



Multifraccionamiento en radioterapia antineoplásica

Fernando Moreno Sala

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



Casanova, 143
08036 BARCELONA
Teléfono 253 42 43

UNIVERSITAT DE BARCELONA

DIVISIÓ DE CIÈNCIES DE LA SALUT
FACULTAT DE MEDICINA

DEPARTAMENT
D'OBSTETRICIA I GINECOLOGIA
PEDIATRIA
RADIOLOGIA I MEDICINA FÍSICA

MIGUEL GIL GAYARRE, CATEDRÁTICO DE RADIOLOGIA Y MEDICINA FÍSICA DE
LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE BARCELONA,

CERTIFICO: Que la Tesis Doctoral **"MULTIFRACCIONAMIENTO EN
RADIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA"**, ha sido dirigida por
mi y realizada por el Licenciado Fernando Moreno Sala,
para aspirar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía, y por
sus características de originalidad, actualidad del tema y
rigor científico de elaboración, se encuentra en
condiciones de ser defendida ante el tribunal
correspondiente.

Para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente certificado, en
Barcelona a 4 de mayo de mil novecientos noventa.

Profesor Miguel Gil Gayarre

UNIVERSIDAD DE BARCELONA

DIVISION IV: CIENCIAS DE LA SALUD

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA, PEDIATRIA Y RADIOLOGIA
Y MEDICINA FISICA

- Area Radiología y Medicina Física -

**MULTIFRACCIONAMIENTO EN RADIOTERAPIA
ANTINEOPLASICA**

Testis presentada por FERNANDO MORENO SALA para
optar al grado de doctor en Medicina y Cirugía.

Barcelona, 1990

A, Linus, Pau, Stella y Noel, mis hijos.

A mi familia.

.....De pronto, tu rostro se deshizo de todas sus expresiones, *de todas*, de todas las complacencias, de todas las amabilidades, de todos sus encantos habituales y durante una milésima de segundo quedó completamente vacío. Y entonces surgió esta claridad nueva, oh, una claridad que no sabrían describir ni el hombre ni el ángel, y que sólo un niño podría concebir en el aire matinal de su más inocente día de verano.

Yo lo vi.....

(Rainer Maria Rilke, Lettres françaises à Merline, 1920)

AGRADECIMIENTOS

Al Prof. Miguel Gil Gayarre, Catedrático de Radiología y Medicina Física de la Facultad de Medicina de Barcelona, director de la presente Tesis Doctoral, por el apoyo recibido para la realización de la misma, por sus consejos y críticas constructivas, por su paciencia, meticulosidad y constante estímulo, sin los cuales no hubiera sido posible finalizarla.

Al Prof. Mariano Badell Suriol, de quién aprendí a querer al paciente oncológico, me enseñó las bases de la Radioterapia e impulsó la necesidad de realizar la presente Tesis Doctoral.

A los profesores de la Cátedra de Radiología y Medicina Física, compañeros míos durante tantos años, que han soportado y alentado mi labor docente e investigadora, y especialmente a los Profesores: José M. Rovira Fius, Roberto Nogué Pujal y Benjamín Guix Melcior

Al Jefe del Servicio de Radioterapia del Hospital Clínico y Provincial (H.C.P.) de Barcelona, Prof. Alberto Biete Solá, quién en todo momento ha facilitado su realización, promoviendo firmemente mi actividad investigadora.

Al Prof. Joan Sentís Vilalta, Catedrático de Bioestadística de la Facultad de Medicina de Barcelona, por su inestimable colaboración y orientación en la elaboración de los datos estadísticos.

A los miembros del Servicio de Radioterapia, Fernando Pons Yanguas (licenciado en ciencias físicas), Alberto Sanchez-Reyes Fernández (doctor en ciencias físicas), y Carlos Conill Llobet (doctor en medicina y cirugía), por su paciencia en la supervisión de aspectos

teóricos (los primeros) y por su dedicación, consejos y aplicación de programas informáticos para el cálculo estadístico (el último). También, por su colaboración indirecta, a: Agustí Pedro Olivé, Blanca Farrús Lucaya, Antonio Vila Capel y Eugenia Verger Fransoy (médicos); Octavio Juliá Arcusa, Jaume Güell Picazo, Jordi Labara Saurina, Joan Navarro Ballesta, Gloria Godoy Godoy y Francesc Martínez Aldebo (técnicos y A.T.S. operadores).

A las personas que durante los años de realización de la tesis, han colaborado desinteresadamente y que por motivos profesionales actualmente desempeñan su labor en otras Instituciones, en especial a: Adolfo Rubio Goday (licenciado en ciencias físicas), por su colaboración en los cálculos dosimétricos; Miguel Maciá Garau (médico), por su ayuda en la búsqueda bibliográfica.

Al personal de enfermería del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona, que por una razón u otra han contribuido y soportado el desarrollo de diferentes aspectos de la Tesis, en especial a: M. José Monné Vilardosa (A.T.S.), por la supervisión del manuscrito y su perseverancia.

A Concha León Pizarro (secretaria), por su interés, meticulosidad y colaboración en labores mecanográficas y administrativas.

A los miembros del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona, por el cuidado, supervisión y control de los pacientes estudiados en la presente Tesis Doctoral; en especial, a Carlos Arias Sanchez (médico), por su ayuda en el seguimiento y valoración de los resultados clínicos.

Por último, doy mis más expresivas gracias, a todas aquellas personas que con ilusión y entrega, citados ó en el anonimato, han posibilitado que la idea que naciera hace ocho años, esté a punto de ser realidad: ser doctor en medicina y cirugía.

ABREVIATURAS

A.D.N.	Acido desoxirribonucleico.
A.J.C.C.	"American Joint Cancer Committee".
A.M.P.	Monofosfato de adenosina cíclico.
C.G.P.M.	Conferencia General de Pesas y Medidas.
C.H.R.	Capa hemireductora.
C.E.E.	Comunidad Económica Europea.
E.O.R.T.C.	"European Organization for Research and Treatment of Cancer".
I.C.R.P.	"International Commission on Radiological Protection".
I.C.R.U.	"International Commission on Radiological Units".
KeV	Kiloelectronvoltio.
MeV	Megaelectronvoltio.
O.E.R.	Relación de potenciación por el oxígeno.
O.M.S.	Organización Mundial de la Salud.
O.R.L.	Otorrinolaringología.
R.T.O.G.	"Radiotherapy Oncology Group".
S.I.	Sistema Internacional de unidades.
T.N.M.	Clasificación Internacional segun tumor , ganglios y metastasis.
U.I.C.C.	Unión Internacional Contra el Cáncer.

Otras abreviaturas se definen expresamente en el texto.

nota aclaratoria: se utiliza siempre terminología actual para referirnos a unidades, símbolos, etc., aunque en su momento fueran definidos de otra forma.

INDICE

	pags
1.- OBJETIVOS DE LA TESIS DOCTORAL.....	9
2.- JUSTIFICACION.....	11
3.- HISTORIA DE LA TERAPEUTICA RADIOLOGICA.....	15
4.- HISTORIA DE LA DOSIMETRIA.....	43
5.- ESTADO ACTUAL DEL TEMA.....	61
5.1.- Cinética celular.....	66
5.2.- Factor tiempo - Fraccionamiento de la dosis.	78
5.3.- Fraccionamientos no convencionales.....	113
6.- MATERIAL, ANALISIS ESTADISTICO Y METODO.....	145
7.- RESULTADOS.....	183
8.- DISCUSION.....	213
9.- CONCLUSIONES Y RESUMEN.....	221
10.- BIBLIOGRAFIA.....	227

1.- OBJETIVOS DE LA TESIS DOCTORAL

1º .- Valorar la influencia en Radioterapia Antineoplásica, del fraccionamiento en múltiples sesiones diarias de la dosis administrada.

2º .- Analizar un grupo prospectivo de pacientes afectos de cáncer localmente avanzado de la esfera O.R.L., tratados con tres sesiones diarias, en relación a un grupo histórico tratado con una sesión al día.

3º .- Evaluar el control locorregional del tumor, toxicidad y supervivencia, en función del tipo de fraccionamiento utilizado.

2.- JUSTIFICACION DE LA TESIS DOCTORAL

Las investigaciones en relación al **fraccionamiento de la dosis y la administración de varias sesiones diarias**, iniciadas de forma totalmente empírica por H. Coutard en 1919 (Regato, 1987), han alcanzado a partir del final de los años "60" (Abbatucci, 1968; Montague, 1968) y gracias a la aportación de la Radiobiología, carácter científico, consolidando uno de los caminos de actualidad en Radioterapia Clínica.

La hipótesis en la que se basan los trabajos sobre **Multifraccionamiento** se orienta en dos vertientes:

- a nivel de tejidos normales: diferentes estudios experimentales y clínicos, han confirmado los supuestos radiobiológicos en los que se fundamenta el aumento del número de sesiones diarias, a condición de respetar un intervalo mínimo de tres a cuatro horas entre sesiones y de no sobrepasar un valor crítico de dosis por sesión (el cual está en función de la dosis total y del tiempo total en que se administrará dicha dosis). La reparación de las lesiones subletales después de cada sesión, permite administrar una dosis diaria más elevada con una tolerancia inmediata parecida a aquella de una estrategia monofraccionada.

- a nivel del tejido tumoral: gracias a la experimentación biológica y clínica, se ha observado que dichos tejidos reparan peor las lesiones subletales, con lo que se obtiene un efecto diferencial de mucha importancia de cara a conseguir una mayor efectividad terapéutica. El aumento del número de sesiones diarias permite aumentar la dosis total diaria y por lo tanto alcanzar la dosis tumoricida en menos tiempo.

El doble mecanismo de acción del **multifraccionamiento**, por un lado, como agente de sincronización al

acumular a las células tumorales en **G2**, donde no pueden dividirse; y por otro lado, como agente terapéutico al actuar sobre células sincronizadas en **M**, preservando de lesiones irreparables a los tejidos normales y ocasionando una redistribución máxima de células tumorales, ha permitido depositar en ésta estrategia de tratamiento radioterápico, fundadas esperanzas de lograr mejorar los resultados en cierto tipo de tumores y determinadas localizaciones.

En la esfera de las neoplasias de O.R.L., sobre todo en las fases mas avanzadas de la enfermedad, los resultados obtenidos con las estrategias clásicas de tratamiento son mas bien mediocres (Fletcher, 1975), lo cual las convierte en un grupo de elección para ensayar los **fraccionamientos no convencionales** (Bernier, 1986).

La aparición mas temprana de las reacciones agudas, el acortamiento de su duración y la disminución del número de días de tratamiento, permite augurar una menor incidencia de complicaciones y una respuesta inicial espectacular, que redundará en una mayor confianza y colaboración de los pacientes.

Para enfocar adecuadamente el desarrollo de la presente tesis doctoral, parece oportuno inicialmente efectuar una breve revisión histórica tanto de la terapéutica radiológica como de la dosimetría, haciendo especial hincapié en aquellos acontecimientos que han puesto de manifiesto la importancia del **factor tiempo** en Radioterapia Clínica. La redacción escueta ordenada por años, permite ponderar y remarcar los hechos narrados sin alargar demasiado la introducción de la cuestión fundamental a analizar.

Posteriormente, se plantea una revisión de la problemática actual sobre la que fundamentamos el manejo de -

estrategias de **multifraccionamiento**, indicando las bases teóricas que permiten su utilización en clínica. En éste punto conviene introducir dos premisas que se utilizarán a lo largo de la presente tesis y que han de permitir aclarar conceptos a veces un tanto confusos en la bibliografía consultada: por un lado, es necesario definir el concepto de **sesión** como aquella acción mediante la cual se administra la irradiación en un determinado tiempo y utilizando todas las puertas de acceso de la misma, previstas teóricamente; por otro lado, equiparamos el concepto de **fraccionamiento de la dosis**, a su administración mediante sesiones de igual duración repartidas a lo largo de un periodo de tiempo previamente determinado.

Por último, se expone la experiencia clínica obtenida del tratamiento mediante una estrategia **multifraccionada**, de un grupo de pacientes afectos de neoplasias localmente avanzadas de la esfera O.R.L., confirmando mediante la discusión y las conclusiones, **la conveniencia de profundizar en el desarrollo del binomio dosis-tiempo en Radioterapia Clínica.**

3.- HISTORIA DE LA TERAPEUTICA
RADIOLOGICA

1895 **DESCUBRIMIENTO DE LOS RAYOS X.**

8/11/1895

El físico alemán Wilhelm Konrad Röntgen, al experimentar con un tubo especial de rayos catódicos, tubo de Lenard, pudo comprobar que, en ciertas condiciones, se iluminaba una pantalla de platinocianuro de bario colocada en su proximidad; atribuyó dicho fenómeno a la acción de una radiación de naturaleza desconocida hasta entonces, a la que llamó **RAYOS X**.

28/12/1895

Anuncio de dicho descubrimiento a la Sociedad Físico-Médica de Würzburg, ciudad en donde era catedrático de Física. Lo hizo en forma de una comunicación titulada: **"Sobre una nueva clase de rayos"**.

23/1/1896

Röntgen da a conocer en público su descubrimiento, realizando una radiografía de la mano del Profesor R. A. von Kölliker, quién en ese instante pide que los nuevos rayos sean denominados con el nombre de su inventor: **"radiación Röntgen"**.

2/2/1896

C. Comas Llaberia, efectua la primera experiencia radiográfica de España, en Barcelona.

1896

DESCUBRIMIENTO DE LA RADIATIVIDAD NATURAL.

H. Becquerel descubre la "radiactividad del uranio", al observar la acción fluorescente de los cristales de dicho mineral, sobre una placa fotográfica.

1896

J. Daniel observa, por primera vez, la aparición de alopecia en un niño a los 20 días de una radioscopia para localización de un proyectil endocraneal.

Stevens observa el primer eritema cutáneo producido por los R.X.

1897

L. Freund, H. Grubbe, V. Despeignes, H. Williams, G. Voigt y Schill, comienzan a tratar con R.X. diversas afecciones como el "nevus pilosus", el acné y cánceres de la cavidad oral, dando así origen al nacimiento de la **RADIOTERAPIA**. Administraban la radiación con

aparatos de muy bajo rendimiento, en forma de una sesión diaria durante dos o mas semanas hasta alcanzar el efecto deseado.

P. Oudín, P. Barthélemy y J. Darier, reunen y exponen 50 casos publicados de afecciones cutáneas debidas a la exposición a la radiación Röntgen.

Kibbe establece las primeras dosis de tolerancia a la radiación Röntgen, experimentando sobre sí mismo.

"Se inicia de ésta forma la primera etapa de la RADIOBIOLOGIA, basada en un aspecto cualitativo o radiopatológico, en la que priva la descripción morfológica de las lesiones producidas por la radiación Röntgen".

1898

H. Kümmel inicia el tratamiento radioterápico del "lupus".

Pierre y Marie Curie, y G. Bemont descubren la radiactividad del radio y del polonio.

C. Comas y A. Prió, inician en España el tratamiento mediante radiaciones ionizantes de las enfermedades malignas.

1900

C. Comas y A. Prió, presentan en España el primer caso de epiteloma de la cara curado con la radiación Röntgen.

1er Congreso de Electrología y Radiología Médicas, celebrado en Paris.

G. Forssell, en Suecia, inicia la utilización del radio para tratamiento de neoplasias ginecológicas, dando origen al nacimiento de la **CURIETERAPIA**. Se efectuaban tres aplicaciones separadas de una a tres semanas, técnica denominada de "Estocolmo".

1901

Concesión del premio Nobel de Física a W. C. Röntgen.

H. Danlos y E. Block introducen la utilización del radio para el tratamiento del "lupus". Nace así la **RADIOTERAPIA de CONTACTO (mediante la utilización de materiales radiactivos)**.

Diversas aplicaciones de la Röntgenterapia en el tratamiento de: eczema crónico, impétigo, prurito, favus, acné, lupus, hipertrichosis, elefantiasis, psoriasis, dan origen al nacimiento de la **RADIOTERAPIA SUPERFICIAL**.

T. Stenbeck y T Sjögren, publican los primeros casos de cánceres de la piel curados con la irradiación.

R. Kienböck, que publica las primeras observaciones sobre la radiosensibilidad de tejidos y órganos que poseen gran actividad mitótica, G. Albers-Schönberg, Halberstädter y otros, inician la aplicación de la Röntgenterapia en órganos internos, dando origen al nacimiento de la **RADIOTERAPIA SEMIPENETRANTE**.

1902

Frieben describe uno de los primeros casos de radiocáncer en la mano de un empleado de una fábrica de tubos de rayos X.

G. Albers-Schönberg describe los efectos de la irradiación de testículos de animales, posteriormente corroborado por los estudios de Philip, Brown y Osgodd en testículos humanos.

Scholz observa la aparición de células epiteliales plurinucleares, como consecuencia de la irradiación de la piel.

F. Foveau de Courmelles pone de manifiesto la acción analgésica del radio.

1903

Concesión del premio Nobel de Física a H. Becquerel, Pierre y Marie Curie.

Heineke describe las alteraciones de los órganos hematopoyéticos bajo la acción de la irradiación.

Morton publica por primera vez el efecto beneficioso de la irradiación en el tratamiento de los miomas.

L. Brocq, Leuglet, Bissérié y J. Belot, presentan varios casos de cáncer de piel con evolución favorable tras tratamiento radioterápico. (Sociedad Dermatológica de Paris).

1904

Los primeros estudios para explicar las causas de aparición de telangiectasias, como efecto secundario del tratamiento radioterápico, son realizados por Unna.

G. Perthes introduce la utilización de una sola sesión o de pocas sesiones de dosis altas "dosis masiva", al disponer de aparatos con mejor rendimiento.

Ch. Bouchard, M. Curie y Balthazard describen la aparición de leucopenias despues de un tratamiento radioterápico.

1905

Halberstädter y J. Bergonié, describen los efectos de la irradiación de los ovarios.

F. Dessauer inicia los primeros ensayos para el tratamiento radioterápico a distancia, dando origen al nacimiento de la **TELERRADIOTERAPIA**.

Fricke funda el "HOLT RADIUM INSTITUT" de Manchester.

1er Congreso de la Sociedad Röntgen, celebrado en Berlin, con motivo del 10º aniversario del descubrimiento de los rayos X.

1906

L. Wickham y P. Degrais, fundan el "LABORATOIRE du RADIUM" de París.

Kohl construye el primer equipo para efectuar tratamientos radioterápicos con técnicas de movimiento: rotación, pendulación, convergencia. **(RADIOTERAPIA de MOVIMIENTO)**.

J. Bergonié y L. Tribondeau enuncian sus famosas leyes, base de la radiobiología durante muchos años y que culminaban la fase inmediatamente posterior al descubrimiento de la radiación Röntgen, en la cual los médicos y físicos estaban fundamentalmente interesados

en las aplicaciones diagnósticas y terapéuticas, pero debiendo ser testigos de las secuelas producidas por dichas radiaciones tanto en ellos mismos como en sus pacientes.

El estudio sistemático de los efectos producidos por exposiciones únicas y exposiciones pequeñas repetidas, condujo a hallar una explicación del mecanismo de acción de la irradiación, a la luz de los campos de la bioquímica y de la biología celular.

1908

J. Belot trata los epitelomas de lengua a 1 cm. de distancia, dando origen al nacimiento de la **PLESIORADIOTERAPIA** (la cual abarca a los tratamientos que se realizan a muy corta distancia: **RADIOTERAPIA de CONTACTO mediante rayos X, RADIOTERAPIA SUPERFICIAL**).

1909

En el Instituto Pasteur se funda el "INSTITUT du RADIUM" de la Universidad de Paris..

Finzi afecta la primera aplicación intersticial con un tubo de radio de 50 mg., naciendo de ésta forma la **RADIOTERAPIA INTERSTICIAL (por puntura)**.

C. Regaud y A. Lacassagne, consolidan en el Instituto Pasteur, los estudios iniciales sobre Radiobiología al evidenciar la importancia del efecto

oxígeno. En la misma época y en el mismo Centro, G. Richard, P. Pierquin, O. Monod y H. Coutard, contribuyen a sentar las bases de la futura **RADIOTERAPIA CLINICA**, definiendo entre otros los conceptos de dosis óptima, rendimiento y actividad.

1910

Berg funda el "RADIUMHEMMET" de Estocolmo.

Se funda en LONDRES el hospital "MARIE CURIE".

Vº Congreso Internacional de Electrología y Radiología Médicas, celebrado en la Facultad de Medicina y el Hospital Clínico de Barcelona (inaugurados en 1907).

1911

Concesión del premio Nobel de Química a Marie Curie, por sus trabajos para la obtención del radio puro y la determinación de su peso atómico.

Hesse reúne y expone 94 casos de radiocáncer.

- 1913 Ewing y Janeway fundan en New York el "MEMORIAL CENTER".
- 1914 G. Schwarz, basándose en la observación empírica de la tolerancia tisular e intuyendo que las neoplasias poseen células de diferente radiosensibilidad, según la fase del ciclo celular en que se hallen, defendió la conveniencia de recuperar la primitiva forma de administrar la radiación, mediante la administración de sesiones diarias de dosis mas pequeñas, poniendo de ésta forma de manifiesto la importancia del factor tiempo.
- 1917 Christen introduce el concepto "CHR" ó espesor de una substancia, necesario para reducir la intensidad de un haz de radiación a su mitad.
- 1918 S. Krönig, W. Friedrich, F. Wachsmann, H. Chaoul y Rosemberg, a partir del concepto de tiempo biológico, demuestran clinicamente el efecto del factor tiempo durante la irradiación.
- 1919 Se funda el "INSTITUT CURIE" de Paris.

H. Coutard, introduce la utilización de dos sesiones diarias durante dos o mas semanas, en el tratamiento de las neoplasias de la esfera O.R.L, iniciando de forma empírica la técnica del **MULTIFRACCIONAMIENTO**.

1920

L. Mallet y R. Coliez, en el hospital "TENON" de Paris, establecen las bases de la dosimetría espacial y desarrollan la idea de las curvas de isodosis.

G. Roussy y S. Laborde, instalan una de las primeras "bombas" de radio en el "INSTITUT du CANCER" de Paris, dando lugar al nacimiento de la **TELEGAMMATERAPIA**.

"Se inicia la segunda fase de la RADIOBIOLOGIA, basada solamente en un aspecto cuantitativo, y caracterizada por la interpretación de los fenómenos biológicos que se producen al interaccionar las radiaciones ionizantes con la materia. La utilización de métodos matemáticos y estadísticos ayuda a comprender mejor dichos fenómenos, sobre todo al estudiar la acción de la radiación como una función de la energía absorbida, o sea, en función de la dosis".

1921 La comercialización de los primeros tubos de rayos X termolónicos (de Coolidge), que utilizan tensiones elevadas en la producción de R.X., permite consolidar los tratamientos de procesos malignos situados en la profundidad del organismo, dando origen al nacimiento de la **RADIOTERAPIA PROFUNDA u ORTOVOLTAJE (también llamada RADIOTERAPIA CONVENCIONAL)**.

1922 F. Dessauer enuncia la teoría de la acción directa, como mecanismo de acción de las radiaciones ionizantes al interaccionar con la materia.

C. Regaud y R. Ferroux, introducen el factor tiempo en Curieterapia, al alargar a una semana la duración del tratamiento con radio (técnica protraída de "Paris").

1923 La utilización del radio puro, demasiado peligroso y de difícil manejo, es substituído por el bromuro y el sulfato de radio, en el campo de aplicaciones terapéuticas de los radionúclidos.

1924 G. Bucky utilizando rayos X "LIMITE" (5-12 keV), pone a punto una forma de tratamiento de procesos superficiales con tubos de R.X. (**BUCKYTERAPIA**).

G. Failla efectua la primera aplicación permanente con radón, a partir de granos de radio.

Blum atribuye a las radiaciones las alteraciones oseas descubiertas en trabajadores de minas de uranio, e industrias del radio y del pintado de las esferas fosforescentes de los relojes.

G. Schwarz destaca el valor extraordinario de la **reparación celular que se produce entre las sesiones de un tratamiento radioterápico**, para explicar las diferentes respuestas de los tejidos en función del tiempo total de aplicación de una determinada dosis.

H. Holthusen y Petry, ponen de manifiesto la importancia del efecto oxígeno, culminando estudios realizados durante los últimos 15 años.

R. Wideröe elabora los fundamentos teóricos de la aceleración circular de electrones (tesis doctoral), siendo la base para el desarrollo de los futuros aceleradores de partículas

E. Lawrence, en Berkeley, concibe y construye el primer Acelerador Circular de Iones, llamado Ciclotrón.

1931

En el "CALIFORNIA INSTITUTE of TECHNOLOGY", se fabrica el primer tubo de 700 keV para su utilización en Radioterapia.

Rajewsky, basado en estudios previos de Wieland en 1915, enuncia la teoría de la acción indirecta, para explicar otros mecanismos de acción de las radiaciones ionizantes al interaccionar con la materia.

Introducción del Generador de Van de Graaff para su uso en radioterapia, con el que se conseguían energías de 2 a 10 MeV (**RADIOTERAPIA de SUPERVOLTAJE, MEGAVOLTAJE o ALTA ENERGIA**).

1932

H. COUTARD (tras analizar los resultados del estudio iniciado en 1919) y F. BACLESSE, definen el concepto de MULTIFRACCIONAMIENTO EN RADIOTERAPIA CLINICA, al demostrar que los tejidos sanos toleran mejor, dosis altas de radiación, cuando éstas dosis se administran en pequeñas cantidades durante un período largo de tiempo.

1933

H. Holthusen enuncia gráficamente el objetivo básico de la radioterapia, al señalar la **necesidad de conseguir la destrucción tumoral respetando al máximo las estructuras vecinas.**

1934

DESCUBRIMIENTO DE LA RADIACTIVIDAD ARTIFICIAL.

Irene Joliot Curie y Frederic Joliot, investigando sobre las bases físicas de la transmutación atómica, obtenida por primera vez por Rutherford, descubren la **"radiactividad artificial"** al bombardear una placa de aluminio con radiaciones alfa del polonio, y constatar la aparición de neutrones y fósforo, el cual a su vez emitía positrones y se transformaba finalmente en silicio, persistiendo la emisión durante un cierto tiempo después de cesar la experiencia.

El IVº Congreso Internacional de Radiología, celebrado en Zurich - Saint Moritz, coincidió con la Conferencia de la Lucha contra el Cáncer en la que participaron 27 países, entre ellos España (representada por C. Gil), y con las Reuniones del Comité Internacional de Radiología, asistiendo en representación española, V. Carulla y C. Gil, entre otros.

1935

Concesión del premio Nobel de Química a I. Jolliot Curie y F. Jolliot, por sus estudios y trabajos en el descubrimiento de los elementos radiactivos artificiales.

R. Paterson, a partir de las técnicas de "Paris" y "Estocolmo", para el tratamiento de las neoplasias ginecológicas, elabora la técnica denominada de "Manchester", siendo fundamental la reducción del tiempo de administración de las dosis.

Diversos autores, también en Manchester, inician lo que posteriormente se ha denominado "fraccionamiento convencional", al administrar la irradiación en sesiones diarias, cinco días a la semana, durante cinco o seis semanas, y utilizando en cada sesión todas los campos previstos.

1936

J. Hamilton y R. Spencer, administran por primera vez un isótopo artificial (^{24}Na), producido en un ciclotrón, para el tratamiento de pacientes con leucemia, dando así origen al nacimiento de la **RADIOTERAPIA METABOLICA**.

W. McComb y E. Quimby, basándose en estudios previos de Reisner en 1933, establecen el valor de los factores de restauración cutánea, tras observaciones de reacciones agudas de la piel humana irradiada.

1937

G.. Schwarz, en la clausura del Ier Congreso de la Soc. Austriaca de Radiología, resalta la importancia de la utilización de fraccionamientos no convencionales, o sea, la administración de varias sesiones al día, separadas por intervalos de varias horas.

1940

Lawrence utiliza el fósforo (^{32}P) para el tratamiento de las leucemias crónicas y posteriormente en 1941, administra Iodo (^{131}I) en la terapéutica del hipertiroidismo.

1942

F. Ellis elabora una tabla de tolerancia de la piel a la irradiación.

D. Kerst, en la Universidad de Illinois, desarrolla el primer Acelerador Circular (Betatrón), cuyo prototipo de 2 MeV de energía entra en funcionamiento en 1948.

1944 M. Strandquist efectua la primera demostración matemática de la **"relación entre dosis, fraccionamiento y tiempo"**, utilizando para ello estudios sobre cáncer de piel, y establece el exponente 0,22 para la restauración de los cánceres cutáneos .

1945 Finaliza la segunda fase de la Radiobiología en la que destacan, F. Spear y D. Lea en Cambridge, Timofeaff-Ressousky y K. Zimmer en Alemania, y H. Muller en USA, gracias a los trabajos que clarifican los efectos de la ionización en el "trazo" directo de la radiación.

1946 Concesión del premio Nobel de Medicina a H. Muller por sus trabajos referidos a la influencia de la radiación ionizante sobre la mutación genética.

Fry, Shersby-Harvie, Mullet y Wilkinshaw construyen el primer Acelerador Lineal de electrones, basado en trabajos previos de Wideröe e Ising y fundamentado en la propagación de una onda en el interior de una guía. El prototipo para uso médico se instaló en el "HAMMERSMITH" hospital en 1952.

"A partir de la segunda guerra mundial, se inicia la tercera fase de estudios radiobiológicos, en la que será posible obtener resultados clarificadores de la acción de la radiación.

La publicación de los libros de Lea y Timofeaff-Ressousky y Zimmer, logran imprimir carácter propio a la Radiobiología como ciencia independiente e iniciar un período de racionalización de los hallazgos cuantitativos y cualitativos.

El estudio de parámetros como: temperatura, humedad, medio ambiental, radiosensibilizantes, radioprotectores, radiaciones ionizantes de diferentes calidades, diversos tipos de fraccionamiento, relación dosis/sesión, tiempo entre sesiones y tiempo total de administración del tratamiento, permite establecer los criterios básicos de la Radioterapia Clínica, que darán origen a:

a) un mejor conocimiento de las posibilidades de determinadas técnicas.

b) el desarrollo de nuevas modalidades terapéuticas.

c) la mejora de la interpretación y conocimiento de los fenómenos clínicos de observación directa".

1947 Thoday y Read, descubren que las lesiones cromosómicas dependen de la tensión del oxígeno en el tejido irradiado.

C. Hale y G. Holmes introducen el concepto **"rec"** (röntgen equivalent clinical).

1948 E. Paterson establece el concepto de **"índice terapéutico"**, definiéndolo como la relación existente entre las dosis de tolerancia y la letal tumoral.

1951 Construcción de las primeras "bombas" de cobalto para usos médicos basadas en la propuesta de Grimmet en 1948, sobre la sustitución del radio por cobalto-60 en aparatos de telegammaterapia **(TELETERAPIA)**.

1953 J. Trump emplea los electrones producidos por un Generador de Van de Graaff, para el tratamiento de procesos superficiales, iniciando de ésta forma la **RADIOTERAPIA CON ELECTRONES**.

A. Howard y Peclc realizando estudios in vitro, definen por primera vez el concepto de **"ciclo celular"**.

1947 Thoday y Read, descubren que las lesiones cromosómicas dependen de la tensión del oxígeno en el tejido irradiado.

C. Hale y G. Holmes introducen el concepto **"rec"** (röntgen equivalent clinical).

1948 E. Paterson establece el concepto de **"índice terapéutico"**, definiéndolo como la relación existente entre las dosis de tolerancia y la letal tumoral.

1951 Construcción de las primeras "bombas" de cobalto para usos médicos basadas en la propuesta de Grimmet en 1948, sobre la sustitución del radio por cobalto-60 en aparatos de telegammaterapia **(TELETERAPIA)**.

1953 J. Trump emplea los electrones producidos por un Generador de Van de Graaff, para el tratamiento de procesos superficiales, iniciando de ésta forma la **RADIOTERAPIA CON ELECTRONES**.

A. Howard y Peclc realizando estudios in vitro, definen por primera vez el concepto de **"ciclo celular"**.

1954

L. Lajtha corrobora en humanos los estudios anteriores sobre el ciclo celular. El comienzo de los estudios sobre cinética celular pone fin a la tercera fase de la Radiobiología, para dar paso a la **última fase en la que la consolidación de los estudios radiobiológicos constituirá la base para la utilización terapéutica de las radiaciones ionizantes.**

L. Cohen y A. Cohen, establecen la influencia de aspectos inmunobiológicos en la efectividad de las radiaciones ionizantes.

1956

J. Andrews, J. Moody y L. Du Sault, evalúan el efecto de una dosis administrada de forma fraccionada sobre la piel evidenciando que su acción biológica antitumoral es la misma que en un tratamiento único.

T. Puck y P. Marcus, al estudiar el proceso de destrucción celular por irradiación, demuestran la muerte exponencial o logarítmica de las células de los mamíferos, tras un "hombro" que aparece en la curva de supervivencia. Posteriormente en otros estudios se confirma el carácter exponencial de la destrucción celular en función de la dosis (H. Hewitt, C. Wilson, T. Alper, H. Withers, J. Till, E. McCulloch).

- 1957 F. Ellinger define los factores básicos que intervienen en la relación dosis/efecto.
- 1958 Ruiz Rivas instala la primera "bomba" de cobalto de ESPAÑA, en la clínica RUBER de Madrid.
- 1959 M. Elkind y H. Sutton, utilizando un método de fraccionamiento de la dosis, descubren que las células pueden reparar las lesiones subletales producidas por la irradiación en las estructuras "blanco".
- 1960 L. Lajtha, F. Ellis, M. Elkind, H. Sutton, C. Wilson y L. Cohen, describen los efectos producidos al irradiar la piel de cerdos con técnicas de fraccionamiento de la dosis.
- 1961 E. McCulloch y J. Till, desarrollan el método experimental de la colonia esplénica para confirmar "in vivo" la muerte exponencial por irradiación, en función de la dosis.

1963

J. Abbatucci y P. Jacob, precisan aspectos inmunobiológicos de la acción de las radiaciones ionizantes y comienzan a establecer nuevos fraccionamientos para su utilización en Radioterapia Clínica.

J. Fowler en el Simposium de Fraccionamiento y Débito de Dosis, celebrado en 1962, recoge la experiencia de otros autores y establece el valor del fraccionamiento de la dosis como elemento básico a incorporar en la terapéutica asistencial.

T. Terasima y L. Tolmach, establecen la relación entre ciclo celular y radiosensibilidad, definiendo las fases sensibles del ciclo celular.

F. Ellis introduce un nuevo concepto "NSD" (nominal standard dosis) para relacionar el tiempo, la dosis, el número de sesiones y la dosis por sesión, culminando de ésta forma estudios realizados en años anteriores.

1965

J. Fowler basado en las experiencias de G. Schwarz, H. Coutard y A. Zuppinger, adapta los conceptos teóricos a la práctica clínica, introduciendo la técnica del **MULTIFRACCIONAMIENTO** en los protocolos de tratamiento.

A partir de ésta fecha muchos son los autores que introducen en sus protocolos asistenciales, técnicas de multifraccionamiento, con objeto de mejorar el índice de respuesta en determinados tumores, que por diversas circunstancias no responden bien a los tratamientos con fraccionamientos habituales o convencionales.

H. Withers consolida los estudios sobre el carácter exponencial o logarítmico, de la muerte de células normales y células tumorales, cuando son sometidas a la acción de la radiación ionizante.

1967

T. Alper pone de manifiesto que la repoblación de los tejidos tumorales tras irradiación, es mas lenta que en los tejidos normales.

M. Elkind confirma que la reparación de la lesión subletal tras irradiación, es la responsable del "hombro" que aparece en la curva de supervivencia exponencial

M. Tubiana, Chassagne, H. Suit y R. Wette, analizan las experiencias de G. Schwarz y H. Coutard, y enuncian las bases para la utilización del **"MULTIFRACCIONAMIENTO"**.

1968 A. Hermens y G. Barendsen establecen el concepto de proliferación celular reactiva (repoblación) tras irradiación.

1971 J. Kirk, W. Gray y E. Watson desarrollan el "CRE" (cumulative radiation effect), con objeto de facilitar el manejo de la fórmula de Ellis para irradiaciones cuyo ritmo de administración se modifica a lo largo del tratamiento.

1972 B. Littbrand, demuestra que la reparación de las lesiones subletales tras irradiación, depende de la tensión de oxígeno en el medio.

1973 R. Hill y R. Bush, experimentando en animales con técnicas de multifraccionamiento, demuestran que la reoxigenación requiere alrededor de tres horas.

F. Ellis continuando sus trabajos de perfeccionamiento de la NSD, desarrolla junto con Orton una nueva fórmula: "TDF" (tiempo, dosis, fraccionamiento).

- 1975 T. Bates y L. Peters, demuestran que las dosis altas por sesión, causan reacciones tardías mas graves, para un mismo **"TDF"**.
- D. Chapman y N. McNally, demuestran que la **"OER"** (fracción de incremento de oxígeno) disminuye según se reduce la dosis por sesión.
- 1976 B. Douglas y J. Fowler, introducen el **modelo lineal cuadrático**, para intentar mejorar la fórmula de F. Ellis (**NSD, TDF**)
- 1977 B. Douglas pone de manifiesto la falta de reparación en las celulas tumorales anóxicas.
- 1981 J. Kotalik demuestra que a mayor número de sesiones, mayor es la probabilidad de encontrar las células en fases mas sensibles.
- 1985 H. Withers, publica las bases **biológicas del multifraccionamiento**.

4.- HISTORIA DE LA DOSIMETRIA

1900

R. Kienböck fija las primeras bases técnicas para la medición de la radiación, para lo cual valoraba la intensidad de la corriente, voltaje, número de interrupciones, distancia del tubo a la piel, duración de la sesión.

Krause utilizando protozoarios y Abderhalden con fermentos, establecen las primeras medidas biológicas que permitían valorar la cantidad de radiación administrada.

1902

G. Holzkecht, en el Congreso de Electrología de Berna, presenta su "**cromorradiómetro**", basado en la capacidad de la radiación de modificar el color de cristales de sulfato de potasa, de forma que la intensidad de la coloración es proporcional a la cantidad de rayos absorbidos por la sal. Este método permite medir la cantidad de radiación de una forma directa. Denominó **H** a la tercera parte de la cantidad de radiación que no alteraba la integridad de la piel y que únicamente producía en la piel de la cara del adulto una ligerísima reacción inflamatoria (ver resumen métodos dosimétricos).

1908

P. Villard construye el "**radioesclerómetro**", basado en las propiedades ionizantes de la radiación y en las propiedades filtrantes de ciertas

1925

En el Ier Congreso Internacional de Radiología, celebrado en Londres, se crea la I.C.R.U. (International Commission on Radiological Units), encargada de estudiar los problemas derivados de la medición de la radiación y su standardización en radiología. Posteriormente, se añadió el término "and Measurements" al nombre de la comisión sin que se variara su abreviatura.

1928

En el IIº Congreso Internacional de Radiología de Estocolmo, se establece el **roentgen (r)** como la cantidad de radiación que cuando los electrones secundarios son totalmente absorbidos, produce en un cm^3 de aire a 0°C y 76 cm de presión tal grado de conductividad, que una unidad electrostática de carga es medida a completa saturación.

1930

R. Sabouraud y Noiré, introducen el "radiómetro", basado en la propiedad de las radiaciones ionizantes de hacer virar del amarillo al marrón al platino-cianuro de bario, depositado en forma de pastillas. Su medición se efectúa en **matices** o valores **V** del efecto Villard, equivalentes a unidades **S-N**.

Speder publica la correspondencia de las escalas radiométricas, comparando dureza de la radiación y unidades cuantitométricas.

concepto de **dosis eritema biológica**, basado en las medidas de la dosis que se efectuaban en los inicios de la Radioterapia.

1948

H. Parker sugiere la adopción de la unidad **röntgen equivalent physical (rep)**, para la medición de cualquier radiación electromagnética que produzca una absorción de energía de 84 ergios/cm^3 en el tejido. Posteriormente se incrementó a 93 ergios/cm^3 .

Así mismo, propone que para comparar la eficacia de distintas radiaciones que actúan sobre objetivos biológicos concretos y a efectos de radioprotección, debe tenerse en cuenta un factor llamado por G. Failla y P. Henshaw (1931), **"relative biological effectiveness" (RBE)**, el cual multiplicado por la unidad **rep**, da un resultado expresado en **"röntgen-equivalent-man or mammal" (rem)**. Esta propuesta no fue considerada por la I.C.R.U. hasta 1956, siendo aceptada con modificaciones, en 1962:

$$1 \text{ rem} = 1 \text{ rep} \times \text{RBE}$$

La 9ª Conferencia General de Pesas y Medidas, encarga al Comité Internacional del Convenio del Metro, el estudio de una reglamentación completa y práctica acerca de las unidades de medida.

1953

En el VII^o Congreso Internacional de Radiología de Copenhague (I.C.R.U., 1954), se establece una nueva magnitud, cuya unidad el **radiation absorbed dose (rad)**, se define como la cantidad de radiación absorbida que libera en un gramo de tejido una energía de 100 ergios, sea cual sea la naturaleza de la radiación.

1956

En el Congreso Internacional de Radiología de Méjico (I.C.R.U. n^o 62, 1957), se establece la magnitud dosis de exposición cuya unidad el **röntgen**, se utiliza como medida de la radiación capaz de producir ionización.

Así mismo se definió el término **dosis RBE, de dos radiaciones de calidad diferente**, como la relación entre las dosis de radiación (expresadas en rad) necesarias para producir un mismo efecto biológico.

1958

W. Roesch, propone la utilización de un nuevo concepto para caracterizar los fenómenos producidos por las radiaciones indirectamente ionizantes, el **"kinetic energy released per unit mass" (KERM)**, definiéndolo como la energía por unidad de masa transferida por radiación X, gamma o neutrones (en forma de energía cinética), a partículas secundarias cargadas. Reserva el concepto de **dosis absorbida**, para la absorción en el material de la energía de las partículas secundarias.

1960

La 11ª Conferencia General de Pesas y Medidas, acepta la propuesta del Comité Internacional del Convenio del Metro para definir un nuevo sistema de unidades, dándole el nombre de **Sistema Internacional de Medidas (SI)**. En España dicho sistema no fue considerado legal hasta 1967. Dicho sistema establecía entre otras, las magnitudes radiológicas en vigor, las cuales tienen carácter de derivadas y por consiguiente sus unidades están inequívocamente definidas de acuerdo con las reglas que determinan la formación de tales unidades.

1962

La I.C.R.U. (nº 84), modifica algunos conceptos ya establecidos y define otros nuevos:

- cambia la magnitud dosis de exposición, por **exposición**, siendo el **röntgen (R) o röntgenio** la unidad en vigor.
- establece el concepto **kerma**, expresado en unidades de ergios g^{-1} ó joules kg^{-1} , reservando la unidad **rad** para la dosis absorbida.
- define la **fluencia** como la densidad del flujo de partículas, expresado en partículas $\text{cm}^{-2} \text{seg}^{-1}$.
- define la **dosis equivalente**, para aspectos de la radioprotección, como el producto de la dosis absorbida por unos factores (de calidad, de distribución de la dosis, etc.), cuya unidad es el **rem**.
- designa el **curio (Ci)**, como unidad especial de una nueva magnitud, la **actividad**, al relacionarlo con el número de desintegraciones por segundo: $1 \text{ Ci} = 3,7 \times 10^{10} \text{ d.p.s.}$

1975

La 15ª Conferencia general de Pesas y Medidas, a propuesta de la I.C.R.U., establece las unidades radiológicas SI y sus equivalencias, recomendando un período no inferior a diez años para su adopción definitiva.

Establece el carácter de cada una de las magnitudes:

- La **radiactividad o actividad (A)** se describe por la propiedad de los núcleos de abandonar espontáneamente su estado energético y decaer a otro más estable. Se mide por el número de transiciones que ocurren por unidad de tiempo en una muestra.

Se designa como unidad SI al **becquerelio (Bq)**

$$1 \text{ Bq} = \text{s}^{-1} = 2,7 \times 10^{-11} \text{ Ci}$$

calificando al **curio** como unidad temporalmente admitida.

- La **exposición (X)** se expresa por la medida indirecta de la fluencia energética de un haz de radiación indirectamente ionizante y se mide por la carga eléctrica producida por la ionización del aire, a consecuencia de la irradiación de una masa bien determinada del mismo. Se designa como unidad SI al **C / kg**

$$1 \text{ C / kg} = 3876 \text{ R}$$

calificando al **röntgenio** como unidad temporalmente admitida.

- La **dosis absorbida (D)** se expresa por la cantidad de energía absorbida por unidad de masa cuando se irradia la materia. Se designa como unidad SI al **gray (Gy)**

$$1 \text{ Gy} = \text{J / kg} = 100 \text{ rad}$$

calificando al **rad** como unidad temporalmente admitida.

En relación a la **dosis equivalente (H)**, que se expresa por la ponderación de la dosis absorbida por factores numéricos que tienen en cuenta la eficacia biológica, no ha sido reconocida por la C.G.P.M. hasta 1979, aunque tanto la I.C.R.U. como la I.C.R.P (Comisión Internacional Protección Radiológica) han recomendado su uso. Se designa como unidad SI al **sievert (Sv)**

$$1 \text{ Sv} = \text{J} / \text{kg} = 100 \text{ rem}$$

calificándose al **rem** como unidad a ser reemplazada.

1985

Ley 3/1985, de 18 de marzo, de Metrología por la que se determina como Unidades Legales de Medida en España, (**incluidas las radiológicas**), a las unidades básicas, suplementarias y derivadas del **Sistema Internacional de Unidades (SI)**, adoptado por la C.G.P.M.

Las magnitudes y sus correspondientes unidades SI son:

- unidad de **actividad** (de un radionucleido): **becquerel (Bq)**.- becquerel es la actividad de una fuente radiactiva en la que se produce 1 transformación ó 1 transición nuclear por segundo ($1 \text{ Bq} = 1 \text{ s}^{-1}$).

- unidad de **dosis absorbida**, energía comunicada másica, **kerma**, índice de dosis absorbida: **gray (Gy)**.- Un gray es la dosis absorbida en un elemento de materia de masa 1 kilogramo al que las radiaciones ionizantes comunican de manera uniforme una energía de 1 joule ($1 \text{ Gy} = 1 \text{ J} / \text{kg}$).

- unidad de **dosis equivalente**, índice de dosis equivalente: **sievert (Sv)**.- Nombre especial del joule por kilogramo, donde la magnitud dosis equivalente **H** es el producto de la dosis absorbida **D** de radiaciones ionizantes y de dos factores sin dimensión prescritos por la I.C.R.P.:

Q (factor de calidad) y **N** (producto de varios factores)

$$H = D \cdot Q \cdot N. (1 \text{ Sv} = 1 \text{ J} / \text{kg}).$$

- unidad de **exposición**, no se incluye como legal.

- unidad de **energía**: **electronvolt (eV)**.- Un electronvolt es la energía cinética adquirida por un electrón al atravesar una diferencia de potencial de un volt en el vacío ($1 \text{ eV} = 1,602 \times 10^{-19} \text{ J}$).

1989

REAL DECRETO 1317/1989, de 27 de octubre, por el que se establecen las Unidades Legales de Medida, desarrollando el Real Decreto Legislativo 1296/1986, de 28 de junio, por el que se modificaba la Ley 3/1985, de 18 de marzo, de Metrología y se establecía el control metrológico CEE (ver unidades descritas en la Ley 3/1985).

Adjunto, a éste breve repaso histórico, se resumen los principales métodos dosimétricos, tanto históricos como modernos, que han permitido calibrar y cuantificar las dosis administradas y cuyo desarrollo paralelo a los avances tecnológicos, aportan solidez, fiabilidad y rigor científico, a la Radioterapia Clínica.

La radiación, como cualquier otro agente terapéutico, precisa de una dosificación correcta para que pueda ejercer el efecto deseado. A diferencia de otros agentes, precisamos conocer dos aspectos de la energía administrada: cantidad o intensidad de dicha energía absorbida por el organismo, y calidad de la energía en función de las diferentes longitudes de onda que componen el haz de radiación.

Para ello disponemos de métodos indirectos y directos, que brevemente exponemos a continuación, siendo muchos de ellos la base de los actualmente utilizados, cuyas características se exponen también de forma muy sucinta al final de éste apartado. Dichos métodos se fundamentan en evaluar los principales efectos observables producidos por la radiación, de forma que debe procurarse para que el método de medida adoptado sea válido, que sea exacto y reproducible y que la cantidad de radiación medida debe ser independiente de la calidad de dicha radiación (Belloch, 1972).

MEDIDA DE LA CALIDAD DE LA RADIACION:

Métodos indirectos (eléctricos).-

Medida de la diferencia de potencial entre bornes del generador:

- Método de la Chispa equivalente, medido en **cm**, equivale a la profundidad de penetración de la radiación ("**Espinterómetro de Béclère**", montado en derivación).
- Método Electroestático, dónde un voltímetro intercalado en el circuito primario, indica la caída de potencial a nivel del cátodo, correspondiendo las cifras indicadas en volts a **grados radiocromométricos de Benoist** ("**Voltímetro de Bergonié**").
- Método Electrométrico, dónde un electrómetro con un condensador de aire, enlazado al cátodo del tubo, siendo la medida de la diferencia de potencial equivalente al grosor de plomo capaz de detener completamente la radiación. El aparato es de lectura directa ("**Radiocualímetro de Bauer**").

Métodos directos.-

- Método Radiocromométrico, inspirado en una idea de Röntgen, y basado en la propiedad de algunas sustancias, por la que dejan pasar la radiación incidente casi íntegramente y sin modificar. En esencia, compara el poder de absorción de la plata, con el de una lámina de aluminio de espesor creciente, debiendo observarse por radioscopia ó radiografía ("**Cualímetros de Benoist, medición en grados radiocromométricos B; de Belot, con rendija penetratométrica; de Walter, medición en grados W; de Benoist-Walter, medición en grados B-W**").
- Método Esclerométrico, basado en las propiedades ionizantes de la radiación y filtrantes de algunas sustancias, dónde una especie de galvanómetro relaciona el grado de ionización del aire atravesado por una radiación antes y después de filtrarlo por una lámina de aluminio ("**Radioesclerómetro de Villard (1908)**", medición en grados **V**).
- Método Espectrométrico, basado en la descomposición de la radiación en sus diversos componentes y cálculo de la longitud de onda ("**Espectrómetros de Seeman ó de March**").

MEDIDA DE LA CANTIDAD DE RADIACION:

Métodos indirectos (eléctricos).-

● Método Amperométrico, dónde un miliamperímetro indica la intensidad de la corriente que atraviesa el tubo, siendo proporcional a la cantidad de radiación emitida por unidad de tiempo (**"Miliamperímetro de Gaiffe"**).

● Método de la Aureola Azul, por el que se mide la longitud del fulgor de un conductor en el vacío, siendo proporcional a la intensidad de la corriente y por tanto a la cantidad de radiación emitida por unidad de tiempo (**"Tubo de Ruhmer"**).

Métodos directos (de cuantimetría física).-

● Método Seleniográfico, dónde un galvanómetro con una célula de selenio por la que circula una corriente de bajo potencial, registra la variación de conductibilidad eléctrica al ser dicha célula sometida a la acción de la radiación (**"Radio-intensímetros de Luraschi y de Furstenau, medición en unidades F"**).

● Método Fluoroscópico, basado en las variaciones de luminiscencia de una pantalla de platino-cianuro de bario sometida a la acción de la radiación comparadas con una sombra tipo (radiación de una muestra de radio), (**"Fluorómetro de Guilleminot, medición en unidades M; Röntgen - fotómetro de Wintz - Rump"**).

● Método Ionométrico, basado en la conductibilidad adquirida por el aire sometido a la acción de la radiación, dónde un electrómetro detecta los iones producidos (**"Contador de Villard; Ionómetros de Krönig, de Dessauer, de Solomon, de Danne, de Friedrich (1915), de Ponzio"**).

Métodos directos (de cuantimetría química).-

● Método Colorimétrico, basado en la variación de color inducida por la radiación en ciertas sustancias:

- cristales de sulfato de potasa: **"Cromorradiómetro de Holzknrecht (1902), medición en unidades H"**.

- pastillas de platino-cianuro de bario: **"Radiómetro de Sabouraud - Noiré (1930), medición en Matices ó valores V (efecto Villard), equivalentes a unidades S-N.**

- pastillas de platino-cianuro de bario con colodión (para protección de cambios higrométricos): **"Cromorradiómetro de Bordier, medición en Matices"**.

- solución de yodoformo en cloroformo: **"Reactivo de Freund, medición en unidades I"**.

- oxalato de amoníaco y de sublimado, da un precipitado de calomelanos: **"Radiómetro de precipitación de G. Schwarz, medición en unidades calom"**.

● Método Fotográfico, basado en la impresión de un papel fotográfico por acción de la radiación (**"medio de Durand; Cuantitómetro de Kienböck, medición en unidades X"**).

● Método Biológico, basado en la dosis eritema-piel (Haut-Einheits-Dosis, 1920), o sea, la unidad dosis-piel, máxima dosis tolerable según determinadas características de la radiación (**"H.E.D. de Seitz y Wintz"**).

En la tabla I, publicada por Speder, se muestran las equivalencias entre las diferentes unidades y escalas, utilizadas aproximadamente hasta 1930, y aunque existían grandes márgenes de error, constituyeron las primeras tentativas de establecer una medida de la radiación que permitiera su dosificación clínica.

I.—Escalas de dureza de los rayos.

BENOIST.	BENOIST-WALTER.	WEHNELT.	WALTER.
Grados B	Grados B.-W.	Grados Wh.	Grados W.
		(Próximamente)	
2	1	1'8 á 2	2 á 3
3	2 á 3	5	4 á 5
4	4	6 1/2	5 á 6
5	4 1/2	7 1/2	6
6	5	8	6 á 7
7	5 1/2	9	7
8	6	10 á 11	7 á 8

II.—Cuantitómetros y unidades cuantitométricas.

Cromorradiómetro Holzkecht	Radiómetro Sabouraud-Noire.	Cromorradiómetro Bordier.	Unidades Bordier-Gallimard.	Cuantitómetro fluorométrico Guilleminot.	Cuantitómetro Kienböck.	Fällungs-radiómetro Schwarz.
Unidades H	Matices ó valores en V	Matices	Unidades I	Unidades M	Unidades X	Caloms.
1 H	1/5 V			125 M	2 X	
1 1/2 H				187 M	3 X	1 calom.
3 H		Matiz O.	1,8 I	375 M	6 X	2 »
4 H		» O á I.	2,7 I	500 M	8 X	
5 H (1)	Matiz B	» 1 (2).	3,6 I	625 M	10 X	3·5 »
6 H	(ó 1 V)	» 1 á II.	4,7 I	750 M	12 X	
7 á 8 H		» II (3).	5,8 I	865 á 1000 M	14 á 16 X	
14 H		» III (4)	10 I	1750 M	28 X	
20 á 22 H	4 V	» IV (5)	15 I	2600 M apr	40 á 44 X	

(1) Cantidad de eritema: D. E.
 (2) En 6 minutos aproximadamente.
 (3) En 10 á 11 minutos.
 (4) En 18 á 20 »
 (5) En menos de media hora.

Las indicaciones en letras negrillas se han sacado de la correspondencia de las escalas presentada por cada autor.

Tabla I. — Escalas y unidades cuantitométricas (reproducción de la pag. 151 del libro Radioterapia, Roentgenterapia, Radiumterapia, Fototerapia, de P. Oudin y A. Zimmern, ed. SALVAT, Barcelona).

En la tabla II, se muestran las características de diferentes dosímetros utilizados en la actualidad, los cuales reflejan la diversidad de posibilidades existentes para una medición y por lo tanto, para una dosificación correcta de la Radioterapia

Characteristics of various dosimeters - Eigenschaften verschiedener Dosimeter - Caractéristiques de différents dosimètres - Características de diferentes dosímetros

System	Radiations Strahlungen Rayonnement Radiaciones				Dose Dosis Dose Dosis				Dose rate Dosisleistung Débit de dose Intensidad				Accumulation Speicherung Intégration Acumulación			Error Fehler Erreur Error			Standard dosimetry	Energy dependence Energie- abhängigkeit Variation avec l'énergie Dependencia de la energía				Detector size Detektorgröße Taille détecteur Tamano detector			Expenditure Aufwand Coût Inversión			
	α	β	γ	n	1	2	3	4	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3		1	2	3	4	2	3	2	3	4		
Ionisation	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Counter	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Calorimeter	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Chemical	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Photographic	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Radiophotolum.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Thermolumines.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Semiconductor	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Transparency	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Conductivity	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scintillation	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Exoelectrons	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

1. Very small/very good - Sehr klein/sehr gut - Très petit/très bon - Muy pequeño/muy bueno
2. Small/good - Klein/gut - Petit/bon - Pequeño/bueno
3. Medium - Mittel/mäßig - Moyen - Medio
4. Large-very large/bad - Groß-sehr groß/schlecht - Grand-très grand/mauvais - Grande-muy grande/mal
5. Impossible - Nicht möglich - Impossible - Imposible
6. Limited possibility - Beschränkt möglich - Limitée - Limitado
7. Quite possible - Gut möglich - Possible - Muy adecuado

Tabla II. - Dosímetros actuales (reproducción de la tabla modificada de R. Jaeger & cols., Dosimetrie und Strahlenschutz, Stuttgart: Thieme, 1974).

5.- ESTADO ACTUAL DEL TEMA

El tratamiento radioterápico de los tumores sólidos, si bien nace inmediatamente después del descubrimiento de los Rayos X, no evoluciona considerablemente hasta la década de los años "50", cuando la utilización de nuevas fuentes de energía (aparatos de irradiación de alta energía), permite obtener un aumento de la dosis absorbida por el tumor.

La mejoría del rendimiento en profundidad, la homogeneidad en la distribución de la dosis, la optimización del "build-up" y de la penumbra, junto con el desarrollo de la Radiobiología, fundamentada en el conocimiento de la cinética celular tanto de tejidos normales como de tejidos tumorales y en la valoración del tiempo durante el que se administra la irradiación, ha permitido poner a punto técnicas de tratamiento que aprovechan mejor las diferencias existentes entre los diferentes tejidos y que han dado como resultado un aumento de los índices de supervivencia y de calidad de vida.

El conocimiento cada vez más profundo de la cinética celular, nos ha permitido comprender que el daño producido por la irradiación depende de una serie de consideraciones entre las que destacamos:

a) que la radiosensibilidad es función de la fase del ciclo celular en que se halla la célula irradiada; más resistentes en fase S, las células se vuelven vulnerables en fase G₂, M y justo hasta el límite G₁-S. Estas diferencias de sensibilidad a las radiaciones ionizantes provocan durante la irradiación, una redistribución o reagrupamiento de las células no lesionadas en ciertas fases del ciclo celular, con aparición de un fenómeno conocido como sincronización parcial de la población (Terasima y Tolmach, 1963). Cuando se observa que los tejidos no proliferativos son los que

limitan en la actualidad la eficacia de la radioterapia, por el hecho de ser poco sensibles a la redistribución celular, es lógico pensar que una forma de aumentar dicha eficacia consistirá en fraccionar las dosis al máximo utilizando dosis bajas por sesión (Coutard, 1929 y 1932; Baclesse, 1949 y 1953).

b) que la respuesta final de un tejido a la irradiación no depende solo del porcentaje de células muertas en cada sesión, sino también del ritmo de multiplicación de las células supervivientes y de la movilización de células quiescentes (las cuales no pueden ser dañadas directamente); la velocidad de repoblación se acelera en proporción directa a la dosis por sesión, por ello los efectos sensibles son más grandes cuando se utilizan dosis pequeñas por sesión (Cohen, 1972).

c) que existen lesiones potencialmente letales o sea, lesiones que solo se repararán si la célula no sufre más daño durante las siguientes 24 horas, cuya reparación es realizada en un espacio comprendido entre 2 y 4 horas después de la sesión, permitiendo de esta forma a los tejidos la recuperación entre sesiones. La reparación se fundamenta en que las lesiones han sido insuficientes o producidas en un momento del ciclo celular en el que la célula es menos sensible. En efecto, parece demostrado que los tejidos neoplásicos se reparan más lentamente que los tejidos normales (Dutreix, 1971).

Desde el punto de vista cancerológico, el desarrollo actual de la cinética celular permite por una parte, comprender mejor los mecanismos que constituyen el origen del crecimiento tumoral y su evolución espontánea y, por otra parte, mejorar la eficacia terapéutica al conocer las diversas formas de acción de los distintos tratamientos antineoplásicos.

G. Schwarz en 1914 y basándose en aspectos puramente empíricos, ya preconizaba el uso de la radioterapia fraccionada, en una época en la que todos los radioterapeutas utilizaban una o dos sesiones únicas, o bien el tratamiento radioterápico se realizaba de forma discontinua.

C. Regaud, entre 1921 y 1930, desarrolla diferentes experimentos para observar los efectos de la irradiación sobre los testículos y la piel, evidenciando que el fraccionamiento de la dosis y el tiempo total de administración de dicha dosis, influyen en los efectos sobre la piel y la mucosa rectal, sin alterar el efecto sobre los testículos.

A pesar de éstas consideraciones, antes de la década de los años "40" se evidencian pocos cambios con respecto al fraccionamiento de la dosis, puesto que los investigadores de la época estaban mas preocupados en los aspectos físicos y dosimétricos de las radiaciones ionizantes, así como en la necesidad de conseguir mejores aparatos con los que reemplazar los tubos de Rayos X originales.

A partir de los años "40", y mas por motivos sociales y económicos, que por razones de tipo científico (entre las que destacarían la reoxigenación de células tumorales anóxicas y las diferentes capacidades de los tejidos normales y tumorales de reparar las lesiones subletales), se introducen en Radioterapia Clínica, los fraccionamientos denominados convencionales, consistentes en la administración de una sesión por día, cinco días a la semana. Incluso en algunos Centros, sometidos a demandas asistenciales elevadas se adoptan fraccionamientos de 3 o 4 sesiones a la semana. La dosis absorbida en el volumen blanco, oscilaba entre 7,5 a 10-11 Gy por semana, con una duración total del tratamiento de 5 a 8 semanas, según el tejido a irradiar.

En los últimos años, los avances experimentados en el conocimiento de la radiobiología de los tejidos normales y de los tumorales (Fowler, 1963b; Bryant, 1969 y Fletcher, 1981), han permitido diseñar otras estrategias para el tratamiento radioterápico, las cuales nos acercan al objetivo básico de la Radioterapia Antineoplásica enunciado por H. Holthusen en 1933 al señalar la necesidad de conseguir la destrucción tumoral respetando al máximo las estructuras vecinas.

5.1.- CINETICA CELULAR

CRECIMIENTO Y DIFERENCIACION DE CELULAS

NORMALES

En el adulto, la mayoría de poblaciones celulares son estáticas (o sea que no se dividen); algunas de éstas células han sufrido un proceso de diferenciación irreversible, mientras que otras pueden volver a proliferar tras ser sometidas a nuevos estímulos. En el feto y en el niño, las células constituyen una población en continuo crecimiento en la que la proliferación está controlada por mecanismos que van deteniendo el crecimiento a medida que se alcanzan los diferentes estadios evolutivos.

Existen algunas poblaciones celulares, tanto en el niño como en el adulto, que se renuevan continuamente como pueden ser las células de la mielopoyesis y que poseen varios compartimentos en relación a las diferentes etapas de maduración por las que atraviesan:

- a) compartimento de las "stem cell".
- b) compartimento proliferativo (de amplificación).
- c) compartimento no proliferativo (células maduras).
- d) compartimento de células muertas.

La proliferación constante es una repetición de los sucesos bioquímicos que llevan a la división y que

permiten a la población celular aumentar su número de forma geométrica.

La utilización de marcadores específicos del ADN (timidina tritiada), permite estudiar la duración del ciclo celular y de las fases que lo constituyen (fig. 1):

- **T.G.** (tiempo de generación) o **T.D.** (tiempo de duplicación celular), es el tiempo que transcurre entre una mitosis y la siguiente.

- **G₁**, o **fase postmitótica**, que separa la mitosis de una nueva fase de síntesis de ADN, y durante la cual la célula sintetiza las enzimas necesarias para la replicación del ADN.

- **S**, o **fase de síntesis** del ADN.

- **G₂**, o **fase premitótica**, donde se efectúa la síntesis proteica necesaria para la replicación del ADN.

- **M**, o **fase mitótica**.

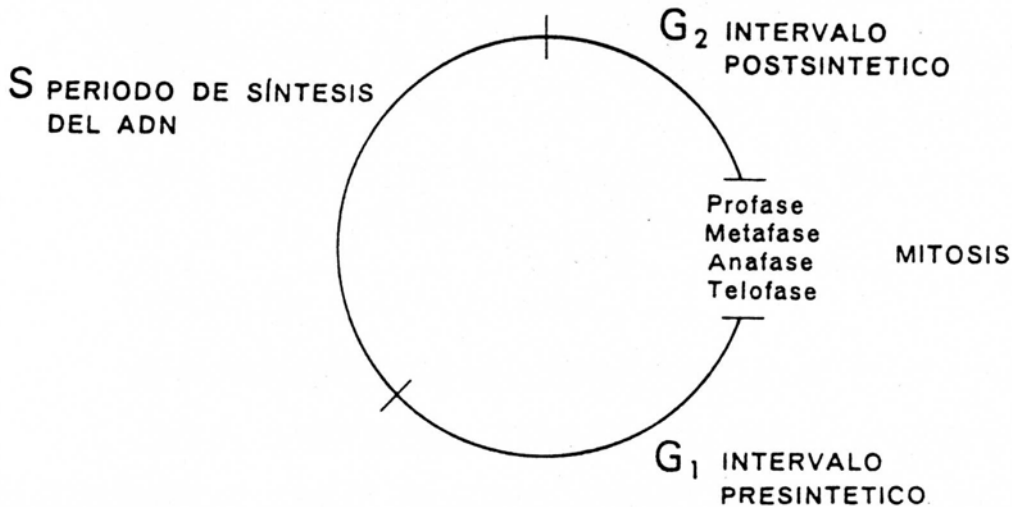


Fig. 1 .- Representación esquemática del ciclo celular
(tomado de W. Suttow & cols., Oncol. Clin. Ped., Labor. ed., 1977).

CRECIMIENTO Y DIFERENCIACION DE CELULAS TUMORALES

El desarrollo de una sola célula maligna que no responde a los mecanismos de regulación celular, es el inicio de la proliferación tumoral.

En el seno de un tumor sólido podemos distinguir dos compartimentos celulares perfectamente diferenciados (fig. 2):

- **compartimento proliferativo**, que engloba a las células que están en ciclo.

- **compartimento no proliferativo o quiescente**, que engloba a las células provisionalmente o definitivamente en reposo. Este compartimento es el responsable de la diferencia existente entre la duración del ciclo y el tiempo de duplicación celular.

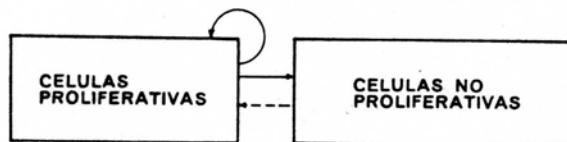


Fig. 2 .- Relaciones entre los compartimentos de células proliferativas y los de células no proliferativas de una población tumoral; las flechas continuas indican si las células están en ciclo o pasan a quiescentes, mientras que la flecha discontinua indica la posibilidad de paso de las células del compartimento no proliferativo al proliferativo (tomado de W. Sutow & cols. Oncol. Clin. Ped., Labor. ed., 1977).

El tiempo que tarda un tumor en duplicar su volumen, lo cual nos da idea de su velocidad de crecimiento, depende de 3 factores:

1) Tiempo de división de las células proliferativas:

Debido a que los sucesos bioquímicos que ocurren en el ciclo celular están distribuidos estadísticamente, ocurren grandes variaciones en el tiempo de duración del ciclo celular de las diferentes células, lo que conduce a una distribución irregular de las generaciones celulares.

En realidad, se precisa un tiempo mínimo para que la célula pase por el ciclo celular y se produzca la síntesis del ADN y la mitosis; este tiempo mínimo es probablemente de 5 a 10 horas.

Pero otras células, precisan de un tiempo de generación mucho más largo, que puede llegar a durar varios meses, lo cual conduce a una proliferación de la población celular de una forma asíncrona. En un momento dado, se pueden encontrar células en cualquier fase del ciclo celular. La mayoría de tiempos que se han determinado, oscilan entre 10 y 30 horas constituyendo tumores de crecimiento rápido, que están sometidos a factores de regulación de éste crecimiento. De hecho en la clínica, los tumores crecen generalmente más lentamente de lo que cabría esperar.

2) Fracción de crecimiento:

Si nos basamos en el tiempo de generación de las células que forman un tumor, veremos que existe un porcentaje de células que proliferan y otras que no lo hacen. A la fracción de células que proliferan se la define como coeficiente de proliferación o crecimiento ("growth fraction" = G.F.). El hecho de que existan unas células que no proliferan (quiescentes) en un momento determinado, no excluye la

posibilidad de que puedan ser proliferativas mas tarde (fig. 3).

El aumento del coeficiente de no proliferativas, conlleva una disminuci3n de la velocidad de crecimiento del tumor.

Partiendo de la base de que la proporci3n entre las c3lulas proliferativas y las no proliferativas permanece constante, la poblaci3n celular aumentar3 de una manera exponencial con respecto al tiempo.

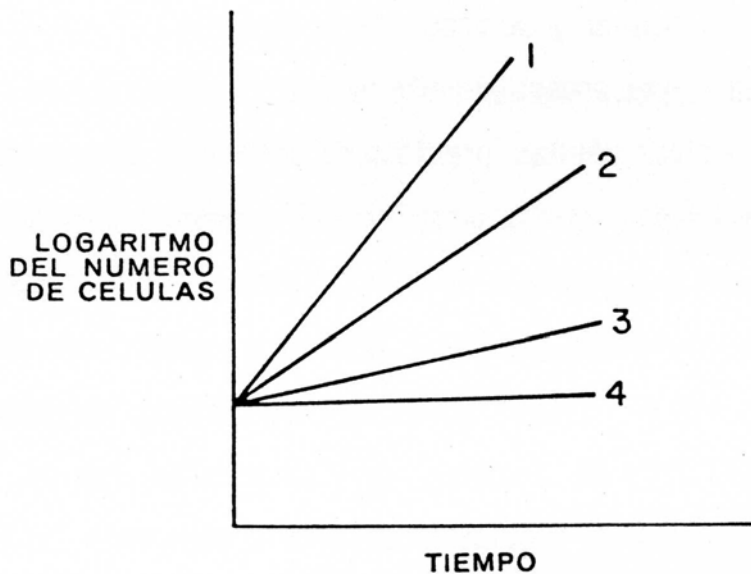


Fig. 3 .- Curvas de crecimiento relativo de poblaciones tumorales hipot3ticas; la pendiente de la curva depende de la fracci3n de c3lulas que proliferen. La curva 1 representa un tumor en el que todas las c3lulas est3n proliferando (G.F. = 1), mientras que la curva 4 representa una poblaci3n en la que no hay ninguna c3lula que est3 proliferando (G.F. = 0); las curvas 2 y 3 representan tumores cuyos valores est3n entre 3stos dos extremos (tomado de W. Sutow & cols. Oncol. Clin. Ped., Labor. ed., 1977).

3) Pérdidas celulares y tipos de pérdidas:

En una población celular donde cada célula se divide a intervalos regulares de tiempo, el número de células aumenta según un crecimiento exponencial:

a) Si no hay pérdidas celulares, la población dobla su tamaño a cada intervalo de tiempo idéntico al tiempo medio del ciclo (fig. 4a).

b) Si hay pérdidas celulares, la curva se modifica según que la pérdida sea transitoria (fig. 4b), definitiva pero constante (fig. 4c) o creciente con el tiempo (fig. 4 d).

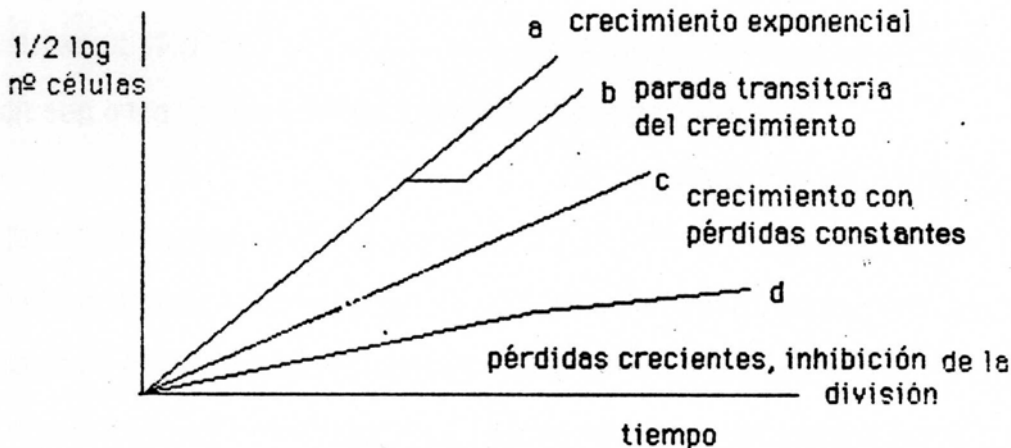


Fig. 4.- Crecimiento de una población celular en función de las pérdidas: la curva d, llamada "gompertziana", caracteriza el crecimiento de la inmensa mayoría de tumores experimentales estudiados in vitro e in vivo (tomado de Mazieres L., thesis, Fac. Med., Dijon, 1979).

En cuanto a los diferentes tipos de pérdidas, reseñamos:

a) muerte celular:

- debida a vejez natural, carencias nutritivas por crecimiento de la población y utilización de los elementos nutritivos por células circundantes, o anoxia debida a obstrucción de los capilares por células muertas; éstas células tienden a la lisis pudiendo sus detritus ser eliminados del tumor o permanecer en él (Cori, 1925).

- debida a mecanismos inmunológicos, mediados por células "killer", que condicionarían la lisis de las células tumorales

b) migración o proceso por el cual las células tumorales se apartan del tumor:

- exfoliación o expulsión de las células fuera del organismo.

- metástasis o mecanismo por el que las células dejan el tumor, creciendo en otra parte alejada.

- inviábiles o células que migran del tumor, pero que no serán proliferativas.

En el hombre, las pérdidas celulares, son abundantes en todos los tumores sólidos, pero la relación con el carácter histológico parece menos evidente que en los tumores experimentales. Dichas pérdidas son proporcionalmente mas importantes a nivel de los tumores de crecimiento rápido que a nivel de los de crecimiento lento: los carcinomas surgen a partir de tejido epitelial que se divide y está renovándose constantemente; los sarcomas nacen de sistemas de células que se renuevan poco o no lo hacen, como el conjuntivo y las partes blandas, siendo pues tumores con menor índice de pérdidas celulares .

Para poder comprender la biología del crecimiento tumoral es necesario:

1) analizar los factores que intervienen en el **tiempo de duplicación** de su volumen, ya mencionados, los cuales, a su vez, dependen de la vascularización y de la influencia que pueda ejercer el suministro de oxígeno y de otros nutrientes.

2) definir el concepto de **clonogenicidad celular** según el futuro mitótico:

- **células clonogénicas** son aquellas que tienen un potencial de división ilimitado, muy indiferenciadas.

- **células no clonogénicas** son aquellas con un potencial de división limitado, compuestas por células en vías de diferenciación y células diferenciadas.

3) valorar los **tipos de células** y los **compartimentos celulares** (fig. 5):

- **células proliferativas:**

- **de desarrollo rápido o semi-rápido**, con un tiempo de ciclo de algunas horas a unos días.

- **de desarrollo mas lento**, con un tiempo de ciclo de algunas semanas o algunos meses.

- **que no se reproducen** o que lo hacen tan lentamente que son indetectables.

- **células no proliferativas:**

- **G0 o células no proliferativas**, pero con capacidad para hacerlo (células clonogénicas).

- **hipóxicas** o células hiponutridas no proliferativas, a consecuencia del déficit de aporte de oxígeno y otros nutrientes, que puede ocasionar la muerte celular si la situación se

prolonga. La resolución de la falta de aporte, puede hacer reversible la situación, volviendo en proliferativas a éstas células.

- **diferenciadas** o células finales funcionales no proliferativas, aunque no puede excluirse la posibilidad de la desdiferenciación.

- **muertas** o células necróticas, que evolucionan hacia la lisis, pero que mientras permanecen intactas contribuyen al mantenimiento de la población no proliferativa.

En el hombre no podemos medir el coeficiente de crecimiento, pero sí que se puede medir el índice de marcaje (L.I. ó "labeling index"). Se puede admitir (Tubiana, 1974) que el L.I. depende esencialmente del G.F., en la medida que la duración del ciclo y la fase S no varían demasiado de un cáncer a otro. Se observa entonces que el L.I. sí varía ostensiblemente de un grupo histológico a otro:

2% de media para los epitelomas glandulares.

4% para los sarcomas.

9% para los epitelomas malpighianos.

30% para los tumores embrionarios.

Estas diferencias importantes de los L.I. y por tanto de los G.F., explican las variaciones observadas en los tiempos de duplicación (T.D.). En efecto :

- los epitelomas glandulares tienen L.I. mas bajo y T.D. largo.

- los tumores embrionarios tienen L.I. mas alto y T.D. corto.

Por otra parte, estudios realizados por medio de timidina tritiada permiten calcular un cierto ritmo de proliferación celular que se caracteriza por lo que se conoce como el tiempo de duplicación potencial (T.D.P.). Los T.D.P. medios encontrados para los diferentes tipos histológicos son muy diferentes de los T.D.:

- para tumores de desarrollo rápido T.D.P. = 1,5 días
T.D. = 30 "
- para tumores de desarrollo lento T.D.P. = 24 "
T.D. = 3 meses

Esta diferencia importante y sistemática entre el ritmo de proliferación observado al microscopio y el crecimiento real medido por la evolución del tamaño tumoral, se explica por el parámetro cinético de las pérdidas celulares.

El estudio de los diferentes parámetros enunciados así como la experimentación en vivo e in vitro, (Young, 1970), permite evidenciar que **la mayoría de los tejidos sanos se desarrollan mas lentamente que los tejidos tumorales.**

La anterior afirmación, conlleva importantes implicaciones terapéuticas al poner de manifiesto ciertas diferencias entre tejidos sanos y tumorales, las cuales pueden ser aprovechadas para plantear estrategias terapéuticas acordes con ellas.

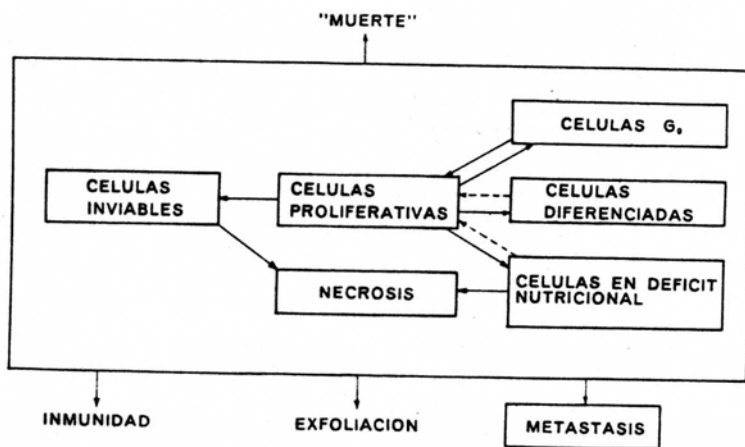


Fig. 5 .- Compartimentos celulares posibles de un tumor sólido (tomado de W. Sutow & cols., Oncol. Clin. Ped., Labor. ed., 1977).

VALOR DEL FACTOR OXIGENO EN EL CRECIMIENTO

TUMORAL

Ya hemos mencionado la importancia del oxígeno en la constitución de los compartimentos de un tumor sólido, y remarcaremos que el déficit de oxígeno de que disponen las células tumorales, es consecuencia o bien del aumento excesivo de los requerimientos vasculares o debido a compresión vascular intratumoral.

En estudios realizados por R. Thomlinson y L. Gray en 1955, se observó un modelo arquitectónico tumoral formado por una región central de necrosis rodeada por un borde de células viables. Posteriores estudios revelaron que los tumores pequeños de radio menor a $100\mu\text{m}$ no presentaban área necrótica, mientras que a medida que un tumor crecía y su radio excedía de $160\mu\text{m}$, se desarrollaban zonas necróticas rodeadas por un borde de células viables cuyo espesor oscilaba de 100 a $180\mu\text{m}$. La medida de la tensión del oxígeno demostró claramente que no era sólo un requisito necesario para la vida de las células sino que también era un factor determinante de su capacidad de proliferación (fig. 6).

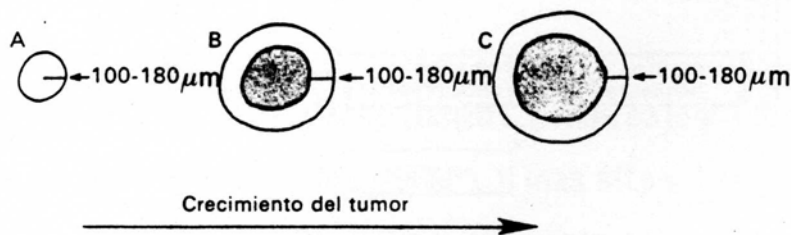


Fig. 6 .- Esquema del crecimiento de un tumor, en el que se ilustra la anchura constante del margen de células viables (100 - $180\mu\text{m}$) mientras que el tamaño de la zona necrótica aumenta (tomado de E. Travis, Radiobiol. Med., AC, ed., 1979).

Los tumores están formados por varios compartimentos en relación a la tensión de oxígeno (fig. 7):

a) células tumorales situadas a distancia de un vaso mayor a $200 \mu\text{m}$, consideradas anóxicas y no proliferantes, destinadas a morir y formar una zona necrótica.

b) células próximas a un vaso, bien oxigenadas y proliferantes, responsables de la fracción ó coeficiente de crecimiento.

c) células situadas entre ambos extremos, dónde la disminución gradual de la tensión de oxígeno produce grados crecientes de hipoxia; aunque no se dividen, pueden ser viables y capaces de proliferar.

Las células de los compartimentos **a)** y **b)**, no plantean problemas en Radioterapia Clínica, puesto que son fácilmente erradicables.

En cambio las situadas en el compartimento **c)** pueden ser relativamente resistentes a la irradiación debido a su baja tensión de oxígeno, pudiendo ser las responsables de los fracasos y de las recidivas.

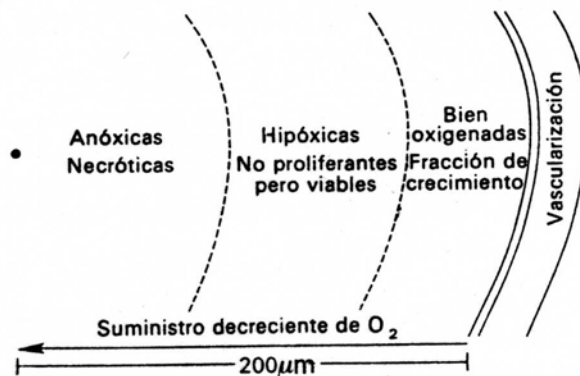


Fig. 7 .- Representación esquemática del radio de un tumor, que ilustra los compartimentos hipotéticos del tumor relacionados con la distancia a un vaso y con la tensión del oxígeno; el punto señala el centro de este tumor esquemático (tomado de E. Travis, Radiobiol. Med., AC, ed., 1979).

5.2.- FACTOR TIEMPO - FRACCIONAMIENTO DE LA DOSIS

Ya hemos mencionado los trabajos pioneros de G. Schwarz (1914) y C. Regaud (1922), mediante los que se pudo observar la posibilidad de lesionar mas selectivamente los tejidos de crecimiento rápido, al utilizar métodos de irradiación que repartían la dosis total en varias sesiones, administradas durante varios días.

S. Krönig y W. Friedrich en 1918, observan la disminución de los efectos de la irradiación al fraccionar la dosis total y administrarla en varias sesiones, al mismo tiempo que se constataba las variaciones que se producían en el eritema cutáneo (Miescher, 1924) cuando se aumentaba el rendimiento radiactivo de las unidades de irradiación en relación a la duración de cada sesión.

En 1926, W. Stenstrom y W. Mattick, y A. Liechti en 1929, establecen los primeros factores numéricos que intentan relacionar y comparar los efectos de un tratamiento único (sesión única) con los de un tratamiento fraccionado (varias sesiones).

C. Regaud y R. Ferroux en 1927, H. Coutard en 1932 y A. Reisner en 1933, tras múltiples estudios y experimentaciones, llegan a la conclusión de que los métodos de

irradiación fraccionada en sesiones diarias (tal y como se utilizaban en los primeros años de la radioterapia, (Freund, 1897), aunque con pequeñas variaciones en relación al rendimiento de las unidades de irradiación), dan mejores resultados que las sesiones únicas en las que se administraban dosis "**masivas**" introducidas en 1904 por G. Perthes al disponer de aparatos de alto rendimiento; el tejido cutáneo sano puede tolerar mejor una dosis total elevada, cuando se fracciona dicha dosis total en pequeñas dosis diarias administradas durante un periodo de tiempo largo.

G. Pfahler en 1927 y H. Holfelder en 1930, perfeccionan el método de "**saturación**", basado en una fórmula desarrollada en 1920 por L. Kingery, y mediante el cual, se fraccionaba la dosis total en varias sesiones de dosis decrecientes administradas en intervalos de tiempo también decrecientes.

En 1936, R. Paterson en Manchester, sistematiza el tratamiento fraccionado con campos pequeños en radioterapia con intención radical, estableciendo el fraccionamiento "**convencional**" consistente en administrar una sesión diaria durante cinco días a la semana y utilizando todas las puertas de entrada o campos en cada sesión, hasta alcanzar la dosis total prevista de 50 a 70 Gy en cinco o seis semanas. También en la misma época, y en el Ier Congreso de la Sociedad de Radiología Austriaca, G. Schwarz comunica sus experiencias en la utilización del "**superfraccionamiento**" al administrar varias sesiones diarias con intervalos de dos horas.

En 1937 J. Borak, no encuentra diferencias, al comparar la tolerancia cutánea obtenida con métodos de fraccionamiento "**simple**" (administración de la dosis total en sesiones de corta duración, durante un período largo de tiempo), o bien métodos de

fraccionamiento "**protraído**" (administración de la dosis total en sesiones de larga duración, mediante los primitivos aparatos de bajo rendimiento y durante un período también largo de tiempo).

Posteriormente a éstas experiencias, en ocasiones condicionado por exigencias sociales (falta de camas en los hospitales, Segunda Guerra Mundial, ocupación de los aparatos de irradiación, etc.) y en otras ocasiones gracias a las aportaciones de la física, dosimetría y radiobiología, se establecieron diferentes tipos de fraccionamiento de la dosis, los cuales permitieron la consolidación de ésta estrategia de administración de la irradiación, obteniéndose una indudable mejora en los resultados de la Radioterapia Clínica (Paterson: 1948, 1952; Andrews: 1951, 1965; Friedman: 1955, 1956; Kaplan, 1958; Galvan, 1979).

Los estudios y descripciones de las curvas de supervivencia celular a las radiaciones, primero a microorganismos (Hollander, 1951) y luego a mamíferos (Puck y Marcus, 1956; Alper, 1962; Comas, 1968), permitieron poner fuera de toda duda, la utilidad del fraccionamiento en Radioterapia Clínica, dando paso a los esquemas de fraccionamiento convencional, ya mencionados anteriormente y cuya vigencia se ha mantenido hasta nuestros días.

La irradiación terapéutica puede ser distribuída, a lo largo del tiempo de su administración (Rao, 1974; Peschel, 1980), de diversas maneras:

- en la **Telerradioterapia** ó radioterapia externa, que es la forma mas corriente de efectuar un tratamiento radioterápico, la dosis total se administra en una o varias sesiones diarias durante una o varias semanas. El número de sesiones y la dosis por sesión, constituyen el fraccionamiento a realizar; la duración de la sesión depende del

rendimiento del aparato de irradiación, y el tiempo que transcurre entre la primera sesión y la última, define la duración total del tratamiento.

-en **Braquiterapia** o radioterapia interna, la dosis se administra de forma continua durante varias horas o días, según que la unidad de irradiación sea de bajo o alto rendimiento, constituyendo una modalidad de administración de la irradiación con unas consideraciones radiobiológicas especiales.

El efecto biológico que una determinada dosis puede condicionar, depende de la distribución temporal de la dosis (Barry, 1974; Hornsey, 1981); dicho efecto disminuye cuando la duración del tratamiento se alarga, requiriendo un aumento de la dosis total si se quiere obtener el mismo efecto (dosis isoefecto).

El valor del factor tiempo, puede ser mas o menos importante según sea el tejido irradiado y el tipo de efecto considerado (Sambrook, 1963). Cuando dos tejidos son sometidos a la misma irradiación, el fraccionamiento y la duración del tratamiento pueden condicionar un efecto lesional diferente en ambos tejidos. Esta diferencia ligada al factor tiempo, puede permitir una reducción de las consecuencias de la irradiación en los tejidos sanos, sin disminuir la efectividad sobre los tejidos tumorales (Cox, 1987).

RELACIONES ENTRE LA DOSIS Y EL TIEMPO

A principios de siglo, la Radioterapia inició sus tratamientos mediante la administración de una sola sesión, intentando alcanzar una dosis tolerable para los tejidos sanos (en la práctica se observaba el comportamiento de la piel: dosis eritema), durante el tiempo mas breve que el utillaje permitiera.

La experiencia clínica posterior demostró que el fraccionamiento de la dosis y el aumento de la duración del tratamiento, permitían en comparación a una irradiación única de breve duración, aumentar sensiblemente el efecto sobre el tejido tumoral sin sobrepasar la tolerancia de los tejidos sanos (Feder, 1965; Svoboda: 1975, 1978; Fehrentz, 1986).

Las aportaciones de la radiobiología (Spear, 1958; Suit, 1972), permitieron interpretar el valor que el factor tiempo tiene en Radioterapia y determinar la mejor manera de utilizarlo:

- **el fraccionamiento** de la irradiación en varias sesiones, permite una reparación parcial de las lesiones producidas en cada sesión y condiciona una protección relativa para aquellas células que pueden tolerar un acúmulo importante de lesiones (**mecanismo de reparación celular**).

- **la duración del tratamiento** permite a las células supervivientes multiplicarse, favoreciendo a los tejidos de proliferación rápida (**mecanismo de repoblación celular**).

- **el tiempo de administración de cada sesión**, dependerá del aparato de irradiación y de su rendimiento, condicionando aspectos

radiobiológicos a tener en cuenta (Fowler, 1960; Hall, 1972).

- **la reoxigenación de las células hipóxicas y la modificación de la distribución celular en el ciclo celular,** también intervienen en el resultado biológico final (Du Sault, 1959; Glassburn, 1977) aunque en menor medida (**mecanismos de reoxigenación y redistribución**).

Todos estos mecanismos y factores, intervienen de forma parecida, tanto en las irradiaciones de bajo y alto rendimiento de la Braquiterapia (Pierquin, 1973), como en las irradiaciones efectuadas mediante Telerradioterapia.

La irradiación terapéutica se efectúa clásicamente en sesiones diarias y cinco días por semana, hasta alcanzar una dosis total fijada por la experiencia clínica y que depende de múltiples factores como la histología del tumor, la extensión del mismo, el tejido donde asienta, etc.

Sin embargo, la conveniencia de considerar variaciones del factor tiempo surge al comparar los diferentes ritmos de irradiación según:

- centro de tratamiento.
- tipo histológico del tumor.
- interrupciones del tratamiento.
- cambios en el fraccionamiento o en la duración del tratamiento.

Por éstos y otros aspectos, es necesario establecer la relación entre la dosis isoefecto y el factor tiempo, orientada hacia la tolerancia de los tejidos normales irradiados.

Este concepto, es muy importante en Radioterapia Clínica (Badell, 1971; Backstrom, 1973), puesto que permite establecer

esquemas de tratamiento comparables desde el punto de vista de los efectos radiobiológicos, lo cual ha llevado a numerosos autores a intentar definir fórmulas y modelos de referencia, para niveles de tolerancia a la irradiación, basados en criterios clínicos y radiobiológicos.

Historicamente, las fórmulas y modelos mas importantes son:

- 1) modelo de Strandqvist (linea de isoefecto).**
- 2) modelo de Cohen (efecto diferencial).**
- 3) modelo de Von Essen (nomograma de tolerancia cutánea).**
- 4) modelo de Ellis (dosis de isoefecto o dosis standard nominal, NSD).**
- 5) modelo de Kirk, Gray y Watson (cuantificación de daños tardíos, CRE).**
- 6) modelo de Rubin y Casarett (dosis de tolerancia, TD).**
- 7) modelo de Orton y Ellis (tiempo, dosis, fraccionamiento, TDF).**

1) Modelo de Strandqvist

M. Strandqvist, basado en factores de restauración cutánea, producto de las experiencias realizadas sobre la reacción aguda de la piel humana a la irradiación (Reisner y Holthusen, 1933; McComb y Quimby, 1936), introdujo en 1944, la primera demostración sistemática, en la Radioterapia Clínica, de la relación

existente entre el binomio dosis-tiempo y la producción de un determinado efecto biológico, el cual definió como la curación de un pequeño cáncer de piel ó labio.

La **línea de isoeffecto** de Strandqvist expresada por la ecuación:

$$D = K \cdot T^r$$

dónde:

D = Dosis total en röntgen, administrada en varias sesiones.

T = Tiempo total en días, de duración del tratamiento.

K = Constante igual a la dosis única necesaria para la producción de un efecto biológico específico.

r = Exponente de recuperación del tejido irradiado (valor 0,22).

representa el comportamiento de un tejido o tumor, ante distintas dosis de radiación administradas en diferente tiempo, constituyendo un procedimiento efectivo para comparar un tratamiento administrado en varias sesiones con una irradiación única ó dos regímenes de diferentes sesiones entre sí (Gracia y Pedraza, 1975).

Es un modelo relativamente simple, que solo considera dos variables independientes (dosis total y tiempo total de duración del tratamiento), una variable dependiente (efecto biológico obtenido) y dos parámetros experimentales (pendiente de la línea de isoeffecto e intersección de la misma con el eje de ordenadas), presentando como inconveniente el que el fraccionamiento ha de ser diario, sin que quede la posibilidad de utilizar otro tipo de estrategia (Pedraza, 1973).

Este modelo, que en principio, sólo considera las irradiaciones efectuadas al ritmo de 5 sesiones por semana, sin tener en cuenta el valor de la dosis por sesión, sugiere que

sea cual sea la duración del tratamiento, la dosis necesaria para la curación del cáncer es superior a la dosis responsable de la epitelitis húmeda e inferior a la dosis responsable de la necrosis cutánea (figuras 8 y 9).

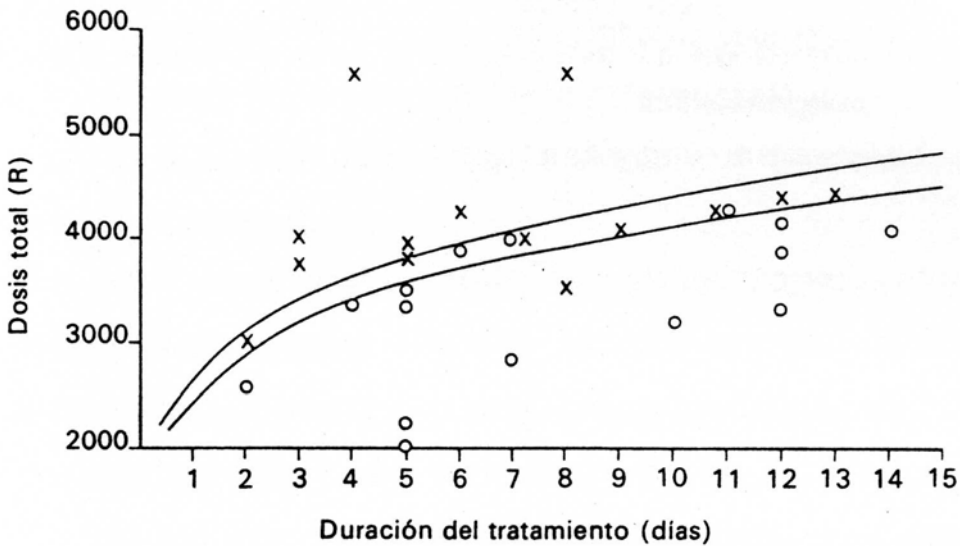


Fig. 8 .- Representación de los datos de Strandquist: la zona comprendida entre las dos líneas representa las relaciones tiempo - dosis que dieron una probabilidad de curación alta con una probabilidad de reacciones baja. Los casos situados por encima de estas líneas produjeron curaciones con reacciones tardías, mientras que en los situados por debajo de las líneas, el tumor persistió sin reacciones tardías (tomado de E. Travis, Radiobiol. Med., AC, ed., 1979).

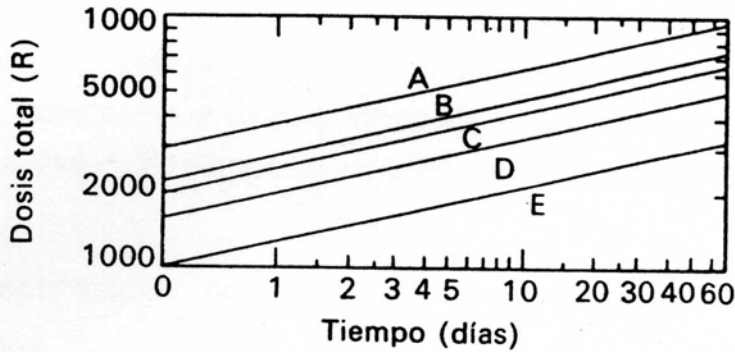


Fig. 9 .- Líneas de isoefecto de Strandquist: A- necrosis de la piel, B- curación del carcinoma de la piel, C- descamación seca de la piel, D- descamación húmeda de la piel, E- eritema de la piel (tomado de M. Strandquist, Acta Radiol., 1944, 55, 1).

2) Modelo de Cohen

En 1960, L. Cohen, culminando sus propios hallazgos sobre la reparación de los epitelomas epidermoides de la piel, labios y vías aero digestivas superiores, con la introducción de un exponente de recuperación de 0,25 ó 0,29 (Cohen y Kerrich, 1951) y basado en trabajos anteriores propios y de otros autores (Cohen, 1952; Andrews y Moody, 1956; Du Sault, 1956), que utilizaban el mismo fraccionamiento, pone de manifiesto un **efecto diferencial** ligado al factor tiempo, entre la dosis necesaria para la curación del 95 % del epiteloma epidermoide, cuyo efecto se representa por la curva de $p = 0,22$ y la dosis de tolerancia cutánea o mucosa, representada por la curva de $p = 0,33$ (fig. 10).

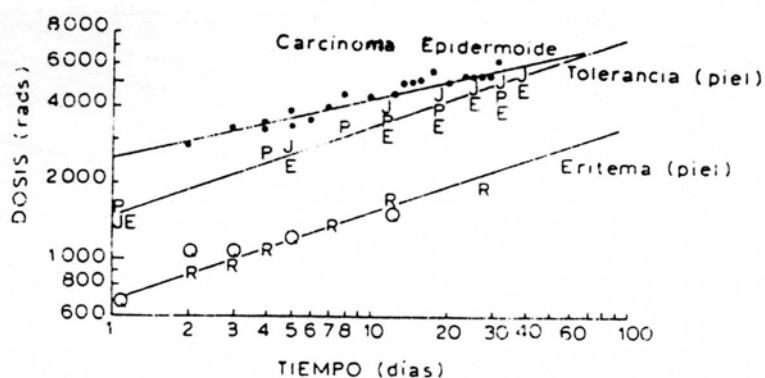


Fig. 10.- Líneas de isoefecto de Cohen: la pendiente es mayor para la tolerancia cutánea o mucosa ($p = 0,33$) que para la curación (del 95%) del carcinoma epidermoide ($p = 0,22$). Las iniciales representan valores publicados por Reisner (1932), y McComb y Quimby (1936) para el eritema cutáneo; Ellis (1942), Jolles (1946) y Paterson (1948) para la tolerancia cutánea. Los puntos negros representan casos observados por el propio Cohen (tomado de L. Cohen, Ph. D. Thesis, University of Witwatersrand, 1960).

3) Modelo de Von Essen

C. Von Essen, también en 1960, y tras encontrar un exponente de recuperación para los epitelomas de piel y labios, añade una nueva dimensión al binomio dosis-tiempo de Strandqvist, mediante un parámetro de superficie irradiada, el cual condiciona la respuesta de los tejidos a la irradiación. Este modelo, representado por la ecuación:

$$D = K \cdot \sqrt[3]{T/L}$$

- dónde: L = Diámetro equivalente en cm. del área del campo de irradiación.
K = Constante que representa la dosis única necesaria para conseguir una reacción específica con un campo de irradiación de 1 cm. de diámetro. (valores de K = 2.700-3.000 representan una tolerancia cutánea aceptable).

es una simplificación de una situación compleja que permite una determinación simultánea de la relación existente entre respuesta biológica y tiempo-dosis-superficie irradiada, representada por **nomograma de tolerancia cutánea.**

4) Modelo de Ellis

F. Ellis, en 1967, basado en los hallazgos de L. Cohen (1960), J. Burns (1965) y J. Fowler (1966), y culminando sus propios trabajos (Ellis: 1942, 1963 y 1966), propuso una fórmula que ponía de manifiesto la importancia del fraccionamiento y el valor de la dosis por sesión. Con ello se intentaba superar una serie de escollos con los que se encontraba el radioterapeuta cuando trataba de establecer o comparar entre sí, diversas modalidades de fraccionamiento, así como calcular las dosis complementarias a administrar en un tratamiento interrumpido por cualquier circunstancia (Armstrong, 1974; Phelps, 1974; Abbatucci, 1976; Badell y Pons, 1976).

F. Ellis, definió la dosis de isoefecto ó NSD en "**rets**" (rad equivalent therapy = unidades equivalentes a una cierta dosis terapéutica de rads), como la dosis en rads que administrada en forma de acto único, condicionaba un determinado efecto radiobiológico y estableció como base fundamental del método, la

siguiente expresión:

$$D = \text{NSD} \times N^{0.24} \times T^{0.11}$$

$$\text{NSD (rets)} = D \times N^{-0.24} \times T^{-0.11}$$

- dónde:
- NSD = Dosis nominal estándar, que representa la extrapolación en forma de dosis única, del efecto conseguido por una cierta dosis.
 - D = Dosis total administrada, en rads.
 - N = Número total de sesiones.
 - T = Tiempo total en días, comprendidos los intervalos entre sesiones.

También señaló que el valor de la **NSD** para la tolerancia del tejido conjuntivo normal, era de 1756 rets, y que representa la tolerancia a la radiación de los tejidos normales dónde asienta el tumor, constituyéndose en el factor limitante de la radioterapia de los mismos. Así mismo, puso de manifiesto que los datos clínicos sobre los que se basaba la fórmula, se referían sobre todo a reacciones agudas.

El riesgo que representó el uso indiscriminado del concepto NSD se basaba en la consideración de la tolerancia del tejido conjuntivo como el único factor responsable de la tolerancia a la radiación (a largo plazo) de los diferentes órganos (Dixon, 1972).

La experimentación radiobiológica y clínica (Berry, 1974; Fletcher, 1974; Bates, 1975) han demostrado que las reacciones tardías, para un número reducido de sesiones, son mas severas que lo previsto por la fórmula de Ellis, y que son varios los factores que intervienen en la patogenia de las lesiones radioinducidas.

Por ello adquirió suma importancia el concepto: **"tolerancia" (la dosis de elección en el tratamiento con intención curativa de la mayoría de los cánceres, debe ser**

igual o inferior a la dosis permisible por los tejidos sanos; Ellis, 1968), y que llevó a la elaboración de tablas (tabla III) que describían la tolerancia de las distintas estructuras del organismo (Pedraza, 1973).

<i>Organo</i>	<i>Autor</i>	<i>Año</i>	<i>Dosis mínima tolerable (rads)</i>	<i>NSD (rets)</i>	<i>Tolerancia (%)</i>
Piel	VON ESSEN	1969	6.000	1.756	100
Mucosa oral	FRIEDMAN	1952	6.000	1.756	100
Esófago	PHILLIPS	1970	6.000	1.756	100
Estómago	ROSWIT	1972	4.500	1.317	75
Intestino	ROSWIT	1972	4.500	1.317	75
Colon	ROSWIT	1972	4.500	1.317	75
Recto	ROSWIT	1972	5.500	1.609	91,6
Hígado	ROSWIT	1972	3.500	1.026	58,3
Riñón	MAIER	1972	2.000	584	33,3
Vejiga	MAIER	1972	6.000	1.756	100
Próstata	MAIER	1972	6.000	1.756	100
Testículos	LUSHBAUGH	1970	500-1.500	146-439	8,3-25
Ovario	LUSHBAUGH	1970	200-600	58-175	3,3-10
Pulmón	PHILLIPS	1970	2.500-3.000	731-878	41,6-50
Corazón	STEWART	1968	4.500	1.317	75
Cartilago crecimiento	TEFFT	1972	1.000	292	16,6
Cartilago adulto	TEFFT	1972	6.000	1.756	100
Hueso crecimiento	PARKER	1970	2.000	584	33,3
Hueso maduro	PARKER	1970	6.000	1.756	100
Cerebro	KRAMER	1968	5.000	1.463	83,3
Medula espinal	MAIER	1969	4.000-4.200	1.170-1.229	66,6-70
Ojo	RUBIN	1970		No datos precisos	
Tejido hematopoyético ...	MERRIAM	1972	200-600	58-175	3,3-10
Tejido linfoide	DETTMAN	1971	4.000	1.170	66,6
Tiroides	FINHORN	1967	4.500	1.317	75

Tabla III .- Tolerancia de algunos órganos en relación a la tolerancia del conjuntivo (tomado de Y. Pedraza, Radiol., 1973, 15, 537).

5) Modelo de Kirk, Gray y Watson

Estos autores, en 1971, dieron a conocer otro concepto, el **CRE (cumulative radiation effect)**, fórmula que proporciona una medida de los efectos biológicos acumulados para el tejido conectivo normal, constituyendo una variante de la NSD para cuantificación de daños tardíos (fig. 11), pero sin lograr acallar las críticas que la fórmula de Ellis generaba en radiobiólogos y radioterapeutas:

$$D = CRE \times N^{0.24} \times T^{0.11}$$

siendo: CRE = NSD, para tolerancia total

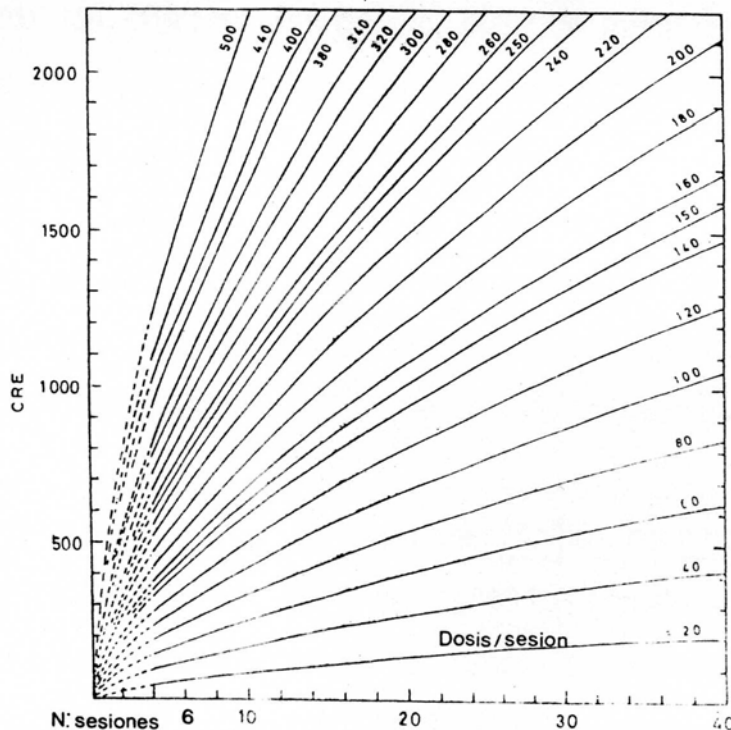


Fig. 11.- Variación del CRE, según el número de sesiones y la dosis por sesión, para cinco sesiones por semana (tomado de S. Supe & cols., Brit. J. Radiol., 1976, 49, 386).

6) Modelo de Rubin y Casarett

En 1972, P. Rubin y G. Casarett, actualizan el índice que expresa la tolerancia de los tejidos a la irradiación teniendo en cuenta factores como: organización espacial de los tejidos, estado de crecimiento y desarrollo de los mismos, microcirculación tisular, características cinéticas de la población celular irradiada, variabilidad de las características biológicas de los tejidos limitantes de la dosis, etc. (Sievert, 1947; Essen, 1972; Eads, 1972). Dicho índice, denominado **dosis de tolerancia**, deriva históricamente del concepto utilizado para describir el efecto de la radiación sobre animales de experimentación **LD₅₀** (dosis necesaria para conseguir una supervivencia del 50 % de la población celular).

La **dosis de tolerancia**, supone un intento de definición de dosis mínima y máxima, aceptables para el clínico, en diferentes situaciones y su empleo exige la aceptación de un cierto porcentaje de complicaciones. Así, un 5% de complicaciones a los cinco años de finalizada la irradiación, se considera como el riesgo correspondiente a una dosis mínima tolerable, y un 50% de complicaciones, cinco años después de la irradiación, se asigna a la dosis máxima tolerable. En estas condiciones, la dosis de tolerancia mínima (**TD₅₋₅**) se define como la dosis que origina no más de un 5% de complicaciones y la dosis de tolerancia máxima (**TD₅₀₋₅**) como la dosis que produce un máximo del 50% de complicaciones (tabla IV).

Organo	Lesión a los cinco años	1-5 % TD _{5/5}	25-50 % TD _{25/50}	Volumen o longitud irradiación
Piel	Úlcera, fibrosis grave.	5.500	7.000	100 cm ²
Mucosa oral	Úlcera, fibrosis grave.	6.000	7.500	50 cm ²
Esófago	Úlcera, estenosis.	6.000	7.500	75 cm ²
Estómago	Úlcera, perforación.	4.500	5.000	100 cm ²
Intestino	Úlcera, estenosis.	4.500	6.500	100 cm ²
Colon	Úlcera, estenosis.	4.500	6.500	100 cm ²
Recto	Úlcera, estenosis.	5.500	8.000	100 cm ²
Hígado	Insuficiencia hepát., ascitis.	3.500	4.500	Total
Riñón	Nefrosclerosis.	2.300	2.800	Total
Vejiga	Úlcera, contractura.	6.000	8.000	Total
Uréteres	Estenosis, obstrucción.	7.500	10.000	5-10 cm ²
Testículos	Esterilización permanente.	500-1.500	2.000	Total
Ovario	Esterilización permanente.	200-300	625-1.200	Total
Utero	Necrosis, perforación.	<10.000	<20.000	Total
Vagina	Úlcera, fístula.	9.000	<10.000	5 cm ²
Mama	Atrofia y necrosis.	5.000	<10.000	Total
Pulmón	Neumonitis, fibrosis.	4.000	6.000	Lóbulo
Corazón	Pericarditis, pancarditis.	4.000	<10.000	Total
Hueso, niño	Detención del crecimiento.	2.000	3.000	10 cm ³
Hueso, adulto	Atrofia.	6.000	15.000	10 cm ³
Cartílago, niño	Detención del crecimiento.	1.000	3.000	Total
Cartílago, adulto	Necrosis.	6.000	10.000	Total
S.N.C. (cerebro)	Necrosis.	5.000	<6.000	Total
Medula espinal	Necrosis, sec. transversal.	5.000	<6.000	5 cm ²
Ojo	Panoftalmía.		No datos precisos	
Ojo	Hemorragia.	5.500	10.000	Total
Córnea	Queratitis.	5.000	<6.000	Total
Cristalino	Catarata.	500	1.200	Total
Oído (interno)	Sordera.	<6.000	—	Total
Laberinto	Vértigo de Menière.	6.000	10.000	Total
Tiroides	Hipotiroidismo.	4.500	15.000	Total
Glándulas suprarrenales	Insuficiencia suprarrenal.	<6.000	—	Total
Hipófisis	Hipopituitarismo.	4.500	20.000-30.000	Total
Medula ósea	Hipoplasia.	200	550	Total
Medula ósea	Hipoplasia.	2.000	4.000-5.000	Local
Ganglios linfáticos	Atrofia.	3.500-4.000	<7.000	Total

Tabla IV .- Dosis de tolerancia y complicaciones, a la radiación (tomado de P. Rubin y G. Casarett, *Front. of Rad. Ther. and Oncol.*, J. M. Voeth, ed., Basel, 1972).

7) Modelo de Orton y Ellis

En 1973, C. Orton y F. Ellis, evaluando fórmulas elaboradas por L. Cohen (1968a) y basándose en los conceptos de **tolerancia parcial (TP) y total (TT)** (Ellis: 1969a,b y 1971; Orton, 1972), establecen el concepto del **TDF (tiempo-dosis-fraccionamiento)**, cuya ecuación se representa:

$$TP = (n/N) \times NSD$$

$$TDF = n \times d^{1.538} \times x^{-0.169} \times 10^{-3}$$

$$x = T/N$$

dónde: n = Número de sesiones administradas.
N = Número de sesiones a administrar para alcanzar la dosis de tolerancia.
d = Dosis por sesión.
x = Coeficiente relativo al fraccionamiento (número de sesiones por semana).

La ecuación anterior permite extraer dos consecuencias importantes en radioterapia clínica (Gracia y Pedraza, 1975):

a) dos esquemas de tratamiento diferentes, con idéntico TDF, producen igual efecto biológico sobre el tejido considerado.

b) la utilización de la noción TDF permite comparar distintos regímenes de fraccionamiento con independencia de los valores de NSD.

El **TDF** supone una simplificación extraordinaria para la determinación del NSD (Ellis, 1980 y 1985) y se muestra muy útil para establecer y comparar niveles de tolerancia o acción biológica producidos por diferentes tratamientos (tabla V), tanto en Radioterapia externa como interna (Orton, 1974).

dosis por sesion	N: sesiones																	
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
20	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
40	1	1	1	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	4	4	4	4	
60	2	2	2	3	3	4	4	4	5	5	6	6	6	7	7	8	8	
80	3	3	4	4	5	6	6	7	8	8	9	9	10	11	11	12	13	
100	4	4	5	6	7	8	9	10	11	12	12	13	14	15	16	17	18	
110	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	18	19	20	21	
120	5	6	7	8	9	11	12	13	14	15	16	18	19	20	21	22	24	
130	5	7	8	9	11	12	13	15	16	17	19	20	21	23	24	25	27	
140	6	7	9	10	12	13	15	16	18	19	21	22	24	25	27	28	30	
150	7	8	10	12	13	15	17	18	20	22	23	25	27	28	30	32	33	
160	7	9	11	13	15	17	18	20	22	24	26	28	29	31	33	35	37	
170	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	
180	9	11	13	15	18	20	22	24	26	29	31	33	35	37	40	42	44	
190	10	12	14	17	19	22	24	26	29	31	33	36	38	41	43	45	48	
200	10	13	16	18	21	23	26	28	31	34	36	39	41	44	47	49	52	
210	11	14	17	20	22	25	28	31	33	36	39	42	45	47	50	53	56	
220	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	
230	13	16	19	22	26	29	32	35	38	42	45	48	51	54	58	61	64	
240	14	17	21	24	27	31	34	38	41	44	48	51	55	58	62	65	68	
250	15	18	22	26	29	33	36	40	44	47	51	55	58	62	66	69	73	
260	15	19	23	27	31	35	39	43	46	50	54	58	62	66	70	74	77	
270	16	21	25	29	33	37	41	45	49	53	57	62	66	70	74	78	82	
280	17	22	26	30	35	39	43	48	52	56	61	65	69	74	78	82	87	
290	18	23	27	32	37	41	46	50	55	60	64	69	73	78	82	87	92	
300	19	24	29	34	39	43	48	53	58	63	68	72	77	82	87	92	96	
320	21	27	32	37	43	48	53	59	64	69	75	80	85	91	96	101	107	
340	23	29	35	41	47	53	58	64	70	76	82	88	94	99	105	111	117	
360	26	32	38	45	51	57	64	70	77	83	89	96	102	109	115	121	128	
380	28	35	42	49	56	62	69	76	83	90	97	104	111	118	125	132	139	
400	30	38	45	53	60	68	75	83	90	98	105	113	120	128	135	143	150	
420	32	40	49	57	65	73	81	89	97	105	113	121	129	138	146	154		
440	35	43	52	61	70	78	87	96	104	113	122	130	139	148	156			
460	37	47	56	65	74	84	93	102	112	121	130	140	149	158				
480	40	50	60	70	80	89	99	109	119	129	139	149	159					
500	42	53	63	74	85	95	106	116	127	138	148	159						
520	45	56	67	79	90	101	112	124	135	146	157							
540	48	60	71	83	95	107	119	131	143	155								
560	50	63	76	88	101	113	126	139	151									
580	53	66	80	93	106	120	133	146	160									
600	56	70	84	98	112	126	140	154										
700	71	89	107	124	142	160	178											
800	87	109	131	153	174													
900	105	131	157															
1000	123	154																

Tabla V - Tiempo, dosis y fraccionamiento para cinco sesiones por semana (tomado de C. Orton, Brit. J. Radiol., 1973, 46, 529).

ASPECTOS RADIOBIOLÓGICOS RELACIONADOS CON EL FRACCIONAMIENTO NO CONVENCIONAL.

En la curva de supervivencia celular (Fowler, 1963) de una población homogénea se puede determinar la fracción de supervivencia para una irradiación fraccionada en N sesiones de determinada dosis D, y establecer la variación, en función de N (o de D), de la dosis isoefecto que produce una fracción de supervivencia dada (Elkind, 1976).

Ante la variabilidad existente para el cálculo de las curvas de supervivencia, vamos a analizar sucintamente los diversos métodos y modelos utilizados (Chadwick, 1973; Fletcher, 1973; Cohen, 1975; Fowler, 1983; Villar, 1987; Valls, 1988; Ciudad, 1988; Burgos, 1988):

a) Métodos in vitro.-

Partiendo de tejidos normales o tumorales, se obtiene una población celular que en buenas condiciones ambientales sea capaz de fijarse al disco de cultivo.

De dicha población celular, sobrevive espontáneamente una fracción celular, que da lugar a un número determinado de colonias, las cuales se utilizarán para la obtención de la curva de supervivencia al proceder a su irradiación con diferentes dosis y tabular los resultados obtenidos (Bilbao, 1978).

b) Métodos in vivo.-

Tras la irradiación de diferentes órganos, se procede al conteo de las células supervivientes.

Modelos de curvas de supervivencia celular a las radiaciones.

La muerte celular por irradiación se aproxima a una función exponencial de la dosis, al ser un hecho que sucede al azar. Esto significa que la misma proporción, pero no el mismo número de células mueren debido a una variación de la dosis (tabla VI). Por ello se muestran las curvas de supervivencia celular en coordenadas semilogarítmicas, es decir la fracción superviviente en escala logarítmica y la dosis absorbida en una escala lineal.

NÚMERO ORIGINAL DE CÉLULAS	DOSIS ADMINISTRADA (RADS)	FRACCIÓN (%) DE CÉLULAS MUERTAS	NÚMERO DE CÉLULAS MUERTAS
100 000	500	50	50 000
50 000	500	50	25 000
25 000	500	50	12 500
12 500	500	50	6 250
6 250	500	50	3 125

Tabla VI .- Respuesta exponencial de las células expuestas (fracción de supervivencia) a variaciones iguales de dosis (tomado de E. Travis, Radiobiol. Med., AC, ed., 1979).

En la actualidad, y tras múltiples estudios experimentales, se han definido tres modelos de curvas, que tienen utilidad práctica en Radioterapia Clínica:

a) Modelo blanco simple - impacto simple.-

Presupone que una célula tiene una zona llamada blanco, cuya inactivación produce su muerte. El blanco, así mismo, se inactiva tras recibir un sólo impacto.

La supervivencia celular, según este modelo, es exponencial, es decir, que la variación de células supervivientes, tras una variación de dosis, es proporcional al número de células presentes (fig. 12):

dN es proporcional a $N \cdot dD$

$$(dN = -K N dD)$$

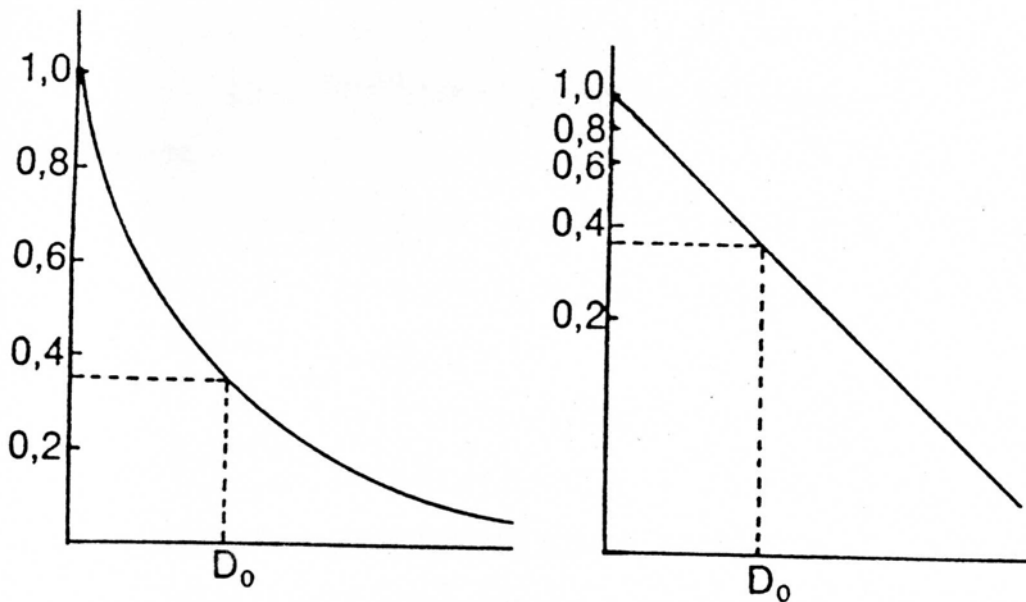


Fig. 12.- Izquierda: curva representativa de la fracción superviviente en función de la dosis (escala lineal). Derecha: curva de supervivencia exponencial a la radiación (escala logarítmica) (tomado de S. Magrini, Radioprotezione, Grasso, ed., 1987).

b) Modelo blanco múltiple - impacto simple.-

Presupone que una célula posee varios blancos y que para obtener la muerte celular es necesario que se inactiven todos ellos.

Igual que en el modelo anterior, cada blanco es inactivado por un solo impacto, por lo que la probabilidad de que todos ellos sean inactivados y la célula muera, será el producto de las posibilidades de inactivación individual de los blancos.

La supervivencia celular según este modelo, no es exponencial (excepto para dosis muy altas), sino que presenta en la zona de bajas dosis una porción inicial llamada **hombro**, típica de la mayor parte de células de los mamíferos, y en la que la variación de células supervivientes tras una variación de dosis, no es proporcional al número de células presentes (fig. 13):

$$S = 1 - (1 - \exp(-\alpha D))^n$$

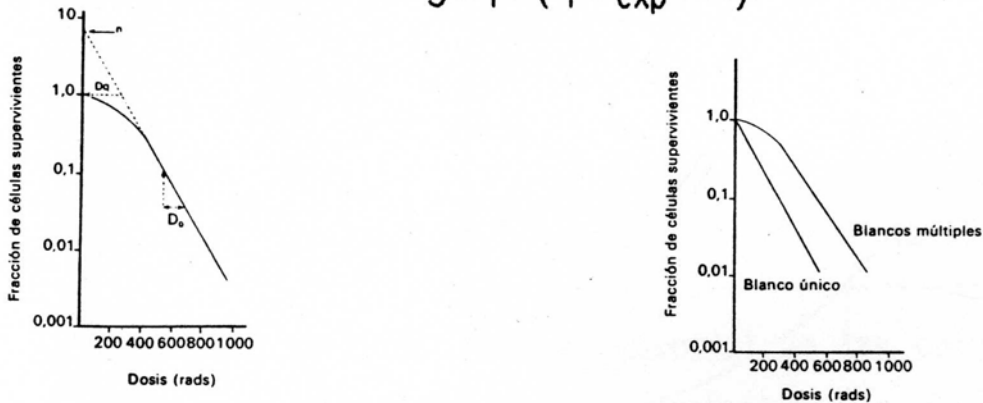


Fig. 13 .- Izquierda: curva de supervivencia celular que ilustra la parte de la curva a partir de la cual se obtienen n (número de extrapolación), Dq (dosis cuasi-umbral), y Do (una expresión de la radiosensibilidad). Derecha: curvas de supervivencia de células con un solo blanco y de células con múltiples blancos (tomado de A. Villar, Monog. Clin. Onc., Doyma, ed., 1989, 3).

Esto se interpreta como que parte de las células dañadas tienen capacidad para reparar el daño inicial, correspondiendo a la zona de las dosis empleadas en la mayoría de regímenes fraccionados.

La porción de daño reparada ha recibido la denominación de **daño subletal** y su existencia constituye una de las bases del fraccionamiento.

c) Modelo lineal cuadrático (LQ).-

Es un modelo introducido por B. Douglas y J. Fowler, en 1976 (basándose en estudios previos de Puck y Marcus, 1956; Elkind, 1960; Lajtha y Oliver, 1961), todavía en fase de experimentación en la actualidad (Reinhold, 1986; Thames, 1987; Martin, 1988) y que parte de tres presupuestos básicos:

- cada tejido es distinto en su respuesta celular a la irradiación.

- la muerte celular se produce por causa de la inactivación de pares de blancos, a consecuencia de la acción de una sola partícula o de dos separadas por un cierto tiempo.

- para los tratamientos habituales y utilizando dosis por sesión usuales, los datos experimentales en la región del hombro de la curva de supervivencia se ajustan al modelo matemático.

Los blancos celulares se han identificado como las hélices del DNA, siendo necesaria la rotura de las dos hélices para que la célula muera. Esta aseveración, si bien no es exactamente cierta, permite comprender y desarrollar el modelo correctamente.

Si la rotura de las hélices se produce simultáneamente por la acción de una sola partícula (mecanismo de colisión única), el daño no es

reparable y su cantidad es proporcional a la dosis, en un coeficiente que recibe el nombre de **alfa** (α). Por consiguiente el daño no reparable será proporcional a **dD** lo que, como se ve, es un término lineal de la dosis.

Si la rotura de las hélices se produce como consecuencia de la acción de dos partículas (mecanismo de colisión doble), la posibilidad de que tal rotura tenga lugar y su cuantificación es función del cuadrado de la dosis, y el coeficiente que multiplica a este factor ha recibido el nombre de **beta** (β). El daño será proporcional a **DdD** y resulta de la combinación del daño infringido a cada uno de los blancos. Sin embargo, las partículas inductoras de la doble ruptura pueden no actuar a la vez, sino separadas por un cierto periodo de tiempo, lo cual permite que la rotura de una sola hélice pueda repararse y aunque otra partícula venga a romper la otra hélice, la célula no muere. En este caso, el daño primario fue **subletal** y su reparación se ha efectuado.

La fracción superviviente, viene expresada por la ecuación:

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

dónde: αD es un término lineal proporcional a la dosis.

βD^2 es un término cuadrático proporcional al cuadrado de la dosis.

Por este motivo, el modelo recibe el nombre de **lineal cuadrático** (fig. 14).

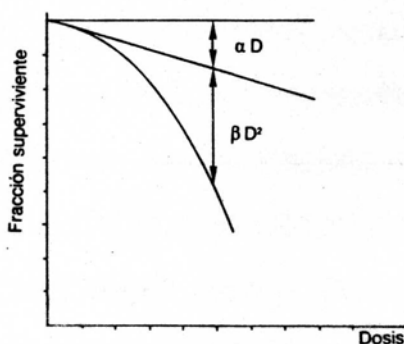


Fig. 14.- Curva de supervivencia según el modelo lineal cuadrático (tomado de A. Villar & cols. Radiol., 1987, 29, 149).

La relación α/β , describe la forma de la región del hombro de la curva de supervivencia; por tanto, un alto índice α/β tipifica una curva con una fuerte pendiente inicial y poca curvatura en la región del hombro, mientras que un bajo índice α/β caracteriza una curva con una discreta pendiente inicial y un mayor grado de curvatura en el hombro (fig. 15). Los valores absolutos de α/β definen el tamaño del hombro, que dependerá del tipo y forma de agregación tisular, y de la posición en el ciclo celular.

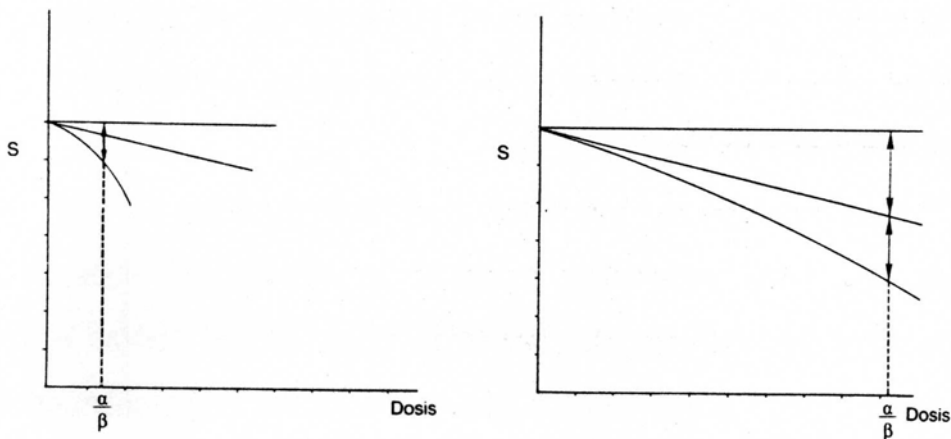


Fig. 15 .- Izquierda: gráfica muy incurvada mostrando una relación α/β pequeña. Derecha: gráfica muy aplanada mostrando una relación α/β grande (tomado de A. Villar & cols., Radiol., 1987, 29, 149).

La relación α/β tiene una importancia capital porque se ha comprobado que los efectos agudos o tempranos de la irradiación presentan un valor de esta relación grande, en tanto que los efectos crónicos o tardíos lo presentan pequeño. Así mismo, la mayoría de los

tumores presentan un α/β semejante al de los efectos agudos, lo que significa que para igual magnitud de daño inducido, la proporción de daño irreparable que una dosis causa a los tejidos de proliferación rápida y a los tumores es mayor que la que causa a los tejidos de proliferación lenta, que ordinariamente son los que limitan la dosis total, abriendo una vía de actuación, cuyas posibilidades de ganancia son grandes y que constituye una de las bases de la utilización de los regímenes de radioterapia multifraccionada.

Dado que los efectos tardíos por irradiación se inician meses o años después de la finalización del tratamiento, es extremadamente importante conocer los factores que determinan la tolerancia de los tejidos que responden tardíamente.

Los valores de α/β han sido determinados para un cierto número de líneas celulares, a partir de curvas de supervivencia establecidas con métodos de cultivo in vitro. Dichas curvas muestran gran variabilidad, lo que explica que el efecto del fraccionamiento sea diferente según el tipo de tejido irradiado. Las curvas de supervivencia celular para tejidos sanos y tumores humanos, no han podido ser determinadas excepto en raras ocasiones.

Por otra parte, no es indispensable disponer de la curva de supervivencia celular, para evaluar la dosis isoefecto. Dicha dosis puede ser determinada por medio de la observación de la letalidad de los animales ó la alteración funcional de un órgano, la reacción cutánea, la esterilización tumoral, etc. (Bentzen, 1987), buscando las dosis necesarias para obtener un mismo efecto entre dos irradiaciones con diferente número de sesiones.

Si se elimina el valor del factor tiempo al comparar dos irradiaciones efectuadas con la misma duración total, se puede admitir

que la multiplicación celular es la misma y que la diferencia de dosis isoefecto se debe únicamente a la diferencia en el fraccionamiento. De ésta forma y mediante estudios experimentales, podemos establecer la relación entre las dosis isoefecto y las dosis por sesión, pudiendo construir la curva isoefecto relativa sólo al fraccionamiento, independiente de la proliferación celular (Douglas y Fowler, 1976).

El análisis de los datos radiobiológicos actualmente disponibles (Thames, 1980), ha conducido a distinguir dos clases de curvas isoefecto correspondiendo a efectos agudos y tardíos (fig. 16).

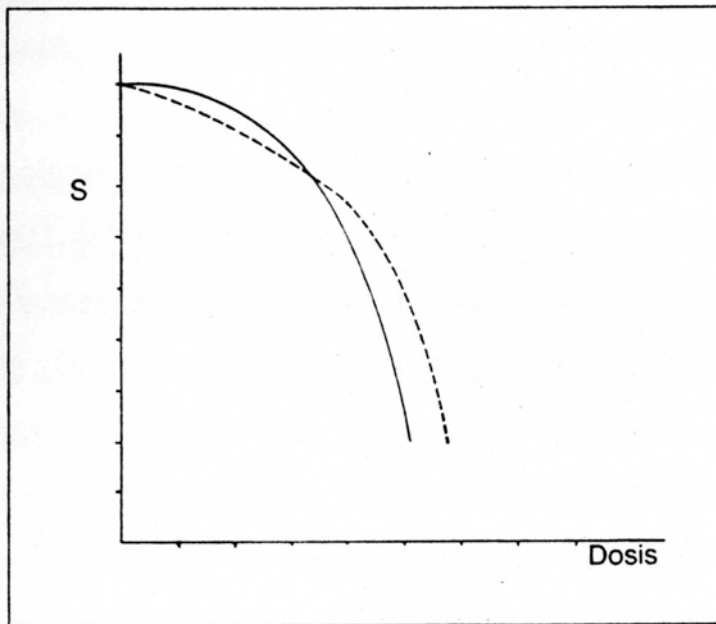


Fig. 16 .- Representación de las curvas de supervivencia celular según el modelo lineal - cuadrático para efectos agudos (curva discontinua) y tardíos (curva continua) (tomado de A. Villar, Monog. Clin. Oncol., 1989, 3, 114).

Para los efectos agudos sobre la piel y la mucosa intestinal, una modificación del fraccionamiento no induce efecto diferencial entre

dichos efectos (Wambersie, 1974; Fowler, 1975; Douglas, 1975; Withers, 1975a; Thames, 1981).

Para los efectos tardíos sobre la piel, pulmón, riñón, médula espinal, capilares, una modificación del fraccionamiento produce un efecto diferencial más notorio que para los efectos precoces (Berry, 1974; Dutreix, 1975; Field, 1976; Van der Kogel, 1977; Withers, 1977b).

De ésta forma, vemos que el fraccionamiento tiene consecuencias más importantes para los efectos tardíos que para las reacciones precoces; este hecho aporta una explicación coherente a las complicaciones clínicas observadas en los fraccionamientos reducidos (2 o 3 sesiones por semana) y en la utilización de dosis por sesión superiores a las dosis clásicas de 2 Gy.

G. Barendsen (1982) distingue las lesiones tardías del sistema nervioso central debidas a la desmielinización y las lesiones de los tejidos constituidos por células altamente diferenciadas y con una baja tasa de renovación (pulmón, riñón, sistema vascular), precisando la importancia que para éste grupo de tejidos puede tener el fraccionamiento con dosis más bajas que las clásicas. El mismo autor identifica en función de las reacciones a los tejidos sanos, tres grupos de tejidos caracterizados por los valores de α/β :

— α/β **elevado** (10 Gy), para las reacciones precoces de la piel y el intestino; variación relativamente débil de la dosis isoeffecto con el fraccionamiento.

— α/β **intermedio** (5 Gy), para las reacciones del tejido conjuntivo.

— α/β **bajo** (2,5 Gy), para las reacciones del pulmón y del sistema vascular; variación importante de la dosis isoeffecto con el fraccionamiento.

Una revisión de la literatura efectuada por J. Fowler (1984c), muestra que en determinados casos el valor de α/β puede tener otros valores diferentes a los reseñados por G. Barendsen, aunque mantiene la misma tónica de valores bajos para los efectos tardíos y altos para los efectos precoces.

Este modelo lineal-cuadrático, es útil para predecir las reacciones de diferentes tejidos (Dale, 1985; Deehan, 1988; Hendry, 1988), pero no conviene atribuirle excesiva significación puesto que no describe de manera perfecta la curva de supervivencia. Como los otros métodos expuestos, tiene ciertos límites para su utilización universal.

Siguiendo en una línea parecida, se aportan nuevas formulaciones que permitan aproximar a la realidad los cálculos teóricos (Sanchez-Reyes, 1990)

Múltiples ensayos terapéuticos, efectuados con diversas dosis por sesión, no han podido poner en evidencia efecto diferencial significativo entre la respuesta del epiteloma y las reacciones agudas de la piel y de las mucosas.

A igualdad de efecto sobre el epiteloma, las reacciones agudas de la piel y de las mucosas serán muy parecidas, independientemente del fraccionamiento utilizado, mientras que las reacciones tardías serán menos importantes cuanto menor sea la dosis por sesión.

Para los otros tipos de tumores, la falta de datos clínicos, impide por el momento obtener resultados valorables. En el melanoma, aparecen grandes diferencias en la forma de la curva de supervivencia celular (Malaise, 1975; Rofstad, 1987), y en particular, en su pendiente inicial, lo que muestra la gran variabilidad de respuestas de este tipo de tumor a las irradiaciones clásicas con una dosis por sesión de 2 Gy; estos resultados sugieren que el fraccionamiento podría tener un efecto

protector importante sobre algunos melanomas. Un estudio clínico (Hornsey, 1979) sugiere una ventaja terapéutica cuando se utilizan dosis por sesión elevadas, confirmado recientemente por J. Overgaard (1986).

Es conveniente constatar que la tolerancia debe ser esencialmente establecida sobre las reacciones tardías, por lo que es dudoso que una reducción del número de sesiones, pueda aportar alguna ventaja terapéutica; la mayor parte de los intentos de utilización de dosis por sesión superiores a 2 Gy han sido un fracaso.

A medida que se disminuye la dosis por sesión, la dosis total necesaria para conseguir un isoeffecto de efectos tardíos, aumenta, aunque empíricamente y experimentalmente se comprueba que, a partir de una dosis determinada, una disminución de la dosis por sesión no necesita de un aumento de la dosis total para conseguir el isoeffecto (Stewart, 1987). A este nivel determinado de dosis, H. Withers (1977a) le denominó "**dosis de inflexión**", corroborando las ideas expresadas por A. Wambersie y J. Dutreix (1973) en su ya clásico experimento sobre la piel irradiada.

Esta dosis concreta no está determinada por un punto exacto, sino que representa una estrecha región llamada "**región de inflexión**". Usando varios parámetros y calculando su valor para diferentes tejidos, se sitúa entre 0,8 - 1,5 Gy para tejidos de proliferación rápida y entre 0,1 - 0,5 Gy para tejidos de proliferación lenta (Tucker, 1983). Ello sugiere que en teoría, es posible disminuir la dosis a estos niveles, disminuyendo los efectos tardíos, sin variar los efectos agudos, lo cual constituiría otra de las bases de los **FRACCIONAMIENTOS NO CONVENCIONALES**.

EFECTO EN RELACION A LA DURACION DEL TRATAMIENTO RADIOTERAPICO.

El efecto de una irradiación terapéutica, disminuye si se aumenta el intervalo entre las sesiones, aumentando de esta forma la duración total del tratamiento (Du Sault, 1958). La dosis isoefecto aumenta en función de la duración del tratamiento (Fowler, 1965a), pero de manera diferente según sea la actividad mitótica del tejido lo que puede hacer aparecer un efecto diferencial entre diversos tejidos. Se ha visto, por estudios radiobiológicos, que cuando el intervalo entre dos sesiones aumenta, la dosis total necesaria para obtener una fracción de supervivencia determinada presenta una variabilidad compleja debida a:

— **la reparación de las lesiones subletales y potencialmente letales**, lesiones éstas últimas que solo se pueden reparar si la célula no sufre mas daño en las siguientes 24 horas.

— **la sincronización**; gracias a los trabajos de T. Terasima y L. Tolmach (1963), conocemos que el retraso de la mitosis y la muerte celular son manifestaciones de diferentes lesiones radioinducidas, que conducen a un reagrupamiento de las células en ciertas fases del ciclo celular (Becciolini, 1983); cuando se administra una segunda dosis dentro de un período de tiempo variable, se producirá una ciclización de las células supervivientes, reflejando la sincronización producida por la primera dosis.

— **el ritmo de multiplicación de las células supervivientes.**

En las condiciones habituales en las que se desarrolla la Radioterapia Clínica, la duración del tratamiento influye poco sobre los dos primeros mecanismos pues el intervalo entre sesiones es lo suficientemente largo para asegurar una reparación casi completa de las lesiones reparables, siendo la sincronización de menor valor en los tejidos que en los cultivos celulares. El aumento de la dosis isoefecto se debe esencialmente al tercer mecanismo o multiplicación celular.

Para la piel de la rata, en el curso de una irradiación de 5 sesiones por semana y 3 Gy por sesión, J. Denekamp (1973, 1976 y 1977) y J. Moulder (1976), ha demostrado que la multiplicación celular comienza a manifestarse a partir del día noveno y aumenta hasta la cuarta semana, debiendo elevar la dosis progresivamente hasta 4,3 Gy por día, para compensar la multiplicación.

Para la aparición de la epitelitis en la piel humana, se observa (Nias, 1963; Dutreix, 1975) en una irradiación de 2 sesiones (de 8 a 10 Gy) con un intervalo variable, una latencia de alrededor de una semana, con un crecimiento de la dosis isoefecto de 0,2 Gy por día durante las dos semanas siguientes y de 0,1 Gy por día, mas allá de la tercera semana.

Para la mucosa de la cavidad bucal (Dutreix, 1974), en el curso de una irradiación de tres sesiones por semana y 3 Gy por sesión, la mucositis presenta un máximo hacia la segunda semana, atenuándose durante la tercera, lo que sugiere que la multiplicación celular es entonces temporalmente mas importante que la destrucción provocada por la irradiación.

La proliferación celular depende (Travis, 1983a y 1984), por una parte, de factores dosimétricos que dirigen la velocidad y la amplitud de la deplección celular, y, por otra parte, de la organización

del tejido en cuestión y de su cinética de repoblación (Cohen, 1983). La corrección de la dosis por una modificación de la duración del tratamiento, no puede ser rigurosa, aunque es aceptable si es moderada. El problema más habitual en Radioterapia Clínica, surge al modificar ligeramente la duración del tratamiento debido a una interrupción fortuita (avería) o deliberada ("split course"). Una corrección clínicamente satisfactoria, se obtiene al aplicar una dosis adicional por día suplementario de duración del tratamiento. El valor corrientemente admitido para las reacciones agudas de la piel y de las mucosas O.R.L., es de 0,3 Gy por día (en fraccionamientos de 2 a 3 Gy por sesión), lo que permite por ejemplo aumentar la dosis total en unos 4 Gy si la interrupción dura 2 semanas.

En los casos de duración breve del tratamiento, menos de una semana, no es precisa la corrección puesto que la multiplicación celular es baja durante el periodo inicial y la corrección tiene poca significación.

En los casos de larga duración del tratamiento, más de diez semanas, tampoco puede aplicarse una corrección de éste tipo, al influir las reacciones de tipo tardío.

Para las reacciones agudas del intestino, cuya cinética celular es rápida, el valor a aumentar para fraccionamientos clásicos es de 0,5 Gy por día adicional.

En los tejidos de baja actividad cinética, responsables de los efectos tardíos, el papel de la duración del tratamiento es poco significativo. Para el pulmón, una dosis de 0,1 Gy por día adicional ha sido propuesta por S. Field (1976) y para el sistema nervioso central, A. Van der Kogel (1977) no ha observado diferencias de tolerancia en función de la duración del tratamiento, al menos hasta la octava semana.

En resumen, el papel de la duración del tratamiento es mínimo para muchos tejidos normales, excepto para las reacciones agudas de la piel y mucosas. La experiencia clínica indica que la duración del tratamiento comporta una reducción de las reacciones agudas de la piel y de las mucosas, en relación al efecto sobre el carcinoma epidermoide. Ello sugiere que la multiplicación celular es menos activa en el carcinoma, que en la piel y la mucosa estimuladas por la irradiación. Sin embargo, para algunos tumores, una duración demasiado larga del tratamiento, puede ser desfavorable, si la proliferación celular del tumor es rápida. Una corrección de éste problema puede conseguirse mediante la utilización de **FRACCIONAMIENTOS NO CONVENCIONALES.**

5.3.- FRACCIONAMIENTOS NO CONVENCIONALES

BASES BIOLÓGICAS

Siguiendo a L. Peters, H. Withers y H. Thames (1985) y con intención de buscar la estrategia más adecuada para la modificación del fraccionamiento de la dosis en Radioterapia Clínica (Sasaki, 1985; Peters y Ang, 1986; Withers, 1988b), debemos tener en cuenta dos elementos fundamentales:

a) las bases radiobiológicas que permitan obtener los mejores resultados prácticos (Iloh, 1985).

b) la cuantificación de la dosis (Cosset, 1988) y el tiempo a utilizar, en contraposición a los esquemas clásicos o convencionales, donde la dosis por sesión y el tiempo total de administración de la dosis, adquieren un valor extraordinario, al valorar efectividad y tolerancia.

La participación de la red vascular en la aparición de reacciones tras la irradiación, especialmente reacciones tardías, fue puesta de manifiesto y defendida por P. Rubin y G. Casarett (1972).

A. Goldfeder (1941), remarcó la importancia de los efectos de la irradiación, en los procesos

metabólicos tanto de los tejidos normales como de los tumorales.

Otros autores, han observado la participación de las células en la aparición de reacciones a la irradiación, tanto reacciones agudas como tardías, al evidenciar una deplección celular en los tejidos irradiados (Van den Brenk, 1966; Dutreix, 1973; Withers, 1982; Fertil, 1985; Tsuboi, 1987).

E. Puro (1972), A. Van der Kogel (1977) y A. White (1978), hallaron al estudiar la médula espinal irradiada, efectos que demostraban suficientemente la participación de la red vascular y de la deplección celular.

La reparación de las lesiones (Oliver, 1963; Foster, 1972), la repoblación ó regeneración de las células clonogénicas supervivientes (Withers, 1967 y 1969), la redistribución de dichas células y la reoxigenación (Gray, 1953), factores conocidos como las cuatro "R" de la Radioterapia Clínica (Kallman, 1979), contribuyen a diferenciar los tejidos normales de los tumorales, y a condicionar un aumento de la dosis total necesaria para conseguir un mismo efecto, cuando la irradiación se administra de forma fraccionada:

- Reparación del daño por irradiación, es un fenómeno oxígeno dependiente, de forma que los diferentes grados de hipoxia, pueden enlentecer ó hasta impedir la puesta en marcha de la reparación (Littbrand, 1975). Por ello la reparación puede ocurrir con mayor rapidez en tejidos normales que en los tejidos tumorales (Douglas, 1975 y 1976).

En la reparación intracelular intervienen dos fenómenos que comparten la responsabilidad de su existencia:

- Reparación del daño subletal (Puck, 1957; Elkind, 1959; Dutreix, 1969): cuando la dosis de irradiación se fracciona, el hombro de la curva de supervivencia de la mayor parte de mamíferos, se rectifica, indicando que las células que sobreviven a una dosis de irradiación responden a una dosis subsiguiente como si nunca hubiesen sido irradiadas anteriormente.

Debido a esta reparación, fenómeno conocido como recuperación de Elkind, se puede considerar que dosis iguales de irradiación producen disminuciones iguales en la supervivencia celular, de forma que la pendiente de la curva se vuelve progresivamente menos empinada cuando disminuye la dosis por sesión, lo cual significa que la dosis necesaria para conseguir un mismo isoeffecto, aumenta, a medida que disminuimos la dosis por sesión, hasta un límite denominado "**dosis de inflexión**", ya mencionado.

- Reparación del daño potencialmente letal (Little, Hahn y Frindel, 1973): el cual depende en gran medida del estado proliferativo de la célula dañada, de forma que si una célula tiene un ciclo rápido, el daño potencialmente letal no puede ser reparado, lo cual significa que para tejidos normales de proliferación lenta la reparación del daño potencialmente letal puede actuar como protector frente a la irradiación.

Ambos daños se reparan en pocas horas tras la irradiación, pero se desconoce la contribución exacta del segundo fenómeno, de forma que clásicamente se suele señalar a la reparación intracelular del daño subletal, como el factor más importante en la determinación de la respuesta de los tejidos al fraccionamiento de la dosis (fig. 17).

Tras los estudios de M. Elkind y H. Sutton (1959, 1960a), H. Withers (1975b) y T. Alper (1977), mediante la utilización de diversos

modelos matemáticos que explicaran y cuantificaran el grado de reparación inducido, se ha podido constatar experimentalmente, la dosis que induce la máxima reparación, apreciándose claramente en la fig. 18 que la máxima reparación se obtiene administrando dosis iguales.

M. Elkind en 1967 y G. Whitmore en 1969, tras diversos experimentos con células en tejido de cultivo, determinaron que, cuando se administra la misma dosis total en sesiones separadas por cierto periodo de tiempo, el número de células supervivientes aumentaba al aumentar el tiempo que separaba a las sesiones (fig. 19).

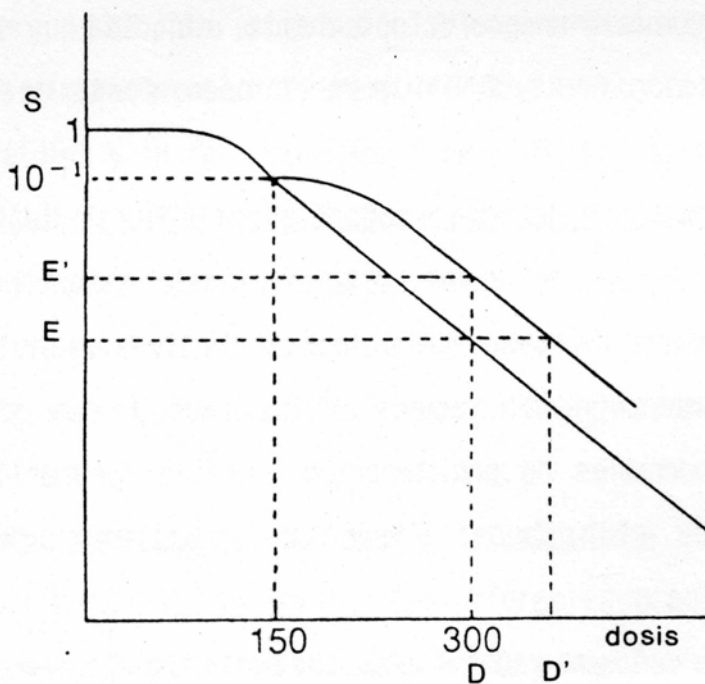


Fig. 17 .- La reparación del daño subletal. Para conseguir el mismo efecto E, la dosis en dos sesiones D' es mayor que la dosis única D; para la misma dosis D, el efecto E de la dosis única, es mayor que el E' de la fraccionada (inspirado en M. Elkind & cols., Radiat. Res., 1960, 13, 556).

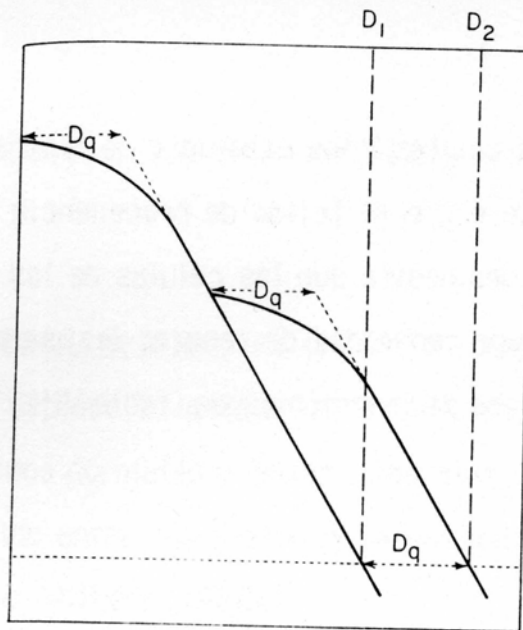


Fig. 18 .- Representación de cómo la máxima reparación intracelular se obtiene administrando sesiones iguales. Para el mismo nivel de efecto E, $D_2 - D_1$ es máximo cuando la primera dosis es igual a la segunda (tomado de A. Villar & cols., Radiol., 1988, 30, 49).

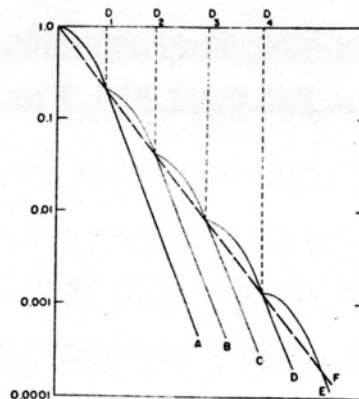


Fig. 19 .- Efecto del fraccionamiento de la dosis sobre la supervivencia celular. Después de cada valor de dosis sucesiva, la curva presenta el mismo hombro, la misma pendiente y el mismo número de extrapolación, lo que indica que, dentro de un periodo de tiempo dado, las lesiones se reparan (tomado de M. Elkin & cols., Radiobiol. of Cult. Mem. Cells, Gordon & Breach, ed., 1967).

Todas las células tiene capacidad de reparar las lesiones, pero de forma diferente según el tejido de procedencia (Fauchon, 1985). En 1984, H. Thames, demuestra que las células de los tejidos de reacción tardía, tienen mayor capacidad de reparar lesiones subletales que las células de los tejidos de reacción aguda (tabla VII).

<i>Tejido</i>	β/α (Gy^{-1})
Médula ósea.....	0,12
Yeyuno.....	0,09
Colon.....	0,12
Pulmón.....	0,27
Médula espinal.....	0,71

Tabla VII .- Capacidad de reparación de algunos tejidos
(tomado de M. Williams, Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys., 1985, 11, 87).

Partiendo de experimentos (Du Sault, 1964; Elkind, 1965; Fowler, 1988), se ha podido definir el tiempo necesario para que ocurra la reparación intracelular, el cual oscila entre 2 y 4 horas, aunque existen tejidos de reacción tardía (médula espinal, riñón) que pueden necesitar 6 o mas horas.

Las células en las fases mas sensibles del ciclo celular, tienen disminuída su capacidad de reparación intracelular, mientras que sucede lo contrario para las células que se hallan en las fases mas resistentes (Withers, 1975c)

En la actualidad, la forma de calcular la capacidad de

reparación intracelular se basa en el modelo **LQ**, ya mencionado.

- **Repoblación celular**, es un factor que interviene en la recuperación de la deplección celular radioinducida, basándose en la actividad de los tejidos normales y de los tumorales, durante el período de tiempo comprendido entre una sesión y la siguiente (Kallman, 1968; Tubiana, 1971 y 1988; Withers, 1988a).

Esta repoblación depende de la eliminación de células en los tejidos y debido a que la muerte celular por irradiación está unida a la fase de mitosis, el inicio de la regeneración depende de la cinética de proliferación celular del tejido en cuestión. Por tanto, los tejidos normales de reacción aguda y la mayor parte de los tejidos tumorales, que manifiestan una rápida eliminación celular, muestran una respuesta regenerativa durante un tratamiento convencional de radioterapia. Por contra, los tejidos normales de reacción tardía, no muestran dicha respuesta durante el curso de la irradiación.

La repoblación ó regeneración, se origina a partir de:

- células con lesiones insuficientes o producidas en un momento del ciclo celular en el que la célula es menos radiosensible.
- movilización de células quiescentes, que no pueden ser dañadas directamente.

La velocidad de repoblación celular se acelera en proporción directa a la dosis por sesión, por ello los efectos radioinducidos serán mayores cuando se utilizan pequeñas dosis por sesión (Cohen, 1968b; Fowler, 1986).

- **Redistribución celular**, se basa en los trabajos de T. Terasima (1963), mediante los que demostró que la radiosensibilidad celular depende de la fase del ciclo celular en que se encuentran las células en el momento de ser sometidas a la irradiación. Dicha radiosensibilidad puede duplicarse ó triplicarse a lo largo del ciclo celular, siendo máxima en las fases **G₂** y **M**, y mínima en la fase **S** (Sinclair, 1966), lo cual conduce a una desincronización de la población celular que permita volver a la distribución original. Esta redistribución produce una sensibilización de la población a la irradiación fraccionada (Withers, 1975).

Los tejidos normales de reacción tardía al tener un ciclo celular largo, se redistribuyen mucho menos que los tejidos normales de reacción aguda o los tejidos tumorales, por lo cual resultan menos dañados, contribuyendo la irradiación fraccionada a mejorar el índice terapéutico.

- **Reoxigenación**, interviene sensibilizando el compartimento hipóxico del tejido tumoral, careciendo de significación en los tejidos normales, bien oxigenados (Cater, 1960; Kallman, 1968; Bush, 1978).

Durante un tratamiento fraccionado, el estado de oxigenación de las células que estaban hipóxicas en el momento de una dosis de radiación, puede mejorar en una dosis subsiguiente y ello puede ocurrir por: 1) reducción de la población total de células tumorales en relación a la superficie de los vasos sanguíneos tumorales; 2) disminución de la distancia entre las células hipóxicas y los vasos sanguíneos, debido a la muerte de las células mejor oxigenadas mas cercanas a los vasos; 3) aumento del radio de difusión efectiva del oxígeno debido a una

disminución en el consumo por las células letalmente dañadas; 4) disminución de la presión intratumoral, que permite la apertura de los vasos sanguíneos comprimidos; 5) desplazamiento continuo de células tumorales dañadas, por células viables hipóxicas.

Cualquiera que sea el mecanismo de la reoxigenación, su significación clínica es la disminución de las posibilidades de que una célula permanezca viable pero hipóxica durante un tratamiento fraccionado (Thomlinson, 1953; Van den Brenk, 1962; Kallman, 1972).

En estudios efectuados en animales (Hill, 1973), se ha observado que se requiere un tiempo mínimo de tres horas, entre una sesión y la siguiente, para conseguir que se desarrolle el proceso.

FACTORES RADIOBIOLÓGICOS Y REACCIONES A LA IRRADIACION

Vamos a considerar los cuatro factores descritos anteriormente, en las reacciones producidas por la irradiación (Alper, 1967; Lindberg, 1972; Larra, 1976; Lebesque, 1986; Thames, 1989) a nivel de:

1.- tejidos normales de reacción temprana o aguda, como son las mucosas y el sistema hematopoyético.

2.- tejidos normales de reacción tardía o lenta, como son la médula espinal, el riñón, la dermis, ect.

3.- tejidos tumorales.

1.- Tejidos normales de reacción temprana o aguda

- **Reparación**: La prolongación de la duración del tratamiento que se originó, al pasar de administrar dosis únicas a dosis fraccionadas, permitió administrar una dosis total mayor sin aumentar los efectos graves sobre los tejidos normales de reacción aguda. Generalmente, cuando las dosis se administran a razón de 2 Gy por sesión y 5 sesiones por semana, los efectos que se producen son aceptables. La dosis de tolerancia se determina mediante los efectos sobre los tejidos normales de reacción tardía.

En ocasiones las 5 fracciones por semana han sido sustituidas

por 3 o 4 fracciones de mayor dosis, con objeto de rentabilizar las instalaciones, de forma que mientras que los efectos sobre los tejidos normales de reacción aguda seguían siendo aceptables, los tejidos normales de reacción tardía generaban unas secuelas inaceptables.

La explicación radiobiológica mas probable se basa en la evidencia de que las células diana de los tejidos normales de reacción aguda, tienen menor capacidad de reparar las lesiones subletales.

- **Repoblación**: Cuando la radioterapia se prolonga durante varias semanas, la repoblación de las "stem-cells", es el factor que contribuye, de forma mas acusada, a la diferencia de supervivencia entre los tejidos normales de reacción aguda, frente a los de reacción tardía y a los tejidos tumorales. (a tener en cuenta que ciertos tumores, como el linfoma de Burkitt, pueden superar la repoblación de los tejidos normales de reacción aguda).

El inicio de la repoblación, puede permanecer latente durante varios días o semanas, pero una vez iniciada, pronto alcanza un ritmo máximo; dicha repoblación se inicia unos días, máximo dos o tres semanas despues del comienzo de un tratamiento convencional de radioterapia.

- **Redistribución**: El efecto sensibilizador de la redistribución, hacia la asincronización por parte de células supervivientes parcialmente sincronizadas, queda eclipsado por el efecto protector de la repoblación. Por eso es bastante probable, aunque no está demostrado, que los tejidos proliferativos (tanto normales como tumorales), puedan auto-sensibilizarse ellos mismos a través de la -

redistribución durante tratamientos de multifraccionamiento. Su efecto sería el de incrementar el índice terapéutico obtenido, a diferencia de lo que ocurre en los tejidos de proliferación lenta o nula.

- **Reoxigenación**: La oxigenación no influye en el efecto de la irradiación sobre los tejidos normales de reacción aguda.

2.- Tejidos normales de reacción tardía o lenta

- **Reparación**: Menor capacidad de reparación celular por parte de los tejidos normales de reacción tardía, aunque las dosis por sesión menores de 2 Gy, permiten a éstos tejidos reparar una gran proporción del daño inicial y mejorar la tolerancia.

- **Repoblación**: La repoblación celular se inicia mas tarde que en los tejidos de reacción aguda, asemejándose de esta forma a los tejidos tumorales. Ello sugiere, que el acortamiento total del tratamiento podría ser beneficioso para tumores con repoblación muy importante.

- **Redistribución**: Las células diana, para secuelas tardías, son lentamente proliferativas, por lo que sufren poca redistribución del ciclo celular. Al disminuir la auto-sensibilización a través de la redistribución, los tejidos normales de reacción tardía quedan mas protegidos por el fraccionamiento de la dosis, que los tejidos normales de reacción aguda o los tejidos tumorales.

- **Reoxigenación**: Al igual que en los tejidos normales de reacción aguda, la oxigenación no influye en el efecto de la irradiación sobre los tejidos normales de reacción tardía.

3.- Tejidos tumorales

Los tumores son menos homogéneos en sus rasgos radiobiológicos, que los tejidos normales y la contribución de los factores ya enunciados es difícil de valorar.

- **Reparación**: No hay evidencia experimental que sugiera que las células de los tumores, sean capaces de una mayor reparación de lesiones subletales que las células de los tejidos normales. Además, algunos estudios sugieren que, a causa de la hipoxia o de los niveles bajos de AMP cíclico, las células de tumores pueden haber reducido su capacidad de reparación. Así, en general, la reparación de lesiones subletales como resultado del fraccionamiento de la dosis, debería proteger las células del tumor en, aproximadamente el mismo grado que a las de los tejidos normales de reacción aguda, pero en menor grado de lo que preserva a las de los tejidos normales de reacción tardía.

- **Repoblación**: Una característica importante y probablemente no demasiado considerada, es la capacidad de los tumores de aumentar su ritmo de crecimiento (repoblación), como resultado de los efectos citocidas de la radioterapia.

Como en los tejidos normales, el tiempo transcurrido entre el inicio de la radioterapia y el comienzo de la repoblación, depende de

varios factores, siendo mas largo tras múltiples sesiones que despues de una sola gran dosis de radiación.

Considerando el hecho de que muchos tumores son controlados por estrategias de tratamiento que duran varias semanas, parece que la mayoría de los tejidos tumorales humanos tardan mas en comenzar a repoblarse, que los tejidos normales de reacción aguda (Alper, 1967)

Aún así, una parte importante de los fracasos de la radioterapia se debe a la posibilidad de una "escapada repoblacional", cuando la duración del tratamiento se prolonga demasiado.

- **Redistribución**: Es esperable una auto-sensibilización semejante a la que ocurre en los tejidos normales de reacción aguda, porque aunque un tumor puede estar creciendo lentamente, alguna porción de sus células clonales está proliferando activamente, en general con periodos de repoblación de 1 a 4 días.

- **Reoxigenación**: El valor de la reoxigenación en el efecto de la irradiación sobre la reacción de los tejidos tumorales, no se ve alterado al abreviar la duración total del tratamiento, como lo demuestran diversos experimentos in vitro e in vivo.

FRACCIONAMIENTO CONVENCIONAL Y SUS VARIACIONES

- Fraccionamiento Convencional, propiamente dicho es aquella estrategia que utiliza dosis por sesión de 1,5 a 2,2 Gy, administrada en una sesión diaria y 4 ó 5 sesiones por semana (7.5 a 10-11 Gy), hasta alcanzar una dosis aproximada de 50 a 70 Gy, con 25 a 35 sesiones y en 5 a 8 semanas y que basa su mecanismo de acción en:

- reoxigenación de células tumorales hipóxicas.
- capacidad diferente de las células normales y tumorales de reparar las lesiones subletales.

- Braquiterapia, en forma de irradiación continua mantenida (de bajo ó medio rendimiento de dosis), ó irradiación continua pero fraccionada (de alto rendimiento de dosis).

- "Split Course", término que se aplica a cualquier esquema que tiene una interrupción programada durante el tratamiento (de diez a veinte días) y que utiliza dosis por sesión igual a la convencional "Normal", ó dosis por sesión alta "Hiperconcentrado". El tiempo total de tratamiento, incluyendo el tiempo de interrupción, determina el que el esquema de tratamiento deba considerarse **acelerado ó retardado** (Holsti, 1988).

- Sobreimpresión concomitante, es una variante acelerada del tratamiento convencional, en el que utilizando la misma dosis por sesión que aquél, la sobreimpresión hacia el final del tratamiento, se administra como una segunda dosis diaria durante el curso básico de la irradiación, en lugar de hacerlo de forma secuencial.

MODIFICACIONES DEL FRACCIONAMIENTO CONVENCIONAL

Combinando la duración del tratamiento y la dosis por sesión (Thames, 1983; Trott, 1985), podemos obtener varias modificaciones en la estrategia del fraccionamiento, las cuales se resumen por nosotros en la tabla VIII:

- a) alargamiento del tiempo total del tratamiento**
- b) acortamiento**
- c) aumento de la dosis por sesión**
- d) disminución**
- e) combinaciones entre ellas**

a) Alargamiento del tiempo total del tratamiento o "FRACCIONAMIENTO PROLONGADO"

La prolongación del tiempo total del tratamiento, fue iniciada por F. Baclesse, en los años treinta, siguiendo los razonamientos y experiencias de Coutard, publicando en 1958 los resultados de su experiencia clínica, en los que predominaban buenos resultados pero con un alto índice de complicaciones tardías.

En 1970, B. Pierquin, recupera los fraccionamientos prolongados, en un intento de aproximación a los esquemas radiobiológicos de la Braquiterapia, utilizando estrategias de

FRACCIONAMIENTO (Abreviatura) AUTOR - AÑO	DOSIS/SESION (En Gy)	Nº SESIONES/ INTERVALO en h.	DIA	Nº SESIONES/ SEMANA	DOSIS / SEMANA (en Gy) SEMANA sem. → 5 días tto. 2 " desc.	Nº TOTAL SESIONES	TIEMPO TOTAL (en semanas)	DOSIS TOTAL (en Gy)	REDUCCION CAMPO (con)) sin)
CONVENCIONAL, COMUN, STANDARD	1,8 - 2,2	24	1	5 - 6	9 - 12	25 - 40	5 - 8	45 - 75	
FRACCIONAMIENTO ACELERADO (ART) Peters(1982), Withers (1983), Fowler (1984), Ang (1986), Cox (1987)	1,6 - 2,2	3 - 8	2 - 3	10 - 15	16 - 33	25 - 40	2 - 3	48 - 66	
"Hiperfraccionamiento" Kotalik (1981) i Craig (1983)	~ 6 ↓		↓	↓	↓	~		~ 6 ↓ (10%)	
HIPERFRACCIONAMIENTO (HRT) Withers (1982), Fowler (1984), Cox (1987), Marcial, Parsons, Kong (1988)	0,6 - 1,3	2 - 8	2 - 3	10 - 25	10 - 20	55 - 85	6 - 8	65 - 85	
HRT "PURO" Ang (1986)			↓	↓	↓	↑↑	~ 6 ↑	↑ (10-30%)	
SUPERFRACCIONAMIENTO Jakobson (1973), Douglas (1977), Kotalik (1981), Craig (1983)									
ULTRAFRACCIONAMIENTO Peters (1983)									
HIPERFRACCIONAMIENTO ACELERADO (HART) Shukovsky (1976), Svoboda (1978), Dutreix (1979), Van der Bogaert (1981), Fowler (1984), Wang (1988)	<1,5 ↓	1 - 6 ↑↑	2 - 17 ↑↑	10 - 50 ↑↑	10 - 50 ~ 6 ↑	50 - 85 ↑↑	0,5 - 3 ↑↑	30 - 69 ~ 6 ↑	
HART "CONTINUO" (CHART) Saunders (1988)	1,5 ↓	6 ↓	3 ↑	15 ↑	22,5 ↑	36 ~	12 días (consecutivos) ↑↑	54 ~	
FRACCIONAMIENTO RAPIDO Cox (1987)	≥ 2,2	24	1	5	↓	↑	↓	↑	
HIPOFRACCIONAMIENTO Fowler (1984), Cox (1987)	3 - 4	48 - 168	≤ 1	1 - 4	↓	12 - 15	~	50	

FRACCIONAMIENTOS NO CONVENCIONALES
Tabla VIII

irradiación semicontinua con rendimiento bajo o "protracción" (Pierquin, 1975 y 1978).

Con ésta forma de tratamiento fraccionado, se aumenta significativamente el tiempo total de tratamiento (hasta 11 semanas), se disminuye ligeramente la cantidad de dosis por sesión, aumentando el número total de sesiones y la dosis total (alrededor de 90 Gy). El tratamiento se administra en una sesión diaria de larga duración, cuatro o cinco veces a la semana (Baillet, 1978).

Se ha demostrado que la prolongación del tiempo total del tratamiento, permite, administrar dosis totales altas sin exceder la tolerancia aguda del tejido normal (gracias a la baja dosis semanal que facilita la repoblación de los tejidos normales durante el tratamiento) y aumentar la posibilidad de reoxigenación (al reducirse el volumen tumoral durante el tratamiento); por contra, no permite aumentar la dosis de tolerancia de los tejidos de reacción tardía, facilitando la repoblación de los tejidos tumorales, a partir de clones supervivientes que aceleran su ritmo de crecimiento hasta su tiempo potencial de doblaje (cada doblaje del número de clones del tumor significa un aumento de 2 a 4 Gy en la dosis total a administrar para el control tumoral).

En un intento de disminuir las reacciones secundarias, sin afectar a la eficacia, se han utilizado diferentes rendimientos (Kal, 1974), siendo mejor tolerados los tratamientos efectuados con aparatos de bajo rendimiento (Otón, 1979).

La falsa ilusión de que existe un aumento en la tolerancia del tejido normal debido a las leves reacciones observadas, conduce a un severo daño tardío en el tejido normal cuando se administran dosis altas (Peters, 1980).

b) Acortamiento del tiempo total del tratamiento o "FRACCIONAMIENTO ACELERADO"

B. Douglas (1982a), J. Fowler (1984a,b) y H. Withers (1985), han denominado **fraccionamiento acelerado** a lo que otros autores como J. Kotalik (1981) y M. Craig (1983), reconocen como **"hiperfraccionamiento"** (ver tabla VIII).

Definición: El fraccionamiento acelerado consiste en abreviar significativamente el tiempo total del tratamiento, sin modificar el número de sesiones, manteniendo o disminuyendo ligeramente, la dosis por sesión y la dosis total. El tratamiento se administra dos o mas veces al día, con un intervalo entre sesiones de 3 a 6 horas.

Finalidad: Minimizar el crecimiento tumoral durante el tratamiento, al evitar la repoblación celular tumoral, aumentando la probabilidad de control del tumor para un determinado nivel de dosis.

Fundamentos: El crecimiento espontáneo de los tejidos tumorales y la repoblación post-irradiación, reduce la eficacia del tratamiento sobre todo si la repoblación se inicia antes de finalizarlo (Hermens, 1969; Barendsen, 1970). Probablemente, al producirse la regresión tumoral por efecto del tratamiento, se facilita la repoblación de las células supervivientes debido a la disminución de la competencia de los metabolitos.

Selección de pacientes: No se poseen todavía datos para conocer el crecimiento tumoral durante la irradiación, por lo que es difícil seleccionar el tipo de pacientes idóneo para ésta estrategia. Si acaso, tumores que crecen con rapidez, como el Linfoma de Burkitt, el Carcinoma inflamatorio de la mama y tumores que crecen durante la irradiación, podrían beneficiarse de ésta modalidad de tratamiento.

Duración del tratamiento: No es posible predecir a la luz de los conocimientos actuales, la abreviación óptima de los esquemas de tratamiento.

Régimen de dosis: Por definición, las dosis por sesión son las mismas que para la irradiación convencional. En los tratamientos acelerados, los tejidos de reacción aguda son los limitantes de dosis, mientras que los tejidos de reacción tardía, no se alterarán al no ser influenciados por la duración total del tratamiento. Si la toxicidad en los tejidos de reacción aguda lleva a una reducción de la dosis total, los efectos sobre los tejidos de reacción tardía serán menos intensos que en el fraccionamiento convencional.

Dosis total: Sería óptimo no reducir la dosis total en los esquemas de fraccionamiento acelerado, pero obviamente no es posible administrar dosis totales convencionales en un tiempo menor, sin modificar otros parámetros de la estrategia terapéutica. De todas formas, en los tumores de crecimiento rápido que sobrepasan la capacidad de repoblación de los tejidos de reacción aguda, es conveniente utilizar éste tipo de fraccionamiento y reducir el tiempo de irradiación, aún a costa de tener que disminuir la dosis total para evitar una toxicidad aguda inaceptable.

Intervalo entre sesiones: Aumentar el número de sesiones a más de 5 por semana, conducirá a una aceleración del tratamiento. Si el tratamiento se administra con más de una sesión al día, el intervalo entre sesiones debería ser lo más prolongado posible, para permitir la reparación total de lesiones subletales de los tejidos de reacción tardía y obtener la máxima redistribución de clones del tumor.

Volumen de tratamiento: Si se utilizan volúmenes menguantes a lo largo de la duración del tratamiento, cada volumen

AÑO	AUTOR	DOSIS/ (en Gy) SESION	INTERVALO ENTRE SESIONES (horas)	Nº SES./ DIA	TIEMPO TOTAL (sem) (1 sem:5 d)	Nº SES. TOTAL	DOSIS (en Gy) TOTAL	DOSIS/ (en Gy)/ SEM.	LOCALIZACION NEOPLASIA	TIPO ESTUDIO	Nº PACIENT.	Respuesta RC= Completa CL= Control Local	SUPERVIVENCIA	CONTROL* HISTORICO	
1974	SVOBODA	2,5	3	2	1	15	37,5	37,5	MAMA (M. óreas)		134		48 sem. * (superv. mediana)		
1975	CHOI & SUIT	"	"	"	"	"	"	"	"						
1976	SIMPSON	1,8	8	3	7 d.	21	40	40	S.N.C.						
1978	SVOBODA	1,6	3	3	2 + 1 d.	34	55	24	O.R.L., MELANOMA						
1979	ARCANGELLI	2	2	2	4	24	48	12	PULMON (No O.C.)						
	HARTENSTEIN	1,8	2	2	4 + 1 d. (6sem.DESCA.) en 2 periodos	39	70	18	O.R.L.						
1980	GONZALEZ	1,8	4	3	2 + 2 d.	30	48 - 54	27	O.R.L.	P	9	RC = 100 %			
1981	PERACCHIA & SALTI	2 "	3	3	10 d.	24 - 27	48 - 51	30	O.R.L.	P	22	RC = 68 % (a 8 meses)			
1982	EORTC ("ART" + BOOST)	1,6	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"			
1983	MARTIN	2	3	3	2 d.	27	"48" + (22)	24	O.R.L.		179	RC = 86 % (a 3 meses)			
1984	SVOBODA	1,75 - 2,3	3	3	2 d.	5	10		MET. OSEAS						
	ARCANGELLI	1,5 - 2	3	3	2	24 - 34	50 - 55	26 - 34	O.R.L.	P	59	RC = 86 % (a 3 meses)			
	KNEE	1,2 - 2	3	2	2,5	30 - 40	60	23 - 30	Distintas Loc.	P	35	RC = 42 % (a 12 meses)			
1985	WANG	1,6	2	2	6	35 - 60	70 - 74	12 - 20	O.R.L.	P	53	CL = 65 % (a 2 años)			
	VAN DER BOGAERT & VAN DER SCHUEREN	1,6 "	3	3	6 - 7 (3-4 sem.DESCA.)	40 - 42	64 - 67	16	O.R.L.	P	321	CL = 68 % * (a 3 años)		46 %	
	ANG & VAN DER SCHUEREN	2	6	3	4	42 - 45	67 - 72	24	O.R.L.	R	208	CL = 32 % * (a 2 años)		32 %	
1986	SAUNDERS	1,6	6	3	12 d. (consecutivos)	36	57	24	O.R.L. (no descansa fin sem.)	"	"				
	CHOI	1,67	2	2	3	30	50	16,7	PULMON (O.C.)	R	160	RC (100%-T (80%-N		48 sem. * (superv. mediana)	47%
	GRAY	1,8	4	3	3 d.x sem. 3,5 sem.	33	60	27	O.R.L.	P	48	RC = 56% CL = 52%		74% a 1 año 50% a 2 años	S.L.E. 48% S.L.E. 32%
1988	COLE	2	6	2	3 + 1 d.	32	64	20	VEJIGA	P					
	FRANCHIN	1,6	4	3	2 (2sem.DESCA.)	30	48	24	MET. CEREBRALES	P	63	RC = 6% CL = 43%			

TABLA IX FRACCIONAMIENTO ACELERADO

debería recibir la misma dosis que en los regímenes de fraccionamiento convencional. La reacción aguda de los tejidos normales, que puede ser limitadora de la dosis, puede soslayarse mediante la utilización de mayor número de campos de entrada, de diferentes tamaños de los campos, de diferentes energías o partículas, omitiendo los bolus, introduciendo pequeños descansos o usando la técnica de la sobreimpresión concomitante.

Forma de administración de la dosis: No es necesario que las dosis sean simétricas a lo largo de las semanas del tratamiento. Una estrategia, biológicamente razonable, sería la de escalar la dosis por sesión, de forma que éstas fueran mayores hacia el final del tratamiento, puesto que los tejidos de reacción aguda se están repoblando más rápidamente y ello les permitirá resistir mejor.

Resumen bibliográfico: actualizado por nosotros en la tabla IX, a partir de una revisión publicada por V. DeVita y cols. en 1986.

c) Aumento de la dosis por sesión o "HIPOFRACCIONAMIENTO"

Revisada recientemente por J. Cox (1985), destaca que dicha técnica no aporta ninguna ventaja frente a los fraccionamientos convencionales.

El aumento de la cantidad de dosis por sesión, sin modificación del tiempo total de tratamiento, junto a la disminución del número total de sesiones y de la dosis total, caracterizan a ésta técnica, que administra el tratamiento de una a tres veces por semana.

El incremento de la dosis por sesión no es beneficioso, porque

aumenta los efectos de los tejidos de reacción tardía en relación a los efectos alcanzados por fraccionamientos convencionales.

La única consideración que podría hacer aconsejar la utilización de éste tipo de fraccionamiento, sería en el caso de que el fraccionamiento de la dosis protegiera de forma diferencial al tejido tumoral y al tejido normal de reacción aguda. Este es el argumento que se esgrime para la utilización de grandes dosis por sesión en el tratamiento del melanoma maligno, basado erróneamente en la anchura del hombro de la curva de supervivencia de éste tipo de tumores, cuando es la forma y no la amplitud lo que debe valorarse.

d) Disminución de la dosis por sesión o "HIPERFRACCIONAMIENTO"

Así denominado por F. Eschwege (1981), B. Douglas (1982a,b,c), J. Fowler (1984a,b) y H. Withers (1982b, 1985, 1988), y que otros autores reconocen como **hiperfraccionamiento puro**, **superfraccionamiento o ultrafraccionamiento** (ver tabla VIII).

Definición: Consiste en disminuir significativamente la cantidad de dosis por sesión, sin variar el tiempo total del tratamiento. El número de sesiones y la dosis total, son aumentados, y el tratamiento se administra en dos ó tres sesiones diarias.

Finalidad: Incrementar la diferenciación terapéutica entre tejidos normales de reacción tardía y tejidos tumorales (Marks, 1978).

Fundamentos: Debido a su mayor capacidad de reparación de lesiones subletales, los tejidos normales de reacción tardía quedan más protegidos que los tejidos tumorales, al utilizar mayor número de

sesiones aunque de dosis mas reducidas. Los efectos sobre los tejidos normales de reacción aguda, aumentan significativamente, pero pueden ser controlados clínicamente, teniendo en ocasiones que aumentar ligeramente la duración total del tratamiento, al introducir pequeños períodos de descanso.

La redistribución celular se ve favorecida por la utilización de dosis por sesión mas reducidas y un aumento del número de intervalos entre sesiones.

Selección de pacientes: Los pacientes adecuados, son aquellos que tiene tumores cuyo tratamiento convencional queda limitado por la tolerancia de los tejidos normales de reacción tardía. No está indicado utilizar el hiperfraccionamiento en situaciones, en las cuales, las dosis totales empleadas no afectan la tolerancia de los tejidos normales de reacción tardía, p. ej.: Linfomas, tratamiento de enfermedad subclínica.

Régimen de dosis: Diversos experimentos en los que se ha determinado la fracción de incremento del oxígeno (O.E.R.), sugieren que ésta disminuye según se reduce la dosis por sesión. Así mismo y como observa J. Dutreix (1973), a nivel de la "**dosis de inflexión**", también sucede lo mismo. Ello sugiere que la utilización de dosis por sesión menores que las convencionales, puede disminuir el problema de la resistencia de las células hipóxicas a la irradiación.

La equivalencia biológica buscada entre esquemas convencionales e hiperfraccionados, se encuentra en los efectos de los tejidos normales de reacción tardía y no en los de reacción aguda. La relación existente entre dosis y efecto para tejidos normales de reacción tardía, solo ha sido evaluada para el intervalo de dosis entre 1 y 2 Gy. La extrapolación para dosis mas elevadas, utilizando fórmulas de

AÑO	AUTOR	DOSES/ (en Gy) SESION	INTERVALO ENTRE SESIONES (horas)	Nº SES./ DIA	TIEMPO TOTAL (sem) (1 sem:5 d)	Nº SES. TOTAL	DOSES (en Gy) TOTAL	DOSES/ (en Gy) SEM.	LOCALIZACION NEOPLASIA	TIPO ESTUDIO	Nº PAC.	RC= Respuesta Completa CL= Control Local	SUPERVIVENCIA	CONTROL* HISTORICO
1973	JAKOBSON	1	4	3	2, 4, 3 d (2sem, DESCA.)	84	84	15	O.R.L.	P	17	RC = 80 %		
1975	HORIOT	1,2	8	2	6	60	72	12	O.R.L.			RC = 61 %	39 sem (sup.med.) 40% * (a 1 año)	20%(58Gy)
1976	SHIN	0,89	4	3	4 + 3 d.	69	61,4	13,35	S.N.C.			RC = 79 % * (a 1 año)	60%	
	SHUKOVSKY	1,1	6 - 8	2	6 + 3 d.	66	72	11	MAMA, O.R.L.	P (Piloto)	24			
1977	DOUGLAS	1	3	3	3 - 4	45 - 60	45 - 60	15	S.N.C.	P	30	RC = 73 %	48 sem (sup.med.) 44% * (a 1 año)	27 %
	NORIN	1 - 1,25		3	2	25 - 33	25 - 41	12 - 20	LINFOMA BURKITT	P	34	RC = 66 %		
1979	NGUYEN	0,9	2	6	4 + 2 d. (2sem, DESCA.)	72	65	27	O.R.L.			RC = 80 %		
	CASTERA	0,9	2	8	4 (2sem, DESCA.)	80	72	36	O.R.L.					
1981	VAN DER BOGAERT	0,6	1	17	3 d.	50	30	15	S.N.C.	P	30	CL = 19 % (a 3 años)	40 sem (sup.med.)	30 sem
1982	DOUGLAS & WORTH	1		3	4 - 5	45 - 60	45 - 60	15						
1984	MEOZ	1,1 - 1,2		2	5 - 6,5	55 - 60	60 - 75	11 - 12	O.R.L.	P	65	CL = 45 %	40% (S.L.E. a 3a.)	
	PARSONS	1,2	4 - 6	2	6 - 6,5	64	75 - 77	12	O.R.L.	P	52		40% (S.L.E. a 2a.)	
	LITTBAND	1		3	8 (2sem, DESCA.)	84	84	15	VELTGA	R (reind- mizado)	168		35% (S. a 5a.)	22 %
1985	HORIOT	1,15		2	7	70	80,5	11,5	O.R.L. (Orofaringe)	R	254	CL = 65 % (a 2 años)		
	MEDINI	1,1		2	6,8	68	75	11	O.R.L. (Orofaringe)	P	15	CL = 36 %* (a 2 años)		0 %
1986	EORTC	1,1		2	7	73	83	11	O.R.L. (Orofaringe)			CL = P/D.05		
1987	MARCIAL (RTOG)	1,2	3 - 6	2	5	50	60	12	O.R.L.	R	210	RC = 59 %	43%* (1 año)	30% (2 años)
	PACKER	1,2	3 - 6	2	5 + 2 d.	54	65	12	S.N.C. Pediátrico	P	60	RC+RP= 73%		
1988	LUDGATE	1,1	4 - 6	3	3 + 1 d.	45	47	16,5	S.N.C.	P	76			
	PARSONS	1,2	4 - 6	2	6,5	65	78	12	O.R.L.	P	144	CL = 10-15% ↑		

TABLA X : HIPERFRACCIONAMIENTO

isoeffecto, es peligrosa.

Dos o tres sesiones al día, probablemente requerirían dosis totales/día de un 15 a un 50% más elevadas, siendo necesario considerar dosis por sesión de 1 a 1,25 Gy. Aunque la diferencia de dosis parece pequeña, es crítica, puesto que cuando se administran muchas sesiones, la dosis total al final del tratamiento varía considerablemente.

Duración del tratamiento: Debe ser la misma que en un esquema convencional ó ligeramente mayor.

Dosis total: Debe ser de un 10 a un 30% superior a un tratamiento convencional, para obtener los mismos efectos para tejidos normales de reacción tardía.

Intervalo entre sesiones: Normalmente se considera que los tejidos normales de reacción aguda han terminado la reparación de las lesiones subletales en tres horas. Esto puede ser erróneo para tejidos normales de reacción tardía, por lo que se considera adecuado un intervalo entre sesiones suficientemente largo, preferentemente 6 horas, pero en ningún caso menos de 4 horas.

Volumen de tratamiento: Las reducciones del volumen de tratamiento para protección de órganos críticos, deben realizarse en la dosis hiperfraccionada de tamaño equivalente a la dosis convencional.

Resumen bibliográfico: actualizado por nosotros en la tabla X, a partir de una revisión publicada por V. DeVita y cols en 1986.

d+b) "HIPERFRACCIONAMIENTO ACELERADO"

Es posible y deseable, intentar encontrar una mejora en el ritmo terapéutico, combinando una reducción de la dosis por sesión

con una abreviación del tiempo total del tratamiento.

La limitación del **Hiperfraccionamiento Acelerado** es la toxicidad aguda, puesto que ambas estrategias aumentan independientemente, las reacciones agudas. Cabe esperar que las reacciones tardías sean iguales, o probablemente menores, a las de las terapéuticas convencionales.

La utilización de una dosis por sesión entre **1,25 Gy**.(probable límite superior de dosis por sesión para una estrategia puramente hiperfraccionada) y **1,8 Gy** (límite inferior de dosis por sesión para una estrategia convencional), administrada 2 veces por día, puede representar una estrategia de hiperfraccionamiento acelerado, que conllevará una interrupción del tratamiento para permitir que desaparezcan las reacciones agudas que se generarán. Dado que la repoblación del tumor es un peligro constante, la interrupción debería ser lo mas corta posible, de forma que no condicione un alargamiento del tiempo total de tratamiento que se asemeje a la duración de las estrategias convencionales.

Una razón por la cual, mediante la menor duración del tratamiento (tan agresivo desde el punto de vista de las reacciones agudas), se pueden alcanzar dosis que se aproximen a la tolerancia de los tejidos normales de reacción tardía, es que la repoblación de las mucosas es mas rápida durante la interrupción del tratamiento que cuando la irradiación se efectua a diario.

"Si es posible administrar dosis diarias elevadas con una duración total del tiempo de tratamiento menor, utilizando dosis por sesión menores que la convencional, entonces el HIPERFRACCIONAMIENTO ACELERADO,

teóricamente, debería ser una estrategia mejor que el hiperfraccionamiento y el fraccionamiento acelerado por sí solos, y también que la estrategia convencional" (Withers, 1985).

CONSIDERACIONES FINALES

Además de las modificaciones reseñadas, pueden llevarse a cabo pequeñas variaciones para acomodar el tratamiento radioterápico a requerimientos individuales (Withers, 1985):

- Si un paciente necesita terminar el tratamiento antes de lo programado, por ej., para no tener que acudir a la última sesión un lunes, se le pueden administrar dos sesiones separadas por un mínimo de 6 horas, en un día de la semana anterior.

- Si una máquina ha de interrumpir su trabajo dos o tres días para control de mantenimiento, puede ser preferible tratar a los pacientes dos veces al día, con la misma dosis por sesión, durante los días anterior y posterior a la interrupción, que no rediseñar todo el tratamiento para otra máquina o bien no efectuar ninguna sesión.

- Si para efectuar un tratamiento radioterápico preoperatorio, se dispone de poco tiempo, se pueden realizar varias sesiones al día, hasta alcanzar la dosis programada.

RESUMEN

Se especifican a modo de resumen una serie de puntos a tener en cuenta en el momento de plantear una estrategia de tratamiento radioterápico fraccionado, mediante fraccionamientos no convencionales (Dutreix, 1982; Withers, 1985):

1) La utilización de diferentes estrategias permite aumentar las posibilidades de control de los tumores.

2) "1" Gray no equivale a "un" Gray; un aumento de 1 Gy en el dintel de cuatro Gy a cinco Gy, puede reducir la supervivencia celular logarítmica el doble que el mismo aumento en el dintel de un Gy a dos Gy.

3) Aumentar la dosis por sesión por encima de los 2 Gy, condiciona efectos mayores en los tejidos de reacción tardía que en los de reacción aguda. Esto puede causar problemas incluso para los tratamientos paliativos: p. ej., 30 Gy administrados en 5 sesiones, para un cáncer broncogénico, conllevan el riesgo de producir una mielitis aunque la esofagitis sea mínima.

4) En estrategias de hiperfraccionamiento, la dosis por sesión debe establecerse mediante la utilización de la relación alfa/beta del modelo lineal cuadrático, que se muestra de utilidad para dosis por sesión entre 2 y 6 Gy.

5) Cuando se administran mas de un sesión por día, debe programarse un intervalo entre sesiones no inferior a 4-6 horas.

6) El efecto sobre los tejidos de reacción tardía para una misma dosis total, depende mas de la dosis por sesión que del tiempo total de duración del tratamiento.

7) Los clones supervivientes del tejido tumoral, pueden acelerar su repoblación a partir de las primeras semanas de tratamiento radioterápico.

8) Puesto que la repoblación del tejido tumoral, sobre todo en la última fase del tratamiento, influirá en la respuesta final, es conveniente finalizar el tratamiento tan deprisa como lo permitan la toxicidad de los tejidos normales de reacción aguda. La toxicidad aguda puede disminuirse por medio de maniobras técnicas: sobreimpresiones en volúmenes mas reducidos, Braquiterapia.

9) Los tejidos de reacción aguda se repueblan mas rápidamente durante las interrupciones del tratamiento, lo cual permite que éstas sean de corta duración y así evitar la repoblación de los tejidos tumorales.

10) La utilización de dosis por sesión, menores a las convencionales, pero con estrategia convencional, redundará en una mejor tolerancia, pero probablemente en una respuesta peor, al permitir que el tejido tumoral se repueble en la última fase del tratamiento.

Por todas éstas consideraciones, de tipo radiobiológico, son de esperar mejores resultados en la supervivencia y el control local de los pacientes con tumores localmente avanzados de la esfera O.R.L., cuando al ser tratados con radioterapia de tipo radical se adoptan estrategias dónde los factores tiempo - dosis adquieren una especial relevancia.

Las especiales características sociales, económicas y laborales, de éste tipo de pacientes,

que por otra parte inciden negativamente en el curso evolutivo de su proceso tumoral, al empeorar el ya de por sí mal pronóstico inicial, obligan a considerarlos de una forma especial y a configurar un subgrupo apto para el ensayo de nuevas vías de desarrollo de la terapéutica oncológica. De todas formas la adopción de estrategias de tratamiento intensas y arriesgadas en cuanto a la forma de su administración y a las posibles complicaciones, debe hacer evaluar profundamente las características que deben reunir los pacientes escogidos para ser tratados de ésta forma.

Son pues varios los motivos, tanto radiobiológicos, cómo profesionales y sociales, los que nos impulsaron en su momento a iniciar éste estudio, intuyendo que se aportaría una mejoría notable de la calidad de vida, que permitiera transformar las características que conforman éste subgrupo a que nos referíamos en el apartado anterior.

El seguimiento de los pacientes durante éstos siete años ha facilitado el control y evaluación de variables ,pasando a exponer a contiución, los resultados obtenidos y las conclusiones.

6.- MATERIAL, ANALISIS ESTADISTICO Y

METODO

PACIENTES

En enero de 1983, en la Cátedra de Radiología y Medicina Física de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona y en el Servicio de Radioterapia del Hospital Clínico y Provincial, se inició un estudio para determinar el beneficio terapéutico que podía aportar la utilización de técnicas de **multifraccionamiento** desarrolladas en diversos países, en el tratamiento radioterápico radical de neoplasias avanzadas de cabeza y cuello

Entre los pacientes diagnosticados de neoplasia que se incluyeron en el estudio, se seleccionó un grupo de terminado para constituir el material objeto de análisis de la presente tesis doctoral.

Para ello se establecieron los siguientes **criterios de inclusión:**

- pacientes con neoplasias de la esfera O.R.L. (cavidad oral, nasofaringe, orofaringe, hipofaringe, laringe), que de forma consecutiva y prospectiva, eran sometidos a tratamiento radioterápico con intención radical.
- diagnóstico histológico de carcinoma escamoso.
- estadios III (según "UICC : TNM Classification of Malignant Tumours, 3th. ed., 1978").
- no haber recibido ningún tratamiento oncológico anterior.
- edad igual o inferior a 85 años.
- índice de Karnofsky igual o superior a 50 %.
- período de inclusión: aproximadamente de un año para poder reunir una serie de 40 pacientes evaluables.

VARIABLES A CONTROLAR (V)

Se definieron una serie de variables, tanto cualitativas como cuantitativas, para estudio de la muestra y evaluación de resultados, cuyos valores y características se mencionan a continuación:

V1.- Grupo,

- 1 - grupo multifraccionamiento (**gM**).
- 2 - grupo histórico (**gH**).

V2.- Edad, referida en años y recodificada por intervalos de 10 años, para su análisis estadístico.

V3.- Sexo,

- 1 - masculino.
- 2 - femenino.

V4.- Antecedentes,

- 00 - ninguno.
- 04 - patología hepato-digestiva.
- 08 - patología cardio-circulatoria.
- 20 - diferentes patologías entre las que se incluyen, diabetes, insuficiencias respiratorias, tuberculosis pulmonar, y neoplasias curadas de distinta localización.
- 99 - no evaluado.

V5.- Tabaco,

- 0 - no tabaquismo.
- 1 - tabaquismo moderado, menos de 1 paq./día.
- 2 - tabaquismo intermedio, entre 1 y 2 paq./día.
- 3 - tabaquismo importante, mas de 2 paq./día.

V6.- Alcohol (referido según F. Freixa & cols., Ucias en Drogodep., Sandoz, ed., 1986),

- 0 - no enolismo.
- 1 - enolismo moderado, menos de 50 g/día.
- 2 - enolismo intermedio, de 50 a 100 g/día.
- 3 - enolismo importante, mas de 100 g/día.

V7.- "Perfomance Status" (P.S.) según la escala de Karnofsky (tomada de M.M. Oken & cols., Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group, Amer. J. Clin. Oncol. (CCT), 1982, 5, 649),

- 1 - entre 50 y 70%.
- 2 - igual o mayor a 80%.

V8.- Primer síntoma,

- 01 - sensación de cuerpo extraño.
- 02 - odinofagia.
- 03 - disfagia.
- 06 - adenopatía latero-cervical.
- 14 - odinofagia + disfagia.
- 61 - diferentes síntomas entre los que se incluyen, disfonía, otalgia, ulceración y halitosis.

V9.- Localización del tumor primario (referido según la ICD-0 International Classification of Diseases for Oncology, WHO, Geneva, ed., 1976),

cavidad oral:

- 11 - suelo de boca (144).
- 12 - 2/3 anteriores de lengua (141.2, 3).
- 13 - mucosa yugal (145.0).

orofaringe:

- 21 - amígdala (146.0).
- 22 - 1/3 posterior de lengua (141.0).
- 23 - pared posterior (146.7).
- 24 - úvula (145.4) y paladar blando (145.3).

nasofaringe:

- 30 - cavum (147).

hipofaringe:

- 41 - seno piriforme (148.1).
- 42 - pared posterior (148.3).

laringe:

- 51 - supraglotis (161.1).
- 52 - glotis (161.0).

V10.- T, en función de cada localización (referido según "UICC: TNM Classification of Malignant Tumours, 3th. ed., 1978"),

- 1 - T1.
- 2 - T2.
- 3 - T3.
- 4 - T4.

V11.- Tamaño de los nodulos regionales, reclasificados en función del tamaño, según la última edición de la clasificación TNM ("UICC: TNM Classification of Malignant Tumours, 4th. ed., 1987"),

- 0** - ausencia de adenopatías.
- 1** - nódulo de mayor tamaño menor de 3 cm de diámetro.
- 2** - nódulo de mayor tamaño, menor o igual a 6 cm pero mayor de 3 cm de diámetro.
- 3** - nódulo de mayor tamaño superior a 6 cm de diámetro.

V12.- N (referido según "UICC: TNM Classification of Malignant Tumours, 3th. ed., 1978"),

- 0** - ausencia de adenopatías.
- 1** - nódulo homolateral móvil.
- 2** - nódulo bilateral o contralateral, móvil.
- 3** - nódulo fijo.

V13.- Histología,

- 1** - carcinoma escamoso bien diferenciado.
- 2** - carcinoma escamoso moderadamente diferenciado.
- 3** - carcinoma escamoso indiferenciado.

V14.- Tiempo transcurrido desde el primer síntoma hasta completar el diagnóstico, expresado en meses.

V15.- Tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento, expresado en meses.

V16.- Tiempo que transcurre desde la obtención de una respuesta completa hasta la recaída (Intervalo Libre de Enfermedad), expresado en meses (00 = respuesta incompleta; 99 = ausencia de recaída).

V17.- Tiempo de supervivencia desde el inicio del tratamiento hasta el "status", expresado en meses.

V18.- Tiempo transcurrido desde la obtención de algún tipo de respuesta hasta la recaída, expresado en meses.

V19.- Número de campos utilizados en el tratamiento de las áreas ganglionares,

- 2 - dos campos isocéntricos paralelos o ligeramente oblicuados y opuestos.
- 4 - dos campos convergentes isocéntricos sobre cada región latero cervical.

V20.- Dosis total máxima sobre volumen blanco, expresada en Gy, recodificada por intervalos a efectos del análisis estadístico,

- 1 - menor o igual a 40 Gy
- 2 - entre 41 y 64 Gy
- 3 - entre 65 y 74 Gy
- 4 - igual o superior a 75 Gy

V21.- Tipo de recaída presentada tras obtención de respuesta,

- 0** - ausencia de recaída (respuesta completa).
- 1** - local.
- 2** - ganglionar.
- 3** - a distancia.
- 4** - local + ganglionar.
- 5** - respuesta parcial.
- 6** - respuesta parcial + recaída a distancia.
- 7** - ganglionar + metástasis a distancia.
- 8** - local + ganglionar + metástasis a distancia.
- 9** - recaída tras respuesta completa (1, 2, 3, 4, 7, 8).

V22.- Reacciones inmediatas de la piel (Informe técnico O.M.S., 1980, 644, 95),

ERITEMA:

- 1 - Eritema umbral.
- 2 - Eritema definido (grado 1 = efecto transitorio).
- 3 - Eritema y descamación inicial.

DESCAMACION SECA:

- 4 - Descamación seca (grado 2 = efecto permanente, limitado).
- 5 - Descamación con formación de ampollas.

DESCAMACION HUMEDA:

- 6 - Descamación y exudación húmeda (grado 3 = efecto permanente, amplio).

**V23.- Reacciones inmediatas objetivas de las mucosas
(Informe técnico O.M.S., 1980, 644, 100),**

MUCOSITIS CIRCUNSCRITA:

- 1 - Enantema umbral.
- 2 - Enantema definido.
- 3 - Mucositis circunscrita (menos de la mitad del campo).

MUCOSITIS CONFLUENTE:

- 4 - Mucositis circunscrita (más de la mitad del campo).
- 5 - Mucositis confluyente.

MUCOSITIS HEMORRAGICA:

- 6 - Mucositis confluyente con hemorragia.
- 7 - Ulceración superficial.
- 8 - Ulceración profunda ó necrosis.

V24.- Reacciones inmediatas subjetivas de las mucosas (resumido de L. Mulkerrin, Practic. Points in Rad. Oncol., H.Kimpton, ed., 1979),

MOLESTIA MODERADA:

- 1 - Molestia moderada tolerable (picor, escozor).

MOLESTIA INTERMEDIA:

- 2 - Molestia intermedia que precisa tratamiento médico.

MOLESTIA SEVERA:

- 3 - Molestia importante que precisa interrumpir temporalmente el tratamiento radioterápico ó alimentación por sonda.

**V25.- Reacciones tardías de la piel (Informe técnico
O.M.S., 1980, 644, 95),**

REACCION PIGMENTARIA MINIMA:

1 - Reacción pigmentaria mínima.

PIGMENTACION PREDOMINANTE:

2 - Pigmentación predominante.

MOSAICOS DE PIGMENTACION:

3 - Mosaicos y clones de pigmentación.

DESPIGMENTACION PREDOMINANTE:

4 - Despigmentación predominante.

**V26.- Reacciones tardías de las mucosas (Informe
técnico O.M.S., 1980, 644, 100),**

PALIDEZ MINIMA:

1 - Palidez mínima (atrofia).

ATROFIA MINIMA:

2 - Atrofia definida, aunque mínima.

ATROFIA MODERADA:

3 - Atrofia moderada, edema linfático ó ambos.

FIBROSIS MINIMA:

4 - Fibrosis mínima (engrosamiento de la submucosa).

FIBROSIS MODERADA:

5 - Fibrosis moderada.

FIBROSIS EXTENSA:

6 - Fibrosis extensa con contractura.

V27.- Tolerancia al tratamiento radioterápico multifraccionado (resumido de L. Mulkerrin, Practic. Points in Rad. Oncol., H. Kimpton, ed., 1979),

INTOLERANCIA MODERADA:

- 1 - Intolerancia menor que no precisa modificar el tratamiento radioterápico.

INTOLERANCIA INTERMEDIA:

- 2 - Intolerancia intermedia que precisa modificar el esquema de tratamiento radioterápico.

INTOLERANCIA SEVERA:

- 3 - Intolerancia mayor que precisa la interrupción temporal del tratamiento radioterápico.

V28.- Respuesta del tumor primario (ver V30).

V29.- Respuesta de las adenopatías (ver V30).

V30.- Respuesta global: "Definición de la respuesta objetiva en neoplasias sólidas según criterios de la O.M.S. (modificado de A.B. Miller & cols., Report. res. canc.treat., Cancer, 1981, 47, 207)",

Respuesta Completa (RC):

desaparición de los síntomas y signos de exploración clínica, comprobados mediante las mismas pruebas por las que se había establecido el diagnóstico y el estadio.

Respuesta Parcial (RP):

disminución de los síntomas y signos, pero sin su desaparición completa (incluye desde regresiones inferiores al 20 %, hasta regresiones superiores al 50 % pero incompletas).

Sin Respuesta (SR):

persistencia o progresión del cuadro clínico.

**V31.- Duración de la respuesta (completa o parcial),
expresado en meses.**

**V32.- Duración del tratamiento radioterápico, expresado
en días.**

**V33.- "Status" a 1 de Enero de 1990 (fecha de cierre
del estudio),**

VIVO:

- 1 - Vivo sin evidencia de enfermedad neoplásica.
- 2 - Vivo con evidencia de enfermedad neoplásica.
- 3 - Perdido.

MUERTO:

- 4 - Muerto sin evidencia de enf. neoplásica.
- 5 - Muerto con evidencia de enfermedad neoplásica., a consecuencia de su enfermedad neoplásica.
- 6 - Muerto con evidencia de enfermedad neoplásica, pero de causa no neoplásica.

GRUPOS

Con objeto de analizar la **estrategia multifraccionada**, se compararon los resultados obtenidos, con los de la **estrategia convencional** habitualmente utilizada hasta entonces.

Para ello se controló un **grupo histórico (g.H.)**, incluyendo 31 historias clínicas de pacientes cuyas características se definen en los criterios de inclusión antes referidos, y que desde el 6 de septiembre de 1981 hasta el 2 de enero de 1983, recibieron tratamiento radioterápico con intención radical. Los historiales de los pacientes incluidos en éste grupo, fueron obtenidos a partir del primer día de inicio del estudio sobre multifraccionamiento, retrocediendo en el tiempo, hasta abarcar el mismo período de días transcurridos para el grupo de estudio; o sea, 420 días (fig. 20).

Desde el 3 de enero de 1983 hasta el 26 de febrero de 1984, fueron incluidos en el **grupo multifraccionamiento (g.M.)**, un total de 40 pacientes evaluables procedentes del Servicio de Otorrinolaringología del HCP., los cuales tras haber sido sometidos al protocolo de diagnóstico y de estadiaje habitual (tabla XI), reunían los criterios de inclusión mencionados anteriormente. El período de tiempo transcurrido desde el primero al último paciente incluidos en el estudio, fue de 420 días, aunque inicialmente se había previsto un tiempo aproximado de un año.

Dado que ninguno de los dos grupos en estudio, supera la cifra de 100 pacientes, los porcentajes que se detallan entre paréntesis, son únicamente orientativos, remarcando en todas las cifras el valor absoluto respecto del total de la muestra estudiada.

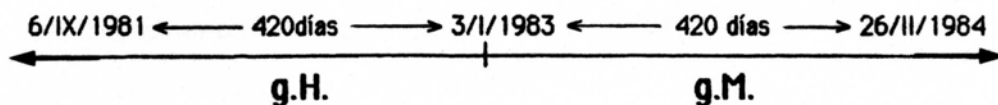


Fig. 20 .- Período del estudio.

Historia clínica completa.

Examen físico general

Exploración ORL completa (faringoscopia, rinoscopia, laringoscopia, palpación).

Analítica básica.

Biopsia/citología.

Exploraciones complementarias:

- RX torax.
- ECG.
- Examen estomatológico.
- Fotografía (cavidad oral).
- TAC (faringe).
- Tránsito faringo-esofágico (oro e hipofaringe).
- Laringo-faringoscopia directa.
- Tomografía A.P. (laringe e hipofaringe).
- Ecografía (adenopatía).
- Gammagrafía osea (algias).

Tabla XI .- Protocolo de diagnóstico y estadiaje, de los Servicios de O.R.L. y RADIOTERAPIA, del H.C.P., en vigor durante el período de estudio.

ANALISIS ESTADISTICO

Para el análisis de diversas variables se utilizó el paquete estadístico SPSS/PC+, que permitió:

- Comparación de frecuencias observadas entre ambos grupos.
- Análisis uni y bivalente.
- Comparación de variables cualitativas por medio del test de "Chi Cuadrado". Cuando al efectuar la comparación se ha observado alguna frecuencia esperada menor que cinco en alguna celda, se ha utilizado la corrección de Yates (c.Y.).
- Comparación de variables cuantitativas por medio del test de la "t de Student".

Para el analisis de supervivencia, se ha utilizado el método actuarial de Kaplan-Meier, mediante el programa de ordenador KMSURV de Campos-Filho y Franco (Ludwig Institute for Cancer Research), el cual nos proporciona dos tipos de tests no paramétricos para comparación de distribuciones de supervivencia definidas por grupos de variables:

- el Cox-Mantel (o Mantel-Cox) (Mantel, 1966; Cox, 1972), probablemente uno de los mejores tests conocidos y que pertenece al denominado "log-rank test"

- el Breslow, conocido como Wilcoxon test (1970), que está basado en la modificación introducida por E. Gehan en 1965 y representa una ampliación para mas de dos grupos. La aplicación estadística de los tests descritos se basa en los algoritmos previamente descritos por Dixon, 1983.

Los valores de "p" (límites de confianza, 95 %) se obtienen mediante los test estadísticos generados por el programa, de acuerdo con la distribución de "Chi - Cuadrado" (Rothman y Boyce, 1982).

En todos los contrastes de hipótesis se ha tomado un nivel de significación del 0.05 (**S.**), o sea que el error máximo que deseamos asumir al aceptar que existen diferencias significativas es del 0.05. Expresamos por **N.S.** los niveles que son superiores a dicho valor.

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES DE CADA

GRUPO

Las **edades** del **(g.H.)** oscilaron entre 46 y 85 años, con una media de 64 años, mientras que las del **(g.M.)** oscilaban entre 22 y 85 años, siendo la media de 56 años; aunque la diferencia entre ambos grupos tiene significación estadística ($p < .007$) (tabla XII), ésta no tiene especial relevancia para el estudio que vamos a comentar, puesto que en diversos ensayos recientes para evaluar factores pronósticos de las estrategias multifraccionadas (Marcial, 1987; Quin, 1988; Bataini, 1989), se ha observado que la edad no tiene valor pronóstico. En la tabla XIII se muestra la distribución por intervalos de edades, desapareciendo la significación al agrupar a los pacientes por décadas.

	<u>Histórico</u>		<u>Multifrac.</u>	
	<u>n.</u>	<u>%</u>	<u>n.</u>	<u>%</u>
Total	31	100.0	40	100.0
Edad media	64		56	
Desviación típica	10.659		14.229	
Intervalo	46 - 85		22 - 85	

t = 2.79; p < .007 (S.)

Tabla XII .- Edades: media e intervalos.

	<u>Histórico</u>		<u>Multifrac.</u>	
	<u>n.</u>	<u>%</u>	<u>n.</u>	<u>%</u>
20 - 29 años	0	0.0	2	5.0
30 - 39 "	0	0.0	4	10.0
40 - 49 "	3	9.7	8	20.0
50 - 59 "	10	32.3	11	27.5
60 - 69 "	8	25.7	8	20.0
70 - 79 "	7	22.6	6	15.0
80 - 89 "	3	9.7	1	2.5
Total	31	100.0	40	100.0

$\chi^2 = 8.39; \text{ N.S.}$

Tabla XIII .- Distribución por intervalos de edades.

En ambos grupos el predominio del **sexo** masculino es semejante, con una relación de 9:1 (tabla XIV).

	<u>Histórico</u>		<u>Multifrac.</u>	
	<u>n.</u>	<u>%</u>	<u>n.</u>	<u>%</u>
Masculino	28	90.3	36	90.0
Femenino	3	9.7	4	10.0
Total	31	100.0	40	100.0

$\chi^2 (\text{c.Y.}) = 0; \text{ N.S.}$

Tabla XIV .- Distribución por sexos.

Los **antecedentes patológicos** recogidos únicamente en el **g.M.**, muestran un predominio de las alteraciones hepáticas y circulatorias, aunque también se presentan transtornos respiratorios, endocrinológicos y tuberculosos (tabla XV).

	<u>Multifrac.</u>	
	<u>n.</u>	<u>%</u>
Ninguno	12	30.0
Patología hepato-digestiva	8	20.0
Patología cardio-circulatoria	4	10.0
Otros	16	40.0
Total	40	100.0

Tabla XV .- Antecedentes patológicos.

En relación a los hábitos tóxicos, ni el tabaco ni el alcohol, muestran diferencias estadísticamente significativas, predominando los pacientes con grados importantes: 20/31 (64.5%) y 27/40 (67.5%) respectivamente (**g.H. y g.M.**) para el tabaquismo (tabla XVI); 17/31 (54.8%) y 22/40 (55%) respectivamente (**g.H. y g.M.**) para el enolismo (tabla XVII).

	<u>Histórico</u>		<u>Multifrac.</u>	
	<u>n.</u>	<u>%</u>	<u>n.</u>	<u>%</u>
No fumador	3	9.7	5	12.5
Fumador moderado	2	6.4	4	10.0
Fumador intermedio	6	19.4	4	10.0
Fumador importante	20	64.5	27	67.5
Total	31	100.0	40	100.0

$\chi^2 = 1.49; N.S.$

Tabla XVI .- Hábitos tóxicos: tabaco.

	<u>Histórico</u>		<u>Multifrac.</u>	
	<u>n.</u>	<u>%</u>	<u>n.</u>	<u>%</u>
No enolismo	4	12.9	8	20.0
Enolismo moderado	3	9.7	5	12.5
Enolismo intermedio	7	22.6	5	12.5
Enolismo importante	17	54.8	22	55.0
Total	31	100.0	40	100.0

$x^2 = 1.69; \text{ N.S.}$

Tabla XVII .- Hábitos tóxicos: alcohol.

El **estado general**, valorado mediante el índice o escala de **Karnofsky** (tabla XVIII), es en ambos grupos igual o superior a 50 %, puesto que es una de las condiciones de inclusión de los pacientes, estando los valores predominantes entre 70 y 80 %.

	<u>Histórico</u>		<u>Multifrac.</u>	
	<u>n.</u>	<u>%</u>	<u>n.</u>	<u>%</u>
Menor o igual a 70 %	17	54.8	14	35.0
Igual o mayor a 80 %	14	45.2	26	65.0
Total	31	100.0	40	100.0

$x^2 \text{ (c.Y.)} = 2.04; \text{ N.S.}$

Tabla XVIII .- Índice de Karnofsky.

En cuanto a la sintomatología inicial (tabla XIX), la disfagia 6/31 (19.4 %) es el síntoma principal en el **g.H.** mientras que en el **g.M.** lo constituye la presentación de adenopatía latero-cervical 10/40 (25 %), destacando sobre otros síntomas (sensación de cuerpo extraño, disfonía, ulceración, otalgia, halitosis) la odinofagia (alrededor del 15%). La asociación de mas de un síntoma como primera manifestación de la enfermedad se ha presentado en 4/31 (12.9 %) de los casos del **g.H.** y en 6/40 (15 %) del **g.M.** El tiempo transcurrido desde la presentación del primer síntoma hasta el diagnóstico del proceso oncológico, es en promedio, de 4 meses en el **g.H.** y de 5 meses en el **g.M.**

	Histórico		Multifrac.	
	n.	%	n.	%
Sensación de cuerpo extraño	5	16.1	2	5.0
Odinofagia	5	16.1	6	15.0
Disfagia	6	19.4	6	15.0
Adenopatía latero-cervical	4	12.9	10	25.0
Odinofagia + disfagia	4	12.9	6	15.0
Otros	7	22.6	10	25.0
Total	31	100.0	40	100.0

$$\chi^2 = 4.53; \text{ N.S.}$$

Tabla XIX.- Primer síntoma.

La distribución por localizaciones se muestra en la tabla XX donde se reflejan las diversas estructuras y regiones de asentamiento del tumor primario, predominando para ambos grupos la localización amigdalal, 8/31 (25.7 %) en el **g.H.** y 16/40 (40 %) en el **g.M.**

	Histórico		Multifrac.	
	n.	%	n.	%
Cavidad oral:				
- suelo de boca	3	9.7	2	5.0
- 2/3 ant. de lengua	1	3.2	1	2.5
- mucosa yugal	1	3.2	0	0.0
Orofaringe:				
- amígdala	8	25.7	16	40.0
- 1/3 post. de lengua	7	22.6	7	17.5
- pared posterior	2	6.5	5	12.5
- úvula-paladar blando	0	0.0	1	2.5
Cavum:				
- nasofaringe	2	6.5	5	12.5
Hipofaringe:				
- seno piriforme	4	12.9	1	2.5
- pared posterior	2	6.5	0	0.0
Laringe:				
- supraglotis	1	3.2	1	2.5
- glotis	0	0.0	1	2.5
Total	31	100.0	40	100.0

$$\chi^2 = 11.48; \text{ N.S.}$$

Tabla XX .- Distribución por localizaciones.

En 21/31 (67.7 %) de los casos del **g.H.** y en 30/40 (75 %) del **g.M.**, se han presentado adenopatías cuyos tamaños según la nomenclatura del AJCC Manual for Staging of Cancer (1988), se reflejan en la tabla XXI, predominando en el **g.H.** los ganglios de mas de 6 cm. y en el **g.M.** los de diámetro intermedio, sin diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

	Histórico		Multifrac.	
	n.	%	n.	%
Ausencia	10	32.3	10	25.0
Menos de 3 cm de diámetro	5	16.1	6	15.0
De 3 a 6 cm de diámetro	7	22.6	20	50.0
Mas de 6 cm de diámetro	9	29.0	4	10.0
Total	31	100.0	40	100.0

$$\chi^2 = 7.61; \text{ N.S.}$$

Tabla XXI .- Distribución según el tamaño de las adenopatías regionales.

En las tablas XXII y XXIII se clasifica a los pacientes según T y N, evidenciándose un predominio de T3, 15/31 (48.3 %) en el **g.H.** y 27/40 (67.5 %) en el **g.M.**, y siendo la N3, 18/31 (58 %) en el **g.H.** y 29/40 (72.5 %) en el **g.M.**, la categoría mas destacada.

	Histórico		Multifrac.	
	n.	%	n.	%
T1	2	6.5	0	0.0
T2	3	9.7	4	10.0
T3	15	48.3	27	67.5
T4	11	35.5	9	22.5
Total	31	100.0	40	100.0

$$\chi^2 = 4.7; \text{ N.S.}$$

Tabla XXII .- Distribución según T (tumor primitivo).

	<u>Histórico</u>		<u>Multifrac.</u>	
	<u>n.</u>	<u>%</u>	<u>n.</u>	<u>%</u>
N0	10	32.3	10	25.0
N2	3	9.7	1	2.5
N3	18	58.0	29	72.5
Total	31	100.0	40	100.0

$$x^2 = 3.08; \text{ N.S.}$$

Tabla XXIII .- Distribución según N (adenopatías).

En las tablas XXIV y XXV, se muestra la distribución por grupos según T y N, destacando en el **g.H.** la categoría T4/N3 con 8/31 (25.8 %) y en el **g.M.** la categoría T3/N3 con 19/40 (47.5 %).

	<u>N 0 (n, %)</u>	<u>N 2 (n, %)</u>	<u>N 3 (n, %)</u>	<u>TOTAL</u>
<u>T 1</u>	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.4)	2 (6.4)
<u>T 2</u>	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.6)	3 (9.6)
<u>T 3</u>	8 (25.8)	2 (6.4)	5 (16.2)	15 (48.5)
<u>T 4</u>	2 (6.4)	1 (3.2)	8 (25.8)	11 (35.5)
<u>TOTAL</u>	10 (32.2)	3 (9.6)	18 (58.2)	31 (100.0)

Tabla XXIV .- Distribución del g.H. según la clasificación TNM-1978 (tumor primario y adenopatías).

	<u>N 0 (n, %)</u>	<u>N 2 (n, %)</u>	<u>N 3 (n, %)</u>	<u>TOTAL</u>
<u>T 1</u>	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
<u>T 2</u>	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (10.0)	4 (10.0)
<u>T 3</u>	8 (20.0)	0 (0.0)	19 (47.5)	27 (67.5)
<u>T 4</u>	2 (5.0)	1 (2.5)	6 (15.0)	9 (22.5)
<u>TOTAL</u>	10 (25.0)	1 (2.5)	29 (72.5)	40 (100.0)

$$\chi^2 = 7.83; \text{ N.S.}$$

Tabla XXV .- Distribución del g.M. según la clasificación TNM-1978 (tumor primario y adenopatías).

Todos los pacientes fueron clasificados como estadio III (tabla XXVI), tal y como se especifica en los criterios de inclusión, siguiendo para ello las recomendaciones de la UICC. Por ésta razón, no se efectúan comparaciones entre diferentes estadios, aunque se han conformado varias subcategorías con significación pronóstica dentro del estadio III (Marcial, 1987) y cuya distribución por localizaciones se muestra en la tabla XXVII.

E I:	T 1	N 0	M 0
	T 2	N 0	M 0
E II:	T 1	N 1	M 0
	T 2	N 1	M 0
E III:	T 1	N 2,3	M 0
	T 2	N 2,3	M 0
	T 3	N 0,1,2,3	M 0
	T 4	N 0,1,2,3	M 0
E IV:	Cualquier T	Cualquier N	M 1

Tabla XXVI.- Clasificación por estadios (según "UICC: TNM Classification of Malignant Tumours, 3th. ed., 1978").

	<u>T1,2/N3</u>	<u>T3/N0</u>	<u>T3/N2,3</u>	<u>T4/N0</u>	<u>T4/N2,3</u>	<u>Total</u>
<u>Cavidad oral</u>	1	1			1	3
<u>Orofaringe</u>	1	6	16	2	4	29
<u>Nasofaringe</u>	2		1		2	5
<u>Hipofaringe</u>		1				1
<u>Laringe</u>			2			2
<u>Total</u>	4	8	19	2	7	40

Tabla XXVII.- Distribución por localizaciones de los pacientes del g.M. según T/N.

En la tabla XXVIII se muestra la correlación T y N, para ambos grupos en conjunto, donde destaca la categoría T3/N3 con 24/71 (33.8 %) de toda la muestra.

	<u>N0 (n. %)</u>	<u>N2 (n. %)</u>	<u>N3 (n. %)</u>	<u>TOTAL</u>
<u>T1</u>	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.8)	2 (2.8)
<u>T2</u>	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (9.9)	7 (9.9)
<u>T3</u>	16 (22.6)	2 (2.8)	24 (33.8)	42 (59.2)
<u>T4</u>	4 (5.6)	2 (2.8)	14 (19.7)	20 (28.1)
<u>TOTAL</u>	20 (28.2)	4 (5.6)	47 (66.2)	71 (100.0)

$$\chi^2 = 7.83; \text{ N.S.}$$

Tabla XXVIII - Distribución según la clasificación TNM-1978 (tumor primario y adenopatías).

La histología de carcinoma escamoso, fue exigida a todos los casos, destacando un 22/31 (71 %) en el **g.H.** y un 24/40 (60 %) en el **g.M.**, de neoplasias bien diferenciadas (tabla XXIX).

	<u>Histórico</u>		<u>Multifrac.</u>	
	<u>n.</u>	<u>%</u>	<u>n.</u>	<u>%</u>
Carcinoma esc. bien dif.	22	71.0	24	60.0
Carcinoma esc. mod. dif.	7	22.5	9	22.5
Carcinoma esc. indiferenciado	2	6.5	7	17.5
Total	31	100.0	40	100.0

$\chi^2 = 2.00$; N.S.

Tabla XXIX .- Distribución según histología.

TRATAMIENTO RADIOTERAPICO

El tratamiento radioterápico se efectuó mediante fotones de un aparato de alta energía (Acelerador Lineal 6 MeV), complementado en ocasiones con fotones de un aparato de media energía (Stabilipan 290 KeV), instalados ambos en el Servicio de Radioterapia del H.C.P. (tabla XXX).

Instalación de alta energía:

Acelerador Lineal Neptune (CGR).

- Fotones de 6 MeV
- D.F.P. = 100 cm
- Rendimiento = 250 cGy/minuto
- Campo máximo posible = 40 x 40

Instalación de media energía:

Stabilipan (SIEMENS).

- Fotones de 290 KeV
- mA. = 10 miliampers
- Filtro = Thoreus I (0.2 mm. Cu)
- D.F.P. = 60 cm
- Rendimiento = 70 cGy/minuto
- Campo máximo posible = 20 x 20

Tabla XXX .- Instalaciones de Radioterapia Externa del Servicio de Radioterapia del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona.

En el **g.H.**, se utilizó una estrategia de fraccionamiento convencional, consistente en administrar sobre el volumen blanco primario una sesión de 200 cGy. cada día, durante cinco días por semana, hasta alcanzar la dosis total prevista según cada caso. En 17 casos (54.8 %), únicamente se empleó el aparato de alta energía, mientras que en 14 casos (45.2 %) se asoció a dicho aparato la utilización del aparato de media energía, todo ello dependiendo de la presentación clínica de cada caso y de su correspondiente TNM.

En los pacientes cuyo volumen blanco primario era central, se utilizaron dos campos paralelos, opuestos e isocéntricos, en 4 /31 (12.9%), y cuatro campos en aspa, también isocéntricos, en 1/31 (3.2 %); en 26/31 (83.9 %) en los que el volumen blanco era lateral, se utilizaron tres campos, dos oblicuos del mismo lado del volumen blanco y uno contralateral, así mismo isocéntricos.

En los 14/31 (45.2 %) en los que se complementó el tratamiento radioterápico mediante el aparato de media energía, se utilizaron cuatro campos, dos oblicuos por lado y con un isocentro en cada lado, abarcando un volumen que incluía las áreas ganglionares subsidiarias de tratamiento y el volumen blanco primario.

En el **g.M.**, se utilizó una estrategia basada en el fraccionamiento de la dosis diaria, que permitiera por un lado aumentar la dosis diaria administrada y por otro lado acortar el tiempo de administración total de la dosis.

Para ello se combinaron los fundamentos de las técnicas descritas como hiperfraccionamiento y fraccionamiento acelerado, adaptándolas a las características propias de funcionamiento del Servicio de Radioterapia del HCP., diseñando una estrategia que consistía en administrar sobre el volumen blanco primario,

tres sesiones de 100 cGy. cada una, separadas por tres horas de intervalo y totalizando una dosis diaria de 300 cGy.; todo ello se repetía diariamente, durante cinco días por semana, hasta alcanzar una dosis total de 30 a 36 Gy. según tolerancia y en un período de 12 a 16 días; también como en el caso del **g.H.**, y dependiendo de la situación del volumen blanco primario, se utilizaron dos campos en 6/40 (15 %), tres campos en 23/40 (57.5 %) y cuatro campos en 11/40 (27.5 %), siendo la disposición e isocentricidad la misma anteriormente expresada.

Tras un período de descanso para permitir la recuperación de los efectos secundarios agudos, el cual osciló entre 15 y 45 días, se reanudó el tratamiento mediante un fraccionamiento convencional para administrar la dosis total prevista, ya sea utilizando el aparato de alta o bien el de media energía, dependiendo como en el **g.H.**, de la presentación clínica y del TNM.

En 9/40 (22.5 %) se utilizó únicamente el aparato de alta energía, mientras que en los restantes 31/40 (77.5 %) se asociaron los dos aparatos descritos, bien sea para sobreimprimir con campos reducidos el volumen blanco primario residual, bien sea para abarcar las áreas de drenaje subsidiarias de tratamiento.

Para el tratamiento de las áreas ganglionares correspondientes, se emplearon dos campos en 30 casos (75 %) y cuatro campos en 10 casos (25 %), con características de disposición e isocentricidad semejantes al otro grupo.

Las dosis totales máximas administradas sobre el volumen blanco primario, se expresan en la tabla XXXI, oscilando entre 26 y 80 Gy con una media de 56 Gy para el **g.H.** y entre 42 y 90 Gy con media de 72 Gy para el **g.M.** La diferencia es estadísticamente significativa tanto a nivel de los valores absolutos, como a nivel de los intervalos

establecidos (tabla XXXII), siendo la única variable junto a la edad, que diferencia ambos grupos, aunque también como en aquella y en los ensayos anteriormente citados, se describe que la dosis total por encima de ciertos límites tampoco adquiere valor pronóstico.

	Histórico		Multifrac.	
	n.	%	n.	%
Total	31	100.0	40	100.0
Media	56		72	
Desviación típica	12.634		17.011	
Intervalo	26 - 80		42 - 90	

$t = 4.48; p < .0001$ (S.)

Tabla XXXI .- Dosis total máxima sobre el volumen blanco: media e intervalos.

	Histórico		Multifrac.	
	n.	%	n.	%
Menor ó igual a 40 Gy	6	19.3	0	0.0
De 41 a 64 Gy	12	38.7	9	22.5
De 65 a 74 Gy	10	32.3	10	25.0
Superior a 74 Gy	3	9.7	21	52.5
Total	31	100.0	40	100.0

$\chi^2 = 19.09; p < .001$ (S.)

Tabla XXXII .- Distribución por intervalos según dosis total máxima sobre el volumen blanco.

En las figuras 21 a 24, se muestran las curvas de isodosis "tipo" según se trate de lesiones situadas centralmente (volumen blanco: simétrico) o bien lateralmente (volumen blanco: asimétrico), para cada una de las técnicas empleadas en la complementación de los tratamientos iniciales, ya sea mediante dos campos con un solo isocentro (técnica 1), ya sea mediante cuatro campos oblicuados con dos isocentros (técnica 2). Como se observa en tres de las cuatro figuras, las isodosis no afectan a la médula espinal, evitando de ésta forma el riesgo de una mielitis. En el caso de la figura 24, la isodosis que pasa por la médula corresponde a la dosis máxima en dicha zona, estando por debajo de las dosis límite recomendadas.

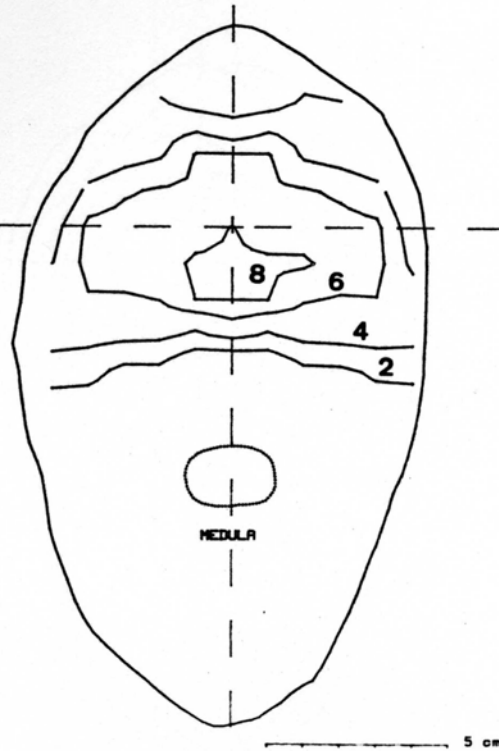
En el **g.H.** se registraron 6 casos de dosis totales inferiores a 40 Gy, debido a progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento, lo cual condicionó un deterioro importante del estado del paciente que impidió administrar dosis superiores.

En el **g.M.**, no se registró ningún caso de progresión durante el tratamiento, lo cual permitió administrar las dosis inicialmente previstas e incluso en algún caso, superiores a ellas, en función de la tolerancia

La duración total del tratamiento radioterápico osciló para el **g.H.** entre 21 y 93 días, con una media de 56 días, mientras que en el **g.M.**, osciló entre 15 y 196 días con una media de 82 días. Si eliminamos las frecuencias extremas del **g.M.**, el intervalo fue entre 52 y 95 días, con una media de 69 días, lo cual aunque no permite reducir la duración total del tratamiento en relación al **g.H.**, debido a las paradas programadas o a las interrupciones parciales del tratamiento a causa de los efectos secundarios agudos, sí que ha permitido administrar dosis mayores con tolerancia semejante.

PRUEBA DOSIMETRICA
VOLUMEN BLANCO: ORL - SIMETRICO
TECNICA: -1-

HOSPITAL CLINICO DE BARCELONA



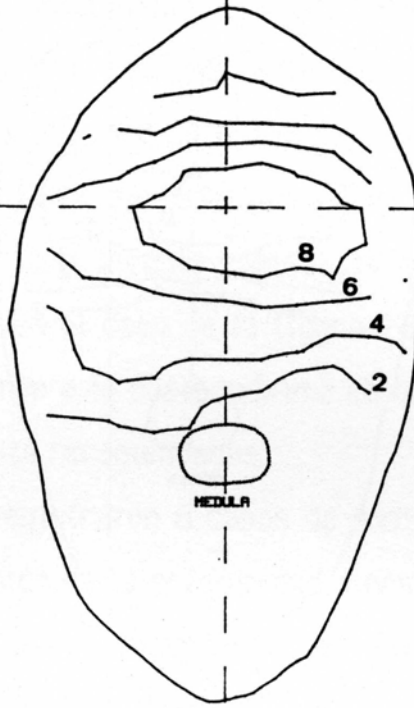
2 = 20 Gy

4 = 40 Gy

6 = 60 Gy

8 = 80 Gy

Fig. 21 .- Curvas de isodosis para casos de: volumen blanco central (simétrico) y técnica (1) de dos campos con un sólo isocentro.



2 = 20 Gy

4 = 40 Gy

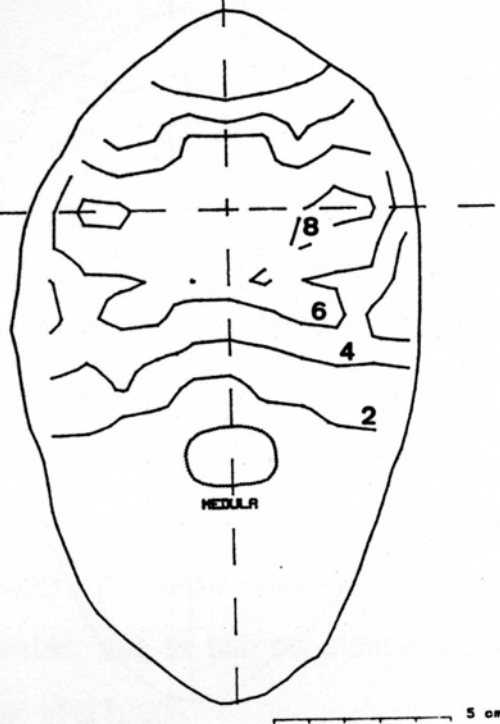
6 = 60 Gy

8 = 80 Gy

Fig. 22 .- Curvas de isodosis para casos de: volumen blanco lateralizado (asimétrico) y técnica (1) de dos campos con un solo isocentro.

PRUEBA DOSIMETRICA
VOLUMEN BLANCO: ORL - SIMETRICO
TECNICA: -2-

HOSPITAL CLINICO DE BARCELONA



2 = 20 Gy

4 = 40 Gy

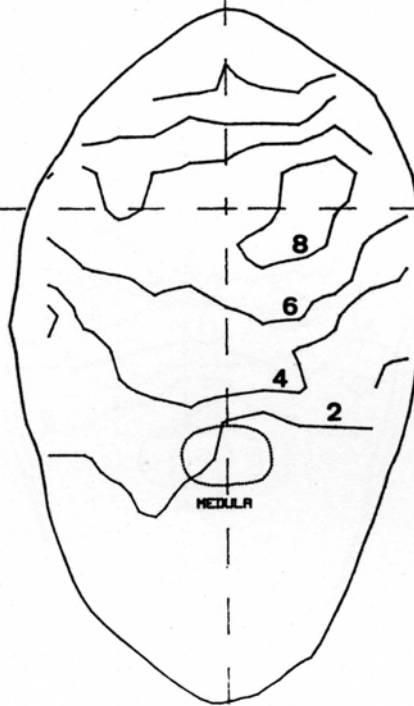
6 = 60 Gy

8 = 80 Gy

Fig. 23 .- Curvas de isodosis para casos de: volumen blanco central (simétrico) y técnica (2) de cuatro campos oblicuados con dos isocentros.

PRUEBA DOSIMETRICA
VOLUMEN BLANCO: ORL - ASIMETRICO
TECNICA: -2-

HOSPITAL CLINICO DE BARCELONA



2 = 20 Gy

4 = 40 Gy

6 = 60 Gy

8 = 80 Gy

Fig. 24.- Curvas de isodosis para casos de: volumen blanco lateralizado (asimétrico) y técnica (2) de cuatro campos oblicuados con dos isocentros.

EVALUACION Y SEGUIMIENTO

La evaluación del tratamiento radioterápico se efectuó:

1º) - tras finalización de la primera fase del mismo, una vez administrados entre 30 y 46 Gy según grupo;

2º) - al acabar el tratamiento completo;

3º) - posteriormente se efectuaron controles periódicos a los tres, seis, nueve y doce meses; tras el primer año, los controles se realizaron cada seis meses, hasta el "status".

Todos los pacientes, tienen un seguimiento entre seis y nueve años, habiéndose "perdido de seguimiento" a 3 pacientes, que se han considerado como vivos hasta la fecha del último control efectuado.

El estadiaje y recolección de todas las variables se efectuó de forma prospectiva para el **g.M.** y retrospectivamente para el **g.H.**, tal y como refieren J. Parsons y cols. (1988)

EVOLUCION POST-TRATAMIENTO RADIOTERAPICO

De los pacientes que presentaron una respuesta completa y posteriormente recidivaron, sólo uno presentó metástasis a distancia, perteneciente al grupo **g.M.** (tabla XLIII).

Un paciente del **g.M.**, falleció con evidencia de enfermedad neoplásica antes de finalizar la segunda fase del tratamiento radioterápico, tras haber presentado una respuesta parcial a la primera fase del tratamiento; ello impide la evaluación de algunas variables y es el motivo de que en algunas tablas el número total de pacientes sea de 39, en lugar de 40.

En el **g.H.**, 15/31 (48.4 %) de los pacientes fueron sometidos a otros tratamientos, fundamentalmente poliquimioterapia, debido a la progresión observada tras el tratamiento radioterápico inicial, observándose en 5/15 (33.3 %) una respuesta parcial mínima, que no modificó la evolución posterior de la enfermedad.

En el **g.M.**, 25/40 (62.5 %) de los pacientes fueron sometidos a tratamientos complementarios con poliquimioterapia, tras progresión post-tratamiento radioterápico, obteniéndose una respuesta completa pero de corta duración en 4/25 (16 %), y una respuesta parcial en otros 4/25 (16 %), sin que ello modificara la evolución final de la enfermedad, puesto que los cuatro casos que alcanzaron una respuesta completa tras segundas líneas de tratamiento, volvieron a recaer en menos de tres meses.

7.- RESULTADOS

El primer dato que interesaba controlar, aún antes de completar el tratamiento radioterápico, dado que éste constaba como mínimo de dos fases, era la tolerancia/intolerancia que la administración multifraccionada de la irradiación condicionaba.

Evidentemente dicho dato sólo se valoró en el **g.M.**, obteniéndose en 11/40 (27.5 %) una intolerancia severa, que obligó a interrumpir la pauta de tratamiento inicialmente programada, precisando en tres casos la colocación de sonda naso-gástrica durante 15 días (tabla XXXIII).

	<u>Multifrac.</u>	
	<u>n.</u>	<u>%</u>
Intolerancia moderada	11	27.5
Intolerancia intermedia	18	45.0
Intolerancia severa	11	27.5
Total	40	100.0

Tabla XXXIII .- Intolerancia al tratamiento multifraccionado.

La comparación de las reacciones inmediatas de las mucosas, tanto desde el punto de vista objetivo ($p < .0003$) como subjetivo ($p < .0001$), sí demuestra significación estadística, siendo notable la incidencia de reacciones graves en el **g.M.** (tablas XXXIV y XXXV).

	<u>Histórico</u>		<u>Multifrac.</u>	
	<u>n.</u>	<u>%</u>	<u>n.</u>	<u>%</u>
Mucositis circunscrita	22	71.1	11	27.5
Mucositis confluyente	8	25.7	15	37.5
Mucositis hemorrágica	1	3.2	14	35.0
Total	31	100.0	40	100.0

$$x^2 = 16.18; \underline{p < .0003 (S.)}$$

Tabla XXXIV.- Distribución según las reacciones inmediatas objetivas de las mucosas.

	<u>Histórico</u>		<u>Multifrac.</u>	
	<u>n.</u>	<u>%</u>	<u>n.</u>	<u>%</u>
Molestia moderada	23	74.2	3	7.5
Molestia intermedia	7	22.6	26	65.0
Molestia importante	1	3.2	11	27.5
Total	31	100.0	40	100.0

$$x^2 = 34.13; \underline{p < .0001 (S.)}$$

Tabla XXXV.- Distribución según las reacciones inmediatas subjetivas de las mucosas.

Las reacciones inmediatas de la piel, son semejantes para ambos grupos, con presentación de algún caso de descamación seca en el **g.M.** pero sin significación estadística (tabla XXXVI).

	<u>Histórico</u>		<u>Multifrac.</u>	
	<u>n.</u>	<u>%</u>	<u>n.</u>	<u>%</u>
Eritema	31	100.0	35	87.5
Descamación seca	0	0.0	5	12.5
Total	31	100.0	40	100.0

$$\chi^2 \text{ (c.Y.)} = 2.47; \text{ N.S.}$$

Tabla XXXVI .- Distribución según las reacciones inmediatas de la piel.

La duración de las reacciones inmediatas se tabularon para evaluar si la influencia que de ello se derivara en la duración total del tratamiento podía modificar la respuesta global. Se observó, con significación de $p < .001$, un importante aumento de dicha duración en el **g.M.** con una media de 26 días, notablemente superior al del **g.H.** (tabla XXXVII). En el **g.M.** sólo se contabilizan 39 pacientes, por fallecimiento de uno de ellos, hecho que se produjo en plena fase de reacciones inmediatas, pero sin relación ni con ellas ni con su enfermedad neoplásica. Si evaluamos por intervalos, se observa un aumento de la significación estadística con una $p < .00001$, resaltando la diferencia entre ambos grupos (tabla XXXVIII).

	<u>Histórico</u>		<u>Multifrac.</u>	
	<u>n.</u>	<u>%</u>	<u>n.</u>	<u>%</u>
Total	31	100.0	39	100.0
Media	16		26	
Desviación típica	5.093		6.568	
Intervalo	7 - 25		15 - 45	

$$t = 7.06; \text{ p} < .001 \text{ (S.)}$$

Tabla XXXVII .- Duración de las reacciones inmediatas: media e intervalos.

	<u>Histórico</u>		<u>Multifrac.</u>	
	<u>n.</u>	<u>%</u>	<u>n.</u>	<u>%</u>
Menos de 10 días	7	22.5	0	0.0
De 10 a 20 días	20	64.5	12	30.7
Superior a 20 días	4	13.0	27	69.3
Total	31	100.0	39	100.0

$$x^2 = 25.48; p < .00001 (S.)$$

Tabla XXXVIII .- Distribución por intervalos según duración de las reacciones inmediatas.

Las reacciones tardías de las mucosas y de la piel (complicaciones), sólo se han podido valorar en 20/31 (64.5 %) del **g.H.** y 32/40 (80 %) del **g.M.**, por supervivencia inferior a seis meses en el resto de los pacientes, mostrando diferencias significativas sólo para las reacciones de las mucosas, con predominio en el **g.M.** de grados mas severos (tablas XXXIX y XL).

	<u>Histórico</u>		<u>Multifrac.</u>	
	<u>n.</u>	<u>%</u>	<u>n.</u>	<u>%</u>
Palidez mínima	13	65.0	13	40.5
Atrofia mínima	6	30.0	2	6.3
Atrofia moderada	1	5.0	9	28.1
Fibrosis mínima	0	0.0	3	9.4
Fibrosis moderada	0	0.0	2	6.3
Fibrosis extensa	0	0.0	3	9.4
Total	20	100.0	32	100.0

$$x^2 = 15.49; p < .02 (S.)$$

Tabla XXXIX .- Distribución según las reacciones tardías de las mucosas.

	Histórico		Multifrac.	
	n.	%	n.	%
Reacción pigmentaria mínima	18	90.0	22	55.0
Pigmentación predominante	2	10.0	5	12.5
Mosaicos de pigmentación	0	0.0	3	7.5
Despigmentación predominante	0	0.0	2	5.0
Total	20	100.0	32	100.0

$$\chi^2 = 5.01; \text{ N.S.}$$

Tabla XL .- Distribución según las reacciones tardías de la piel.

En cuanto a la respuesta, y dadas las especiales características de los pacientes afectos de neoplasias de la esfera O.R.L., se tabularon por separado las respuestas tanto a nivel del tumor primario cómo de las adenopatías, para posteriormente evaluar la respuesta global.

A nivel de la tumoración primitiva y evaluando la respuesta objetiva, se evidencia una diferencia estadísticamente significativa con una $p < .0001$, sobre todo a expensas de obtención de un elevado porcentaje de respuestas completas junto con ausencia de fallos en el g.M. (tabla XLI).

	Histórico		Multifrac.	
	n.	%	n.	%
Sin respuesta	6	19.4	0	0.0
Respuesta parcial	17	54.8	11	28.2
Respuesta completa	8	25.8	28	71.8
Total	31	100.0	39	100.0

$$\chi^2 = 17.71; \text{ p } < .0001 \text{ (S.)}$$

Tabla XLI .- Distribución según la respuesta objetiva del tumor primario.

Cuando se evalúa la respuesta del tumor primario desde el punto de vista subjetivo, no se observan diferencias significativas aunque seis pacientes en el **g.H.** y dos pacientes en el **g.M.** consideran que no han obtenido ninguna mejoría, a pesar que en éste grupo y desde el punto de vista objetivo sí se evidenció una respuesta parcial (tabla XLII).

	<u>Histórico</u>		<u>Multifrac.</u>	
	<u>n.</u>	<u>%</u>	<u>n.</u>	<u>%</u>
Sin respuesta	6	19.4	2	5.1
Mejoría definida	17	54.8	21	53.8
Normalización de síntomas	8	25.8	16	41.1
Total	31	100.0	39	100.0

$$x^2 = 4.22; \text{ N.S.}$$

Tabla XLII.- Distribución según la respuesta subjetiva del tumor primario.

En relación a la respuesta objetiva observada en los ganglios, vuelve a evidenciarse una ligera diferencia significativa para el **g.M.**, sobre todo a expensas de la obtención de 14/29 (48.3 %) respuestas completas frente a 5/21 (23.9 %) del **g.H.** (tabla XLIII). En la evaluación de éstos resultados, sólo se contabilizan aquellos pacientes que inicialmente tenían adenopatías, por lo que el número total para ambos grupos es de 21 y 29, respectivamente (descontado el paciente ya mencionado).

	<u>Histórico</u>		<u>Multifrac.</u>	
	<u>n.</u>	<u>%</u>	<u>n.</u>	<u>%</u>
Sin respuesta	6	28.5	2	6.9
Respuesta parcial	10	47.6	13	44.8
Respuesta completa	5	23.9	14	48.3
Total	21	100.0	29	100.0

$$x^2 = 6.59; p < .04 (S.)$$

Tabla XLIII .- Distribución según la respuesta objetiva de los ganglios.

La respuesta subjetiva a nivel de ganglios, también muestra una ligera diferencia significativa, a expensas de un mayor porcentaje de mejoría y normalización de síntomas en el **g.M.** (tabla XLIV).

	<u>Histórico</u>		<u>Multifrac.</u>	
	<u>n.</u>	<u>%</u>	<u>n.</u>	<u>%</u>
Sin respuesta	8	38.0	3	10.3
Mejoría definida	8	38.0	15	51.8
Normalización de síntomas	5	24.0	11	37.9
Total	21	100.0	29	100.0

$$x^2 = 6.54; p < .04 (S.)$$

Tabla XLIV .- Distribución según la respuesta subjetiva de los ganglios.

La respuesta global, evalúa conjuntamente la respuesta tanto a nivel del tumor primitivo como de las adenopatías, de forma que sólo aquellos pacientes que obtienen una respuesta completa y normalización de todos los síntomas en ambas localizaciones, se consideran como respuesta global completa. Así, en la tabla XLV se muestra la diferencia significativa existente entre los pacientes que responden completamente y los que no, evidenciándose casi el doble 19/39 (48.7 %) de respuestas completas en el **g.M.** respecto a 8/31 (25.8 %) del **g.H.**

	<u>Histórico</u>		<u>Multifrac.</u>	
	<u>n.</u>	<u>%</u>	<u>n.</u>	<u>%</u>
Respuesta completa sí	8	25.8	19	48.7
Respuesta completa no	23	74.2	20	51.3
Total	31	100.0	39	100.0

$$x^2 = 9.94; p < .007 (S.)$$

Tabla XLV .- Distribución según tipo de respuesta.

En la tabla XLVI se muestra desglosada la diferencia existente para aquellos pacientes que no alcanzan la respuesta completa, y dónde se pone de manifiesto la ausencia de pacientes que no responden en el **g.M.**, mientras que en el **g.H.** existen 6 pacientes que no responden en absoluto. La diferencia es significativa con una $p < .007$.

	<u>Histórico</u>		<u>Multifrac.</u>	
	<u>n.</u>	<u>%</u>	<u>n.</u>	<u>%</u>
Sin respuesta	6	19.4	0	0.0
Respuesta parcial	17	54.8	20	51.3
Respuesta completa	8	25.8	19	48.7
Total	31	100.0	39	100.0

$$x^2 = 9.94; p < .007 (S.)$$

Tabla XLVI .- Distribución según la respuesta global.

Cuando analizamos a los pacientes que han alcanzado una respuesta completa y seguimos su evolución hasta la presentación ó no de recaída (tabla XLVII), observamos también diferencias entre ambos grupos, de forma que nueve pacientes del **g.M.** y tres del **g.H.** no presentaron recaída durante el período de seguimiento, aunque tres pacientes del **g.M.** y dos del **g.H.**, fallecieron de causas no oncológicas.

	<u>Histórico</u>		<u>Multifrac.</u>	
	<u>n.</u>	<u>%</u>	<u>n.</u>	<u>%</u>
Sin recaída	3	37.5	9	47.3
Con recaída	5	62.5	10	52.7
Total	8	100.0	19	100.0

$$x^2 = 0.002; \text{ N.S.}$$

Tabla XLVII .- Distribución de las recaídas entre los pacientes que obtuvieron respuesta completa.

El tipo de recaída observada, en los pacientes que obtuvieron una respuesta completa se muestra en la tabla XLVIII, dónde se observa un predominio de recaídas locales para el **g.M.** y recaídas loco-regionales para el **g.H.** Sólo un paciente perteneciente al **g.M.**, y que había obtenido una respuesta completa, presentó metástasis a distancia a los cinco meses de finalizado el tratamiento radioterápico, junto con recidiva loco-regional.

	Histórico		Multifrac.	
	n.	%	n.	%
Local	0	0.0	6	60.0
Ganglionar regional	0	0.0	1	10.0
Local + ganglionar regional	5	100.0	2	20.0
Local + ganglionar + metástasis	0	0.0	1	10.0
Total	5	100.0	10	100.0

$$x^2 = 8.57; p < .04 (S.)$$

Tabla XLVIII .- Distribución según el tipo de recaída.

Por otra parte, es conveniente evaluar al **g.M.**, independientemente de su relación con el **g.H.**, para objetivar y remarcar determinados aspectos que puedan resaltar la importancia de ésta estrategia de tratamiento radioterápico. Así mismo, ello permitirá establecer comparaciones con la bibliografía publicada al respecto, resumida en las tablas VIII, IX y X.

El porcentaje de persistencias y recaídas, es elevado, aunque debe recordarse que se trata de pacientes con estadios III de su enfermedad y por lo tanto de muy mal pronóstico.

30/39 (76.9 %) de los pacientes, o no respondieron completamente (20/39) (tabla XLVI) o recayeron antes de los cinco años (10/19) (tablas XLVII y XLIX).

De los 9 pacientes restantes: 4 pacientes siguen vivos en la actualidad sin evidencia de enfermedad neoplásica; 3 pacientes fallecieron de causa no oncológica, sin evidencia de enfermedad neoplásica, y en 2 se perdió su control cuando estaban también sin evidencia de enfermedad neoplásica.

<u>Tiempo</u>	<u>n</u>	<u>%</u>
12 meses	25	64.1
24 "	28	71.7
36 "	29	74.3
48 "	30	76.9
60 "	30	76.9

Tabla XLIX .- Distribución de recaídas en función del tiempo de aparición (incluye a los pacientes que no obtuvieron respuesta completa y que evolucionaron dentro del 1er. año desde el final del tratamiento).

Por último, si agrupamos por categorías según T y N, y evaluamos el tipo de recaída presentada, se observa la ausencia de recaídas a nivel ganglionar o a distancia, cuando no existen previamente ganglios clínicamente afectados (tabla L). Tampoco se observan diferencias por subcategorías con respecto a las respuestas completas.

	<u>T1,2/N3</u>	<u>T3/N0</u>	<u>T3/N2,3</u>	<u>T4/N0</u>	<u>T4/N2,3</u>
<u>n = 39 ; (% = 100)</u>	4 (100)	8 (100)	19 (100)	2 (100)	6 (100)
<u>local</u>		2 (25)	3 (15.8)	1 (50)	
<u>ganglionar</u>	1 (25)		1 (5.3)		
<u>loc. + gang.</u>			2 (10.5)		
<u>loc. + gang. + M1</u>			1 (5.3)		
<u>persistencia</u>	1 (25)	4 (50)	6 (31.6)	1 (50)	2 (33.4)
<u>persist. + M1</u>	1 (25)		1 (5.3)		3 (50)
<u>ausencia</u>	1 (25)	2 (25)	5 (26.2)		1 (16.6)

Tabla L .- Correlación según categorías T/N y el tipo de recaída observada.

SUPERVIVENCIA ACTUARIAL

Para la evaluación de la supervivencia actuarial se han analizado las siguientes variables: supervivencia global, período libre de enfermedad, respuesta completa, dosis total, estado general, T, N y grado histológico.

Supervivencia global:

El análisis intergrupar de ésta variable, muestra diferencias estadísticamente significativas ($p = .031$), de forma que la probabilidad de supervivencia a 1, 3 y 5 años, es del 70 %, 35 % y 22% respectivamente, para el **g.M.**, mientras que para el **g.H.** es sólo del 35 %, 13 % y 13 % respectivamente (fig. 25).

La mediana de supervivencia es de 22 meses para el **g.M.** siendo de 8 meses para el **g.H.**

Estos datos muestran una mejora importante para el **g.M.**, aunque dado el estadio de la enfermedad, las curvas tienden a unificarse a partir de los 48 meses.

Período libre de enfermedad:

El análisis de ésta variable, muestra también una significación estadística ($p = .035$), observándose una probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a 1, 3 y 5 años del 51 %, 38 % y 38% respectivamente para el **g.M.** y del 23 %, 12 % y 12 % para el **g.H.** respectivamente (fig. 26).

La mediana de supervivencia libre de enfermedad se sitúa en 13 meses para el **g.M.** mientras que sólo es de 5 meses en el **g.H.**, lo cual

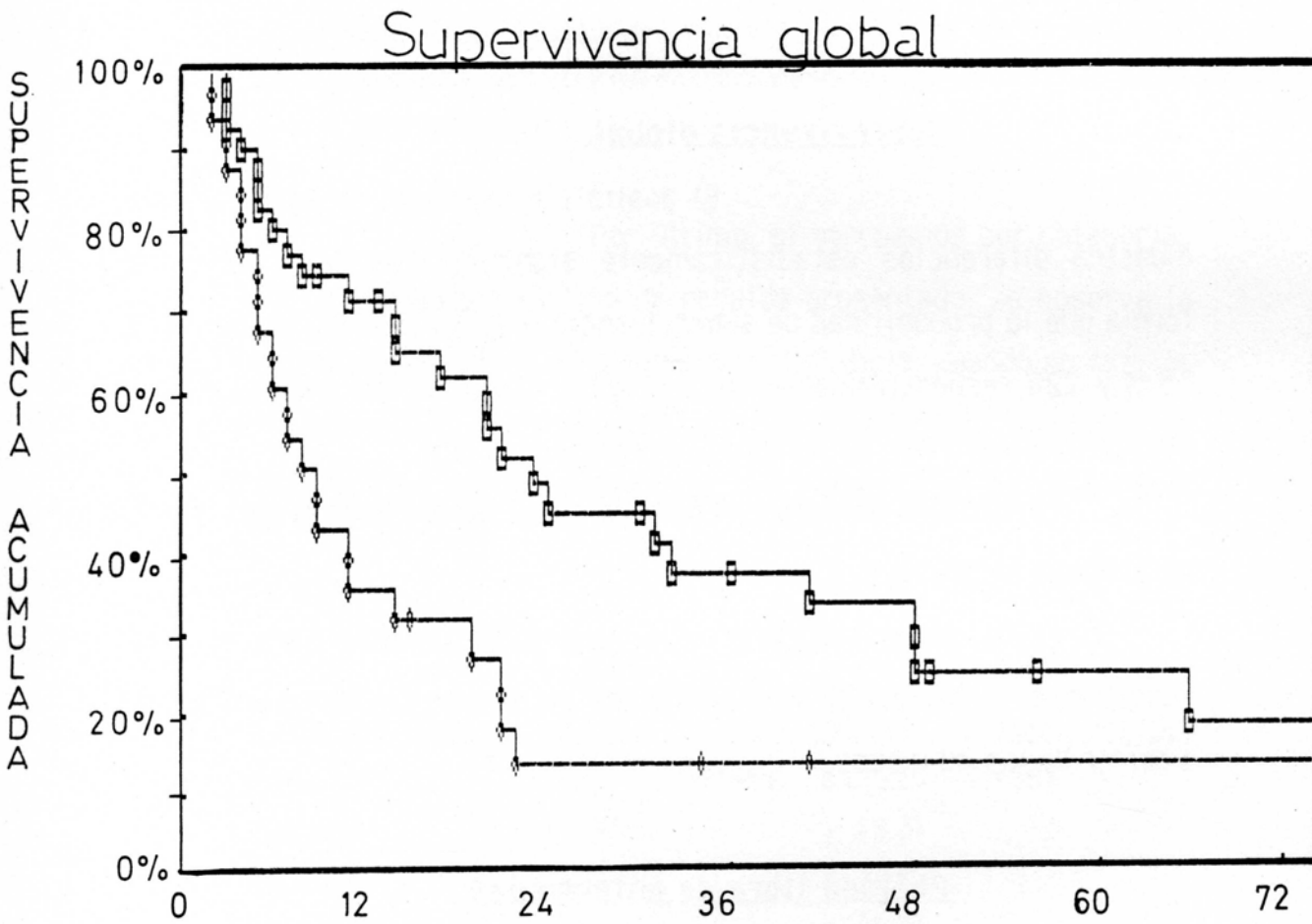


Fig. 25 □ MULTIFRACCIONAMIENTO MESES

◇ HISTORICO

p = .031 (S.)
(Cox-Mantel)

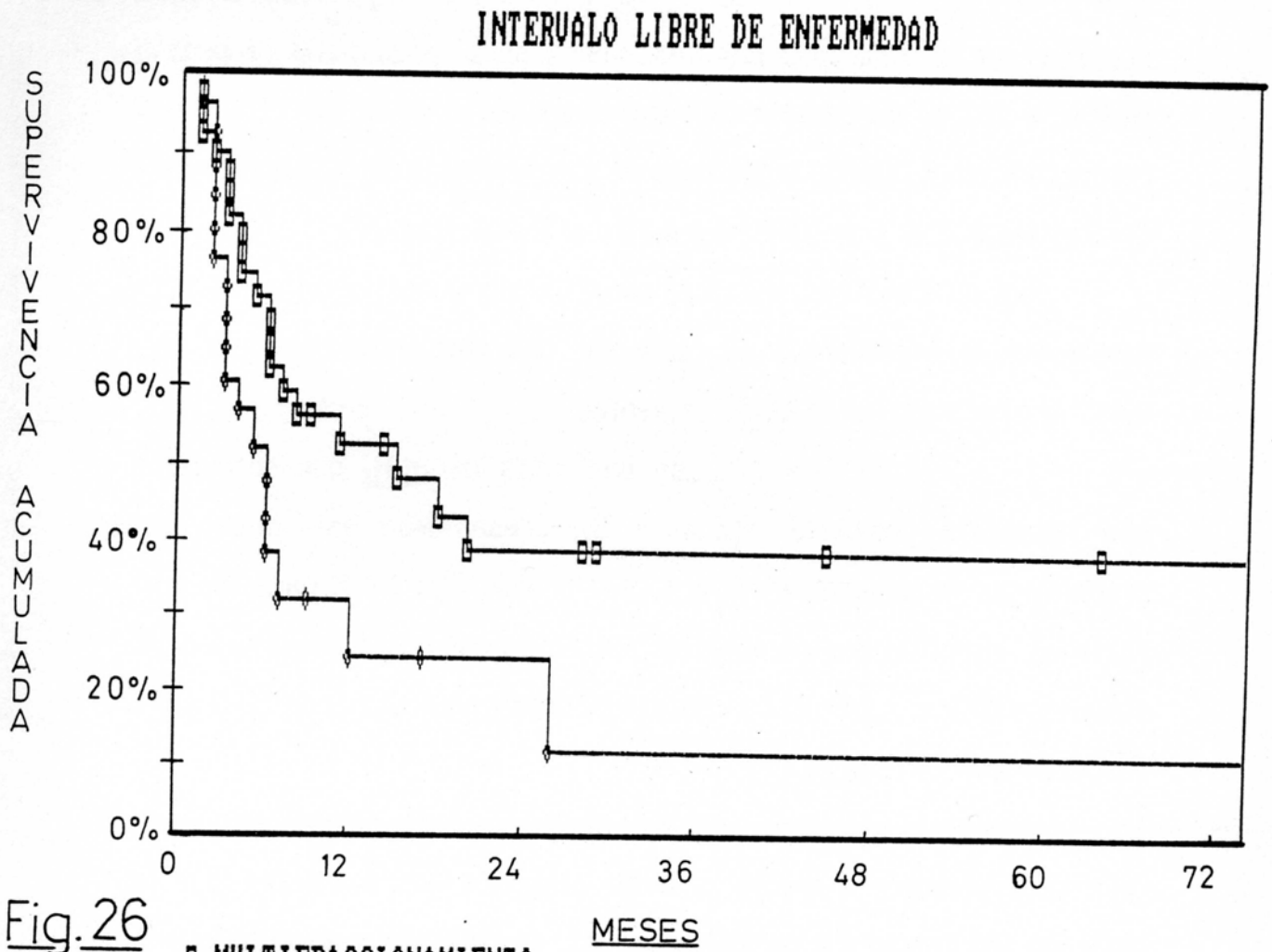


Fig. 26

□ MULTIFRACCIONAMIENTO
◇ HISTORICO

P = 0.03531 (Cox-Mantel)

confiere al **g.M.**, una probabilidad de mas del doble de tiempo de permanecer en respuesta completa.

Respuesta Completa:

Los pacientes del **g.M.** que obtuvieron una respuesta completa (**R.C.m.** = 19), presentaron una probabilidad de supervivencia a 1, 3 y 5 años, del 90 %, 73 % y 62 % respectivamente, mientras que en aquellos pacientes que no se alcanzó dicha respuesta (**R.P.m.** = 20), el porcentaje de supervivencia fue de 55 %, 11 % y 0 % respectivamente, siendo la mediana de supervivencia de 62.3 meses para el subgrupo **R.C.m.** y de 13.7 meses para el **R.P.m.** (fig. 27).

La diferencia es estadísticamente significativa ($p = .00002$) y demuestra la importancia de conseguir una respuesta completa para mejorar el pronóstico de éstos pacientes.

Los pacientes del **g.H.** que obtuvieron una respuesta completa (**R.C.h.** = 8), presentaron así mismo una probabilidad de supervivencia a 1, 3 y 5 años, del 71 % para los tres períodos, mientras que en aquellos pacientes que no se consiguió dicha respuesta (**R.P.h.** = 23), el porcentaje de supervivencia fue de 24 % y 0 % respectivamente (fig. 28).

Cabe destacar, para ambos grupos, la nula supervivencia a medio y largo plazo de los pacientes que no obtienen una respuesta completa inicial, en relación a aquellos que sí que la obtienen.

MULTIFRACCIONAMIENTO / RESPUESTA COMPLETA

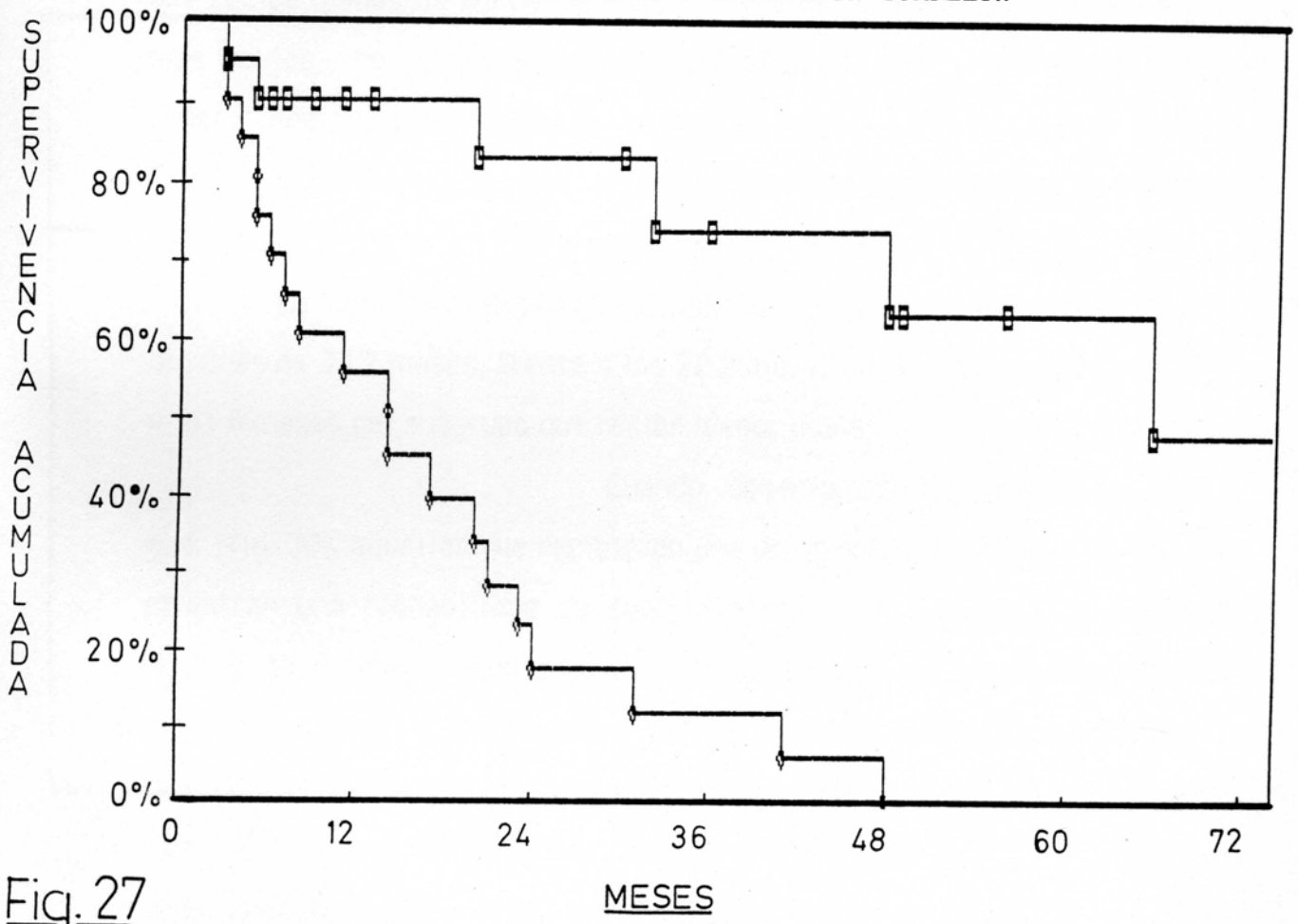


Fig. 27

□ SI ◇ NO

P = 0.00002 (Cox-Mantel)

HISTORICO / RESPUESTA COMPLETA

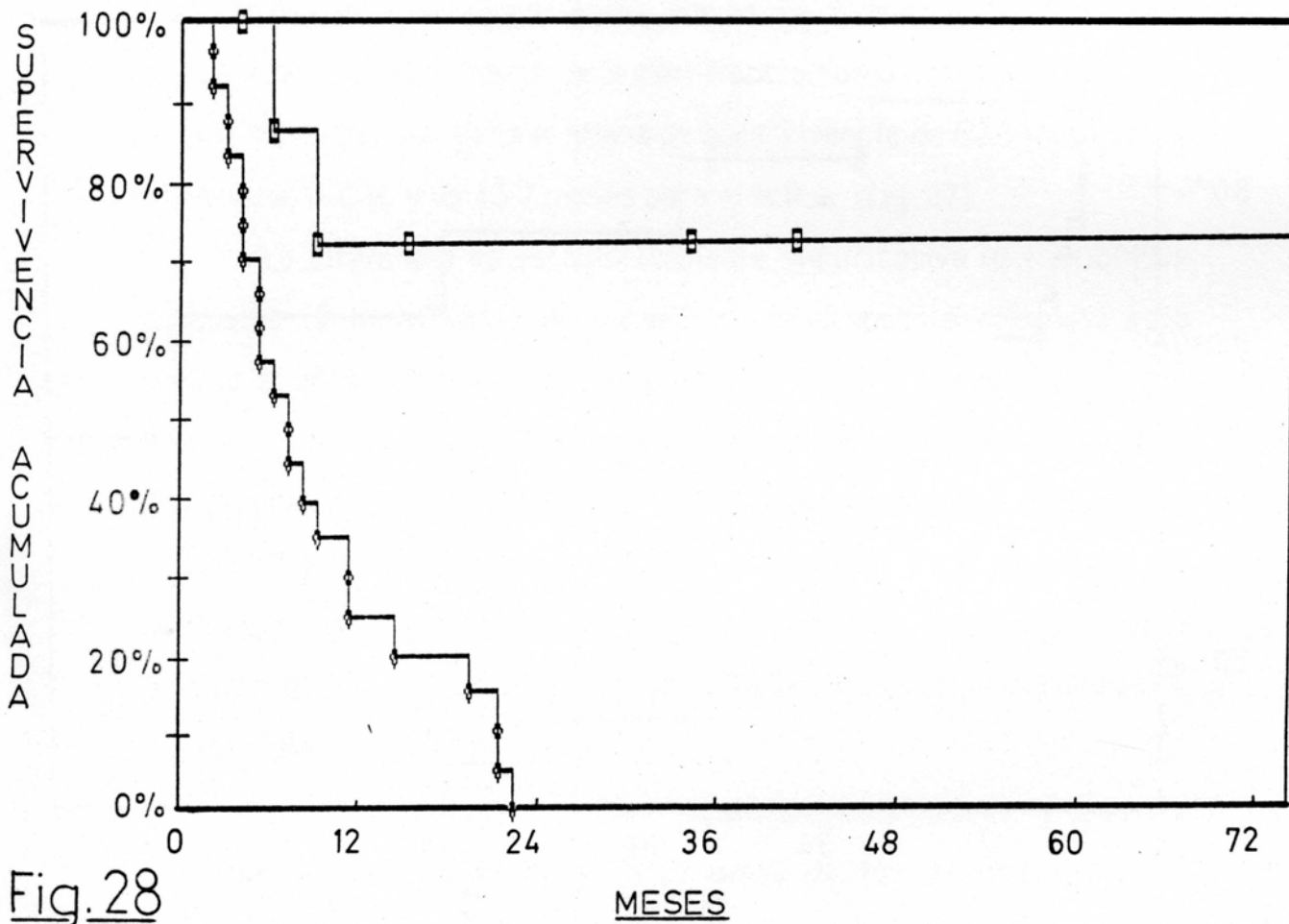


Fig. 28

□ SI ◇ NO

P = 0.00209 (Cox-Mantel)

Dosis Total:

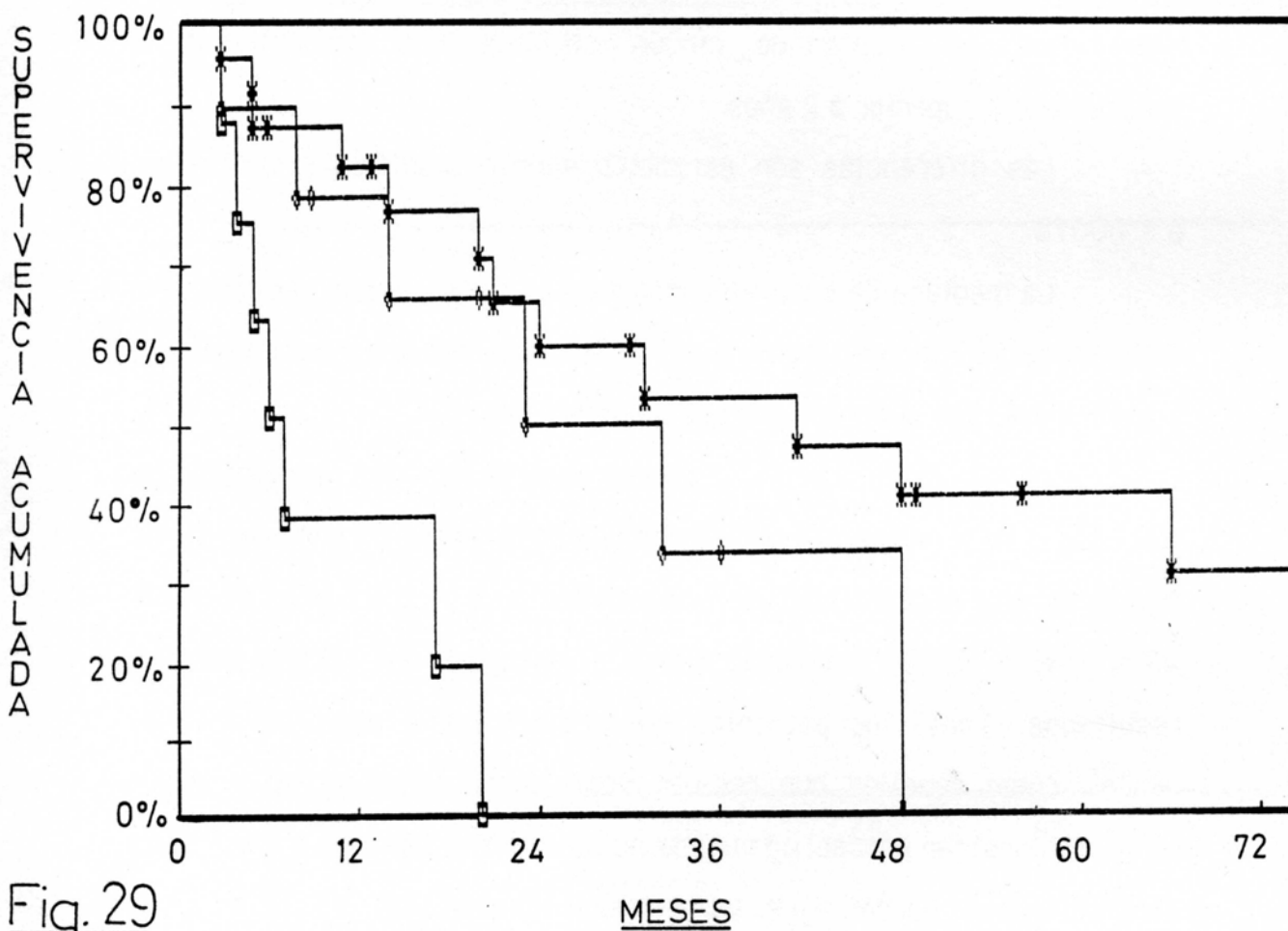
En relación a la variable dosis total se observa, para los pacientes del **g.M.** (fig. 29), que recibieron mas de 74 Gy sobre el volumen blanco (n = 22), una probabilidad de supervivencia a 1, 3 y 5 años del 82 %, 52 % y 39 % respectivamente, mientras que los pacientes que reciben dosis entre 65 y 74 Gy (n = 9), el porcentaje de supervivencia es del 77 %, 32% y 0 % respectivamente. Para el subgrupo que recibe menos de 65 Gy (n = 8), los porcentajes son todavía mucho mas bajos, no alcanzando ningún paciente una probabilidad de supervivencia superior a 2 años.

Las diferencias son estadísticamente significativas con una $p = .00078$.

La mediana de supervivencia para el subgrupo que recibe mayor dosis es de 33.7 meses, frente a los 22.2 meses del subgrupo intermedio y los 6 meses del subgrupo que recibe menor dosis.

Cuando observamos los pacientes del **g.H.** (fig. 30), aquellos que recibieron una dosis entre 65 y 74 Gy (n = 5), muestran una probabilidad de supervivencia a 1, 3 y 5 años del 60 %, 40 % y 40 % respectivamente, siendo el subgrupo que obtiene mejores resultados. Tanto los pacientes que reciben dosis mayores a 74 Gy (n = 8) como aquellos que reciben dosis menores entre 40 y 65 Gy (n = 14) muestran probabilidades de supervivencia tan sólo a 1 y 3 años, consiguiéndose porcentajes para éstos últimos del 35 % y 11 % respectivamente, y para los primeros, del 30 % y 0 % respectivamente. Aquellos pacientes que reciben dosis por debajo de los 40 Gy de los que no existe ninguno en el **g.M.**, obtienen porcentajes de supervivencia a 1 año del 0 %.

MULTIFRACCIONAMIENTO / DOSIS RT



□ 40-64 Gy ◇ 65-74 Gy * 74 Gy

$P = 0.00078$ (Cox-Mantel)

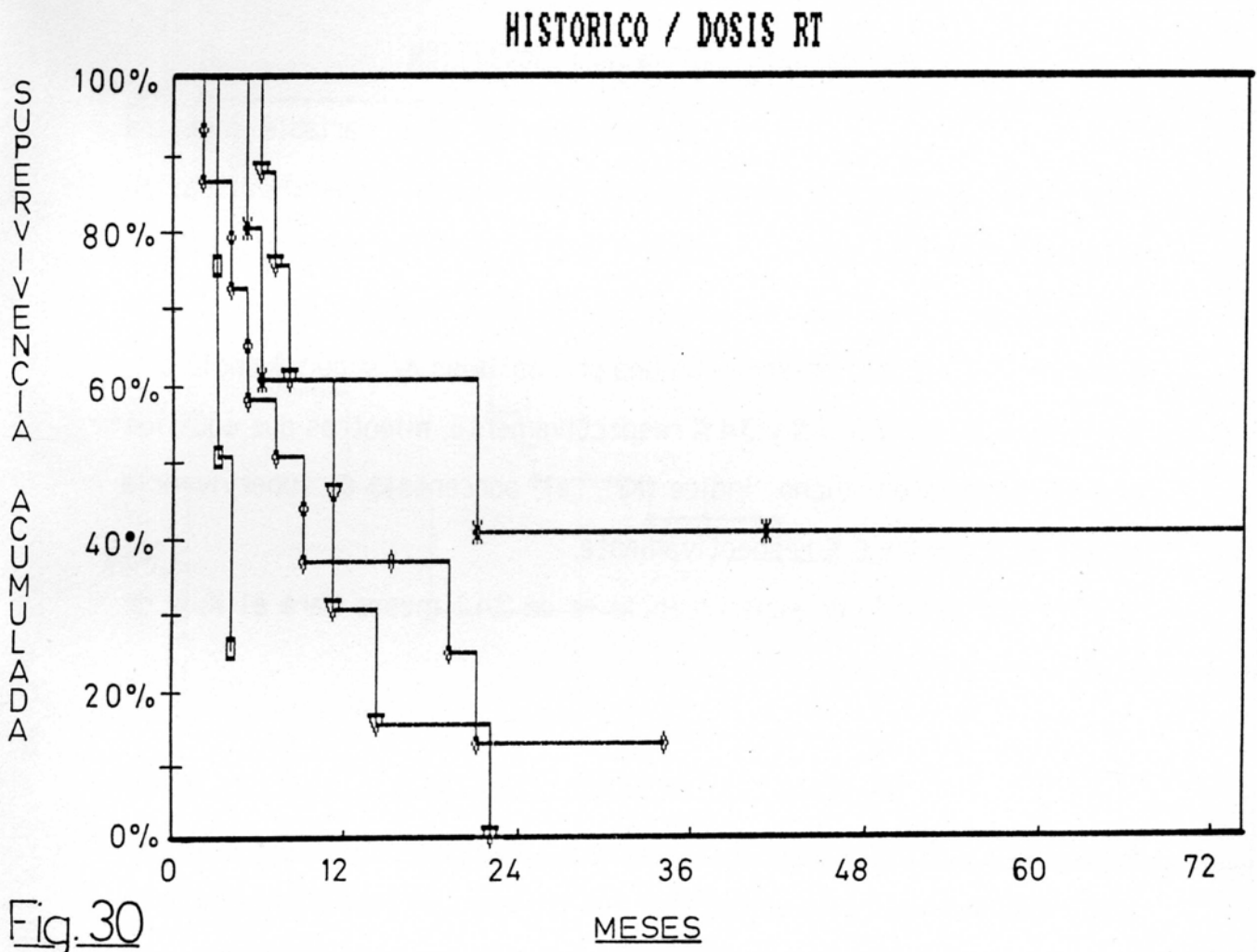


Fig. 30

□ < 40 Gy ◇ 40-64 Gy * 65-74 Gy ▽ > 74 Gy
P = 0.02109 (Cox-Mantel)

La diferencia es estadísticamente significativa con una $p = .021$.

Las medianas de supervivencia entre los diferentes subgrupos, también muestran diferencias significativas, siendo sus valores de 13.5, 10, 7 y 3 meses, respectivamente, según subgrupos de mayor a menor porcentaje de supervivencia.

Estado general (Karnofsky):

El análisis de ésta variable muestra diferencias al comparar ambos grupos, pues si bien tiene significación estadística para el **g.M.** ($p = .026$) (fig. 31), no la obtiene para el **g.H.** (fig. 32), de forma que los pacientes del primer grupo con un índice superior al 70 % (**Ks**) presentaron una probabilidad de supervivencia a 1, 3 y 5 años del 81 %, 45 % y 34 % respectivamente, mientras que aquellos que no alcanzaron dicho índice (**Ki**), el porcentaje de supervivencia es del 49 %, 16 % y 0 % respectivamente.

La mediana de supervivencia es de 24.1 meses para el **Ks** y de 10.6 meses para el **Ki**.

El resto de variables analizadas: T, N y grado histológico, no presentan diferencias estadísticamente significativas, mostrándose en el texto únicamente las figuras correspondientes al **g.M.** y comentándose sólo aquellos aspectos de éste grupo que puedan tener cierta relevancia.

- **T**, presenta diferencias según se distinga entre T2/3 y T4, de forma que la probabilidad de supervivencia a medio plazo (3 años), es del 50 % para el primer subgrupo y del 0 % para el segundo (fig. 33).

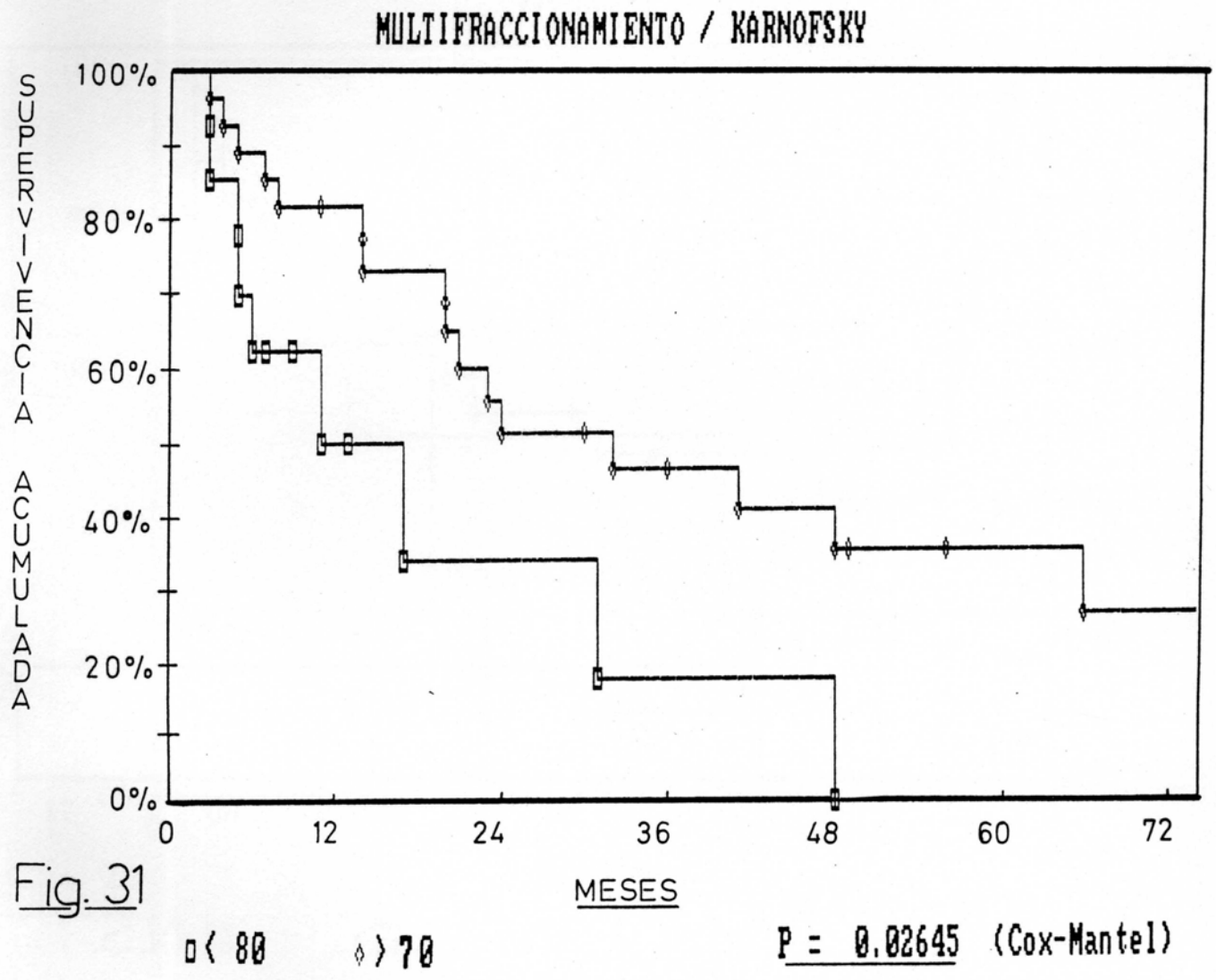


Fig. 31

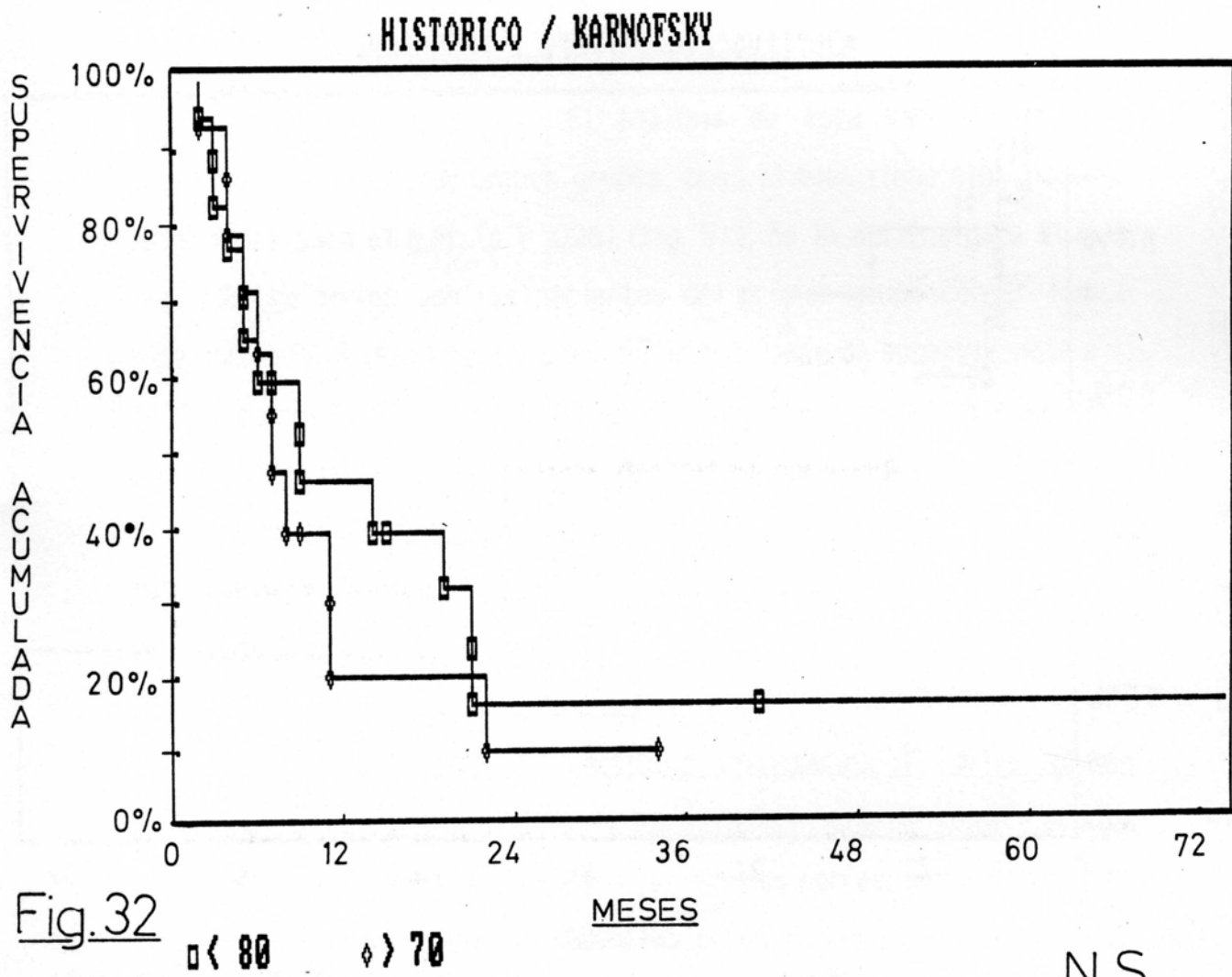
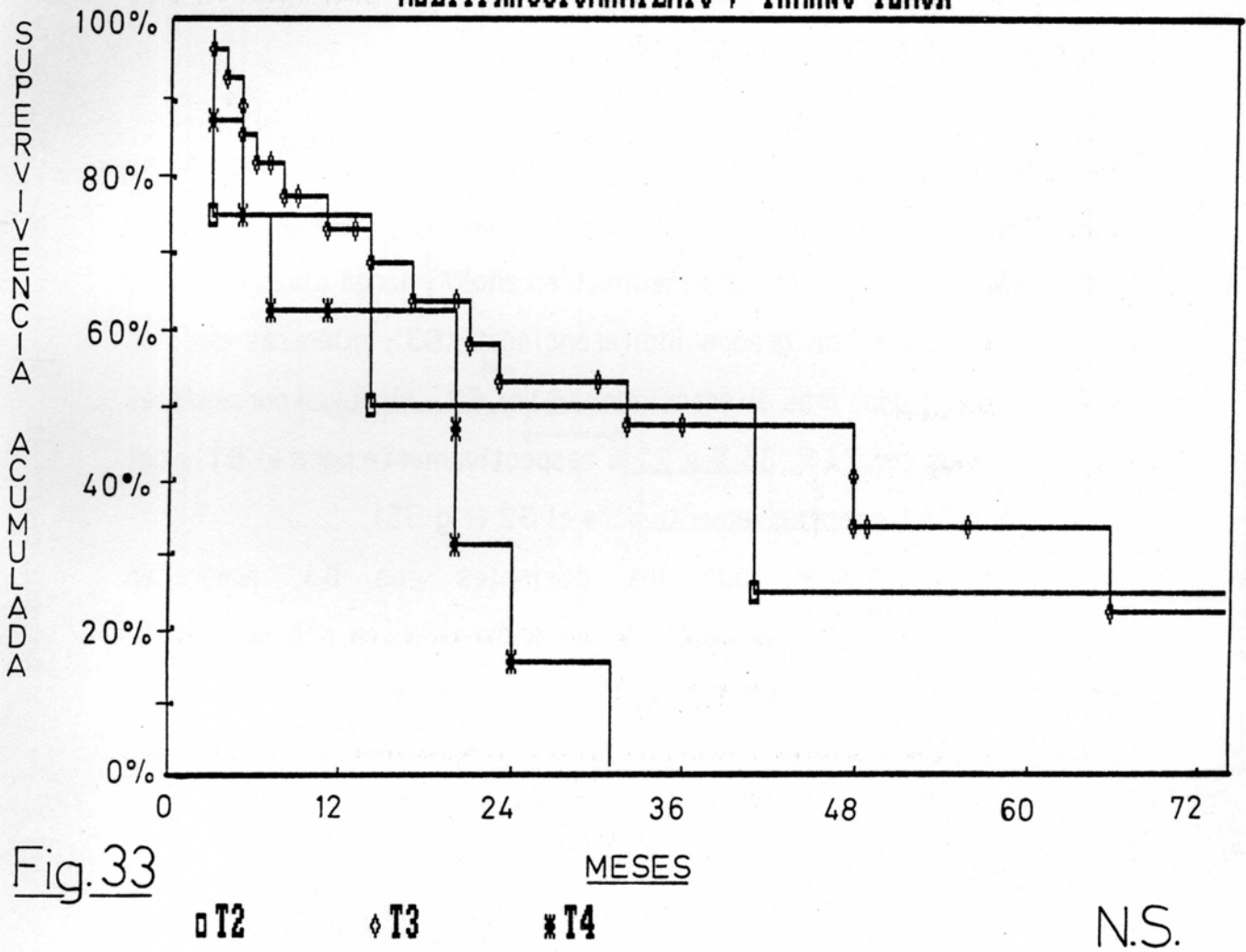


Fig. 32

N.S.

MULTIFRACCIONAMIENTO / TAMAÑO TUMOR



- **N**, sin ser significativa, presenta una diferencia a favor del subgrupo N3 (fig. 34), solamente explicable por la influencia que en relación a la probabilidad de supervivencia ejerce la **T**, puesto que los pacientes con N3 (n = 29) presentan un porcentaje de supervivencia a 1, 3 y 5 años del 79 %, 40 % y 23% respectivamente, mientras que en los pacientes con N0 (n = 10) el porcentaje es del 48 %, 32 % y 32 % respectivamente, decayendo posteriormente al 0 % a los 66 meses; en el grupo N3 se evalúan 4 pacientes con T2, que son los que confieren las diferencias remarcadas.

- **Grado histológico**, tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas, aunque conviene resaltar la nula probabilidad de supervivencia a medio (tres años) y largo plazo (5 años), para los pacientes con grados indiferenciados (**G3**), mientras que los pacientes con grados mas diferenciados (**G1 y G2**), alcanzan porcentajes a 1, 3 y 5 años del 71 %, 36 % y 22 % respectivamente para el **G1** y del 50 %, 33 % y 33 % respectivamente para el **G2** (fig. 35).

Cabe destacar, que los pacientes con **G3**, presentan inicialmente una mejor probabilidad de supervivencia con un 100 %, decayendo éste porcentaje entre los 14 y los 20 meses.

MULTIFRACCIONAMIENTO / GANGLIOS

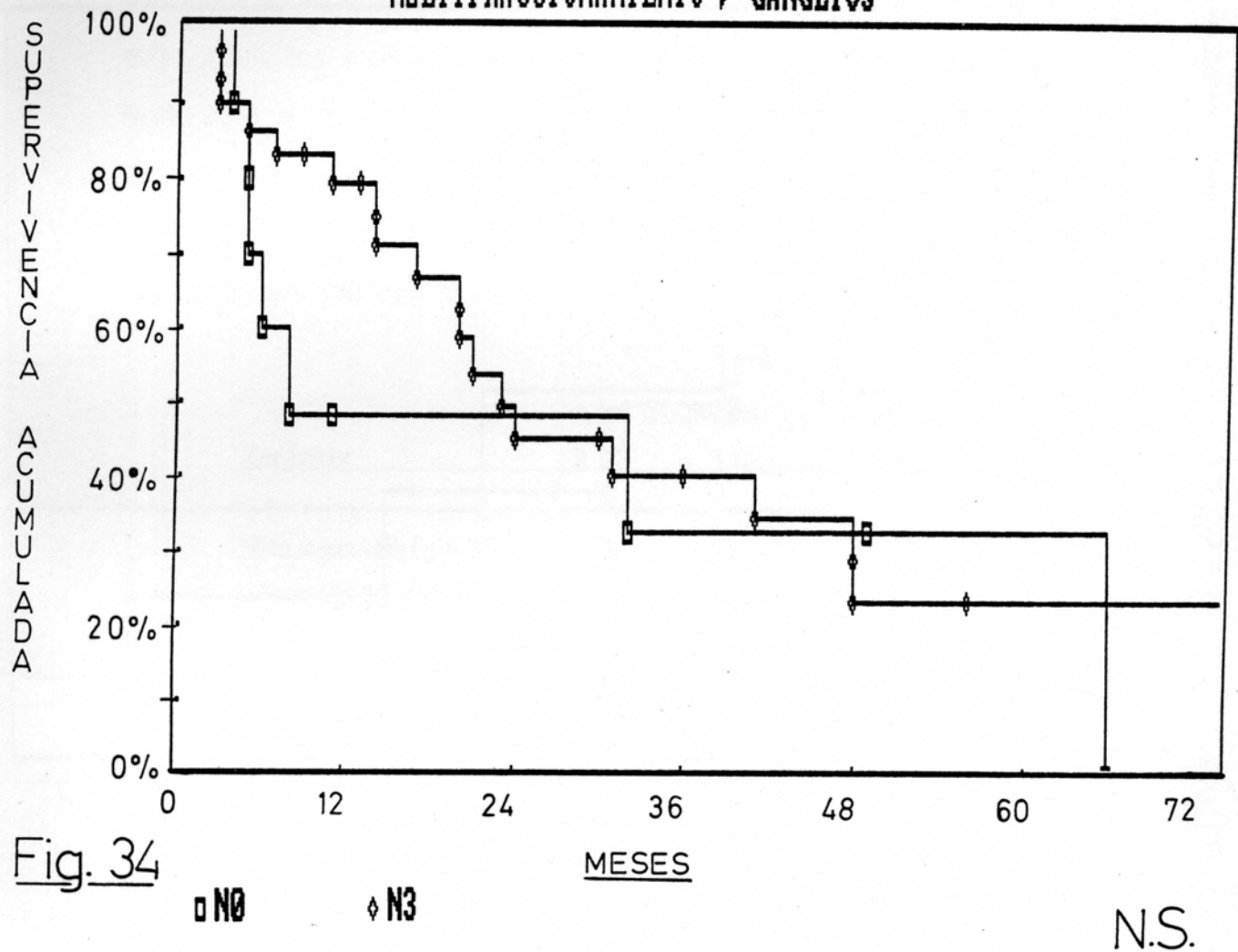
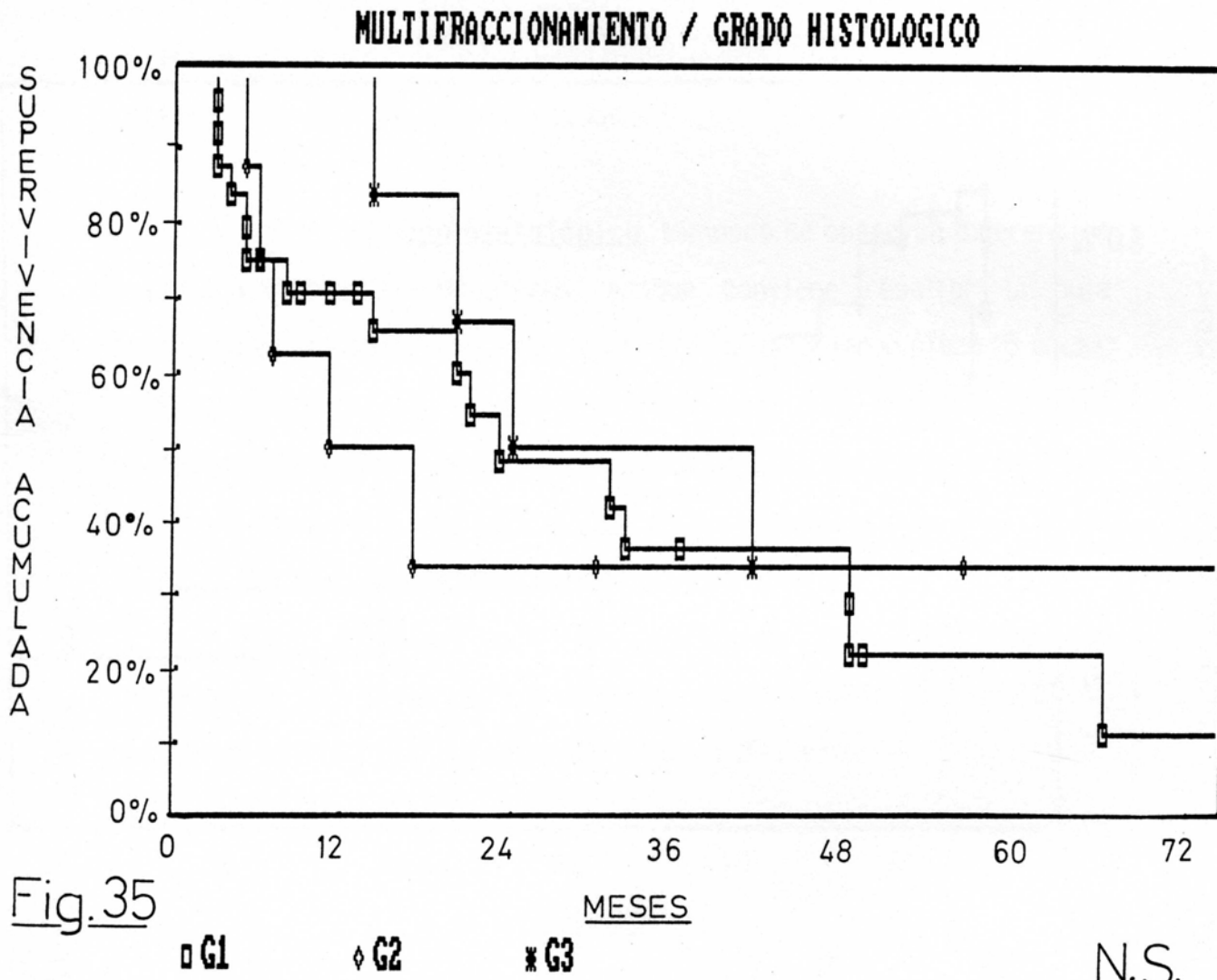


Fig. 34

□ N0

◇ N3

N.S.



SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

Por último, cuando evaluamos en función de la respuesta completa, **la supervivencia libre de enfermedad a tres años y cinco años**, y lo relacionamos con diversas variables, observamos que sólo cinco y cuatro pacientes, respectivamente, alcanzan la calificación de largos sobrevivientes (tabla LI). Tanto la edad, como los antecedentes, tabaco, alcohol, N, tamaño N, localización, histología y duración del tratamiento, no muestran diferencias, al contrario del sexo, K, T y dosis total, que sí que evidencian diferencias en los porcentajes, aunque de relativo valor dado el escaso número de pacientes que sobreviven.

Variable	a los 36 meses		a los 60 meses	
	R.C.	(%)	R.C.	(%)
Sexo masculino (n = 35)	3	8.5	3	8.5
" femenino (n = 4)	2	50.0 (S.)	1	25.0
K < de 80% (n = 13)	0	0.0	0	0.0
K de 80 a 90% (n = 26)	5	19.2	4	15.3
T2/T3 (n = 31)	5	16.1	4	12.9
T4 (n = 8)	0	0.0	0	0.0
Dosis < a 75 Gy (n = 18)	0	0.0	0	0.0
" de 75 a 90 Gy (n = 21)	5	23.8 (S.)	4	19.0

Tabla LI .- Correlación de variables en función de la supervivencia libre de enfermedad a 3 y 5 años.

El sexo femenino presenta un 50 % de supervivencia libre de enfermedad a 36 meses, por 8.5 % del sexo masculino, mientras que para el mismo período, ningún paciente con K inferior a 80 %, T4 ó dosis totales inferiores a 75 Gy, sobrevive en dichas condiciones.

8.- DISCUSSION

La utilización de estrategias de multifraccionamiento, en los últimos veinte años, ha ido adquiriendo importancia conforme los resultados inicialmente prometedores permitían avanzar en el diseño de pautas con un mejor índice terapéutico.

En el presente trabajo hemos expuesto los antecedentes históricos y las bases radiobiológicas, que nos han permitido desarrollar una moderna estrategia de tratamiento y obtener resultados alentadores.

Los pacientes que se incluyeron en el estudio, no sufrieron ningún tipo de selección especial, por lo que tenían las mismas características que los pacientes que hasta el momento de iniciar el mismo eran tratados mediante estrategias convencionales. Todos ellos eran portadores de neoplasias loco-regionalmente avanzadas, las cuales asentaban sobre territorios en la mayoría de ocasiones con déficits nutricionales y higiénicos, sometidos a irritaciones continuas por tabaco, alcohol, etc.

El diseño de la estrategia multifraccionada, que contemplaba la administración de tres sesiones diarias, tuvo que acomodarse a las necesidades del Servicio de Radioterapia, que en aquel momento funcionaba con un turno horario de 7 horas, lo cual condicionó que el intervalo horario entre sesiones fuera de tres horas. Ello condicionaba que los pacientes debían permanecer cerca de la zona de tratamiento, durante las seis horas de intervalo entre la primera sesión y la tercera, aunque ello no significó ningún trastorno, sino mas bien al contrario, al sentirse los pacientes controlados y observados, continuamente.

La primera fase del tratamiento, en la que se utilizaba la estrategia multifraccionada, preveía la administración de 33 a 39 Gy en 11 a 13 días, según tolerancia, con descanso semanal de dos días.

En tres casos, la mucositis aguda obligó a interrumpir el tratamiento antes de alcanzar los 30 Gy y también en tres casos se llegó a administrar la máxima dosis prevista de 39 Gy.

En 14/40 (35 %) de los pacientes se desarrolló mucositis severa que interfirió su nutrición durante el tiempo de duración de las reacciones, siendo significativa la diferencia con respecto al g.H.; J. Parsons & cols. (1988), refieren un 20 % de mucositis severas que interfirieron notablemente su nutrición correcta.

En relación a la tolerancia al tratamiento, la incidencia de reacciones mas severas es significativamente diferente a la del g.H. con 11/40 (27.5 %) de molestias importantes (odinofagia, disfagia, escozor, etc.); tres pacientes requirieron la colocación de sonda nasogastrica, por un período aproximado de 15 días.

La duración de las reacciones, fue superior a 20 días, en un 70 % de los pacientes, lo que obligó a retrasar el inicio de la segunda fase del tratamiento, prevista tras 15 días de descanso. A pesar de la alta incidencia de reacciones severas, no se registraron complicaciones atribuibles a las mismas, pudiendo todos los pacientes reanudar el tratamiento, una vez resueltas las reacciones agudas.

La combinación de técnicas y múltiples puertas de entrada, para la administración de la dosis total, permitió delimitar el volumen blanco e individualizarlo, de forma que las áreas críticas recibieran las dosis mas bajas posibles; de ésta forma se

consiguió administrar dosis bajas en dichas zonas y altas en volúmenes blanco (ver fig. 21 a 24 dónde se muestra la distribución de las isodosis).

La incidencia de complicaciones, está en relación con la dosis total, no habiéndose presentado grados severos a nivel cutáneo y tan sólo 3/32 (9.4 %) de fibrosis extensa con contractura en partes blandas cervicales, siendo también significativa la diferencia con respecto al **g.H.** No se observó ningún caso de necrosis ósea o cartilaginosa.

El control local o respuesta completa se tabuló separando la respuesta a nivel del primario de la de los ganglios, y también globalmente, considerando únicamente como respuesta completa global, la desaparición de signos y síntomas, tanto a nivel del primario como de los ganglios.

A nivel del primario, se obtuvo un alto porcentaje de respuestas completas sobre todo y en relación al **g.H.**, a expensas de que todos los pacientes respondieron, ya sea de forma completa con 28/39 (71.8 %) o bien de forma parcial con 11/39 (28.2 %). La diferencia es estadísticamente significativa, con una $p = .0001$, remarcándose la importancia de que todos los pacientes respondan, puesto que constituye un factor de mejor pronóstico (Marcial, 1987).

Cuando analizamos la respuesta sintomatológica observada por los pacientes, se observa un porcentaje de respuestas diferente a la respuesta objetiva, menor con respecto a la normalización de los síntomas 16/39 (41.1 %) y mayor con respecto a la mejoría definida 21/39 (53.8 %). Es interesante remarcar la percepción por parte de dos pacientes (5.1 %), de falta de respuesta sintomatológica cuando objetivamente presentaban una respuesta parcial. Al comparar con el

g.H. se aprecia una ligera diferencia no significativa destacando en éste grupo que los porcentajes de respuestas tanto objetivas como subjetivas son idénticos, haciendo mas acorde con la realidad la respuesta sintomatológica.

A nivel ganglionar, también se observa una diferencia significativa con respecto al **g.H.**, tanto en la respuesta completa como en la ausencia de respuesta, ya sea a nivel objetivo o a nivel subjetivo; así mismo y como en el caso del tumor primario cuando se analizan las respuestas del **g.M.** desde el punto de vista subjetivo y objetivo se observan diferencias entre la percepción observada por el paciente y la exploración objetiva, hecho que ocurre minimamente en el **g.H.**

Cuando analizamos la respuesta de forma global, la diferencia vuelve a ser significativa, con 19/39 (48.7 %) en el **g.M.** por 8/31 (25.8 %) en el **g.H.** Los resultados son semejantes a los obtenidos por un ensayo de la EORTC, sobre hiperfraccionamiento en orofaringe (Batani, 1989), sobre todo si tenemos en cuenta el estadio y la inclusión de localizaciones de mal pronóstico como la hipofaringe (Marcial, 1987). P. Jakobson en 1973, publicaba los resultados de un estudio en ORL, con un esquema parecido al del estudio, aunque a diferencia del nuestro, la segunda parte del tratamiento, tras 15 días de descanso, también la realizaba con el mismo fraccionamiento; obtuvo un 80 % de respuestas completas, aunque con efectos secundarios importantes. Posteriormente la mayoría de estudios de hiperfraccionamiento en el área de O.R.L., han utilizado un fraccionamiento de dos sesiones diarias, para evitar que la interrupción del tratamiento tuviera el efecto indeseado de tener que prolongar demasiado la duración total del tratamiento, hecho que para J. Batani & cols. (1989) constituye el factor mas importante a tener en cuenta para

el control adecuado de éste tipo de neoplasias.

Si analizamos la respuesta en función del TNM, observamos que en 4/8 (50 %) de T3/N0, 1/2 (50 %) de T4/N0 y 1/6 (17 %) de T4/N3, se obtienen respuestas semejantes a las referidas en los estudios mas recientes, excepto para la categoría T3/N3 dónde 12/19 (63 %) de los pacientes obtienen una respuesta completa, notablemente superior al 39 % contabilizado por el registro de la RTOG al analizar 997 pacientes tratados con radioterapia radical y fraccionamiento convencional. Los datos publicados por la Universidad de Florida (Parsons, 1988), con un 33 % de respuestas completas de los T4, no difieren significativamente del 25 % (2/8) hallado en nuestro estudio, para localizaciones semejantes.

Las recaídas en los pacientes que obtienen una respuesta completa, son principalmente a nivel local 6/10 (60 %) en el **g.M.**, mientras que en el **g.H.** se presentan a nivel loco-regional 5/5 (100 %).

La aparición de las recaídas se produce dentro del primer año en 5/10 (50 %) de los pacientes, de forma que a los cuatro años han recaído los 10 pacientes que representan el 52.7 % de los pacientes que obtuvieron una respuesta completa. El resto de pacientes 9/19 (47.3 %) han permanecido libres de enfermedad durante el período de seguimiento.

La supervivencia absoluta a tres años en el registro de la RTOG (Marcial, 1987) se estima en un 24 % para pacientes con T4/N2-3, no habiéndose obtenido en nuestro estudio ningún paciente de ésta categoría que superara los 31 meses.

La supervivencia global a cinco años para todos los estadios, observada en USA para las localizaciones estudiadas, se cifra en un 32 % (Marcial, 1987), siendo para nuestro estudio de tan sólo un 10.2 %.

De todas formas en dicho registro se incluyen pacientes tratados con otras terapéuticas a parte de la radioterapia externa, único método terapéutico utilizado en nuestro estudio y que puede justificar, junto con la inclusión de estadios mas favorables que el estudiado por nosotros, la cifra mas alta de supervivencia.

Ahora bien, cuando comparamos la supervivencia actuarial de nuestro estudio, aparecen diferencias significativas entre ambos grupos ($p = .031$), siendo la probabilidad de supervivencia a cinco años, del 25 % para el **g.M.** y del 13 % para el **g.H.** Si analizamos la mediana de supervivencia se observa que el 50 % de los pacientes viven tres veces mas (22 frente a 8 meses) si son tratados según la estrategia **g.M.**

Así mismo se observan diferencias significativas al estimar la probabilidad de supervivencia en función de la respuesta completa, de la dosis total (superior a 74 Gy) y del estado general ($k > a 70 \%$).

Cuando analizamos diversas variables de tipo clínico en relación a la supervivencia libre de enfermedad a tres años, encontramos como factores de tipo pronóstico: el sexo, con una clara significación a favor del sexo femenino; y el estado general y el tamaño tumoral, con una diferencia remarcable por cuanto ni K menor de 80 % ni T4, alcanzan una supervivencia superior a 36 meses.

En cuánto a variables propias del tratamiento, sólo la dosis total adquiere un valor a tener en cuenta, puesto que ningún paciente que haya recibido menos de 75 Gy. consigue una supervivencia superior a los 36 meses. La duración del tratamiento, al contrario de lo remarcado por otros autores, aunque haciendo referencia a fraccionamientos convencionales, no adquiere valor en nuestro estudio.

9.- CONCLUSIONES Y RESUMEN

Conclusiones:

En relación al **grupo histórico**, el **grupo multifraccionamiento** objeto de la presente tesis doctoral presenta las siguientes diferencias significativas:

Aspectos desfavorables Significativos estadísticamente:

a) aumento de los efectos secundarios inmediatos (grados elevados de mucositis y molestias subjetivas importantes).

b) aumento del tiempo necesario para resolución de los efectos secundarios inmediatos.

c) aumento de las reacciones tardías de las mucosas (atrofia y fibrosis).

Aspectos favorables Significativos
estadísticamente:

a*) aumento de las respuestas completas a nivel del tumor primario.

b*) aumento de las respuestas completas a nivel de los ganglios.

c*) aumento de la normalización de los síntomas producidos por los ganglios.

d*) aumento de las respuestas globales completas.

e*) aumento de la supervivencia global a 1, 3 y 5 años, así como de su mediana.

f*) aumento de la supervivencia libre de enfermedad a 1, 3 y 5 años, y de su mediana.

Cuando valoramos exclusivamente el **grupo multifraccionamiento** se observa significación estadística:

a) aumento de la probabilidad de supervivencia a 1, 3 y 5 años en función de la respuesta completa.

b) aumento de la probabilidad de supervivencia a 1, 3 y 5 años y del período libre de enfermedad en función de dosis totales altas.

c) aumento de la probabilidad de supervivencia a 1, 3 y 5 años para pacientes con buen estado general.

d) mayor probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a medio plazo para el sexo femenino.

RESUMEN

Nuestra impresión, en relación a las estrategias convencionales anteriormente utilizadas en el Servicio de Radioterapia del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona, para el tratamiento de las neoplasias loco-regionalmente avanzadas de la esfera O.R.L., es que el multifraccionamiento aumenta la probabilidad de control de éstas neoplasias, con un aumento remarcable pero controlable, de la toxicidad aguda y un ligero aumento tolerable de la toxicidad tardía.

Las diferencias significativas encontradas en diversos parámetros, deben enmarcarse dentro de las limitaciones propias de la estadística aplicada a una muestra pequeña, aunque corroboran los hallazgos publicados en la bibliografía internacional.

Nos encontramos pues ante una estrategia de tratamiento radioterápico, válida, y que nos estimula para continuar buscando un camino que mejore la calidad de vida de nuestros pacientes.

10.- BIBLIOGRAFIA

Abbatucci J., Bloquel J., Blin O.

Importance pratique du fractionnement en radiotherapie.

J. RADIOL. ELECTROL. MED. NUCL., 1968, 49, 172.

Abbatucci J.

Application de la NSD en clinique.

J. RADIOL., 1976, 57, 817.

Albers-Schönberg G.

Röntgenstrahlenwirkung an den Hoden.

MÜNCH. MED. WOCHENSCHR., 1903, 43.

Alper T., Gillies N., Elkind M.

The sigmoid survival curve in radiobiology.

NATURE, 1960, 186, 1062.

Alper T.

The characterization on the type C survival curve.

BR. J. RADIOL., 1962, 35, 722.

Alper T.

Hypothesis: Elkind recovery and sublethal damage; a misleading association

BR. J. RADIOL., 1977, 50, 459.

Andrews J., Coppedge T.

The dose time relationship for the cure of squamous cell carcinoma.

AM. J. ROENTGENOL., 1951, 65, 934.

Andrews J., Moody J.

The dose time relationship in radiotherapy.

AM. J. ROENTGENOL., 1956, 75, 590.

Andrews J.

Dose-time relationships in cancer radiotherapy, a clinical radiobiology study of extremes of dose and time.

AM. J. ROENTGENOL., 1965, 93, 56.

Andrews J.

The radiobiology of human cancer radiotherapy.

W. B. SAUNDERS Co., ed., Philadelphia, 1968.

Ang K., Van der Schueren E., Van der Kogel A.J., Notter G., Chenal C.

Tolerance to short radiotherapy courses with multiple daily irradiations for the treatment of high grade malignant gliomas.

PROCEEDINGS of the I.C.R. 81 Meeting.

Ang K., Van der Schueren E.

The tolerance to multiple daily fractionated radiotherapy for the treatment of prostatic and bladder carcinoma: a feasibility study.

INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS., 1982, 8, 1665.

Ang K., Van der kogel A., Van Dam J., Van der Schueren E.

The kinetics of repair of sublethal damage in the rat cervical spinal cord during fractionated irradiations.

RADIOTHER. ONCOL., 1984, 1, 247.

Ang K.

Time dose modifications.

35 ANNUAL MEETING of the R.R.S., 1987.

Anonymous.

PROCEEDINGS of the B.I.R.

Accelerated fraction and hyperfractionation: experimental and clinical.

BR. J. RADIOL., 1987, 60, 60.

Arcangelli G., Mauro F., Morelli D., Nervi C.

Multiple daily fractionation in radiotherapy: Biological rationale and preliminary clinical experience.

EUR. J. CANCER, 1979, 15, 1077.

Arcangelli G., Mauro F., Nervi C., Withers H.

Dose time relationship for epithelial cells of human skin after multifraction irradiation: evaluation by a quantitative method in vivo.

INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS., 1980, 6, 841.

Arcangelli G., Barocas A., Mauro F., Nervi C., Spano M., Tabocchini A.

Multiple daily fractionation (MDF) radiotherapy in association with hyperthermia and/or misonidazole: experimental and clinical results.

CANCER, 1980, 45, 2707.

Arcangelli G.

Pilot study of multiple fraction daily radiotherapy alternating with chemotherapy in patients with stage IV non oat-cell lung cancer.

CANCER TREAT. REP., 1985, 69, 25.

Arcangelli G., Nervi C., Guerra A., Van der Bogaert W., Van der Schueren E., Horiot J., Gonzalez D., Svoboda V.

Multiple fractions per day in the radiotherapy of head and neck cancer: an updated study of the EORTC Radiother. Group.

HEAD AND NECK CANCER. Vol 1.

B.C. DECKER, Inc., ed., Philadelphia, 1985, 346.

Armstrong D.

NSD calculations.

BR. J. RADIOL., 1974, 47, 363.

Badell M.

El fraccionamiento y las dosis únicas.

RADIOLOGIA, 1971, 13, 7.

Badell M., Pons F.

EL fraccionamiento, la dosis de tolerancia y la N.S.D.

Com. al XIII Cong. Nac. de Radiología. Oviedo, 1976.

Backstrom A., Jakobsson P., Littbrand B.

Fractionation scheme with low individual doses in irradiation of carcinoma of the mouth.

ACTA RADIOL. [THER.] (Stockh.), 1973, 12, 401.

Baclesse F.

Carcinoma of the larynx.

BR. J. RADIOL., 1949, S (sup.), 1.

Baclesse F.

L'étalement ou le fractionnement dans la roentgentherapie seule des épithéliomas du pharinx et du larynx, de l'utérus et du vagin. (Etude de 1449 cas).

ACTA UNION INTERN. CONTRE LE CANCER, 1953, 9, 32.

Baclesse F., Buschke F.

Clinical experience with ultra-fractionated roentgentherapy.

PROG. RADIAT. THERAP., 1958, 1, 128.

Bacq Z., Alexander P.

Principes de Radiobiologie.

MASSON et Cie., ed., 1955.

Bacq Z., Alexander P.

Fundamentals of Radiobiology.

PERGAMON Press, ed., 1961.

Baillet F., Pierquin B.

Clinical effects of low dose rate irradiation.

EORTC Newsletter, 1978, 63.

Barendsen G.

Paper given at Carmel Symposium on "Time and Dose Relationships in Radiation Biology as applied to Radiation Therapy".

U.S.A.E.C. Report, 1969.

Barendsen G., Broerse J.

Experimental radiotherapy of a rat rhabdomyosarcoma with 15 Mev. neutrons and 300 Kv. x-rays: effects of fractionation treatments applied five times a week for several weeks.

EUR. J. CANCER, 1970, 6, 89.

Barendsen G.

Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses.

INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS., 1982, 8, 1981.

Barry W.

Theoretical considerations of dose rate factors influencing radiation.

RADIOLOGY, 1974, 110, 197.

Bates T., Peters L.

Dangers of the clinical use of the NSD for small fraction number.

BR. J. RADIOL., 1975, 48, 773.

Becciolini A., Cremonini D., Fabbrica D., Balzi M.

Modifications of S-phase cell distribution in the intestinal crypts after multiple daily fractionation.

ACTA RADIOL. [ONCOL], 1983, 22, 441.

Belloch V., Caballe C., Zaragoza R., Zaragoza J.R.

Manual de terapéutica física y radiología.

SABER, ed., 1972, 466.

Bentzen S., Juul J., Overgaard J., Overgaard M.

Alpha/beta ratios and electron RBE for cutaneous reactions in patients treated with postmastectomy radiotherapy.

ACTA ONCOL., 1987, 27 (2), 105.

Berberich W., Schnabel K., Schharding B., Beck C., Tkocz H.J., Niewald M., Schlimmer P.

Hyperfractionated irradiation of bronchial cancer.

STRAHLENTHER. ONKOL., 1987, 163, 74.

Bergonié J., Tribondeau L.

Interpretation de quelques résultats de la radiothérapie et essai de fixation d'une technique rationnelle.

COMPT. RED. ACAD. SCI., 1906, 143, 983.

Bernier J., Bataini J.

Regional outcome in oropharyngeal and pharyngolaryngeal cancer treated with high dose per fraction radiotherapy.

RADIOTHER. ONCOL., 1986, 6 (2), 87.

Berry R., Wiernik G., Patterson J.

Skin tolerance to fractionated x-irradiation in the pig-how good a predictor is the N.S.D. formula?

BR. J. RADIOL., 1974, 47, 185.

Bilbao P., Negueruela J.

Radioterapia modulada. Respuesta celular in vitro al multifraccionamiento en tiempo corto.

RADIOLOGIA, 1978, 20, 383.

Biti G., Santoni R., Ponticelli P., Magrini S., Mungai V.

Multiple daily fractionation in cerebral metastases.

ECCO - 3, Stockholm, 1985.

Borak J.

Spätergebnisse der fraktionierten Langbestrahlungsmethode.

SRAHLENTHER. 1937, 58, 585.

Bryant P.

In time and dose relationships in radiation biology as applied to radiotherapy.

BROOKHAVEN NAT. LAB. Report. 50203 (C-57), 1969, 76.

Buchet R.

Elements de Radiobiologie appliquée.

MASSON & Cie., ed., 1960.

Burgos D., Bullejos J., Garcia J., Pedraza V.

Dosis, tiempo y fraccionamiento en la radioterapia clínica del cáncer.

Utilización del modelo lineal cuadrático.

RADIOLOGIA, 1988, 30 (7), 448.

Burns J.

Nomogram for radio-biologic. equivalent fractionated doses.

BRIT. J. RADIOL., 1965, 38, 545.

Bush R.

Definitive evidence for hypoxic cells influencing cure in cancer therapy.

BR. J. CANCER, 1978, 37, 302.

Campos-Filho N., Franco EL.

Microcomputer-assisted univariate survival data analysis using Kaplan-Meier life table estimators. Comp. Meth. Prog.

BIOMED., 1988, 27, 223.

Cappelini M., Chiavacci A., Olmi P.

Radiotherapia con frazionamento multiplo giornaliero: reazioni cutanee e mucose.

E.M.S.I., Roma, 1978, 197.

Casarett G.

Radiation effects and the tolerance of normal tissues (basic concepts in radiation pathology). Front. of Rad. Ther. & Oncol.

J. VAETH S. KARGER, ed., New York, 1972, 479.

Castera D., Legros M., Mouillet J.

Etude de la radiothérapie hyperfractionnée chez 56 patients atteints de tumeurs de la tête et du cou.

J. RADIOL. ELECTROL. MED. NUCL., 1978, 59, 611.

Cater D.

Quantitative measurement of oxygen tension in normal tissues and in tumors of patients before and after radiotherapy.

ACTA RADIOL., 1960, 53, 223.

Chadwick K., Leenhouts H.

Molecular theory of cell survival.

PHYSICS MED. BIOL., 1973, 18, 78.

Choi B., Suit H.

Evaluation of rapid radiation treatment schedules utilizing two treatment sessions per day.

RADIOLOGY, 1975, 116, 703.

Choi N., Propert K., Carey R., Green M., Eaton W., Leone L., Silberfarb P.

Accelerated radiotherapy employing a 2 fractions per dayschedule and chemotherapy for patients with limited stage small-cell carcinoma of the lung who failed locally after chemotherapy alone.

PROC. ANNU. MEET. AM. SOC. CLIN. ONCOL., 1986, 5, 171.

Cid F.

Compendio de historia de la radiologia.

THOMSON CGR ESPAÑA, 1986, 11.

Ciudad J, Sancho R., Plaza R.

Dosis equivalentes en radioterapia: introducción del modelo LQ en la formulación TDF.

RADIOLOGIA, 1988, 30 (1), 19.

Claus W.

Radiation biology and medicine.

ADISON WESLEY, Reading, ed., Mass., U.S.A., 1958

Cohen L., Kerrich J.

Estimation of biological dosage factors in clinical radiotherapy.

BR. J. CANCER, 1951, 5, 180.

Cohen L.

Radiotherapy in breast cancer. The dose-time relationship theoretical considerations.

BR. J. RADIOL., 1952, 25, 636.

Cohen L., Cohen A.

The new factor in fractionation procedures.

BR. J. CANCER, 1954, 8, 303.

Cohen L.

Radiation parameters. Phd. Thesis.

UNIV. of the Witwatersrand, 1960

Cohen L.

Theoretical iso-survival formulae for fractionated radiotherapy.

BR. J. RADIOL., 1968a, 41, 522.

Cohen L., Scott M.

Fractionation procedures in RT: a computerized approach to evaluation.

BR. J. RADIOL., 1968b, 41, 529.

Cohen L.

Cell population kinetic models in radiotherapy.

MODERNS TRENDS IN RADIOTHERAPY II.

BUTTERWORTHS, ed., 1972, 31.

Cohen L.

Cell population kinetics in radiation therapy. Relationship of cellular surviving fraction to R.B.E. and O.E.R.

RADIOLOGY, 1975, 114, 213.

Cohen L., Creditor M.

Iso-effect tables for tolerance of irradiated normal human tissues.

INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS., 1983, 9, 233 y 1065.

Cole D., Durrant K., Dawes P., Roberts J., Hopewell J.

A pilot study of the early and late toxicity of accelerated fractionation in the radiotherapy of poorly differentiated T3 transitional-cell carcinoma of the bladder.

BR. J. RADIOL., 1988, 61 (728), 714.

Comas F.

The time factor in fractionated irradiation on mouse skin in dose rate in mammalian radiation biology.

USAEC Conf. 680410, 1968, 18.

Cori C.

Carbohydrate metabolism of tumors.

J. BIOL. CHEM., 1925, 65, 397.

Cosset J., Eschwege F.

L'irradiation hyperfractionnée.

ACTUAL. CARCINOL., 1979, 87.

Cosset J., Henry-Amar M., Girinski T., Malaise E., Dupouy N., Dutreix J.

Late toxicity of RT in Hodgkin's disease. The rol of fraction size.

ACTA ONCOL., 1988 (2), 123.

Coutard H.

Die Röntgenbehandlung der epithelialen Krebse der Tonsillengegend.

STRAHLENTHERAPIE., 1929, 33, 249.

Coutard H.

Roentgentherapy of epitheliomas of the tonsillar region of hypopharinx and larynx from 1920 -1926.

AM. J. ROENTGENOL., 1932, 28, 313.

Coutard H.

Principles of X-ray therapy of malignant diseases.

LANCET, 1934, 2, 108.

Cox D.

Regression models and life tables.

J. ROY STAT. SOC., 1972, 34, 187.

Cox J.

Large dose fractionation (hypofractionation).

CANCER, 1985, 55 (suppl), 2105.

Cox J.

Fractionation: a paradigm for clinical research in radiation oncology.

INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS., 1987, 13, 1271.

Craig M.

Multiples fracciones en radioterapia.

CANCER TOPICS, 1983, 2, 8.

Dale R.

The application of the linear-quadratic dose-effect equation to fractionated and protracted radiotherapy.

BR. J. RADIOL., 1985, 58, 515.

Daniel J.

Depilatory action of X-rays.

MED. REC., 1896, 49, 595.

Deehan C., O-Donoghue J.

Biological equivalence between fractionated radiotherapy treatments using the linear-quadratic model.

BR. J. RADIOL., 1988, 61, 1187.

De Hevesy G., Forssberg A., Abbatt J.

Advances in radiobiology.

OLIVER and BOYD, ed., Edimburgh, 1957.

Delarue J., Fruhling L.

Lésions provoquées par les radiations ionisantes.

MASSON et Cie., ed., 1960.

Delherm L.

Nouveau traité d'Electroradiothérapie.

MASSON et Cie., ed., 1961.

Denekamp J.

Changes in the rate of repopulation during multifraction irradiation of mouse skin.

BR. J. RADIOL., 1973, 46, 381.

Denekamp J., Harris S.

Studies of the processes occurring between two sessions in experimental mouse tumors.

INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS., 1976a, 1, 421.

Denekamp J., Harris S.

The response of a transplantable tumor to fractionated irradiation: X-rays and the hypoxic cell radiosensitizer RO-07-0582.

RADIAT. RES., 1976b, 66, 66.

Dixon R.

General equation for the calculation of N.S.D.

ACTA RADIOL. [Ther.], 1972, 11, 305.

Dixon W.

BMDP statistical software.

UNIV. California Press., Berkeley, 1985.

Douglas B., Fowler J., Denekamp J., Harris S., Ayres S., Fairman S., Hill S., Sheldon P., Stewart F.

The effect of multiple small fractions of X-rays on skin reactions in the mouse.

T. ALPER, ed., London, 1975, 351.

Douglas B., Fowler J.

Fractionation schedules and a quadratic dose-effect relationship.

BR. J. RADIOL., 1975, 48, 502.

Douglas B., Fowler J.

The effect of multiple small doses of X-rays on skin reactions in the mouse and a basic interpretation.

RADIAT. RES., 1976, 66, 401

Douglas B.

Preliminary results using superfractionation in the treatment of glioblastoma multiforme.

J. CAN. ASSOC. RADIOL., 1977, 28, 106.

Douglas B.

Implications of the quadratic cell survival model and human skin radiation on fractionation and superfractionation.

INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS., 1982a, 8, 1135.

Douglas B.

Superfractionation, its rationale and anticipated benefits.

INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS., 1982b, 8, 1143.

Douglas B.

Superfractionation in glioblastoma multiforme results of a phase II study.

INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS., 1982c, 8, 1787.

Duncan W., Nias A.

Early response of normal tissues. Clinical radiobiology.

CH. LIVINGSTONE, ed., Edimburg, 1977, 127.

Du Sault L.

Time-dose relationships.

AM. J. ROENTGENOL., 1956, 75, 597.

Du Sault L., Eyler W., Burns W.

Studies of time-dose relationships: the effect of fractionation.

RADIOLOGY, 1958, 71, 709.

Du Sault L., Eyler, W., Dobben G.

The combination of oxygen and optimum fractionation in radiation therapy of adenocarcinoma.

AM. J. ROENTGENOL., 1959, 82, 638.

Du Sault L.

The influence of time-spacing of fractions in response to radiation.

AM. J. ROENTGENOL., 1964, 91, 90.

Dutreix J., Eschwege F., Wambersie A.,

Time and dose relationship in radiation biology as applied to radiotherapy.

Carmel NCI-AEC Conference.

BROOKHAVEN NAT. LAB. Report 50203 (C-57), 1969.

Dutreix J., Tubiana M., Wambersie A., Malaise E.

The influence of cell proliferation in tumors and normal tissues during fractionated radiotherapy.

EUR. J. CANCER, 1971, 7, 205.

Dutreix J., Wambersie A., Bonnik C.

Cellular recovery in human skin reaction: Application to dose fraction number overall time relationship in radiotherapy.

EUR. J. CANCER, 1973, 9, 159.

Dutreix J., Hayem M., Pierquin B., Zummer K., Hesse C., Wambersie A.

Epitheliomas de la region amygdalienne. Comparaison entre fractionnement classique et irradiation en deux series.

ACTA RADIOL. [Ther.], 1974, 13, 167.

Dutreix J., Sahatchiev A.

Clinical radiobiology of low dose-rate radiotherapy.

BR. J. RADIOL., 1975, 48, 846.

Dutreix J., Wambersie A.

Facteurs temps dans les reactions precoces de la peau humaine.

J. RADIOL. ELECTROL. MED. NUCL., 1976, 57, 813.

Dutreix J.

Modalités et objectifs du multifractionnement quotidien de la dose.

J. EUR. RADIOTH., 1982, 3, 59.

Eads D.

Applications of a ret-dose slide rule relating dose, time, area-volume, quality and anatomic factors.

Frontiers of the radiation therapy and oncology.

J. M. VAETH, ed., Basel, 1972.

Elkind M., Sutton H.

X-ray damage and recovery in mammalian cells in culture.

NATURE, 1959, 184, 1293.

Elkind M., Sutton H.

Radiation response of mammalian cells grown in culture.I. Repair of X-ray damage surviving Chinese hamster ovary cells.

RADIAT. RES., 1960, 13, 556.

Elkind M.

Cellular aspects of tumor therapy.

RADIOL., 1960, 74, 529.

Elkind M., Sinclair W.

Current topics in radiation research. Vol 1.

EBERT & HOWARD, ed., Amsterdam, 1965, 165.

Elkind M.

Radiobiol. of culture mam. cells.

GORDON & BREACH, ed., 1967.

Elkind M.

Fractionated dose radiotherapy and its relationship to survival curve shape.

CANCER TREAT. REV., 1976, 3, 1.

Ellinger, F.

Medical radiation biology.

CH. C. THOMAS, ed., Springfield, Illinois, 1957.

Ellis F.

Tolerance dosage in radiotherapy with 300 Kv. X-rays.

BR. J. RADIOL., 1942, 15, 348.

Ellis F.

Fractionation and dose-rate. The dose time relationship in radiotherapy.

BR. J. RADIOL., 1963, 36, 153.

Ellis F.

Fractionation in radiother. Modern trends in Radiother. Vol 1.

DEELEY and WOOD (Butterworths), ed., London, 1966.

Ellis F.

Fractionation in radiother. Modern trends in Radiother.

DEELEY and WOOD, ed., New York, 1967.

Ellis F.

The relationship of biological facts to dose-time and fractionation factors in radiotherapy.

CURR. TOP. RADIAT. RES., 1968, 4, 357.

Ellis F.

Dose, time and fractionation: a clinical hypothesis.

CLINICAL RADIOLOGY, 1969a, 20, 1.

Ellis F., Winston B., Fowler J., De Ginder W.

Three or five fractions per week: treated on alternate treatment days.

BR. J. RADIOL., 1969b, 42, 715.

Ellis F.

Nominal Standard dose and the ret.

BR. J. RADIOL., 1971, 44, 101.

Ellis F.

NSD and fractionation.

BR. J. RADIOL., 1980, 53, 821.

Ellis F.

Is NSD-TDF useful to radiotherapy.

INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS., 1985, 11, 1685.

Eschwege F., Cosset J.M., Dutreix J.

L'irradiation hyperfractionnée: Bilan de 49 malades traités a l'Institut Gustave Roussy.

J. EUR. RADIOTHER., 1981, 2, 269.

Essen C. Von.

Roentgen therapy of skin an lip carcinoma. Factors influencing success and failure.

AM. J. ROENTGENOL., 1960, 83, 556.

Essen C. Von.

Radiation tolerance of the skin.

ACTA RADIOL. (Stockh.), 1969, 8, 311.

Failla G.

Ionization and its bearing on the biological effects of radiation.

Biological Effects of Radiation.

DUGGAR B.M., ed., New York, 1936.

Fauchon F. , Hauw J., Terrier L., Duykaerts C., Broglin D.

Chiasmatic radionecrosis after multifractionated radiotherapy of a temporal glioma.

REV. NEUROL. (Paris), 1985, 141 (4), 315.

Feder B., Blair P., Close P.

Fractionation in preoperative irradiation.

RADIOLOGY, 1965, 84, 447.

Fehrentz D., Korbling M., Weischedel U.

Hyperfractionated total body irradiation as part of autologous bone marrow transplantation.

STRALENTHER. ONKOL., 1986, 162 (4), 246.

Ferroux R., Regaud C., Samssonow N.

Augmentation de la radio résistance de l'épithélium seminal par de petites doses (espacées et répétées) de R.X.

RADIOPHYS. RADIOTHER., 1937, 3, 281.

Fertil J.

Intrinsic radiosensibility of human cellslives is correlated with radioresponsiveness of human tumors.

INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS., 1985, 11, 1699.

Field S., Hornsey S., Kutsutani Y.

Effects of fractionated irradiation on mouse lung.

BR. J. RADIOL., 1976, 49, 700.

Fletcher G.

Clinical dose response curves of human malignant epithelial tumours.

BR. J. RADIOL., 1973, 46, 1.

Fletcher G., Barkley H., Shukovsky L.

Present status of the time factor in clinical raditherapy. Part II. The NSD Formula.

J. RADIOL. ELECTROL., 1974, 55, 745.

Fletcher G., Lindberg R., Hamberger A., Horiot J.

Reasons for failure in squamous cell carcinoma of the larynx.

LARYNGOSCOPE, 1975, 85, 987.

Fletcher G.

Textbook of Radiotherapy.

LEA & FEBIGER, ed., Philadelphia, 1980, 107 y 127.

Fletcher G.

The impact on oncology of the interaction of radiation therapy and radiobiology.

UNIV. de Granada. Secret. de Publicaciones, 1981, 19.

Foster

Repair processes and cell survival.

BR. J. RADIOL., 1972, 45, 362.

Fowler J., Stern B.

Dose rate effects: some theoretical and practical considerations.

BR. J. RADIOL., 1960, 33, 365.

Fowler J., Stern B.

Dose-time relationships in radiotherapy and the validity of cell survival curve models.

BR. J. RADIOL., 1963a, 36, 163.

Fowler J., Morgan R., Silvester J., Bewley D.

Experiments with fractionated X-ray treatment of the skin of pigs:
fractionation up to 28 days.

BR. J. RADIOL., 1963b, 36, 188.

Fowler J., Bewley D., Morgan R., Silvester J.

Experiments with fractionated X-ray treatment of the skin of pigs:
fractionation up to five days.

BR. J. RADIOL., 1965a, 38, 278.

Fowler J.

The estimation of total dose for different numbers of fractions in
radiotherapy.

BR. J. RADIOL., 1965b, 38, 365.

Fowler J., Shuttleworth.

Nomogram for radb. equivalent fractionated x-ray doses.

BR. J. RADIOL., 1966, 39, 154.

Fowler J., Sheldon P., Harris S., Hill S., Ayres S.

Relative effectiveness of 12-hourly fractionation and non-uniform X-ray
schedule in the optimum fractionation on C3H mouse mammary tumours.

BR. J. RADIOL., 1975, 48, 581.

Fowler J.

Dose response curves for organ function or cell survival

BR. J. RADIOL., 1983, 56, 497.

Fowler J.

Non-standard fractionation in radiotherapy.

INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS., 1984a, 10, 755.

Fowler J.

What next in fractionated radiotherapy?

BR. J. CANCER, 1984b, 49 (6), 285.

Fowler J.

Review: total doses in fractionated radiotherapy implications of new radiobiological data.

INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS., 1984c, 46 (2), 103.

Fowler J.

Potential for increasing the differential response between tumors and normal tissues: can proliferation rate be used?

INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS., 1986, 12 (4), 641.

Fowler J.

Intervals between multiple fractions per day. Differences between early and late radiation reactions.

ACTA ONCOL., 1988, 27 (2), 181.

Franchin G., Minatel E., Roncadin M., Trovo M., De Paoli A., Bortolus R., Arcicasa M., Boz G., Gobitti C., Bassignano G.

Accelerated split course regimen in the treatment of brain metastases.

RADIOTHER. ONCOL., 1988, 12 (1), 39.

Freund L.

Ein mit Röntgen-Strahlen behandelter falt von Naevus pigmentosus piliferus.

WIEN. MED. WOCHENSCHR., 1897, 47, 428.

Friedman M., Pearlman A.

Time-dose in radiation recurrent cancer in the breast.

AM. J. ROENTGENOL., 1955, 73, 986.

Friedman M., Pearlman A.

Time-dose studies in irradiation of mycosis fungoides.

RADIOLOGY, 1956, 66, 374.

Galvan C., Delgado T., Gil M.

Comparacion de las reacciones cutáneas obtenidas con dos técnicas de fraccionamiento diferentes, en el tratamiento del cancer de mama postmastectomia con telecobaltoterapia.

REV. ESP. ONCOLOGIA, 1979, 26, 365.

Gehan E.

A generalized Wilcoxon test for comparing arbitrarily singly-censored samples.

BIOMETRIKA, 1965, 52, 203.

Glassburn J.

Hyperbarin oxygen in RT.

CANCER, 1977, 39, 751.

Goldfeder A.

Further studies on effects of irradiation on proliferation and metabolic proc. of normal and malignant mammalian tissues.

RADIOLOGY, 1941, 37, 705.

Gonzalez D., Breur K., Van der Shueren E.

Preliminary results in advanced head and neck cancer with radiotherapy by multiple fractions a day.

CLINICAL RADIOLOGY, 1980, 31, 417.

Gracia M., Pedraza V.

Precisiones sobre utilizacion de los conceptos dosis, tiempo, fraccionamiento y superficie de irradiación en radioterapia.

RADIOLOGIA, 1975, 17, 193.

Gray A.

Treatment of advanced H.N.C. with accelerated fractionation.

INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS., 1986, 12, 9.

Gray L.

Reduction of skin damage with the supervoltage radiation.

BR. J. RADIOL., 1940, 13, 25.

Gray L.

The concentration of O₂ dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in RTA.

BR. J. RADIOL., 1953, 26, 638.

Hahn G., Bagshaw M., Evans R.

Repair of potentially lethal lesions in X-irradiated, density-inhibited chinese hamster cells.

RADIAT. RES., 1973, 55, 280.

Hale C., Holmes G.

Carcinoma of skin. Influence of dosage on succes of treat.

RADIOLOGY, 1947, 48, 563.

Hall E.

Radiation dose-rate: a factor of importance in radiobiology in radiotherapy.

BR. J. RADIOL., 1972, 45, 81.

Hall E.

TDF factors. In Radiobiology for the Radiologist.

HARPER & ROW, ed., Maryland, 1978, 281.

Hermens A.

Changes of cell proliferation characteristics in a rat rhabdomyosarcoma before and after X-irrad.

EUR. J. CANCER, 1969, 5, 173.

Hendry H., Potten C.

Alpha/beta ratios and the cycling status of tissue target cells.

RADIOTHER. ONCOL., 1988, 12, 79.

Hewitt H., Wilson C.

A survival curve for mammalian leukemia cells irradiated in vivo.

BR. J. RADIOL., 1959, 13, 69.

Hill R., Bush R.

The effect of continuous or fractionated irradiation on a murine sarcoma.

BR. J. RADIOL., 1973, 46, 167.

Hill R.

Superfractionated irradiation of tumours (Meeting Abstract).

33th. Annual Meeting of the Radiation Research Society.

Los Angeles, California, 1985, 136.

Holfelder H.

Gegenwärtige Methoden der Krebsbestrahlung und ihre Erfolge. III.

STRAHLENTHER., 1930, 37, 696.

Hollander A., Stapleton G., Martin F.

X-ray sensitivity of coli as modified by oxygen tension.

NATURE, 1951, 167, 104.

Holsti L., Mantyla M.

Split course versus continuous radiotherapy.

ACTA ONCOL., 1988, 27 (2), 153.

Holthusen H., Braun R.

Grundlagen und Praxis der Röntgenstrahlendosierung.

Leipzig, 1933.

Holzknrecht G.

Das Chromoradiometer.

Presentation at Congresse International d'Electrologie. 1902.

Horiot J.

Essai thérapeutique controlé: irradiation bifractionnée.

(Procole 22.791. O.E.R.T.C.), 1980.

Horiot J., Nabid A., Chaplain G.

Clinical experience with multiple daily fractionation in the radiotherapy of head and neck carcinoma.

CANCER BULL., 1983, 34, 233.

Horiot J., Van den Bogaert W., Bartelink H., De Pauw M., Van Glabbeke M., Van der Shueren E., Chaplain G.

Status of multiple fractions per day experiments in H.N.C.

3rd. Annual Meeting of O.E.R.T.C., Jerusalem, 1984, 282.

Horiot J., Lefur R., Nguyen T., Schraub S., Chenal C., DePauw M, Van Glabbeke M.

Two fractions per day versus a single fraction per day in the radiotherapy of oropharynx trial.

INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS., 1988, 15 (1), 178.

Hornsey S., Field S.

The effects of single and fractionated doses of X-rays and neutrons on the oesophagus.

EUR. J. CANCER, 1979, 15, 491.

Hornsey S., Morris C., Myers R.

The relationship between fractionation and total dose for X-ray induced brain damage.

INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS., 1981, 7, 393.

Howard A.

The role of oxygen in the repair process. In time and dose relationships in Radiation Biology as App. to Radiotherapy.

BROOKHAVEN N.L.R., 50203 (C-57), 1969, 70.

Itoh H., Hashimoto S.

Recent radiobiological development for daily multiple fractionations.

RINSHO HOSHASEN, 1985, 30 (5), 593.

Jacob P., Abbatucci J.

Radiobiological considerations in radiotherapy.

J. RADIOL., 1964, 45, 59.

Jaeger R., Hübner W.

Dosimetrie und Strahlenschutz.

Stuttgart: Thieme, 1974.

Jakobsson P., Littbrand B.

Fractionation scheme with low individual tumour doses and high total dose.

ACTA RADIOL. (Ther.), 1973, 12, 337.

Kallman R.

Repopulation and reoxygenation as factors contributing to the effectiveness of fractionated radiotherapy.

FRONT. RAD. THER. ONCOL., 1968, 3, 96.

Kallman R.

The phenomenon of reoxygenation and its implications for fractionated radiotherapy.

RADIOLOGY, 1972, 105, 135.

Kallman R.

Facts and models applied to tumour radiotherapy.

INT. J. RADIAT. ONC. BIOL. PHYS., 1979, 5, 1103.

Kaplan E., Meier P.

Nonparametric estimation from incomplete observations.

J. AMER. STAT. ASSOC., 1958, 53, 457.

Kaplan H.

Recent experimental contributions to radiotherapy.

AM. J. ROENTGENOL., 1958, 80, 822.

Kepp R.

Ergebnisse von Erythemversuchen mit fraktionierter Röntgenbestrahlung bei ungleicher größe der Einzeldosen.

STRAHLENTHERAPIE, 1944, 74, 331.

Kepp R., Seyfarth L.

Die Bleinflussung der Hautreaktion durch langere Bestrahlungspausen bei fraktionierter Röntgenbestrahlung.

STRAHLENTHERAPIE, 1946, 76, 573.

Kerst D.

The betatron.

RADIOLOGY, 1943, 40, 115.

Kienböck R.

Absorptionsgesetz. Wiener Klin.

WOCHENSCHR., 1900a, 50.

Kienböck R

Über die Einwirkung der Röntgenlicht auf die Haut. W. Klin.

WOCHENSCHR., 1900b, 13, 1153.

Kienböck R.

Zur pathologie der hautveränderungen durch Röntgenbestrahlung bei Mensch und Tier.

WIEN. MED. PRESSE, 1901,42, 873.

Kingery L.

Saturation in roentgen therapy. Its estimation and maintenance.

ARCH. DERM. I, 1920, 423.

Kirk J., Gray W., Watson E.

Cumulative radiation effects. Part I: Fractionated treatment regimens.

CLIN. RADIOL., 1971, 22, 145.

Kotalik J.

Multiple daily fractions in radiotherapy.

CANCER TREAT. REV., 1981, 8, 127.

Kramer S.

Hyperfractionation studies of the radiation therapy oncology group in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck.

H.N.C., Vol. 1

CHRETIEN PB. & others, ed., Philadelphia, 1985, 349.

Krönig S., Friedrich W.

Physikalische und biologische Grundlagen der Strahlentherapie.

SONDERBAND der STRAHLENTHERAPIE, 1918, 20 (sup.).

Kummermehr J., Trott K.

Rate of repopulation in a slow and a fast growing mouse tumor.

Progress in Radio-Oncology. Vol II.

RAVEN PRESS, ed., New York, 1982, 299.

Lajtha L., Oliver R.

Some radiobiological considerations in radiotherapy.

BR. J. RADIOL., 1961, 34, 252.

Larra F., Pinet F.

Le fractionnement biquotidien: son application à l'irradiation des néoplasmes cutanés graves.

J. RADIOL. ELECTROL., 1976, 57, 835.

Lea D., Smith K., Holmes B., Markham R.

Direct and indirect actions of radiat. on viruses and enzymes.

PARASITOLOGY, 1944, 36, 110.

Lebesque J., Stewart F., Hart A.

Analysis of the rate of expression of radiation induced renal damage and the effects of hyperfractionation.

RADIOTHER. ONCOL., 1986, 5 (2), 147.

Lee E.

Statistical methods for survival data analysis.

Lifetime Learning, Belmont, 1980.

Liechti A.

Über den Zeitfaktor der biologischen Strahlenwirkung.

STRAHLENTHER., 1929, 33, 1.

Lindberg R.

Clinical experience with altered fractionation.

REV. INTERAM. RADIOL., 1972, 7, 15.

Littbrand B., Edmyr F., Revesz L.

A low dose fractionation scheme for the radiotherapy of carcinoma of the bladder.

BULL. CANCER, 1975, 62, 241.

Little J., Hahn G., Frindel E.

Repair of potentially lethal radiation damage in vivo.

RADIOLOGY, 1973, 106, 689.

Ludgate C., Douglas B., Dixon P., Steinbok P., Jackson S., Goodman G.

Superfractionated radiotherapy in grade III, IV intracranial gliomas.

INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS., 1988, 15 (5), 1091.

Malaise E., Chavaudra N., Tubiana M.

The relationship between growth rate, labelling index and histological type of tumours.

EUR. J. CANCER, 1973, 9, 305.

Mantel N.

Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration.

CANCER CHEM. REP., 1966, 50, 163.

Marcial V., Pajak T., Chang C., Tupchong L., Stetz J.

Hyperfractionated photon radiation therapy in the treatment of advanced squamous cell carcinoma of ORL sites, using radiation therapy as the only planned modality.

INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS., 1987, 13, 41.

Marks R., Witherspoon B., Davis L., Rominger J., Marcial V.

Hyperfractionation where we stand.

INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS., 1978, 4 (2), 139.

Martin J., Bilbao P., Cacicedo J., Ensunza P., Negueruela J.

Análisis numérico no paramétrico del efecto biológico de las rad. ionizantes, siguiendo los modelos de Ellis y Fowler.

RADIOL., 1988, 30 (7), 426.

Mazieres L.

Thèse.

FAC. MED., Dijon, 1979.

McComb W., Quimby E.

The rate of recovery of human skin from effects of hard or soft roentgen rays or gamma rays.

RADIOLOGY, 1936, 27, 196.

McCulloch E., Till J.

Radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells, determined by quantitative marrow transplantation into lethally irradiated mice.

RADIAT. RES., 1960, 13, 115.

Miescher G.

Das Röntgenerythem.

STRAHLENTHER., 1924, 16, 333.

Mitchell J.

Some observations on time factors in radiotherapy.

Studies in Radiotherapeutics.

B.S.P. Ltd., ed., Oxford, 1960, 233.

Montague E.

Experience with altered fractionation in radiation therapy of breast cancer.

RADIOLOGY, 1968, 90, 962.

Mouillet J.

L'irradiation hyperfractionnée au Cobalt 60 dans les cancers de la sphère ORL. Thèse.

FAC. MED., Reims, 1978.

Moulder J., Fischer J.

Radiation reaction of rat skin: the role of the number of fractions and the overall treatment time.

CANCER, 1976, 37, 2762.

Nagarajan V., Parimalarangan V., Meenakshi M.

Daily multiple session radiation therapy in advanced oral carcinoma.

ACTA RADIOL. [ONCOL.], 1986, 25 (3), 185.

Nguyen T., Panis X., Legros M., Froissart D.

Hyperfractionated radiotherapy in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck.

INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS., 1983, 9, 393.

Nguyen T., Panis X., Froissart D., Legros M., Coninx P.

Analysis of late complications after rapid hyperfractionated radiotherapy in advanced head and neck cancers.

INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS., 1988a, 14, 23.

Nguyen T.

Accelerated and hyperfractionated radiotherapy in advanced head and neck tumors: rebuttal.

INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS., 1988b, 14(1), 212.

Nias H.

Some comparisons of fractionation effects by erythema measurements on human skin.

BR. J. RADIOL., 1963, 36, 183.

Oliver R.

Fractionation and dose-rate. Theoretical implications of cell survival to fractionated radiotherapy treatments.

BR. J. RADIOL., 1963, 36, 178.

Orton C.

Analysis and discussion of the time, dose, fractionation problem.

A. A. P. M. Q. Bull., 1972, 6, 173.

Orton C., Ellis F.

A simplification in the use of the NSD concept in practical radiotherapy.

BR. J. RADIOL., 1973, 46, 529.

Orton C.

Time-dose factors (TDF's) in brachytherapy.

BR. J. RADIOL., 1974, 47, 603.

Otón C., Nieto E., Eleno A., Gómez M., Gil M.

Estudio del efecto de la protracción sobre la reacción cutánea en el tratamiento de la pared torácica post-mastectomía.

REV. ESP. ONCOL., 1979, 26 (3), 379.

Oudin P., Zimmern A.

Radioterapia, Roentgenerapia-Radiumterapia, Fototerapia.

SALVAT & Cia., S. en C., ed.

Overgaard J., Hansen H., Jorgensen K.,

Primary radiotherapy of larynx and pharynx carcinoma.

INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS., 1986, 12, 515.

Overgaard J., Hjeltn-Hansen M., Vendelbo L., Andersen A.

Comparison of conventional and split-course radiotherapy as primary treatment in carcinoma of the larynx.

ACTA ONCOL., 1988b, 27 (2), 147.

Packer R., Littman P., Sposto R., D-Angio G., Priest J.

Results of a pilot study of hyperfractionated radiation therapy for children with brain stem gliomas.

INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS., 1987, 13 (11), 1647.

Parsons J., Cassini J., Million R.

Results of twice-a-day irradiation of squamous cell carcinoma of the head and neck.

INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS., 1983, 9 (1), 76.

Parsons J., Million R.

Radiation therapy with multiple fractions per day in the treatment of head and neck cancer.

CANCER TREAT. RES., 1987, 32, 71.

Parsons J., Mendenhall W., Cassini N., Isaacs J., Million R.

Accelerated hyperfractionation for head and neck cancer.

INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS., 1988, 14, 649.

Paterson E., Gilbert C.

Time intensity factors and whole body irradiation.

BR. J. RADIOL., 1952, 25, 427.

Paterson R.

The radical X-ray treatment of the carcinomata.

BR. J. RADIOL., 1936, 9, 671.

Paterson R.

The treatment of malignant disease by radium and X-rays.

ARNOLD ed., London, 1948.

Payne D., Simpson W., Keen C., Platts M.

Malignant glioma: hyperfractionated and standard radiother. and chemotherapy in a randomized prospective clinical trial.

CANCER, 1982, 50, 2301.

Pedraza V.

Dosis de tolerancia y NSD.

RADIOLOGIA, 1973, 15, 537.

Peitchinov-Basilev A.

Modalité hyperfractionnée de la télécobaltothérapie dans le traitement des cancers avancés des V.A.D.S.

Mémoire de CES d'Electro-radiologie, Reims, 1978.

Perez C., Pajak T., Rubin P., Simpson J., Mohiuddin M.

Long-term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy.

CANCER, 1987, 59 (11), 1874.

Perez C., Brady L.

Principles and practice of radiation oncology: introduction.

LIPPINCOTT ed., Philadelphia, 1987, 1.

Perthes G.

Über die Behandlung des Karzinomas mit Röntgenstrahlen und über den Einfluss der Ruontgenstrahlen auf die Zellteilung.

MUNCH. MED. WOCHENSCHR., 1904, 51, 282.

Peschel R., Fisher J.

Multiple daily fractionation schedules.

INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS., 1982, 8 (10), 1811.

Peters L., Withers H.

Morbidity from large dose fractions in radiotherapy.

BR. J. RADIOL., 1980, 53, 170.

Peters L., Withers H., Thames H.

Radiobiological bases for multiple daily fractionation.

Progress in Radio-Oncology. Vol II.

RAVEN PRESS, ed., New York , 1982, 317.

Peters L., Ang K.

Unconventional fractionation schemes in radiotherapy.

IMPORT. ADV. ONCOL., 1986, 269.

Pfahler G.

Über die Sättigungsmethode in der Röntgentherapie tiefliegender maligner Geschwülste.

STRAHLENTHER., 1927, 25, 597.

Phelps H., Phelps C.

Tables for calculation of NSD for complex treatment schedules.

RADIOLOGY, 1974, 111, 411.

Pierquin B.

L'effet différentiel de l'irradiation continué ou semi-continué à faible débit des carcinomes épidermoïdes.

J. RADIOL. ELECTROL. MED. NUCL., 1970, 51, 533.

Pierquin B.

Clinical observation on the time factor in interstitial RT using Ir. 192.

CLIN. RADIOL., 1973, 24, 506.

Pierquin B., Baillet F., Mueller W., Wilson F.

Irradiation semi-continue à faible débit par télécobalt.

J. RADIOL. ELECTROL. MED. NUCL., 1975, 57, 841.

Pierquin B., Mueller W., Baillet F.

Low dose rate irradiation of advanced head and neck cancers.

INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS., 1978, 4, 565.

Piquer J.

Panorama historic de la Radiologia a Catalunya.

AN. MED., 1971, 2.

Piquer J.

Contribución al estudio del nacimiento de la Radiologia Española.

GARSI, 1972, 13.

Pourquier H., Gil M.

La télécobalthérapie en cancerologie.

MASSON et Cie., ed., Paris, 1962.

Pierquin B.

L'effet différentiel de l'irradiation continué ou semi-continué à faible débit des carcinomes épidermoïdes.

J. RADIOL. ELECTROL. MED. NUCL., 1970, 51, 533.

Pierquin B.

Clinical observation on the time factor in interstitial RT using Ir. 192.

CLIN. RADIOL., 1973, 24, 506.

Pierquin B., Baillet F., Mueller W., Wilson F.

Irradiation semi-continue à faible débit par télécobalt.

J. RADIOL. ELECTROL. MED. NUCL., 1975, 57, 841.

Pierquin B., Mueller W., Baillet F.

Low dose rate irradiation of advanced head and neck cancers.

INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS., 1978, 4, 565.

Piquer J.

Panorama historic de la Radiologia a Catalunya.

AN. MED., 1971, 2.

Piquer J.

Contribución al estudio del nacimiento de la Radiologia Española.

GARSI, 1972, 13.

Pourquier H., Gil M.

La télécobalthérapie en cancerologie.

MASSON et Cie., ed., Paris, 1962.

Puck T., Marcus P.

Actions of X-rays on mammalian cells.

J. EXPER. MED., 1956, 103, 653.

Puck T., Morkovin D., Marcus P., Cieciura S.

Action of X-rays on mammalian cells: II. Survival curves of cells from normal tissues.

J. EXPER. MED., 1957, 106, 485.

Puro E., Clark G.

The effect of exposure rate on animal lethality and spleen colony cell survival.

RADIAT. RES., 1972, 52, 115.

Rao G., Hazra T.

Time, dose, and fractionation factors in radiotherapy.

BR. J. RADIOL., 1974, 47, 432.

Regato del J.

Henri Coutard.

INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS., 1987, 13, 433.

Regaud C.

Sur la radio-immunisation des tissus cancéreux et sur le mécanisme de l'action des rayons X et des rayons gamma de radium sur les cellules et les tissus vivants en général.

BULL. L'ACADEM., Paris, 1921, 91, 604.

Regaud C.

Influence de la durée d'irradiation sur les effets déterminés dans le testicule par le Radium.

SOC. BIOL., 1922a, 66, 787.

Regaud C., Ferroux R.

Über die Einfluss des Zeitfaktors auf neoplastischen Zellwachstum durch die Radiotherapie.

STRAHLENTHER., 1922b, 31, 495.

Regaud C., Ferroux R.

Discordance des effets des rayons X d'une part sur la peau, d'autre part sur le testicule par le fractionnement de la dose; diminution de l'efficacité dans la peau, maintien de l'efficacité dans le testicule.

C.R. SOC. BIOL., 1927, 97, 431.

Regaud C., Ferroux R.

Influence du facteur temps sur la stérilisation des lignes cellulaires et néoplasiques par la radiothérapie.

ARCH. INST. RADIUM, Paris, 1929, 1, 343.

Regaud C.

Sur les principes radiophysiques de la radiothérapie des cancers.

ACTA RADIOL. (STOCKHOLM), 1930, 11, 456.

Reinhold H., Visser A.

Multiple fractions per day in retrospect; the L - Q model and the tolerance profile.

RADIOTHER. ONCOL., 1986, 5 (3), 259.

Reisner A.

Hautherythem und Röntgenstrahlung.

ERGEB. MED. STRAHLENFORSCH., 1933, 6, 1.

Rofstad E., Brustad T.

Radioresponsiveness of human melanoma xenografts given fractionated irradiation in vivo-relationship to the initial slope of the cell survival curves in vitro.

RADIOTHER. ONCOL., 1987, 9 (1), 45.

Röntgen W.

Ueber eine neue Art von Strahlen.

S.B. PHYS. MED. GES., Würzburg, 1895, 132.

Rothman K., Boice J.

Epidemiologic analysis with a programmable calculator.

EPIDEMIOL. RES., Boston, 1982

Rubin P., Casarett G.

A direction for clinical radiation pathology. The Tolerance Dose.

Frontiers of the Radiation Therapy and Oncology.

J. M. VAETH, ed., Basel, 1972.

Sambrook D.

Theoretical aspects of dose-time factors.

CLIN. RADIOLOGY, 1963, 14, 290.

Sanchez-Reyes A., Pons F.

Desarrollo de un nuevo modelo teórico de la respuesta de la fracción superviviente celular a la radiación.

Pte publicación en INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS.

Sancho R.

Fraccionamiento no convencional en la radioterapia de tumores avanzados.

XVII Congreso SEREM, Santander, 1984.

Sasaki T., Mashiyama S.

Cell kinetics of human solid tumors and biological basis for fractionated radiotherapy.

GAN NO RINSHO, 1985, 31 (12), 1502.

Saunders M., Dische S., Fowler J., Denekamp J. & cols.

Radiotherapy employing three fractions on each of twelve consecutive days.

ACTA ONCOL., 1988, 27 (2), 16.

Schwarz G.

Dauerbestrahlung mit täglichen kleinen dosen.

WIEN. MED. WOCHENSCHR., 1914, 52.

Schwarz G.

Zur Kenntnis der Röntgenreaktion der Haut. Der Begriff des Schädigungsquotienten.

STRAHLENTHER., 1924, 18, 845.

Schwarz G.

Entwicklung, prinzipien, und biologischen Grundlagen der röntgentherapeutischen. Bestrahlungsmethodik.

STRAHLENTHER., 1937, 58, 523.

Seitz A., Wintz H.

Unsere Methode der Röntgentherapie und ihre Erfolge.

STRAHLENTHER., 1920, 22 (sup.)

Seydel H., Diener W., Urtasun R., Podolsky W., Cox J.

Hyperfractionation in the radiation therapy of unresectable non-oat cell carcinoma of the lung.

INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS., 1985, 11 (10), 1841.

Shukovsky L.

Dose-time volume relationships in squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx.

AM. J. ROENTGENOL., 1970, 108, 27.

Shukovsky L., Fletcher G.

Time-dose and tumor volume relationships in squamous cell carcinoma of the tonsillar fossa.

RADIOLOGY, 1973, 107, 621.

Shukovsky L., Fletcher G., Montague E., Withers H.

Experiencia con el bifraccionamiento diario en la radioterapia clinica.

AM. J. ROENTGENOL., 1976, 126, 155.

Sievert R.

Tolerance dose and prevention of injuries by ionising radiations.

BR. J. RADIOL., 1947, 20, 306.

Sinclair W., Morton R.

X-ray sensitivity during cell generation cycle of cultured chinese hamster cells.

RADIAT. RES., 1966, 29, 450.

Sjögren T.

Die Röntgenbehandlung des Ulcus Rodens. Fortschr.

RONTGENSTR. 1901, 5, 37.

Spear F.

Tissue culture: application to radiation research.

BR. J. RADIOL., 1935, 8, 68.

Spear F.

On some biological effects of radiation.

BR. J. RADIOL., 1958, 31, 114.

Stenbeck T.

Ein Fall von Hautkrebs geheilt durch Röntgenbestrahlung.

MED. CHIR., 1900, 6, 347.

Stenstrom W., Mattick W.

Study of skin reactions after divided roentgenray-dosage.

AM. J. ROENTGENOL., 1926, 15, 513.

Stewart F., Oussoren Y., Luts A., Begg A., DeWit L.

Repair of sublethal radiation injury after multiple small doses in mouse kidney: An estimate of flexure dose.

INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS., 1987, 13, 765.

Strandqvist M.

Studien über die kumulative Wirkung der Röntgenstrahlen bei Fraktionierung.

ACTA RADIOL., 1944, 55 (suppl.), 1.

Suit H., Wette R.

Theoretical consideration on the influence of dose fractionation on effectiveness of radiation therapy.

NAT. CANCER INST., Monograph, 1967, 24, 225

Suit H.

Consideration of fractionation schedules for radiation dose.

RADIOLOGY, 1972, 105, 151.

Suit H., Zietman A., Miralbell R., Sedlacek R.

Human tumour xenografts as models for the study of the radiation response of human tumours.

Procc. III Intern. Symposium on Time Dose and Fractionation.

Madison, Wisconsin, 1988.

Supe S., Rao S., Sawant S.

Use of CRE instead of TDF.

BR. J. RADIOL., 1976, 49, 384.

Suttow W., Vietti J., Fernbach J.

Oncología Clínica Pediátrica.

LABOR, ed., 1977.

Svoboda V.

Radiotherapy by several sessions a day.

BR. J. RADIOL., 1975, 48, 131.

Svoboda V.

Further experience with radiotherapy by multiple daily sessions.

BR. J. RADIOL., 1978, 51, 363.

Svoboda J.

Multiple daily fractions in radiotherapy.

BR. J. RADIOL., 1981, 54 (638), 171.

Terasima T., Tolmach L.

Variations in several responses of HeLa cells to RT during the cycle.

BIOPHYS. J., 1963, 3, 11.

Thames H., Withers H.

Test of equal effect per fraction and estimation of initial clonogen number in microcolony assays of survival after fractionated irradiation.

BR. J. RADIOL., 1980, 53, 1071.

Thames H., Fletcher G., Withers H.

Dose-survival characteristic of mouse jejunal crypt cell.

INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS., 1981, 7, 1591.

Thames H., Withers H., Peters L., Fletcher G.

Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation: implications for dose-survival relationships.

INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS., 1982, 8, 219.

Thames H., Peters L., Withers H., Fletcher G.

Accelerated fractionation vs hyperfractionation: rationales for several treatments per day.

INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS., 1983, 9, 127.

Thames H., Withers H., Peters L.

Tissue repair capacity and repair kinetics deduced from multifractionated or continuous irradiation regimens with incomplete repair.

BR. J. CANCER, 1984, 49, 263.

Thames H., Ang K., Stewart F., Van der Schlieren E.

Does the LQ model fail at very low doses per fraction?

INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS., 1987a, 13.

Thames H., Hendry J.

Fractionation in radiotherapy.

TAYLOR & FRANCIS Ltd., ed., London, 1987b.

Thames H., Peters L., Ang K.

Time-dose considerations for normal-tissue tolerance.

FRONT. RAD. THER. ONCOL., 1989, 23.

Thomlinson R.

The concentration of O₂ dissolved in tissues at the time irradiation as a factor in RT.

BR. J. RADIOL., 1953, 26, 638.

Thomlinson R., Gray L.

The histological structure of some human lung cancers and the possible implications for radiotherapy.

BR. J. CANCER, 1955, 9, 539.

Travis E.

Radiobiologia Médica.

AC, ed., 1979.

Travis E., Parkins C., Down J., Fowler J., Thames H.

Repair in mouse lung between multiple small doses of X rays.

RADIAT. RES., 1983a, 94 (2), 326.

Travis E., Parkins C., Down J., Fowler J. Maughan R.

Is there a loss of repair capacity in mouse lungs with increasing numbers of dose fractions?

INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS., 1983b, 9, 691.

Travis E., Thames H., Helbing S., Kiss I., Watkins T.
Kinetics of repair in mouse lung after fractionated radiation.
INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS., 1984, 10, 607.

Travis E., Tucker S.
Iso-effect models and fractionated radiation therapy.
INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS., 1987, 13, 283.

Trott K., Kummermehr J.
What is known about tumour proliferation rates to choose between
accelerated fractionation or hyperfractionation?
RADIOTHER. ONCOL., 1985, 3 (1), 1.

Trump J., Moster C., Cloud R.
Efficient deep tumor irradiation with R.X. of several million volts.
AM. J. ROENTGENOL., 1947, 57, 703.

Tsuboi A.
Cellular responses to multifractionated irradiations.
GAN NO RINSHO, 1987, 33 (13), 1571.

Tubiana M., Malaise E., Frindel E.
Repopulation et facteur temps en radiothérapie.
J. RADIOL. ELECTROL., 1971, 52 (12), 847.

Tubiana M.
Cinétique de prolifération cell. et traitement des cancers.
REV. MED., 1974, 6, 301.

Tubiana M.

Repopulation in human tumors. A biological background for fractionation in radiotherapy.

ACTA ONCOL., 1988, 27 (2), 83.

Tucker S., Thames H.

Flexure dose: The low-dose limit of effective fractionation.

INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS., 1983, 9, 1373.

Turrisi A., Gliber D.

Concurrent twice daily radiotherapy, platinum, etoposide, for limited small cell lung cancer: improved long term survival and local control.

MEGAVOLTAGE RADIOTHERAPY.

50th. Ann. Conf., S. B. Hosp., London, 1987, 48

Valentin V., Albert J., Melchor M., Perez A., Dominguez M.A.

Utilización de la técnica de superfraccionamiento en el tratamiento con radioterapia del astrocitoma maligno.

RADIOLOGIA, 1982, 24 (2), 89.

Valls A., Ballester B.

El fraccionamiento de dosis en radioterapia y el modelo lineal cuadrático de supervivencia celular.

RADIOLOGIA, 1988, 30 (1), 13.

Van den Bogaert W., Van der Schueren E., Van Tongelen C., Horiot J.C.,
Chaplain G., Arcangeli G., Gonzalez D., Svoboda W.

Late results of multiple fractions per day with misonidazole in advanced
cancer of the head and neck.

RADIOTHER. ONCOL., 1985, 3, 139

Van den Bogaert W., Van der Schueren E., Horiot J.C. et al.

Early results of the EORTC randomized clinical trial on multiple
fractions per day and misonidazole in advanced head and neck cancer.

INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS., 1986, 12, 587.

Van den Brenk H., Elliot K., Hutchings H.

Effect of single and fractionated doses of x-rays on radiocurability of
solid Ehrlich tumor and tissue reactions in vivo for different oxygen
tension.

BR. J. CANCER, 1962, 16, 518.

Van den Brenk H.

Relation of dose fractionation of x-rays and its spacing in time to skin
damage.

AM. J. ROENTGENOL., 1966, 97, 1023.

Van der Kogel A.

Radiation tolerance of the rat spinal cord time-dose relationships.

RADIOLOGY, 1977, 122, 505.

Villar A., Cambray M., Pera J., Arellano A., Petriz L.

Radioterapia. Fraccionamientos no clásicos como camino de mejora en el tratamiento del cancer.

Parte I: Curvas de supervivencia celular a dosis únicas.

RADIOLOGIA, 1987, 29 (3), 149.

Villar A., Hernandez M., Pera J., Cambray M., Villa S.,

Arnaiz M.D.

Radioterapia. Fracionamientos no clásicos como camino de mejora en el tratamiento del cancer. Parte II: Respuesta de los tejidos normales a dosis fraccionadas.

RADIOLOGIA, 1988, 30 (1), 49.

Villar A.

Monografías Clínicas en Oncología.

DOYMA, ed., 1989, 3, 114.

Villard P.

Instrument de mesure a lecture directe pur les rayons X.

ARCH. d'ELECTROL. MED., 1908.

Vita de V., Hellman S., Rosenberg S.

Avances en Oncología

ESPAXS, ed., 1986.

Von Essen C.

Roentgen ther. of skin and lip carc. factors influencing success & failure.

AM. J. ROENTGENOL., 1960, 83, 556.

Walker M., Strike T., Sheline G.

An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant glioma.

INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS., 1979, 5, 1725.

Wambersie A., Dutreix J.

Effects of fractionation in radiotherapy. Repopulation of normal tissues during treatment.

ADVANCES IN RADIATION RESEARCH BIOLOGY AND MEDICINE.

DUPLAN and CHAPUIS, ed., 1973, 1153.

Wambersie A., Dutreix J., Gueulette J., Lellouch J.

Early recovery for intestinal stem cells as a function of dose per fraction evaluated by survival rate after fractionated irradiation of the abdomen of mice.

RADIAT. RES., 1974, 58, 498.

Wang C.

Accelerated fractionation.

PROCEDURES XVI Congress Radiology., Hawai, 1985a, 105.

Wang C., Blitzer P., Suit H.

Twice a day radiation therapy for cancer of the head and neck.

CANCER, 1985b, 55, 2100.

Wang C.

The enigma of accelerated hyperfractionated radiation therapy for H.N.C.

INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS., 1988a, 14 (1), 209.

Wang C.

Local control of oropharyngeal carcinoma after two accelerated hyperfractionation radiation therapy schemes.

INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS., 1988b, 14 (6), 1143.

White A., Hornsey S.

Radiation damage to the rat spinal cord: the effect of single and fractionated dose of x-rays.

BR. J. RADIOL., 1978, 51, 515.

Whitmore G., Gulyas S., Kotalik J.

Conf. on time and dose relationships in radiation biology as applied RT.

NCI/NIH, U.S.A.A.E.C., Carmel, California, 1969.

Williams M., Denekamp J., Fowler J.

A review of alfa/beta ratios for experimental tumors: implications for clinical studies of altered fractionation.

INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS., 1985, 11, 87.

Wilson C.

Effect of spaced x-ray dose fractions on ^{32}P uptake by the mouse knee joint. Dependence upon size of fractions and their spacing intervals.

BR. J. RADIOL., 1961, 34, 454.

Wilson C.

Possible implications of recent radiobiological observations for tumour-dose fractionation schedules.

RADIOLOGY, 1961, 77, 940.

Winston B., Ellis F., Hall E.

The Oxford NSD calculator for clinical use.

CLIN. RADIOL., 1969, 20, 8.

Withers H.

Recovery and repopulation in vitro by mouse skin epithelial cells during fractionated irradiation.

RADIAT. RES., 1967, 32, 227.

Withers H., Elkind M.

Radiosensitivity and fractionation response of crypt cells of mouse jejunum.

RADIAT. RES., 1969, 38, 598.

Withers H.

Lethal and sublethal cell. injury in multifraction irradiation.

EUR. J. CANCER, 1975a, 11, 581.

Withers H.

Cell cycle redistribution as a factor in multifraction irradiation.

RADIOLOGY, 1975b, 114, 199.

Withers H.

The four R's of radiotherapy.

ADVANCES IN RADIATION BIOLOGY.

ACADEMIC PRESS., ed., New York, 1975c, 241.

Withers H.

Radiobiological considerations of dose fractionation and radiosensitization.

LARYNGOSCOPE, 1977a, 88 (8 suppl.), 37.

Withers H.

Response of tissues to multiple small dose fractions.

RADIAT. RES., 1977b, 71, 24.

Withers H., Thames H., Peters L.

Differences in the fractionation response of acute and late responding tissues.

PROGRESS IN RADIO-ONCOLOGY II.

RAVEN PRESS, ed., New York, 1982a, 257.

Withers H., Peters L., Thames h., Fletcher G.

Hyperfractionation (an editorial).

INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS., 1982b, 8, 1807.

Withers H.

Biologic basis for altered fractionation schemes.

CANCER, 1985, 55, 2086.

Withers H.

Biologic basis of radiation therapy.

Principles and practice of radiation oncology.

LIPPINCOTT, ed., Philadelphia, 1987, 67.

Withers H.

Inherent acceleration of tumor dose-rate in hyperfractionated regimens
(letter).

INT. J. RADIAT. ONCOL. BIOL. PHYS., 1988a, 14 (2), 400.

Withers H., Taylor J., Maciejewski B.

The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during
radiotherapy.

ACTA ONCOL., 1988b, 27 (2), 131.

Withers H.

Biology of altered fractionation.

INTERN. C. RAD.-ONCOL. ed., Vienna, Austria, 1988c, 181.

Young R., Vita De V.

Cell cycle characteristics of human solid tumors in vivo.

CELL TISSUE KINET., 1970, 3, 285.

Zimmer K.

Über Strahlenschutzmessungen.

STRAHLENTHER., 1937, 59, 517.

Zimmer K.

Studien zur quantitativen Strahlenbiologie.

MAINZ AKADEMY of SCIENCE. 1960.

Zuppinger A.

Spatveränderungen nach protrahiert-fraktionierter Röntgenbestrahlung
im Bereich der oberen Luft und Speisewege.

STRAHLENTHER., 1941, 70, 361.