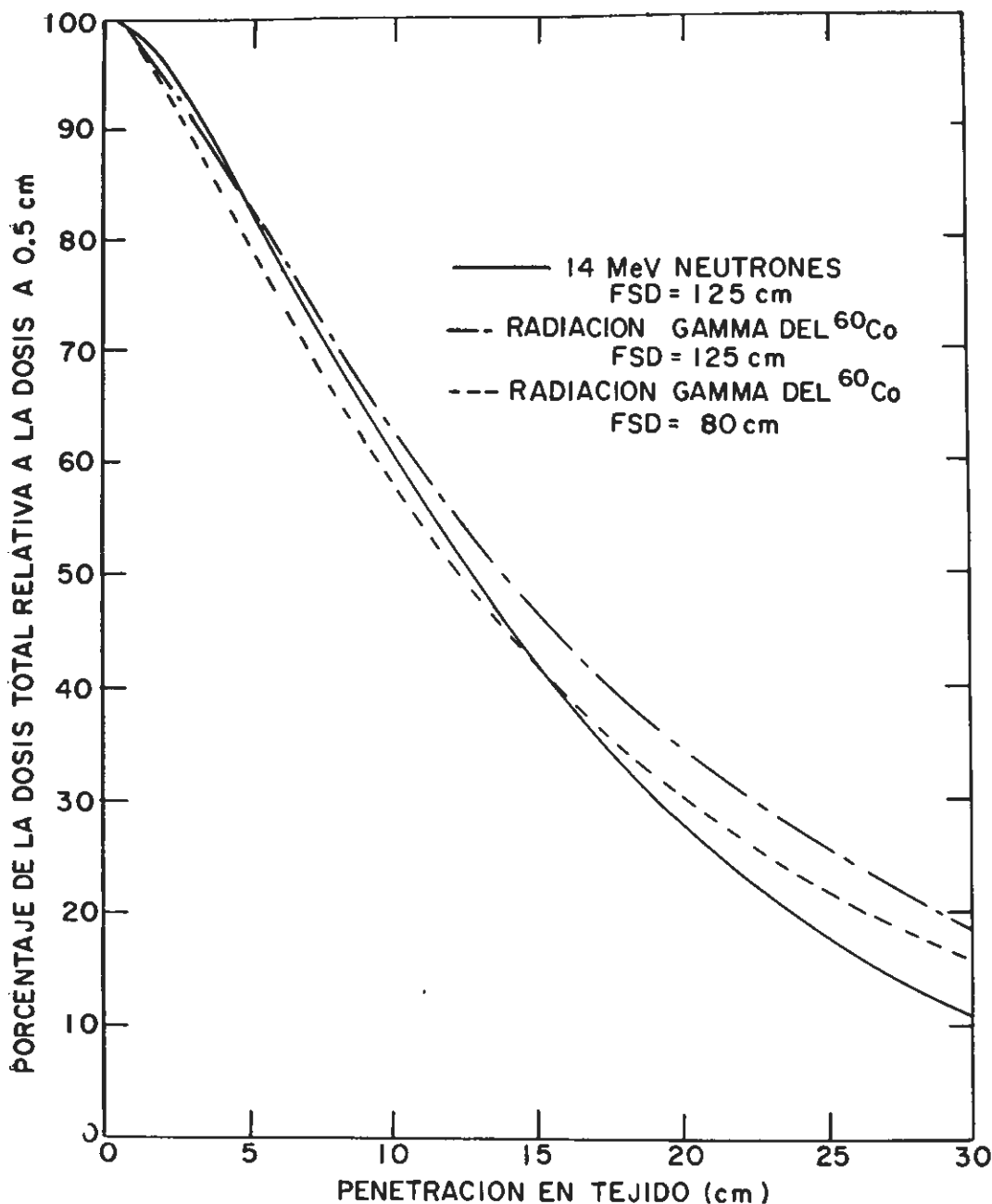
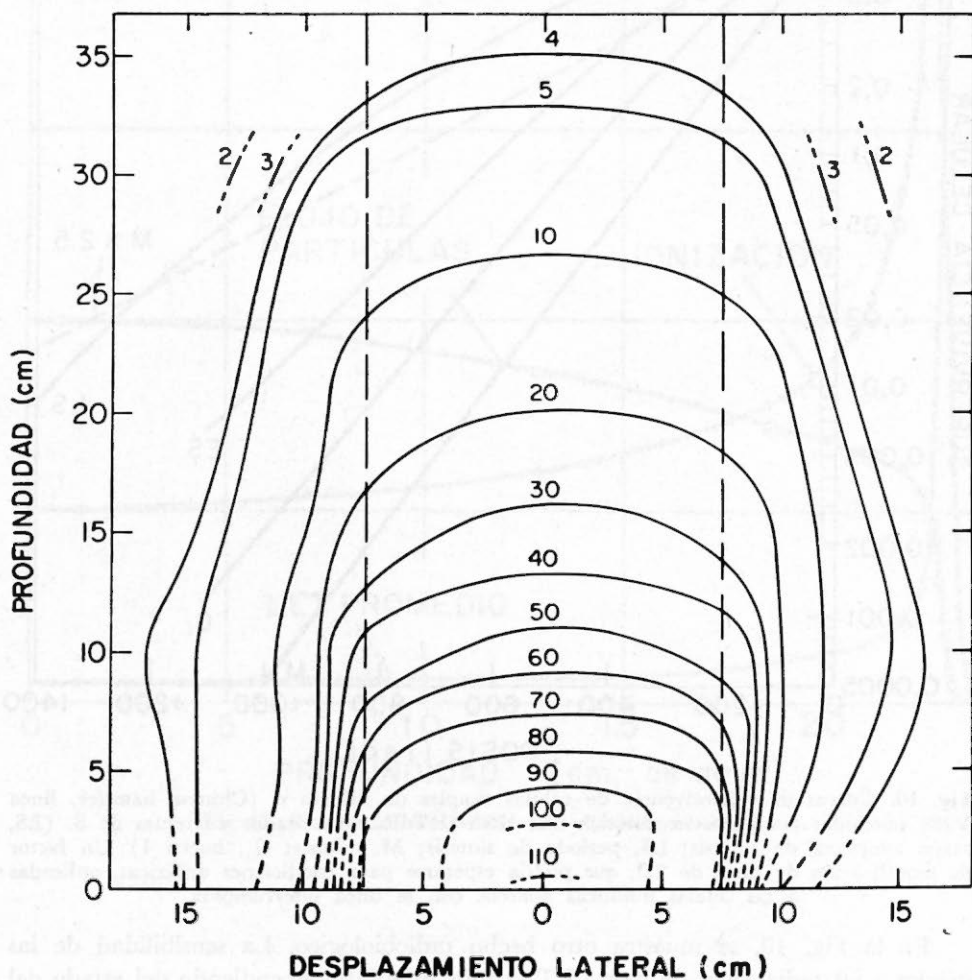


Fig. 8. Comparación de la penetración de dosis por el eje central para neutrones de 14 Me V y radiación gamma del ^{60}Co en un campo de 15 x 15 cm.

tienen valores de LET similares al mencionado. El promedio de la proporción de incremento por el oxígeno para varios espectra de neutrones rápidos es del orden de 1.6 ó 1.7.

A pesar de que se presentan algunas dificultades serias con las emisiones de los neutrones, la terapia por medio de los neutrones rápidos parece ser efectiva.

Una de las dificultades principales se muestra en la Fig. 8 en la que se presentan las curvas de dosis-penetración por el eje central para neutrones rápidos medianamente energéticos y para la radiación gamma del ^{60}Co . Sobre el eje de las ordenadas se expresa la dosis relativa y en el eje de las abscisas, la penetración en tejido, en centímetros. Con ambas radiaciones las dosis caen muy rápidamente en tejido. El objetivo obvio de la terapia del cáncer es la aplicación de las mayores dosis en el tumor, y que los tejidos normales, intermedios o adyacentes sean alcanzados por dosis mínimas. Sin embargo, en la curva se puede notar que para



aplicar una dosis dada en un tumor localizado, por decirlo así, a quince centímetros en el tejido, se tendrían que aceptar dosis mucho mayores en algunos de las estructuras normales intermedias. Esto puede suceder especialmente en la terapia de "entradas múltiples".

En la Fig. 9 se muestran curvas de isodosis para una emisión de neutrones rápidos. La dispersión lateral de la corriente de los neutrones es mayor que la de los rayos X. Por esto, los tejidos normales situados lateralmente a la corriente, reciben mayores dosis con los neutrones que con los rayos X. Es realmente paradójico que se obtengan resultados favorables con los neutrones rápidos a pesar de estas dificultades obvias.

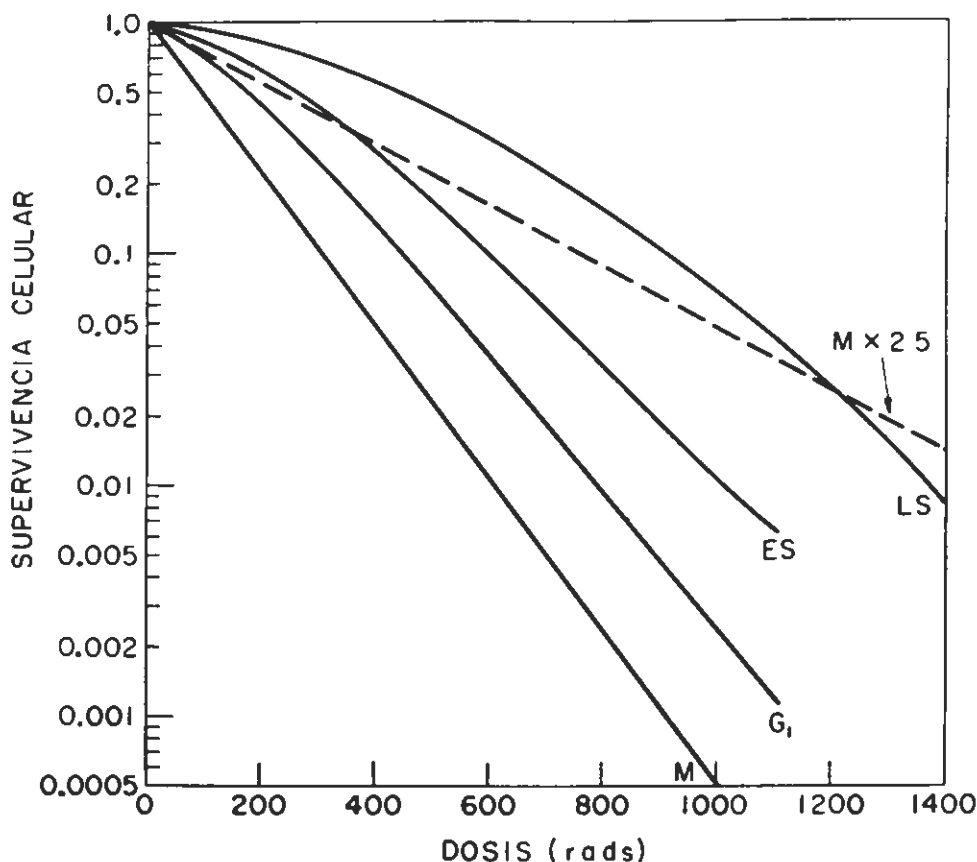


Fig. 10. Curvas de supervivencia de células simples de criceto o (Chinese hamster, línea V79) obtenidas por selección mitótica más HSA-3HTdR para estados diferentes de S. (ES, etapa temprana de síntesis; LS, período de síntesis; M, mitosis; G₁, hueco 1) Un factor de modificación de dosis de 2.5, que podría esperarse para condiciones anóxicas, aplicadas a las células mitóticas aparece con la línea interrumpida.

En la Fig. 10, se muestra otro hecho radiobiológico. La sensibilidad de las células a las radiaciones de bajo LET es muy diferente dependiendo del estado del ciclo celular en que se encuentran en el momento de la irradiación. La fase más

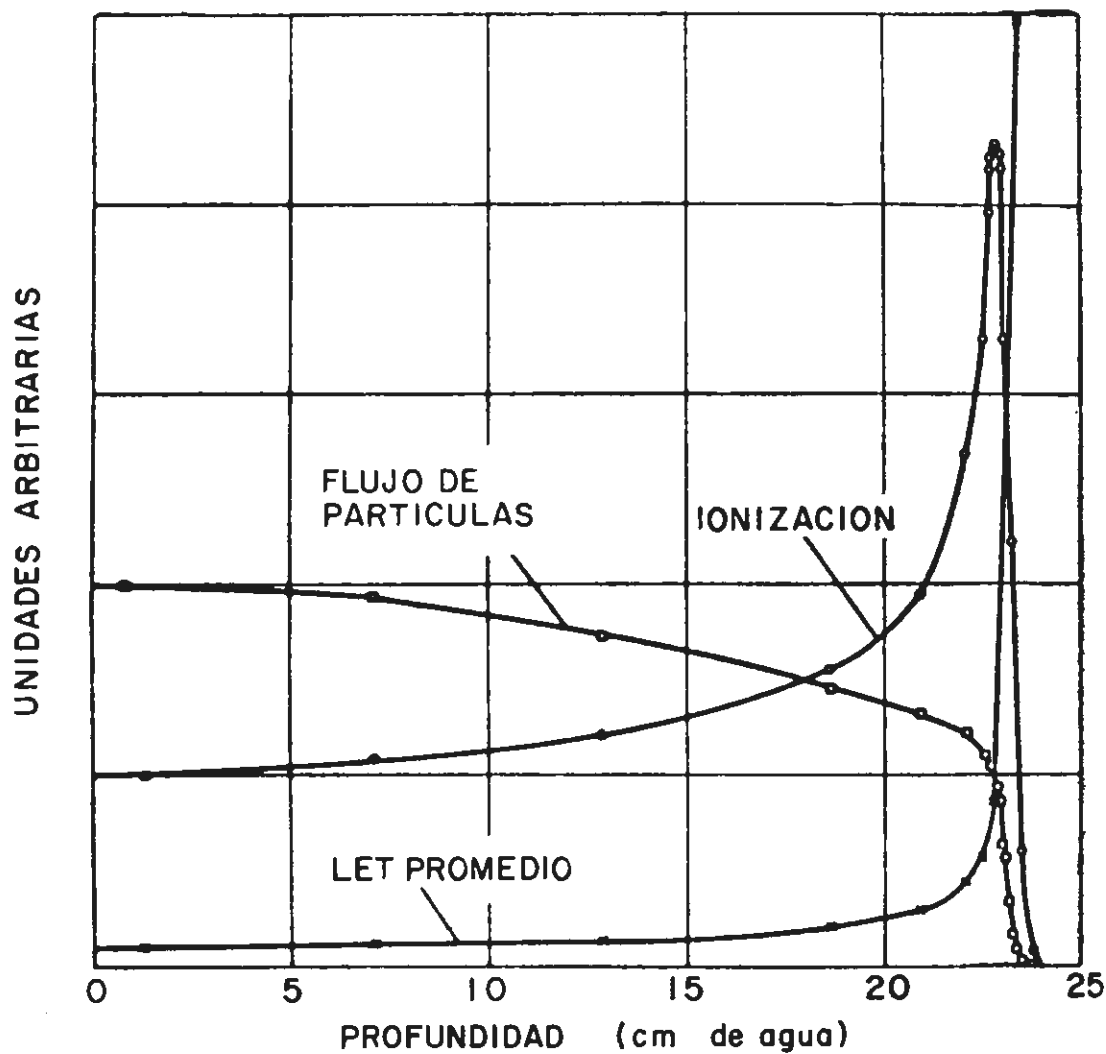


Fig. 11. Penetración de protones de alta energía en agua.

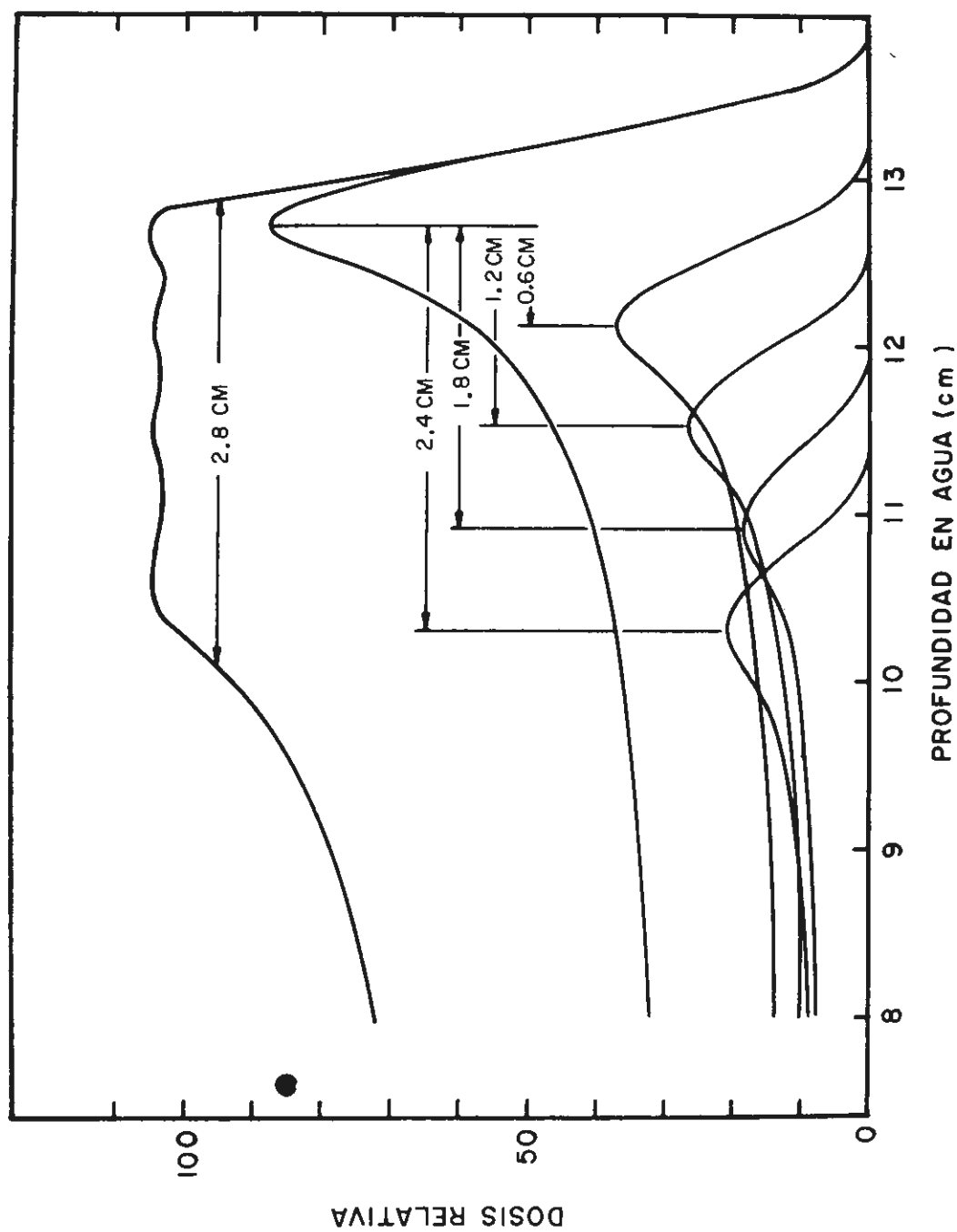


Fig. 12. Superposición de curvas de penetración de dosis con partículas de alta energía.

sensible es la mitosis y la más resistente es la porción final de la síntesis del DNA. La diferencia es substancial y aproximadamente igual en magnitud a la protección suministrada por la hipoxia. También parece ser un hecho radiobiológico que con radiaciones de alto LET, esta diferencia en sensibilidad, en función del estado del ciclo celular, está muy disminuida o es nula. Esto, así como el hecho de que a las radiaciones de alto LET les tenga "sin cuidado" si las células son hipóxicas o no, representa la base del aparente éxito de la radioterapia con radiaciones de alto LET.

En la radioterapia hay otro serio problema que ya he insinuado, la pobre distribución de la penetración de la dosis con las radiaciones más convencionales y con los neutrones rápidos. En la Fig. 11 se muestra un patrón de penetración de la dosis de protones de alta energía en agua. Esto es, para una corriente del orden de 150 MeV, se nota el denominado pico Bragg. Para estas energías muy altas, el LET de los protones es muy bajo y muy cercano al de las radiaciones X o gamma. Así pues, no se obtiene ninguna ventaja con respecto al problema de las células hipóxicas. Sin embargo, como se muestra en la Fig. 12, es posible conseguir un patrón mucho mejor de penetración de dosis con partículas de alta energía que el obtenido con la radiación gamma del ^{60}Co o con neutrones rápidos. Por medio del filtro llamado cuneiforme, se puede lograr un patrón de penetración de dosis como se muestra en la Fig. 12. Por lo tanto, la dosis en el tumor puede ser considerablemente mayor que la dosis en la piel o en los tejidos intermedios.

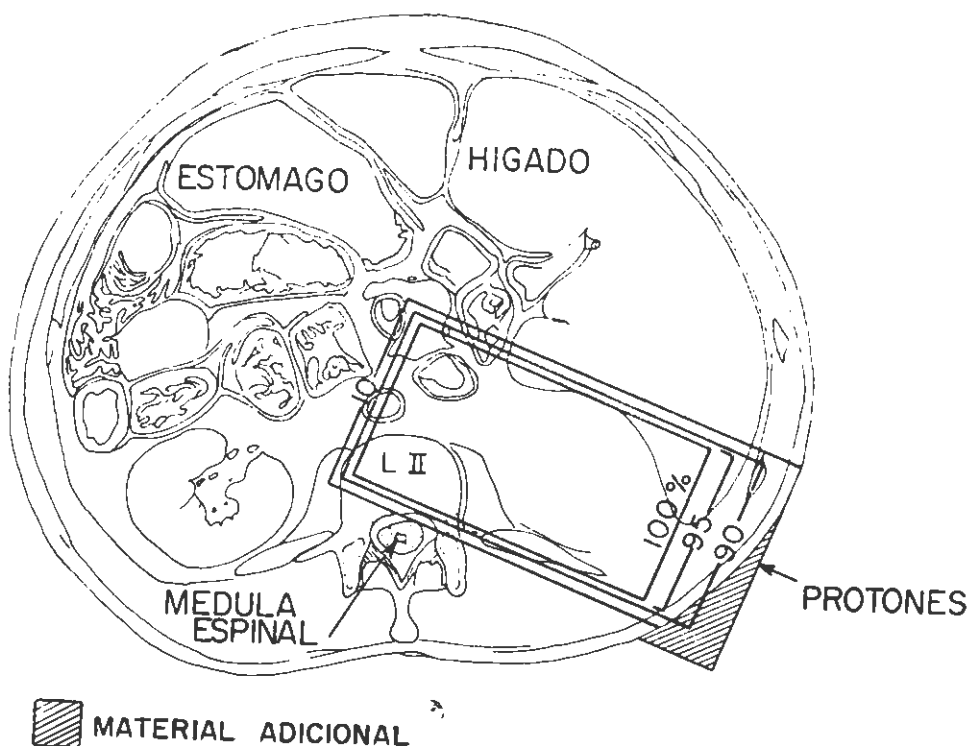


Fig. 13. Irradiación con protones de la zona renal en campo único.

Una ventaja obvia de la emisión de protones se muestra en la Fig. 13, en la que se observa la trayectoria de la corriente. Es posible depositar la energía muy selectivamente en donde se desea y es posible también parar el haz muy cerca de estructuras vitales que no se quieren tocar, tales como la columna vertebral. Esto no es posible hacerlo con los rayos X o con los neutrones rápidos.

En la Fig. 14 se muestra lo que puede hacerse al aplicar dos entradas de protones. La dosis en ^{60}Co que reciben los tejidos intermedios son todavía mayores que las que recibe un tumor situado profundamente. Mientras que con los protones, la dosis en tumor puede ser considerablemente mayor que la recibida por los tejidos normales intermedios.

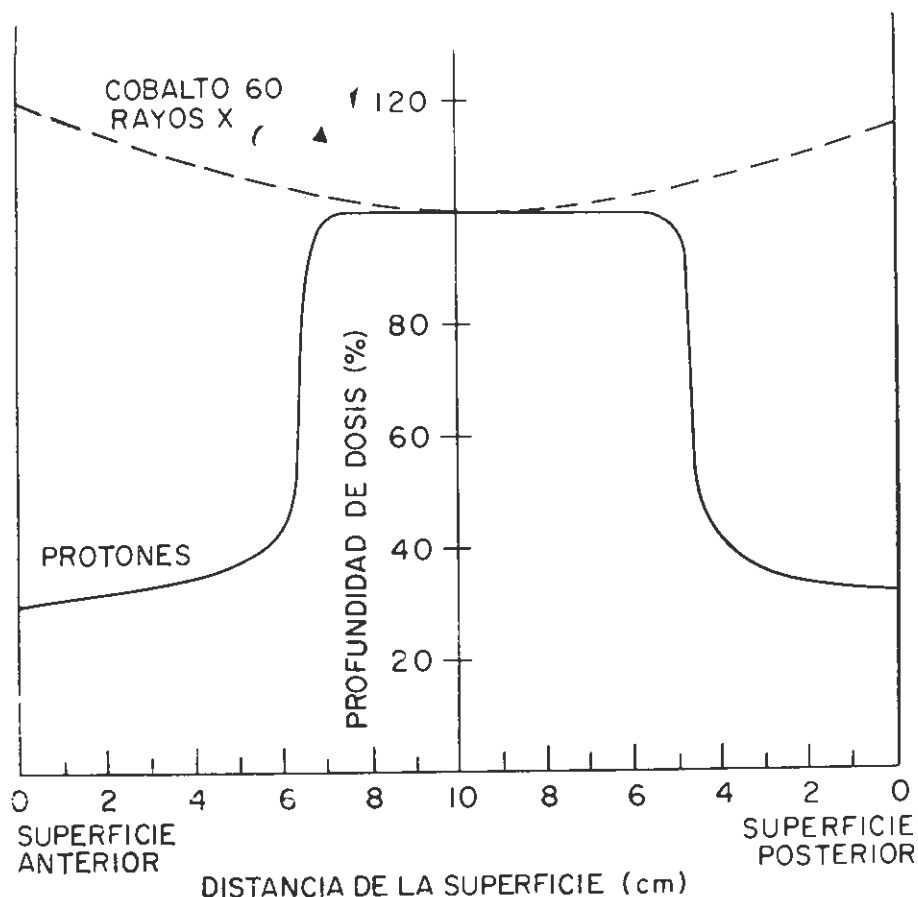


Fig. 14. Comparación de la distribución de la penetración de la dosis de radiaciones de bajo LET (^{60}Co) y rayos X y alto LET protones).

Las emisiones de protones están siendo usadas actualmente en Suecia, Rusia y Estados Unidos de América. Es todavía muy anticipado decir cuántas ventajas se obtienen con ellas. Será muy útil aprovechar los resultados que se obtengan tanto

de la terapia con los neutrones rápidos como con los protones, ya que con los neutrones rápidos se probará solamente el efecto de las radiaciones de alto LET, porque su patrón de penetración de dosis no es mejor que el obtenido con las radiaciones gamma convencionales. Por otro lado, con los protones se probarán selectivamente las ventajas de un patrón superior de penetración de dosis, pues no presentan ninguna de las características de las radiaciones de alto LET.

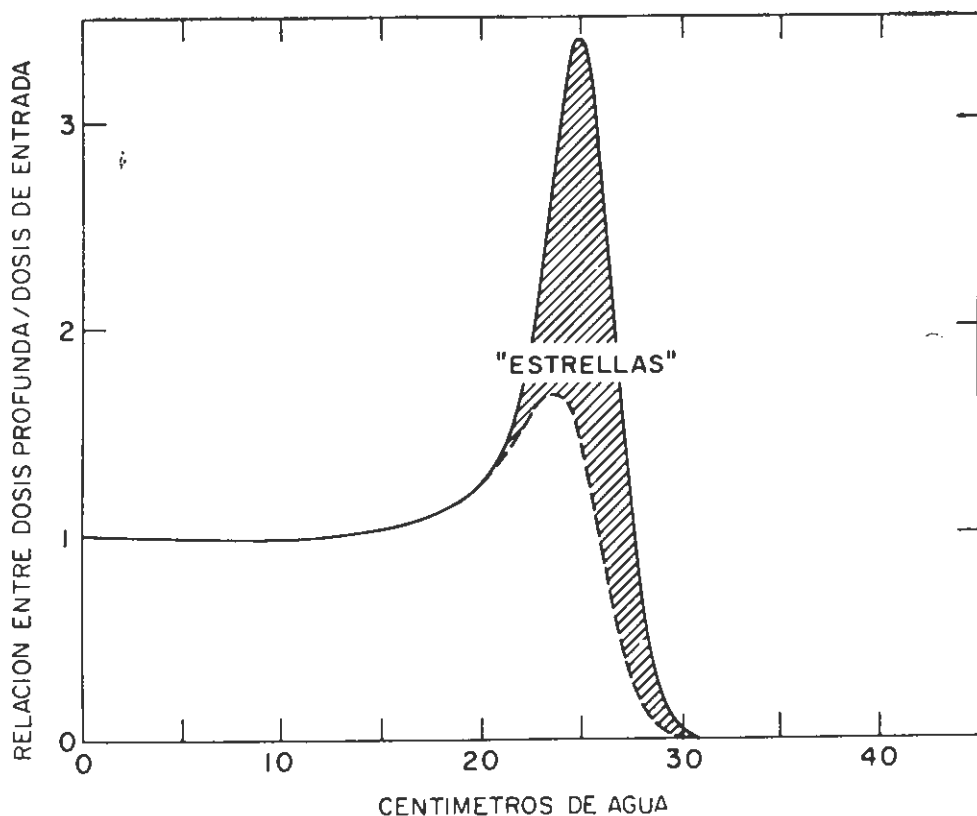


Fig. 15. Patrón de dosis-penetración de mesones pi-negativos.

En la Fig. 15, se muestra el patrón de dosis-penetración obtenido con un tipo de radiación relativamente nuevo y exótico, los llamados mesones-pi negativos. El mesón pi negativo tiene una carga de menos uno, similar a la de los electrones sin embargo, su masa es doscientos setenta y tres veces mayor que la del electrón, o aproximadamente el quince por ciento de la del patrón. En la mayor parte de su trayectoria en tejido, los mesones actúan de manera similar a los electrones, o sea, actúan como radiaciones de bajo LET. Cerca del final de su trayectoria, sin embargo, interaccionan con los elementos más pesados del tejido, particularmente con carbono, nitrógeno y oxígeno y provocan la desintegración de estos núcleos, liberándose noventa y seis MeV de energía. Esta energía se libera en forma

de partículas ionizantes de LET bastante alto. Así se producen protones, partículas alfa, núcleos de retroceso de $z \geq 3$ y neutrones rápidos.

En la Fig. 15 se observa el pico Bragg básico de los mesones pi-negativos en tejido. La porción sombreada indica la liberación de energía adicional de "estrellas" formadas cuando los mesones-pi negativos son absorbidos por los núcleos de carbono, oxígeno o nitrógeno, y provocan que estos núcleos se desintegren. Así se obtiene una distribución de penetración de dosis bastante aceptable. Además, las radiaciones de alto LET al final del haz, ofrecen la ventaja de que pueden afectar a las células hipóxicas de los tumores. Con estas emisiones, al menos en principio, se pueden obtener las ventajas que proporcionan tanto los neutrones rápidos como los protones.

En la Fig. 16a aparece la distribución de la curva de la penetración de dosis para los mesones-pi. Esta se alcanza por el aumento de la dispersión de energía o de los momentos de la emisión de mesones-pi. Noten que la porción del haz que contiene radiaciones de alto LET puede cubrir un tumor de alrededor de diez centímetros de diámetro.

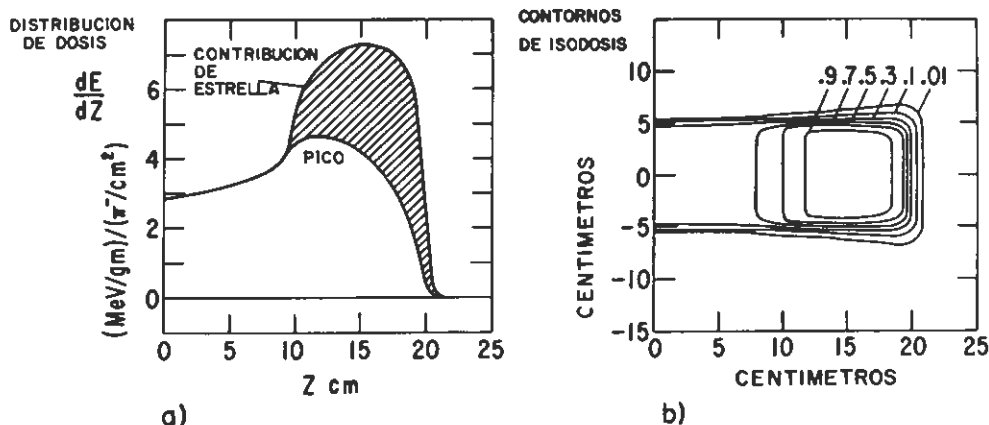


Fig. 16. a. Distribución de la curva de penetración de dosis de los mesones pi-negativos. b. Curvas de isodosis para los mesones pi-negativos.

En la Fig. 16b se muestran curvas de isodosis para emisiones de mesones-pi negativos. Las dosis caen rápidamente conforme se sale de la corriente y es posible detener el haz justamente antes de que toque estructuras vitales.

En la Fig. 17 se muestra de nuevo la curva de dosis-penetración para los mesones-pi negativos, así como la proporción de incremento por el oxígeno. Noten que a través de la mayor parte del haz la producción del incremento por el oxígeno es del orden del 1-8 a 2.0. En estudios posteriores se ha demostrado que estos valores pueden ser menores.

Actualmente no existen intentos clínicos en marcha con los mesones-pi negativos. La razón de esto es que no ha sido posible obtener haces de mesones-pi negativos con intensidades suficientes. Sin embargo, esta situación cambia rápidamente, pues

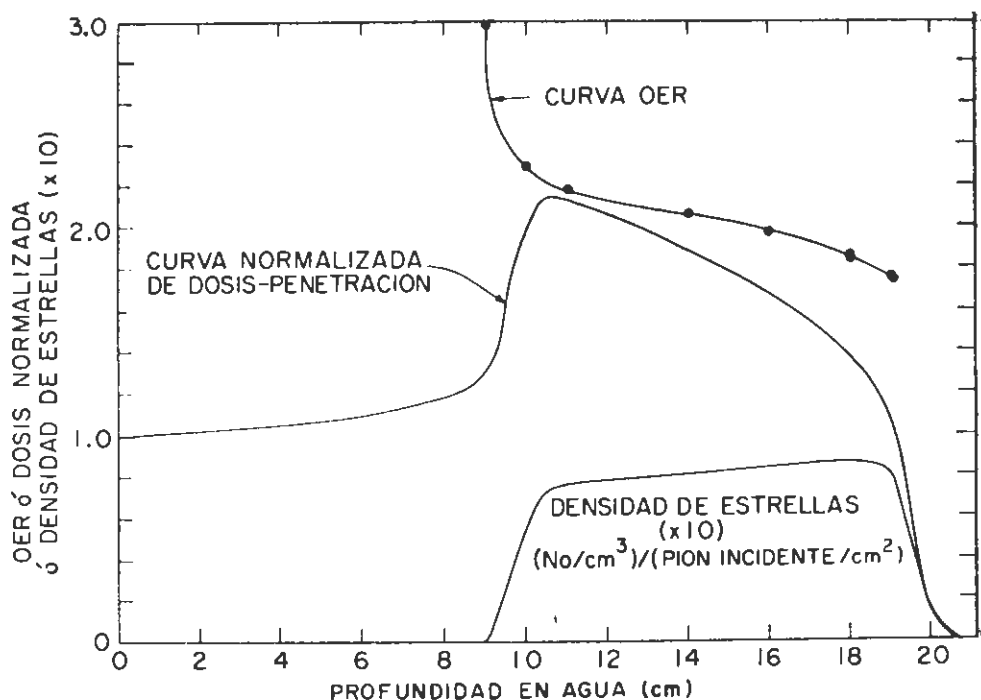


Fig. 17. Proporción de incremento por el oxígeno (OER) para los mesones pi-negativos.

en los últimos meses se ha puesto en operación una instalación de mesones cerca de Zurich, en Suiza. La intensidad de dosis que se obtenga con esta máquina, desafortunadamente es marginal para la radioterapia. En el laboratorio científico de los Alamos, en Nuevo México, se obtuvo ya un haz de mesones-pi de intensidad de dosis muy elevada. Actualmente están en proceso los estudios dosimétricos y radiobiológicos y los intentos clínicos empezarán dentro de algunos meses. Están a punto de finalizarse otras instalaciones de mesones en Vancouver, Canadá, y en Stanford, California. Los intentos clínicos serán posibles en un futuro cercano, quizás, para el año entrante.

Con la Fig. 18 se describe el último intento realizado. Mencioné antes que la proporción de incremento por el oxígeno para los neutrones rápidos y para los protones es del orden de 1.6 a 2.0. Estos valores son mucho mejores en radioterapia que el de 3.0 obtenido con las radiaciones convencionales de bajo LET, X o gamma. Sin embargo, sería muy deseable que se lograra obtener una proporción de incremento por el oxígeno cercana a 1.0. Quizá el solo intento de obtener tal corriente, con una penetración adecuada, cae en el uso de los iones sumamente pesados y extremadamente energéticos. En la Fig. 18 se presentan las energías por nucleón de diferentes partículas en relación su alcance en tejido. Con el objeto de obtener una proporción de incremento por el oxígeno muy baja, se tendrían en-

tonces que usar iones pesados tales como argón o kriptón. Para obtener la penetración que se necesita, deben ser acelerados estos iones con energías del orden de billones de electronvoltios. Actualmente hay sólo una máquina totalmente terminada en el mundo capaz de hacerlo, es la Bevelac en Berkeley, California. En ello los iones de kriptón o argón pueden ser acelerados a enormes energías. Existen razones para esperar que la proporción de incremento por el oxígeno con estas emisiones sea muy baja. Los estudios dosimétricos y radiobiológicos están actualmente en proceso y los intentos clínicos serán realizados si los estudios mencionados lo garantizan. Con tales corrientes, se podría obviamente tener la ventaja de un buen patrón de dosis-penetración, además de una proporción de incremento por el oxígeno, muy baja.

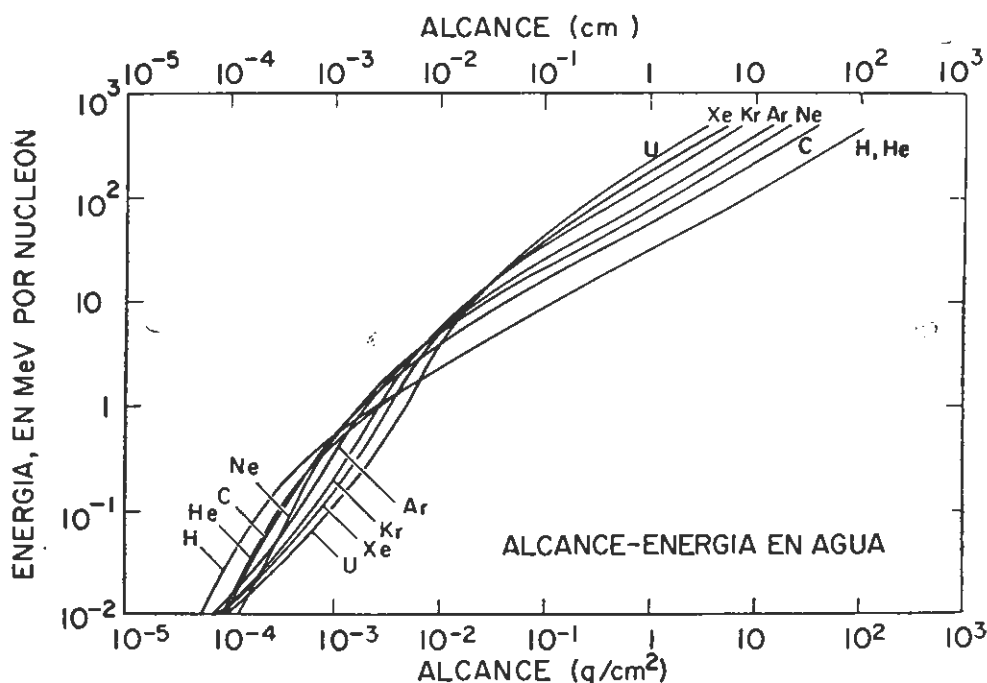


Fig. 18. Energías de diferentes partículas en relación con su alcance en tejidos en el Bevelac de Berkeley, California.

En la Fig. 19 se presentan los patrones de dosis-penetración para la mayor parte de las corrientes que han sido descritas. Las diferencias entre ellas, considero que son ahora claras. Los neutrones que tienen la ventaja de las radiaciones de LET alto, presentan un patrón pobre de dosis-penetración. Los protones tienen un buen patrón de dosis-penetración, pero ninguna ventaja con respecto al LET. Las corrientes que prometen la combinación de un mejor patrón de dosis-penetración, así como las ventajas de las radiaciones de alto LET, son las obtenidas con los mesones π negativos y las emisiones de energía extremadamente alta del kriptón o del argón.

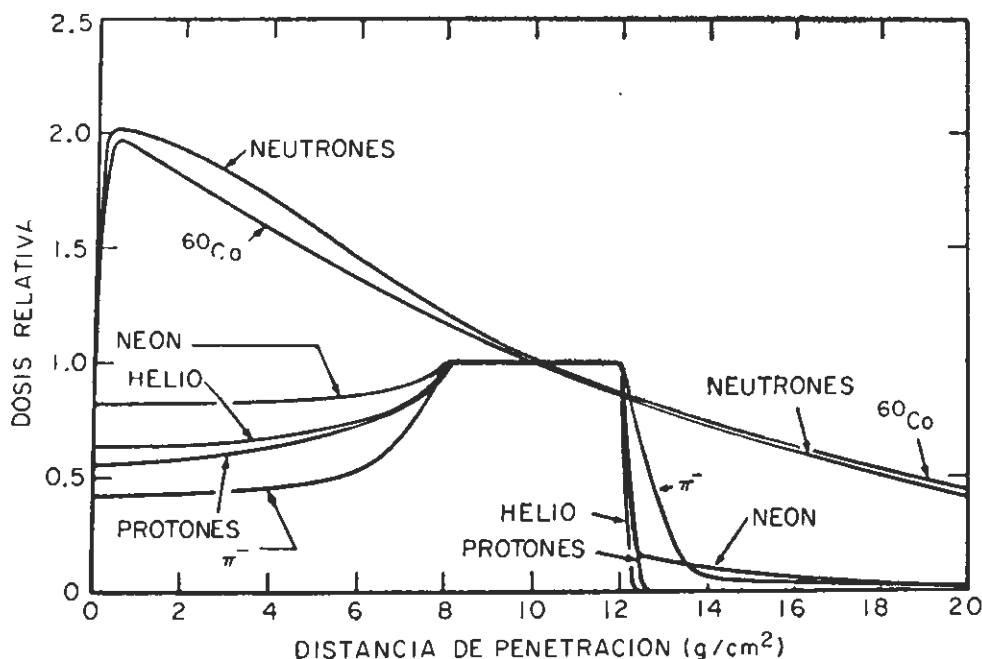


Fig. 19. Patrones de dosis-penetración para diversas partículas.

Finalmente, es difícil expresarse acerca de estas radiaciones sin parecer demasiado optimista. Pues aunque los estudios preliminares con los neutrones rápidos parecen muy prometedores, todavía el número de pacientes tratados es pequeño, y por ello las estadísticas son muy pobres. También, el tiempo total en que han sido observados los pacientes es relativamente corto. Puede ser que estudios mas amplios no apoyen totalmente el optimismo inicial.

No se tienen datos clínicos definitivos sobre ninguna de las radiaciones mencionadas, excepto para los neutrones rápidos. Con los protones se ha encontrado que los mejores patrones de dosis-penetración logrados en un medio homogéneo como el agua, no es tan fácil obtenerlos en el cuerpo humano. Esto se debe a que los diversos tejidos varían también en densidad. La densidad de los tejidos suaves, de la grasa, de los huesos y de los órganos que contienen aire, puede ser substancialmente diferente. Este problema es posible que sea aún más severo con los mesones pi-negativos.

Así, aunque los resultados hasta la fecha son prometedores, no se debe sobrepasar en optimismo o hacer alardes sin garantía. No hay nada peor en medicina que la promesa de curar enfermedades, tales como el cáncer, y que no se realice. Quizás la actitud más adecuada actualmente debe ser la de incauto optimismo.

LITERATURA

- BOND, V. P. (1971). Negative Pions: their possible use in radiotherapy. *Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nuclear Med.* *111*, 9-26.
- RATU, M. R. y PHILIPS, T. L. The potential for heavy particle radiation therapy. Los Alamos Information Report No. *LA-6588-MS*, UC-48, pp. 1-52. En Prensa.
- y RICHMAN, C. (1972). Negative pion radiotherapy: physical and radiobiological aspects. *Current Topics in Radiation Research Quarterly* *8*, 159- 233.
- REPORT OF CONFERENCE (1973). Particle acceleration in radiation therapy, held October 2-5, 1972. te the Los Alamos Scientific Laboratory, Los Alamos, New Mexico. *LA-5180-C*, pp. 1-157.