

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Radioterapia en cáncer

*R. Baeza B.

INTRODUCCION

Los rayos X fueron descubiertos a fines del siglo pasado, reportándose ya en 1899 el primer cáncer curado. Los primeros años del desarrollo histórico de la radioterapia fueron rodeados de incertidumbre ya que se desconocía la naturaleza física de la radiación y tampoco se entendía su efecto biológico; a esto se asociaba la falta de un método confiable para medir cantidad de radiación y lo primitivo de los equipos productores de la misma.

No fue hasta la década del veinte cuando Coutard, en Francia, en su serie clásica de estudios clínicos de fraccionamiento basada en los estudios experimentales de Regaud, mostró que era factible controlar y curar cánceres de cabeza y cuello. Esto fue seguido de tratamientos similarmente exitosos en cáncer de cuello uterino y otros tumores epiteliales. Coincidió con este inicio de la radiobiología, el desarrollo de equipos confiables y capaces de entregar dosis de radiación de alta energía a grandes volúmenes, que a partir de la década del cincuenta han estado a disposición del uso clínico.

Inicialmente los equipos existentes sólo eran capaces de producir fotones (rayos X) de baja energía, del orden de pocas decenas de miles de kilovolts, es decir, muy similares a los equipos

usados en diagnóstico en la actualidad. Luego fue posible la producción de equipos capaces de generar cientos de miles de kilovolts, los cuales permitían una mayor penetración del haz de radiación, pero que por tener su mayor absorción a nivel de la piel, producían graves cambios tanto agudos como tardíos en la misma. Ello sumado al hecho que esta energía condicionaba una mayor absorción en torno a elementos de alto número atómico (razón por la cual se ven tan bien las estructuras óseas en las radiografías y no así las partes blandas, a menos que éstas sean muy densas), producía una importante absorción de dosis a nivel de hueso, lo que hacía que al daño cutáneo se sumara el daño óseo. No fue hasta el desarrollo del Megavoltaje con los equipos de Co 60, Betatrones y aceleradores lineales que se pudo obtener energías capaces de tener el 100% de absorción bajo la piel, lográndose tratar tumores profundos sin tener la limitante de la mayor absorción a nivel de hueso y daño cutáneo.

En la actualidad, en nuestro medio, disponemos de equipos productores de radiación electromagnética en la forma de fotones, ya sea generados a partir de isótopos inestables que decaen hacia la estabilidad (rayos gamma producidos por Cobalto 60) o a partir de electrones generados artificialmente, los que al chocar con un blanco interactúan con las capas electrónicas de los átomos del mismo, generando fotones en la forma de rayos X (aceleradores lineales). Ambos fotones, gamma y X, tienen exactamente las

*Departamento de Hematología y Oncología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

mismas propiedades y acciones frente a los tejidos vivos, tanto tumorales como normales. Su única diferencia es el lugar de origen dentro del átomo.

RADIOBIOLOGIA BASICA

Hasta 1949 los conceptos prevalentes eran: a) había una dosis "todo o nada" que era cancericida y que estaba ligada estrechamente a la histología tumoral; b) cada región a irradiar requería de una dosis homogénea de irradiación; c) los tumores se trataban con modalidades únicas, es decir, se operaban o se irradiaban; d) la irradiación electiva postoperatoria no se usaba porque había que esperar primero que se produjera la recurrencia (generalmente no había que esperar mucho); e) los procedimientos quirúrgicos tenían que ser "oncológicos", es decir radicales.

El concepto de "dosis cancericida todo o nada" dominó la radioterapia desde el descubrimiento del radium y los rayos X y se basaba en los conceptos iniciales de terapia antibacteriana, la "therapia magna sterilisans". En 1906 cuando se originó el concepto de radiosensibilidad ligada a capacidad reproductiva, generó el axioma que tumores ricos en mitosis, es decir, tumores indiferenciados eran radiosensibles y aquellos bien diferenciados eran radioresistentes. Este concepto, en realidad, produjo gran daño ya que al tratar los tumores indiferenciados con dosis bajas de irradiación por ser "radiosensibles", se permitía su recurrencia y al tratar los tumores bien diferenciados con dosis altas (por ser "rادیورresistentes") se asociaba el tratamiento a complicaciones, contribuyendo ambas situaciones al descrédito de esta modalidad terapéutica. Como complemento de estos conceptos se agregaba el de que a cada tumor correspondía una dosis determinada de irradiación y ésta estaba íntimamente asociada a su histología. Era así como a los carcinomas epidermoides se les atribuía determinada sensibilidad e independientemente de su tamaño debían ser tratados con la misma dosis. Lo mismo ocurría para los adenocarcinomas, a los cuales se les atribuía capacidades de resistencia a la radiación distintas a las anteriores y que por razones aún obscuras lo hacían menos sensi-

bles que los epidermoides. La ubicación del tumor, su extensión y su volumen no eran considerados excepto en que los tumores debían ser tratados a "tolerancia", es decir, determinada cantidad de irradiación en determinada cantidad de tiempo según la tolerancia asumida para el órgano irradiado.

A mediados de este siglo se pudo observar que cuando un cultivo celular se irradiaba, dosis similares de irradiación producían efectos similares siempre y cuando el volumen inicial de células se mantuviera constante. Si manteniendo el volumen constante se variaba la cantidad de irradiación, la sobrevida del cultivo también variaba de tal forma que a mayor dosis menor sobrevida, siendo esta relación exponencial, es decir, para reducir el tumor en una misma proporción, había que ser constante en la dosis de irradiación administrada, o sea, se necesitaba la misma cantidad de irradiación para disminuir de 1.000.000 de células a 100.000 células (1 log), que de 100 a 10 células (1 log). Con esto se incorporaban dos conceptos importantes: una misma histología requería dosis distintas de irradiación para su control y este requerimiento se relacionaba estrechamente al volumen inicial de tumor. Sin embargo, esto no explicaba todo, se pudo observar que a similar volumen de tumor y dosis de irradiación, la respuesta tumoral estaba influida por otras variables y éstas eran oxigenación y edad celular. Al reducir la cantidad de oxígeno disponible (situación común en los tumores y que aumenta a medida que aumenta el tamaño tumoral), las células requerían de una mayor dosis de irradiación para ser controladas. Al mismo tiempo, si el tejido a irradiar se sincronizaba, es decir, las células se ubicaban en la misma etapa del ciclo celular, su sensibilidad variaba a medida que progresaba en el ciclo, siendo la etapa más sensible la de la mitosis. Cuando la dosis de radiación se daba en partes, es decir, una dosis se fraccionaba y se distribuía en el tiempo (por ejemplo, en lugar de dar 1000 rad en una dosis, se daba 500 rad y al día siguiente otros 500), el efecto final era que el volumen de células que sobrevivía era mayor, es decir, existía una reparación parcial del daño producido. Esto era comprensible ya que la acción del fotón es sobre la molécula de DNA fundamentalmente, da-

ñándolo e impidiendo su duplicación y este daño no es "todo o nada", solamente si la molécula es afectada en lugares no susceptibles de reparación este daño se manifestará; el tiempo mínimo requerido para esta reparación es de 4 a 6 horas, el irradiar más seguido que esto es similar a dosis única.

Se desprende entonces que al fraccionar un tratamiento, se permite reparar parte del daño producido y que mientras más eficiente sean los mecanismos de reparación, mejor será la supervivencia del tejido irradiado, lo que obviamente es favorable para los tejidos normales. Por otro lado, al fraccionar la irradiación se permite que las células que en la primera fracción estaban ubicadas en etapas del ciclo celular más resistentes a la irradiación, al seguir ciclando, se redistribuyen hacia etapas más sensibles, y como las células con mayor probabilidad de ciclaje son las tumorales, el fraccionar permite optimizar el efecto de la radiación. En forma similar, si bien en forma electiva las células que van a ser mayormente afectadas por irradiación son las bien oxigenadas, al fraccionar se permite que células inicialmente hipóxicas puedan ser reoxigenadas ya que después de cada fracción van quedando menos células para repartirse la misma cantidad de oxígeno, ya que este aporte es a través de la irrigación que no varía. En este conjunto de factores: fraccionamiento, dosis por fracción, número de fracciones, dosis total, volumen tumoral, redistribución en el ciclo celular, reoxigenación y reparación de daño sean los que condicionan para cada situación clínica distintas posibilidades de control tumoral y distintas posibilidades de daño a los tejidos normales.

De esto también se desprende que lo que la radiación produce es una muerte reproductiva, una incapacidad de duplicarse de la molécula de DNA, de aquí que apreciaciones hechas con microscopía óptica acerca de la presente "viabilidad" de tejidos irradiados sean poco confiables. Por otro lado, la "radiorresistencia o radiosensibilidad" de un determinado tumor a la irradiación va a ser un problema de definición: un tumor será resistente cuando se le administran dosis insuficientes de irradiación y será sensible cuando después de irradiado no vuelva a crecer en ese sitio irradiado. Recordemos

que la irradiación se administra en forma física a través de un haz y que solamente actuará en la zona en que dicho haz sea aplicado, por lo tanto, efectos a distancia (abscopales) son tan posibles como si al dirigir un haz de luz en una dirección ilumináramos en dirección opuesta y también se desprende que si no se conoce la exacta dimensión y ubicación del tumor, éste será parcialmente irradiado y, por lo tanto, su "resistencia" a la radiación será similar a la de los tumores parcialmente extirpados, a los cuales, usando la misma lógica, habría que considerarlos resistentes a la cirugía (si bien en muchos casos así sucede).

CLINICA

La radioterapia puede ser usada en tres formas fundamentales en oncología: paliativa, adyuvante y exclusiva.

Paliativa: Debido a la posibilidad de destruir rápida y masivamente acúmulos tumorales, se usa de elección en el tratamiento de metástasis ósea dolorosas o de ubicación de alto riesgo (huesos de sostén, columna vertebral), ya sea sola o asociada a estabilización ortopédica en el caso de fracturas patológicas. En general, debido a que lo que se necesita es alivio precoz y que por razones obvias no hay temor a la aparición de efectos tardíos, se usan dosis altas e irradiación y en pocas fracciones (2.000 a 3.000 rad en 4 a 10 fracciones en una a dos semanas). Otras indicaciones son el síndrome de vena cava superior, metástasis cerebrales, compresiones medulares, obstrucciones bronquiales, sangramientos ginecológicos o proctológicos, etc. Como es obvio, la respuesta de los tumores irradiados no está condicionada a la histología sino que al volumen tumoral y a una adecuada localización de la dosis de irradiación administrada.

Adyuvante: Desde el inicio de la evaluación de los resultados de la terapia oncológica fue evidente que tumores presuntamente extirpados en forma completa, reaparecían dentro del área de acción del acto quirúrgico. Si bien los primeros ejemplos fueron dados por la evaluación de procedimientos tales como la mastectomía radical, fue evidente que en otras áreas esta situación clínica se repetía. Es así como el análisis de los resultados del tratamiento en cuanto a

la identificación de cuáles eran los pacientes que fallaban localmente, permitió determinar condiciones específicas de extensión y/o presentación tumoral que se asociaban a un alto porcentaje de falla postquirúrgica. El conocimiento de la existencia de enfermedad residual no identificada clínicamente, es decir, subclínica (que no significa microscópica necesariamente), permitió definir que la cirugía era eficiente en aquellas situaciones en que la radioterapia fallaba, es decir grandes volúmenes tumorales y que la radioterapia, por su parte, era eficiente en el control de pequeños volúmenes no identificables clínicamente pero, que si no eran tratados, se manifestaban en la forma de recurrencia local postquirúrgica. Al ejemplo del cáncer de mama en que el tamaño tumoral, compromiso de estructuras vecinas como fascia, piel, músculo y extensión ganglionar presagiaban un pronto y seguro fracaso, se unieron los cánceres de cabeza y cuello, tumores digestivos, siendo el más importante el de recto, cánceres de la esfera ginecológica como endometrio y cérvix, tumores del Sistema Nervioso Central, ovario, etc. En todas estas localizaciones la asociación de cirugía y radioterapia ha permitido transformar al cáncer en la enfermedad crónica con mejores posibilidades de curación en la actualidad, en que sobre el 50% de los cánceres diagnosticados y tratados oportunamente, son curables.

El éxito de la juiciosa asociación de cirugía y radioterapia ya sea pre o postoperatoria ha permitido ir reduciendo la magnitud de las intervenciones quirúrgicas, lo que unido a un adecuado conocimiento de la biología tumoral ha permitido incorporar al concepto de cantidad de vida el de calidad de vida. El ejemplo más categórico es el abandono de la mastectomía radical por el de terapias que, manteniendo una opción de curación igual o mejor a la ofrecida por la mastectomía, permiten conservación de la mama.

Este mismo análisis llevado a aquellas situaciones en que el uso de radioterapia es el tratamiento de elección, como por ejemplo en el caso del Linfoma de Hodgkin, donde la identificación de las áreas ganglionares en la década del treinta, unida al desarrollo tecnológico de los equipos en la década del sesenta, lo trans-

formó en una enfermedad altamente curable, permitió identificar situaciones en las cuales la radioterapia sola fallaba con frecuencia (importante compromiso mediastínico, importante compromiso esplénico, enfermedad masiva supra e infradiafragmática, etc.). El desarrollo de combinaciones eficientes de quimioterapia ha permitido que éstas, en asociación a la radioterapia, puedan solucionar exitosamente situaciones de alto riesgo. Esta misma asociación radioquimioterapia está ofreciendo por primera vez expectativas de vida a los pacientes portadores de cáncer de células pequeñas de pulmón, tanto en el uso electivo de irradiación sobre tórax, como en el uso "profiláctico" sobre encéfalo.

Exclusiva: Existen situaciones en las que el interés por conservar el órgano, como el caso de cánceres de laringe, unido a tumores pequeños, permiten el uso exclusivo de irradiación unido a un alto porcentaje de control; como también es el caso del seminoma en que modestas dosis de radiación se traducen en altas cifras de curación. Pero lo más frecuente es que la localización tumoral impida una remoción del tumor y esto unido a una adecuada localización de la extensión del mismo permiten transformar la radioterapia en una herramienta no sólo necesaria y requerida por ausencia de otras, sino que también altamente exitosa. Los ejemplos clínicos más evidentes son, desde luego, el cáncer de cuello uterino y los tumores de próstata. En otras localizaciones como los cánceres de pulmón no células pequeñas, en que un gran número de pacientes se presentará con enfermedad no resecable, pero aún localizada al tórax, el uso de radioterapia electiva sobre el primario y además en forma profiláctica sobre encéfalo permite obtener modestas cifras de sobrevivencia las que mejorarán cuando dispongamos de terapia sistémica efectiva.

COMPLICACIONES

Todos los tratamientos en medicina están asociados a riesgos de complicaciones y, desde luego, la oncología no está exenta de ellas. Más aún, por tratarse de una patología ciertamente mortal y en la cual las modificaciones terapéuticas no siempre son exitosas, el problema es no

sólo producir curaciones sin complicaciones, sino que también decidir qué porcentaje o posibilidad de complicaciones estamos dispuestos a aceptar para obtener determinadas posibilidades de curación. Recordemos que la peor complicación que un paciente puede presentar es la muerte por cáncer, aunque tampoco es aceptable que existiendo control tumoral, la complicación sea la causa de muerte.

Así como en ciertas ocasiones el acto quirúrgico requiere de amputaciones, resecciones o mutilaciones para obtener el efecto deseado, al irradiar un tumor inserto en un tejido normal, debemos por necesidad someter a riesgo de daño a dicho tejido. A modo de ejemplo, así como hay situaciones tales como una extirpación de un tumor de colon derecho, vecino y adherido a riñón y a pared posterior, requiere extirpar un segmento considerable de colon y, ocasionalmente, realizar una nefrectomía existiendo además el riesgo de oclusión o suboclusión a futuro por adherencias, cuando se irradia se corre el riesgo de dañar intestino y riñón como también el de desarrollar fenómenos subocclusivos. Curiosamente, ambos efectos son mirados con ópticas distintas pese a que la cirugía sin la irradiación está condenada al fracaso en control tumoral tanto como la irradiación sin cirugía en el mismo ejemplo. Pero aunque es claro y obvio que las complicaciones postirradiación requieren que el paciente haya sido irradiado en el área donde se produce la complicación, es imperioso conocer las causas de las complicaciones para así evitarlas o al menos disminuirlas en intensidad y frecuencia. Las causas más importantes de complicación van a estar condicionadas por la dosis total de irradiación y por la dosis de fracción usada. A mayor dosis mayor es el riesgo de daño. La dosis por fracción también es crítica. Se ha podido determinar que los efectos agudos de la radiación no están relacionados con la posibilidad de daño tardío. Esto es importante de recalcar, ya que antiguamente el efecto agudo condicionaba la dosis por fracción y la dosis total a usar. Pronto se vio que variaciones del tamaño de la fracción, que en forma aguda no producía mayor cambio, como por ejemplo 180 a 250 rad diarios no producen un efecto agudo muy distinto, esta

variación se traducía en dramáticas diferencias tardías. La explicación es que probablemente son distintos tejidos los que expresan el daño por radiación, unos los de reacción aguda (epitelios y mucosas que normalmente son de rápido recambio y que son los que producen las náuseas, vómitos y diarreas como también estructuras de alto ciclaje celular como la médula hematopoyética presentándose como depresiones medulares), cuya reacción no es muy distinta ante las variaciones de fracción nombradas y otros los de reacción tardía (entre los que probablemente se incluyen el endotelio vascular y el tejido conectivo) en que pequeñas variaciones de tamaño de fracción repercuten en severos efectos a largo plazo. El modelo lineal cuadrático que analiza los efectos de la irradiación sugiere que los efectos agudos dependen en formalineal de la dosis por fracción y los tardíos en función del cuadrado de la misma.

Fuera de la radioterapia misma existe una serie de factores asociados que aumentan las posibilidades de complicaciones, ya sean previos al tratamiento, entre los que podemos encontrar diabetes, hipertensión, infecciones crónicas preexistentes, en el caso de tumores ginecológicos, cirugía previa en tumores del área digestiva, anatomofisiología local alterada como es el caso del daño por tabaco y alcohol en los cánceres de cabeza y cuello, como factores postratamiento: tabaquismo en pacientes irradiados por cáncer de cabeza y cuello, agresiones quirúrgicas tales como biopsias rectales o vesicales en pacientes irradiados por patología pelviana, etc.

En general, se recomienda no biopsiar tejidos irradiados a menos que esto sea necesario para confirmar una recidiva tumoral la que será seguida de una intervención de rescate. □

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Prosnitz, L.R.; Kapp, D.S.; Weissberg, J.B.: Radiotherapy. N. Eng. J. Med. 309:771-777 y 834-840, 1983.
2. Fletcher, G.H.: Textbook of radiotherapy, 3 ed., Philadelphia, Lea & Febiger, 1980.
3. Hall, E.J.: Radiobiology for the radiologist. 2 ed., Hagerstown, Harper & Row, 1978.