



UNIVERSIDAD DE CARABOBO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y TECNOLÓGICAS

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS SOCIALES E IDIOMAS

T.S.U. CITOTECNOLOGIA



**CAMBIOS CITOMORFOLOGICOS CAUSADOS POR LA  
RADIOTERAPIA EN PACIENTES QUE PRESENTARON  
CARCINOMA MAMARIO.**

**Autores**

Fonseca Wanda

Freites Franchesca

Meriño María F.

Mora Egilmar

**Tutora:** Offir Tariba

**Bárbula, Mayo del 2016**



UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD



ESCUELA DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y TECNOLÓGICAS

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS SOCIALES E IDIOMAS

T.S.U. CITOTECNOLOGIA

## **CAMBIOS CITOMORFOLÓGICOS CAUSADOS POR LA RADIOTERAPIA EN PACIENTES QUE PRESENTARON CARCINOMA DE LA GLÁNDULA MAMARIA.**

### **AUTORES**

Fonseca Wanda

Freites Franchesca

Meriño María

Mora Egilmar

**TUTORA:** Offir Tariba

**AÑO:** 2016

### **RESUMEN**

La radioterapia es un tratamiento que se aplica a carcinomas con el objetivo de erradicarlos, son muchas las personas que padecen de cáncer y que ameritan dicho tratamiento, por ello es necesario que conozcan el procedimiento que se les aplicará y los cambios que producirá en ellos, la presente investigación explica los cambios citomorfologicos causados por la radioterapia en pacientes que padecen carcinoma ductal de mama enfocándose en los cambios que se dan específicamente en las células y sus partes como lo son el núcleo y el citoplasma. Para este estudio se utilizó el diseño de investigación documental con un nivel de descriptivo, que resalta los detalles y que indica que existen procedimientos ordenados que se siguen para establecer el significado de los hechos y fenómenos a investigar. De acuerdo a esto como conclusión se puede afirmar que la radioterapia es un tratamiento efectivo que necesita de una serie de pasos como cultivos celulares para establecer la relación dosis - efecto para lograr el efecto deseado y para tratar de no dañar el tejido sano), y que en consecuencia su aplicación generará una serie de cambios importantes a nivel celular. Con base a esto se recomienda informar al paciente acerca de cada uno de los procedimientos que se le realizarán y de los posibles daños a causar en su organismo.

**Palabras claves:** carcinoma, radioterapia, cambios citomorfológicos.

**Línea de investigación:** Estudios reveladores y paraclínicos



UNIVERSIDAD DE CARABOBO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD



ESCUELA DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y TECNOLÓGICAS

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS SOCIALES E IDIOMAS

T.S.U. CITOTECNOLOGIA

## **CHANGES CYTOMORPHOLOGIC CAUSED BY RADIATION THERAPY IN PATIENTS WITH DUCTAL CARCINOMA**

### **AUTHORS:**

Fonseca Wanda

Freites Franchesca

Meriño María

Mora Egilmar

**TUTOR:** OffirTariba

**YEAR:** 2016

### **ABSTRACT**

Radiotherapy is a treatment that is applied to carcinomas with the goal of eliminating them, there are many people who suffer from cancer and deserve such treatment, it is necessary that people know the procedure that applies to them and the changes that occur in them. This research general objective is to analyze the changes citomorfologicos caused by radiotherapy in patients suffering from ductal carcinoma, focusing on parts such as the nucleus and the cytoplasm. This study was descriptive documentary research with a level of research design, which emphasizes detail and indicating the existence orderly procedures that are followed to establish the meaning of the facts and phenomena to investigate. According to this conclusion it can be said that radiation therapy is an effective treatment you need a series of steps such as cell cultures to the relationship of dose - effect to achieve the desired effect and to try to avoid damaging healthy tissue, and also its application yields a series of major changes at the cellular level as DNA break. Based on this it is recommended to inform the patient about each procedures conducted it and harms that this cause in your body.

**Keywords:** radiotherapy, carcinoma, cell, changes citomorfologicos

**Line of research:** Studios developers or paraclinica

## INTRODUCCIÓN

La radioterapia se ha convertido en uno de los principales métodos de tratamientos para el cáncer, entre ellos el cáncer mama, el cual constituye una de las principales causas de muerte en la población femenina a nivel mundial. Muchos profesionales de salud han tomado a la radioterapia como uno de los principales tratamientos para detener esta patología con el inconveniente de afectar no solo a las células cancerígenas sino también a las células en general, es decir, sanas y no sanas, causando la destrucción de ciertas morfologías de la célula. <sup>1</sup>

En el área de la Citotecnología es de suma importancia conocer y reconocer a nivel celular todos estos cambios para poder dar un diagnóstico correcto que tenga como sustento dichos cambios visibles y contundentes. Como bien se sabe este tipo de células se multiplican con mayor rapidez que las células normales en el cuerpo. La radiación es más dañina para las células que se reproducen rápidamente lo que impide que las células cancerosas crezcan y se dividan. Este tipo de tratamiento se usa para combatir muchos tipos de cáncer y, algunas veces, es el único que se le puede indicar al paciente pero muchas veces puede dañar o destruir las células sanas lo que dependerá de la dosis de la radiación y de la frecuencia con que se realice la terapia. <sup>2</sup>

Es necesario saber que el objetivo de la radiación en las células cancerígenas es impedir su reproducción. Cuando se aplica radiación lo primordial es conocer que la celularidad va a sufrir cambios morfológicos, como ruptura de las hebras que conforman el ADN que con el tiempo se puedan reparar o en algunos casos destruir totalmente la célula. Por tanto, el principal daño de la radiación en las células ocurre en el ADN, trayendo como consecuencia que se pierda la información para la transcripción que es requerida al momento de la división celular, bloqueando por tanto la mitosis e impidiendo que ésta prosiga su reproducción. <sup>3</sup>

Por lo cotidiano que se ha vuelto utilizar la radioterapia como uno de los tratamientos para la cura de los principales cánceres, entre ellos el de mama, es necesario para el investigador preguntarse: ¿Conocen los pacientes que padecen carcinoma ductal lo que ocurre en su organismo al momento de

recibir radiación? Con esta pregunta surge el objetivo del investigador, y es indagar acerca de los cambios citomorfológicos causados por la radioterapia en pacientes que padecen de carcinoma ductal de mama.

Partiendo de ese objetivo principal es necesario conocer otros aspectos involucrados en el tema como: conocer en qué consiste la radioterapia, conocer a qué nivel del ciclo celular es más susceptible la célula ductal a la radioterapia y establecer la relación dosis – efecto para conocer la magnitud del cambio celular causado por la radiación.

En Venezuela, la incidencia estimada de cáncer en glándula mamaria en mujeres para el año 2009 fue de 3.943 casos nuevos representando el 21% de la incidencia anual para registro de cáncer y con un número de 1.643 defunciones representando el 16,51% de la mortalidad por cáncer. Los anuales de mortalidad muestran un incremento de muertes por cáncer de mama del 19,08% para todas las edades y del 21,92% en menores de 40 años entre el periodo 2005 y 2010. <sup>4</sup>

En los últimos años el tema de la radiación como método terapéutico para el tratamiento del cáncer ha causado gran controversia debido a los efectos que pueden ejercer sobre la célula e incluso en la sociedad convencional. No obstante, aunque en la actualidad se cuenta con información acerca del tema, es importante destacar que, debido a la complejidad de dicho tópico, todas las matrices de información corren principalmente por cuenta del personal de la salud.

En consecuencia, esta investigación se realiza además, porque son muchos los estudios que se han hecho en relación del efecto de la quimioterapia en la dinámica celular tal vez debido a que factores socioeconómicos condicionan el uso más frecuente de la quimioterapia sobre la radioterapia, pero son realmente escasos los análisis hechos en relación a la radioterapia y tiene como finalidad documentar de forma clara, precisa y concisa todos los cambios a nivel celular que sufren las células que se ven sometidas a este tipo de terapias, partiendo de las bases teórico-científicas más relevantes de los últimos años. Como ya se mencionó anteriormente, al ser un trabajo

documental será de gran utilidad para futuros estudios que sigan la misma línea de investigación

En base a los argumentos expuestos este trabajo dirige su interés en encontrar, aportar o refutar un conocimiento, por lo que es necesario adoptar metodologías de investigación provistas de procedimientos ordenados que se siguen para establecer el significado de los hechos y fenómenos a investigar. En este caso se considera una investigación documental porque se basará en el análisis de los fenómenos que se presentan en la realidad utilizando como recurso principal los diferentes tipos de documentos que produce la sociedad y a los cuales tiene acceso el investigador.

## **RADIOTERAPIA EN PACIENTES CON CARCINOMA DUCTAL**

Actualmente debido al descuido o diagnóstico tardío de enfermedades que ponen en riesgo la vida de las personas tal y como es el caso del cáncer, muy conocido debido al grado de destrucción que dicha patología provoca en el organismo y a la vida de quienes lo padecen, es muy necesario recordar que el cáncer es una enfermedad que hace que las células del cuerpo crezcan anormalmente y de forma descontrolada. Un tratamiento muy eficaz para ello es la radioterapia, donde se emiten rayos X de alta intensidad hacia el cuerpo del paciente para matar las células cancerosas y evitar su crecimiento y multiplicación descontrolada. Éstas son parecidas a las de las radiografías y de los exámenes de medicina nuclear y difieren en que su energía es mayor.<sup>5</sup>

La radioterapia es uno de los tratamientos más comunes contra el cáncer, que utiliza partículas u ondas de alta energía, tales como los rayos X, rayos gamma, rayos de electrones o de protones, para eliminar o dañar las células cancerosas. La radioterapia se conoce además como terapia de radiación o terapia de rayos X. La radiación es la energía que se mueve de un lugar a otro es decir que la mayoría de las personas a diario entran en contacto con la radiación pero en pequeñas cantidades y en periodos de tiempo muy cortos, es por ello que los daños ocasionados no se ven a corto plazo. Mientras que la radioterapia utiliza rayos x pero de manera concentrada.<sup>5</sup>

Los diferentes tipos de radiación se agrupan de acuerdo con la cantidad de energía que contienen. La radiación de baja energía, como las ondas de radio y el calor, se conoce como radiación no ionizante. La radiación de alta energía, como la luz ultravioleta (UV) del sol y los rayos X, es conocida como radiación ionizante, ya que tiene suficiente energía para romper enlaces químicos y sacar los electrones (partículas cargadas negativamente) de los átomos. Cuando estos cambios se producen en las células, a veces pueden causar daño suficiente para matarlas. Como resultado de ello, dichos rayos X de alta energía u otras partículas se pueden utilizar para destruir las células cancerosas en un tratamiento llamado radioterapia.<sup>6</sup>

Se sabe que la radioterapia es utilizada como una terapia porque se aplica de forma continua y genera cambios favorables y no favorables, y tiene un objetivo que es lograr erradicar las células cancerosas. Como es un procedimiento delicado necesita de especialistas para su aplicación, Los médicos conocidos como oncólogos supervisan la radioterapia. El objetivo de este tratamiento es destruir las células cancerosas tratando de no dañar el tejido sano.<sup>6</sup>

La radioterapia se puede utilizar como tratamiento principal o como una terapia adyuvante (tratamiento administrado después del tratamiento principal para atacar las posibles células cancerosas restantes) .Más de la mitad de todas las personas con cáncer reciben algún tipo de radioterapia. Para algunos tipos de cáncer, la radioterapia sola resulta un tratamiento eficaz; sin embargo, otros tipos de cáncer responden mejor a los enfoques de tratamientos combinados, que pueden incluir radiación más cirugía, quimioterapia o inmunoterapia.<sup>6</sup>

Dicho tratamiento se emplea siempre tras la cirugía conservadora y ocasionalmente tras la mastectomía con el objetivo de eliminar de la zona de la cirugía las posibles células tumorales que hayan podido quedar. Si tras la cirugía es necesario añadir quimioterapia, la radioterapia se administra después de la misma.<sup>7</sup>

Según la finalidad con que se emplee, la radioterapia en el cáncer de mama puede ser profiláctica para reducir el riesgo de recidiva local (mama o pared) y/o regional (ganglios) o paliativa para aliviar síntomas provocados por el cáncer de mama o las metástasis. Existen distintos tipos de radioterapia, en el cáncer de mama se utiliza tanto la radioterapia externa como la interna, aunque la más frecuente es la externa. En cualquier caso es el oncólogo radioterápico el que prescribe y planifica el tratamiento con radioterapia.<sup>7</sup>

El tratamiento con radioterapia siempre es individualizado, es decir, cada paciente tendrá su tratamiento específico y distinto al de otra paciente. La radioterapia externa es la más común; la radiación procede de una fuente que se encuentra fuera del organismo (acelerador lineal).Antes de iniciar el tratamiento propiamente dicho, es preciso realizar una planificación o simulación del mismo. Existe la opción de un cultivo celular que se someta a

dosis de radiación y su finalidad es determinar una serie de parámetros que variarán dependiendo del tipo, de la localización y de la extensión del tumor, así como de las características anatómicas de cada paciente.<sup>7</sup>

Gracias a este método de la oncología se han desarrollado consigo más técnicas para la extracción de tumores cancerígenos del humano, con mucha más eficacia y una aplicación tecnológica que se ha complementado a lo largo de los años. Por supuesto tiene sus riesgos pero se ha comprobado un gran avance en el deterioro de enfermedades por medio de las radiaciones ionizantes que matan a las células malignas para que no crezcan ni se reproduzcan, beneficiando a la humanidad.<sup>6</sup>

Dicho tratamiento tiene un objetivo favorable, pero debido a su intensidad y continuidad es primordial saber que los efectos secundarios siempre estarán presentes, uno de ellos es el daño generado al tejido sano por lo que en la actualidad la medicina y su continuo avance buscan reducir los daños negativos y evolucionar de tal manera que este sea un método seguro con buenos resultados, y que esté al alcance de todos los pacientes que lo ameriten. Se puede observar que no se debe tomar a la ligera, se deben tener en cuenta una serie de procedimientos y teorías a la hora de su aplicación.<sup>6</sup>

Debido a que dicho tratamiento puede dañar células normales, es importante que la dosis de radiación sea dirigida con precisión hacia el cáncer. La toma de imágenes también ayuda con el planeamiento del tratamiento, permitiendo el envío preciso de la radiación que de esta manera esquivará el tejido vecino sano y minimiza los efectos secundarios y complicaciones.<sup>7</sup>

## **RADIOTERAPIA Y CICLO CELULAR**

La mayoría de las células del cuerpo crecen y se dividen para formar nuevas células. Sin embargo, las células cancerosas lo hacen más rápidamente que muchas de las células normales a su alrededor. La radiación actúa sobre el ADN que se encuentra dentro de las células produciendo pequeñas roturas. Estas roturas evitan que las células cancerosas crezcan y se dividan, y a menudo les causan la muerte. Puede que también las células normales

cercanas se afectan con la radiación, pero la mayoría se recupera y vuelve a tener una función normal.<sup>8</sup>

De acuerdo a la teoría celular establecida en el siglo XIX, “las células sólo provienen de células”. Las células existentes se dividen a través de una serie ordenada de pasos denominados ciclo celular; en él la célula aumenta su tamaño, el número de componentes intracelulares (proteínas y organelas), duplica su material genético y finalmente se divide.<sup>8</sup>

El ciclo celular está comprendido en dos fases; la primera es la Interfase, que consta de una *Fase de síntesis (S)* en esta etapa la célula duplica su material genético para pasarle una copia completa del genoma a cada una de sus células hijas. La siguiente fase que integra la interfase es *Fase G1 y G2 (intervalo)* entre la fase S y M de cada ciclo hay dos fases denominadas intervalo en las cuales la célula está muy activa metabólicamente, lo cual le permite incrementar su tamaño (aumentando el número de proteínas y organelas), de lo contrario las células se harían más pequeñas con cada división.<sup>8</sup>

La segunda es la *Fase M*, que está comprendida por *Mitosis (M)* en esta fase se reparte a las células hijas el material genético duplicado, a través de la segregación de los cromosomas. La fase M, para su estudio se divide en cinco fases como lo es la *Profase*, en esta etapa los cromosomas (constituidos de dos cromátidas hermanas) se condensan en el núcleo, mientras en el citoplasma se comienza a ensamblar el huso mitótico entre los centrosomas. La siguiente fase es la *Metafase* donde comienza con el rompimiento de la membrana nuclear, de esta manera los cromosomas se pueden unir al huso mitótico (mediante los cinetocoros). Una vez unidos los cromosomas estos se alinean en el ecuador de la célula.<sup>8</sup>

Continuando la *Anafase*, donde produce la separación de las cromátidas hermanas, las cuales dan lugar a dos cromosomas hijos, los cuales migran hacia polos opuestos de la célula. Pasando a la penúltima fase llamada *Telofase*, aquí ambos juegos de cromosomas llegan a los polos de la célula y adoptan una estructura menos densa, posteriormente se forma nuevamente la envoltura nuclear. Al finalizar esta fase, la división del citoplasma y sus

contenidos comienza con la formación de un anillo contráctil. Logrando así a la culminación de su proceso mediante la *Citocinesis* donde finalmente se divide la célula mediante el anillo contráctil de actina y miosina, produciendo dos células hijas cada una con un juego completo de cromosomas.<sup>8</sup>

Cuando ya no se requieren más células, éstas entran en un estado denominado G<sub>0</sub>, en el cual abandonan el ciclo celular y entran en un periodo de latencia, lo cual no significa que entren en reposo ya que éstas células presentan un metabolismo activo, pues si estas células reciben el estímulo adecuado abandonan el estado G<sub>0</sub> y entran al G<sub>1</sub>. Algunas poblaciones celulares altamente especializadas como las fibras musculares o neuronas al entrar en estado G<sub>0</sub> abandonan indefinidamente el ciclo celular.<sup>8</sup>

Generalmente se acepta que las fases más sensibles a la radiación son las fases G<sub>2</sub> y M, que la G<sub>1</sub> es una fase de radioresistencia incrementada que disminuye hacia el inicio de la fase S y, que a lo largo de esta última, la radioresistencia se incrementa con un máximo hacia el final de la misma. Hoy en día estas afirmaciones pueden mantenerse, aunque la fase G<sub>2</sub> se considera una fase inicialmente radioresistente y que gradualmente se hace radiosensible, hasta la entrada celular en el check-point.<sup>10</sup>

G<sub>2</sub>/M. Parece evidente que los periodos de radiosensibilidad (en mitosis y final de fase G<sub>1</sub> y principios de fase S) corresponden con check-points en los que se produce un importante arresto de la progresión celular. Sin embargo, no parece que se pueda establecer una correlación directa entre ambos, ya que los mecanismos de reparación utilizados en la (HomologousRejoining, HR y Non-Homologous End Joining, NHEJ) tienen cinéticas diferentes en las distintas fases celulares. De hecho, este último predomina en G<sub>1</sub> y principio de la fase S, mientras que HR predomina en la fase S y G<sub>2</sub>, donde es posible que las cromátidas hermanas actúen como “plantilla de copia”, asegurando la exactitud del trabajo reparador.<sup>9</sup>

Además, los defectos en las rutas de reparación van más allá de defectos en los check-points, por lo que parece deducirse de todo lo expuesto hasta ahora que estos hechos son más bien coincidentes con la amplia y diversa participación de ciertos genes, en diversos aspectos de la respuesta global al

daño en el ADN inducida por radiación, permitiendo la reparación de daños en células clave.<sup>9</sup>

Por otra parte las base genéticas de la radiosensibilidad de los tumores de mama, comienzan ahora a conocerse. La capacidad de reparación de la doble rotura de la cadena de ADN, es fundamental en los mecanismos íntimos que influyen en la sensibilidad de cada tumor y de los tejidos normales en la respuesta a la radioterapia. Estos mecanismos son: recombinación homóloga que se desarrolla en la parte S tardía y G2 del ciclo celular, y que necesita la presencia del complemento homólogo de ADN, interviniendo las proteínas rad51 y el complejo (BRCA1/2, XRCC2, XRCC3 etc.), y la recombinación no homóloga, que utiliza proteínas diferentes como son la ligasa 4, XRCC4, ADN-PK etc., actuando en la fase G1, aunque esta forma de reparación puede dar lugar a más errores en el reparación del daño que la forma homóloga.<sup>10</sup>

Característicamente los hallazgos citológicos post-radioterapia son superponibles a la necrosis grasa. La radiación produce una fibrosis que deja poco componente epitelial y escasas células estromales que puedan mostrar atipia. Hay poca celularidad con histiocitos reactivos y células gigantes que pueden conducir a un sobre diagnóstico. El epitelio puede mostrar macrocitos con núcleo hiper cromático y nucléolo llamativo. El citoplasma es pálido, eosinofilo y a veces vacuolado.<sup>10</sup>

### **RELACIÓN DOSIS - EFECTO PARA CONOCER LA MAGNITUD DEL CAMBIO CELULAR CAUSADO POR LA RELACION**

Al momento que a un paciente le es diagnosticado un carcinoma ductal, en algunos casos se realizan operaciones como una mastectomía, vaciamiento de los ganglios axilares, pero para continuar el proceso de detener y erradicar el cáncer se le aplican sesiones de radioterapia que dependiendo de la intensidad de la enfermedad se le aplicaran dosis de alta o baja LET (linear Energy Transfer), tomando en cuenta en qué condiciones este el paciente, y los objetivos que se quieran lograr en el mediante la radioterapia.<sup>11</sup>

Conociendo el efecto de la radioterapia, su interacción con los sistemas biológicos responden a los mismos principios que se aplican en la interacción

de las radioterapias con la materia, pero las células cuentan con mecanismos que les permiten reparar el daño producido por las radiaciones. El blanco que la radiación necesita es el ADN contenido en el núcleo celular, pero no es la única, también lo son la membrana plasmática, sistema de endomembranas y la mitocondrias.<sup>11</sup>

Las membranas se verán comprometidas ya que las radiaciones necesitan atravesar las mismas para llegar al ADN. Existen dos tipos de efectos causados por las radioterapias y es el directo e indirecto. El efecto directo es causado por radiaciones de alta LET y se caracteriza por roturas simples o dobles de la molécula de ADN y alteración de bases. Mientras que el efecto indirecto predomina la radiación de baja LET causando la producción de radicales libres.<sup>11</sup>

Cuando la radiación causa excitación o ionización en un sistema biológico, en particular en el nivel de moléculas críticas, la modificación de ese sistema es por acción directa de la energía entregada (efecto directo). Pero hay que considerar que los sistemas biológicos son sistemas esencialmente acuosos, de modo que la energía absorbida en ese volumen de agua generará moléculas intermediarias con gran reactividad química (radicales libres), dando lugar a los mecanismos secundarios de daño (efectos indirectos), predominantes en las exposiciones a radiación baja transferencia lineal de energía (bajo LET). En el caso de radiación de alto LET, predominan los mecanismos directos.<sup>12</sup>

Las radiaciones de baja LET, es decir con una dosis de 1Gy se pueden producir aproximadamente 1000 rupturas simples (de una sola hebra del ADN), 30 a 40 rupturas dobles (ambas hebras del ADN) por célula; siendo éste el daño inicial, pero para las células sanas se pone en marcha el mecanismo de reparación, luego de unas horas, queda un porcentaje mínimo de ese daño, convirtiéndose en un daño residual.<sup>11</sup>

Las rupturas pueden ser simples o dobles. Las simples pueden sobre venir a nivel de la unión fosfodiéster entre el fosfato y la desoxirribosa (azúcar) con más frecuencia. Aunque también solo ligadura base – desoxirribosa. Una

ruptura doble es la pérdida de continuidad de dos cadenas de ADN a niveles distantes a menos de 3 bases complementarias. Las rupturas dobles heterólogas son las más frecuentes.<sup>12</sup>

Los efectos de la radioterapia dependen de la dosis, pueden ser algunas lesiones celulares como a nivel nuclear la formación de distintos tipos de puentes entre las cadenas. Existen en las células mecanismos de reparación del daño radioinducido, en células epiteliales se encuentra el mecanismo de escisión y resíntesis, siendo el principal mecanismo en moléculas del ADN que no están en fase de replicación, la lesión es reconocida y escindida, el nuevo fragmento es resintetizado tomando como modelo la cadena complementaria con la participación de enzimas reparadoras.<sup>11</sup>

Se han hecho cultivos de monocapas de células observando su sobrevivencia celular, luego sembrando en específicamente 4 placas. En la N° 1 se depositaron 100 células, en la N° 2 400 células, en la N° 3 1000 células y en la N° 4 10.000 células; a todas las placas se les aplicó radiaciones, cada una en distintas dosis, a la placa N°1 una dosis de 0 Gy, a la N° 2 una dosis de 2Gy, a la N° 3 una dosis de 4Gy y a la N° 4 una dosis de 5Gy. Al pasar dos semanas de la aplicación de las radiaciones se observó que en la placa N° 1 se contaban 9 colonias, que inicialmente tenía 100 células, a la placa N° 2 que tenía 400 células sembradas solo se contaron 8 colonias, en la placa N° 3 que tenía 1000 células solo se pudieron contar 5 colonias de 10.000 células sembradas.<sup>11</sup>

Esto demuestra el efecto que causan las distintas dosis de radiación en las células cancerígenas y cuál es la más conveniente para el paciente, porque como bien sabemos, las radiaciones no solo abarcan las células cancerígenas, sino también las sanas, pero tendrán la capacidad de regenerarse mediante el mecanismo de reparación. Dependerá del fraccionamiento de una dosis con otra, que contribuye a la protección de los tejidos sanos debido a la reparación del daño sub-letal y a los fenómenos consecutivos. El fraccionamiento incrementa el efecto sobre las células tumorales porque permite la re-oxigenación tisular y la redistribución de las células dentro del ciclo celular.<sup>11</sup>

En 1906 Bergonie y Tribondeau emitieron una ley radiobiológica que permanece completamente vigente. Las células son más radio sensibles: Si son mitóticamente activas. Si aún no están comprometidas en una vía de diferenciación. Mientras más diferenciado sea el tumor, menor será la fracción de células que proliferen activamente; lo inverso es verdadero para los tumores anaplásicos.<sup>12</sup>

Se han realizado estudios hacia la célula que recibe radiaciones, pero no solamente con motivo de un tratamiento, sino que el ser humano está en constante radio frecuencia como por ejemplo el microondas, el cual no dispone de una cantidad de energía por fotón suficiente para provocar una destrucción de la célula; caso contrario al tratamiento de radioterapia el cual sí dispone de una cantidad de energía capaz de destruir las células; es por ello que se ha tomado desde hace muchos años como tratamiento para el cáncer.<sup>12</sup>

Continuando con el efecto de las ondas que producen las radiofrecuencias a las que está sometido el ser humano, se ha considerado que tiene la energía suficiente para generar un cambio en la morfología celular, su metabolismo, reproducción o duración de la vida celular. Estudios sobre la membrana celular indica que las radiofrecuencias de baja intensidad pueden alterar las propiedades de la membrana celular desde el punto de vista estructural, como funcional (en la parte estructural se observa una membrana escasa, dando a entender que hay un citoplasma poco delimitado). Estos estudios incluyen campos constantes y pulsantes a diferentes intensidades. Así parece que varias intensidades de radiofrecuencia afectan a los canales de membrana.<sup>12</sup>

Característicamente los hallazgos citológicos post-radioterapia son superponibles a la necrosis grasa. La radiación produce una fibrosis que deja poco componente epitelial y escasas células estromales que puedan mostrar atipia. Hay poca celularidad con histiocitos reactivos y células gigantes que pueden conducir a un sobre diagnóstico. El epitelio puede mostrar macrocitosis con núcleo hiper cromático y nucléolo llamativo. El citoplasma es pálido, eosinófilo y a veces vacuolado.<sup>10</sup>

El proceso de terapia ionizante afecta en átomos y moléculas, aunque sea de forma transitoria, y en ocasiones puede dañar a la célula. Pueden producirse daños celulares y no se reparan adecuadamente conllevando a que las células mueran o pierdan su capacidad de reproducción, en algunos casos puede generarse una célula viable, pero bastante modificada. Cuando hay una manifestación clínica luego de la radioterapia, puede considerarse como causa al alto número de células que murieron, estas manifestaciones pueden ser pérdidas de la sensibilidad del tejido. Pero la probabilidad que esto ocurra es mínima en caso de que estén utilizando dosis pequeñas; pero el caso contrario sería si se usa el nivel máximo de la dosis, quiere decir que a mayor dosis mayor impacto a nivel celular.<sup>13</sup>

También existe la probabilidad de que la célula no muera sino que cuente con la capacidad de regenerarse pero, debido a la ionización, sufre una alteración de su genoma. Estos efectos se denominan estocásticos, es decir de naturaleza aleatoria o estadística. Si el cambio se da en una célula somática podría dar lugar luego de un largo período de latencia a la inducción de un cáncer. Como lo es en el caso de las células ductales.<sup>14</sup>

La radiosensibilidad depende también del tamaño del tumor y de la presencia o ausencia de infección. Mientras más grande sea el tamaño del tumor, mayor será la dosis requerida para destruirlo. También cualquier estado anémico del paciente contribuye a una disminución de la sensibilidad de las células tumorales. En el contexto de la exposición precedente está la observación de que los tumores que están en regresión completa al final de un curso de tratamiento tienen una mayor probabilidad de extirpación permanente.<sup>14</sup>

Se han hecho investigaciones sobre los volúmenes a irradiar y el fraccionamiento; en caso de tratamiento conservador quirúrgico de la mama, el volumen a tratar es la glándula mamaria en su totalidad. La dosis aceptada como estándar es de 50 Gray a un fraccionamiento de 180-200 cGy/sesión. Sólo en caso de márgenes afectados y si se rechaza la rescisión tendría sentido la sobreimpresión focalizada de dosis (10-16 Gy) (11, 12). En un futuro podrá valorarse la irradiación parcial de la mama, cuando se tengan resultados de los estudios iniciados al respecto.<sup>14</sup>

Más del 50% de pacientes con cáncer precisarán tratamiento con radioterapia para el control tumoral o como terapia paliativa. Pese a ello la radioterapia y sus efectos secundarios son poco conocidos para la mayoría de los profesionales de la atención primaria. Los efectos secundarios pueden ser agudos o crónicos y están relacionados con la dosis y su fraccionamiento, con el tamaño del tumor y extensión, volumen de tejido normal irradiado, tratamientos concomitantes y variables individuales del paciente.<sup>15</sup>

En el cáncer de mama se irradia la mama tras la cirugía conservadora y en determinados casos la pared torácica tras la mastectomía. Si la axila tiene ganglios positivos se irradia también la axila y la fosa supraclavicular. Durante la planificación se imitan las condiciones en las que se realizará posteriormente el tratamiento, y se determina la postura más correcta y el volumen de la zona a tratar y de esta manera no se utilizara de manera excesiva ni en una forma incorrecta la aplicación de dicho tratamiento por esto, la radioterapia utiliza un equipo especial para enviar altas dosis de radiación hacia las células cancerosas.<sup>15</sup>

Típicamente, la radioterapia se realiza con rayos X, o fotones de alta energía en la mayor parte del tratamiento, cuando hay motivos para enfocar la radiación en el lugar en el que se ha extirpado el tumor, a veces se da un “refuerzo” con electrones para tratar con un rayo menos penetrante y más enfocado en vez de con fotones.<sup>15</sup>

Se pueden utilizar distintas técnicas en la radioterapia para cáncer de mama. La radioterapia conformada tridimensional, combina varios campos de la radioterapia para dar dosis de la radiación muy precisas a la mama y la pared torácica sin afectar el tejido normal cercano. La radioterapia de intensidad modulada es una forma de la tridimensional, que modifica más la radiación mediante la variación de la intensidad de cada rayo.<sup>15</sup>

Existen hoy en día técnicas para la aplicación de radioterapias mucho más avanzadas, y que se caracterizan por tener una mayor precisión del “blanco” que son las células cancerígenas. Su nombre es la braquiterapia, que consiste en aplicar terapia, pero a corta distancia, con esta técnica las radiaciones se

ubicar para que llegue directamente al tumor, teniendo un menor daño en los tejidos normales adyacentes. La dosis es regulada igualmente que la aplicación de la radioterapia tradicional. Se pueden aplicar el tratamiento en altas dosis en un tiempo menor, que muchas veces en la radioterapia tradicional no se realizan con tanta facilidad porque pueden comprometer los tejidos sanos.<sup>16</sup>

El paciente y el clínico tienen varias opciones para el uso de este tratamiento, puede mediante un dispositivo que estará permanentemente en el cuerpo del paciente, el cual consiste en una incrustación del dispositivo muy pequeño, se puede comparar con el grano de un arroz, el cual se ubica en el interior del tumor, mediante procedimientos invasivos, pero que traerán como beneficio que el paciente reciba las dosis en fracciones de tiempo precisas para el tumor, sin molestia alguna; y se considera permanente porque aunque se agote su material radioactivo, se deja en el lugar.<sup>16</sup>

Otra de las opciones es la braquiterapia temporal, que de igual forma se pueden aplicar altas o bajas tasas de dosis, por medio de tubos (catéteres), cilindros, agujas huecas, o globos llenos de líquidos en el área donde se va hacer la radiación, pero con la opción de que se remueve cuando termina su labor. Puede ser usado dos veces al día, hasta por una semana o una vez a la semana durante varias semanas.<sup>16</sup>

Sin importar la técnica utilizada la dosis y frecuencia de la aplicación de la misma va a causar modificaciones celulares en las neoplasias mamarias. Es necesario que el clínico advierta al citopatólogo del tratamiento realizado. Muchos de los cambios ocurren también en las células normales y en ciertos casos llegan a simular un proceso maligno: aumento del núcleo y citoplasma, cromatina en grumos, nucléolos marcados e incluso mitosis atípica, suele haber vacuolización nuclear y citoplasmática.<sup>17</sup>

Las lesiones por radiación no son muy diferentes a las que se ven en otro órgano los cambios mayores ocurren en la unidad funciones conducto-lobular terminal e incluyen una colagenización del estroma intralobular, engrosamiento de la membrana basal periacinar y periductal, atipias de las células epiteliales y mioepiteliales.<sup>17</sup>

## CONCLUSIÓN

La radioterapia tiene un objetivo y es lograr erradicar las células cancerígenas bien sean las células de un cáncer de mama o un cáncer de cuello uterino no importa cuál sea, si dicho cáncer amerita radioterapia este tratamiento será aplicado para que cumpla su objetivo a tiempo pero debido a su intensidad y continuidad es primordial saber que los efectos secundarios siempre estarán presentes, uno de ellos es el daño generado al tejido sano. Estos efectos serán tanto microscópicos como macroscópicos siendo los primeros los cambios más relevantes porque ellos son los que desencadenan los demás cambios en el organismo del paciente. Generalmente se utilizan procedimientos o técnicas que ayudan a la aplicación del tratamiento para que este sea dirigido específicamente a la zona afectada como por ejemplo la toma de imágenes.

Cuando un paciente es diagnosticado con un carcinoma y se plantea que el tratamiento adecuado y efectivo es la radioterapia se debe proceder con una serie de pruebas para establecer una dosis inicial de radiación, una de estas pruebas es un cultivo celular. La relación dosis-efecto no solamente se guía por los efectos que pueda causar la aplicación de la dosis sino de lo favorable que será esta para el paciente. El fraccionamiento de las sesiones de radioterapia es un punto bien importante porque dependerá de los resultados del cultivo celular que se determinara si las sesiones deben de ser de alta LET pero en tiempos prolongados, o de baja LET pero en tiempos continuos es por ello que cada paciente debe de tener un tratamiento de radioterapia específico.

La radioterapia tiene un efecto molecular siendo este el cambio principal, sin embargo ocurren cambios fenotípicos que ayudan a llevar un seguimiento de la evolución del tumor estos cambios pueden verse en las células ductales tanto sanas como malignas. El citotecnólogo debe saber reconocer la normalidad o irregularidad de estos cambios para deducir si es un proceso post irradiación o una recidiva del tumor. Algunos de los cambios más evidentes a nivel celular son el engrosamiento de la membrana, aclaramiento de la cromatina y vacuolización citoplasmáticas.

Con base a esta conclusión se recomienda a la población que padece de cáncer establecer una comunicación abierta con su médico tratante para elegir el tratamiento más favorable de acuerdo a su condición. Toda persona que sea sometida a radiación debe ser consciente y tener una idea clara del procedimiento al que será sometida así como el propósito de dicho tratamiento.

Es primordial que conozcan los cambios que este generara a su organismo, partiendo de esto también es importante que el personal de salud que labora en los centros de radioterapia plantee estrategias que lo conviertan no solo en un centro que proporciona un tratamiento, sino en uno que eduque y otorgue confianza y conocimiento a los pacientes que ingresen.

## Bibliografía

1. Margarita Núñez. Efectos Biológicos de la Radiación – Dosimetría. Escuela Universitaria de Tecnología Médica/[Base de datos en línea] Montevideo, Uruguay: Comité de Tecnólogos de ALASBIMN; 2008 [fecha de acceso 20 de marzo de 2015].URL disponible en: [http://www.alasbimn.net/comites/tecnologos/material/Efectos\\_biologicos\\_de\\_las\\_radiaciones.pdf](http://www.alasbimn.net/comites/tecnologos/material/Efectos_biologicos_de_las_radiaciones.pdf)
2. Zemen EM, Schreiber EC, Tepper JE. Radioterapia [sede web]. U.S. National Library of Medicine; 2013. [Fecha de actualización 02 de marzo de 2015; acceso 16 de marzo de 2015].Disponible en:<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001918.htm>
3. IAEA International Atomic Energy Agency. [Sitio Web]OIEA Material de Entrenamiento en Protección Radiológica en Radioterapia. Parte 3 Efectos Biológicos. Conferencia 2: Altas Dosis en Radioterapia. [Fecha de Acceso 13 de marzo del 2015] Disponible en: <https://rpop.iaea.org/RPOP/RPoP/Content/Documents/TrainingRadiotherapy/Lectures-es/RT03-efectos-biologicos2-rt-es-web.ppt>
4. Miguel Landa T.Epidemiología y Estadísticas del cáncer de mama Venezuela [sede web]. Caracas: senocuidado.com; Disponible en:<http://www.senocuidado.com/cancer-de-mama/epidemiologia-y-estadistica.html>
5. AmericanCáncerSociety, Radioterapia: una guía para pacientes y sus familias [sede web].American Cáncer Society; 2014 [última actualización 6 de marzo de 2014; fecha de acceso, 12 de abril de 2015]. Disponible en:<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003027-pdf.pdf>
6. cáncer.net, Qué es la radioterapia[sede web]. Aprobado por la Junta Editorial de Cancer.Net, 02/2013. ; [fecha de acceso 12 de abril de 2015]. Disponible en:<http://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/c%C3%B3mo-se-trata-el-c%C3%A1ncer/qu%C3%A9-es-la-radioterapia>
7. AECC contra el cáncer, radioterapia [sede web]. Asociación española contra el cáncer, [Contenido actualizado el 2 / 10 / 2014; fecha de acceso

12 de abril de 2015]. Disponible en: <https://www.aecc.es/sobreelcancer/cancerporlocalizacion/cancermama/paginas/radioterapia.aspx>

8. Rodrigo Núñez Vidal y René José Escalona Múgica. Universidad Nacional Autónoma de México, facultad de medicina departamento de embriología. Revisado en el 2010 por Dra. Carmen Méndez Herrera y Dr. Enrique PederneraAstegiano; [Fecha de Acceso 26 de abril del 2015] Disponible en: <http://www.facebook.com/l.php?u=http%3A%2F%2Ffournier.facmed.unaam.mx%2Fdeptos%2Fembrio%2Fimagenes%2FPDF%2Fciclo%2520celular.pdf&h=QAQFRamGe>
9. Rothkamm K et al., 2003. biocancer.com, Daño al ADN: mecanismos efectores y detección en el ciclo celular: 4.4. Ciclo celular y Radiosensibilidad [Sitio web]. Año 2010. [Fecha de Acceso 13 de abril del 2015] Disponible en: <http://www.biocancer.com/journal/1385/44-ciclo-celular-y-radiosensibilidad>.
10. Mercedes Santamaría Martínez, Julio Rodríguez Costa, Domingo de Agustín Vázquez Cuaderno de Mama. Editorial Díaz de Santos. Edición: 7 Año:2010
11. Córdoba S. Radioterapia en el Cáncer de Mama Hereditario [en línea]. 2008. [acceso 22 de abril 2015]; Boletín trimestral del grupo español de investigación en cáncer (geicam) de mama. nº21; 38. disponible en: [http://www.geicam.org/images/stories/recursos/boletin/2010/boletin\\_geicam\\_21.pdf](http://www.geicam.org/images/stories/recursos/boletin/2010/boletin_geicam_21.pdf)
12. Morelli A, et al. Effects of extremely low frequency electromagnetic fields on membrane-associated enzymes. ArchBiochemBiophys 2005; 441(2): 191-8. [Fecha de acceso 28 de abril del 2015] Disponible en: <http://revistas.utp.edu.co/index.php/revistamedica/article/view/985/4159>
13. Paliza Ravazzani. radioterapia, Radiobiología del ciclo celular [base de datos en internet]. Salud y medicina, [agosto 2010 acceso 12 de abril de 2015]. Disponible en: <http://es.slideshare.net/aldopaliza/radioterapia-essalud-ciclo-celular>
14. Valente M. Dosimetría y Radiobiología. [Monografía en internet]. Argentina: Universidad Nacional de Córdoba Argentina; 2011. [Acceso 13 de abril de 2015]. disponible

en:[http://www.famaf.unc.edu.ar/~pperez1/documentos/otros/notas\\_dosimetria&radiobiologia\\_definitivas.pdf](http://www.famaf.unc.edu.ar/~pperez1/documentos/otros/notas_dosimetria&radiobiologia_definitivas.pdf).

15. [www.astros.org](http://www.astros.org). La Sociedad Estadounidense de Oncología Radioterápica (ASTROS) Radioterapia para el cáncer de mama. 2012 [Fecha de acceso 11 de abril del 2015]. Disponible en: [http://www.rtanswers.org/uploadedFiles/Treatment\\_Information/Brochures/breastsp.pdf](http://www.rtanswers.org/uploadedFiles/Treatment_Information/Brochures/breastsp.pdf)
16. <http://www.cancer.org>. American Cancer Society. Radioterapia Interna Braquiterapia. 2014 [Fecha de acceso 28 de abril del 2015] Disponible en: <http://www.cancer.org/espanol/servicios/tratamientosyefectossecundarios/radioterapia/fragmentado/principios-de-la-radioterapia-how-is-radiation-given-internal-radiation>
17. Rodríguez J, Agustín V. cuadernos de citopatología. Madrid : Díaz de santos; 2010