



# RADIOTERAPIA

## RADIOBIOLOGIA

## HIPOFRACIONAMENTO

Helena R. Comodo Segreto

# Radiobiologia

## História

Paris (1920-1930)

**Observação: eficácia dose fracionada e protraída / tolerância**



**Figure 12–1.** Conventional multifraction radiotherapy was based on experiments performed in Paris in the 1920s and 1930s. Rams could not be sterilized with a single dose of x-rays without extensive skin damage, whereas if the radiation were delivered in daily fractions over a period of time, sterilization was possible without skin damage. The testes were regarded as a model of a growing tumor and skin as a dose-limiting normal tissue.

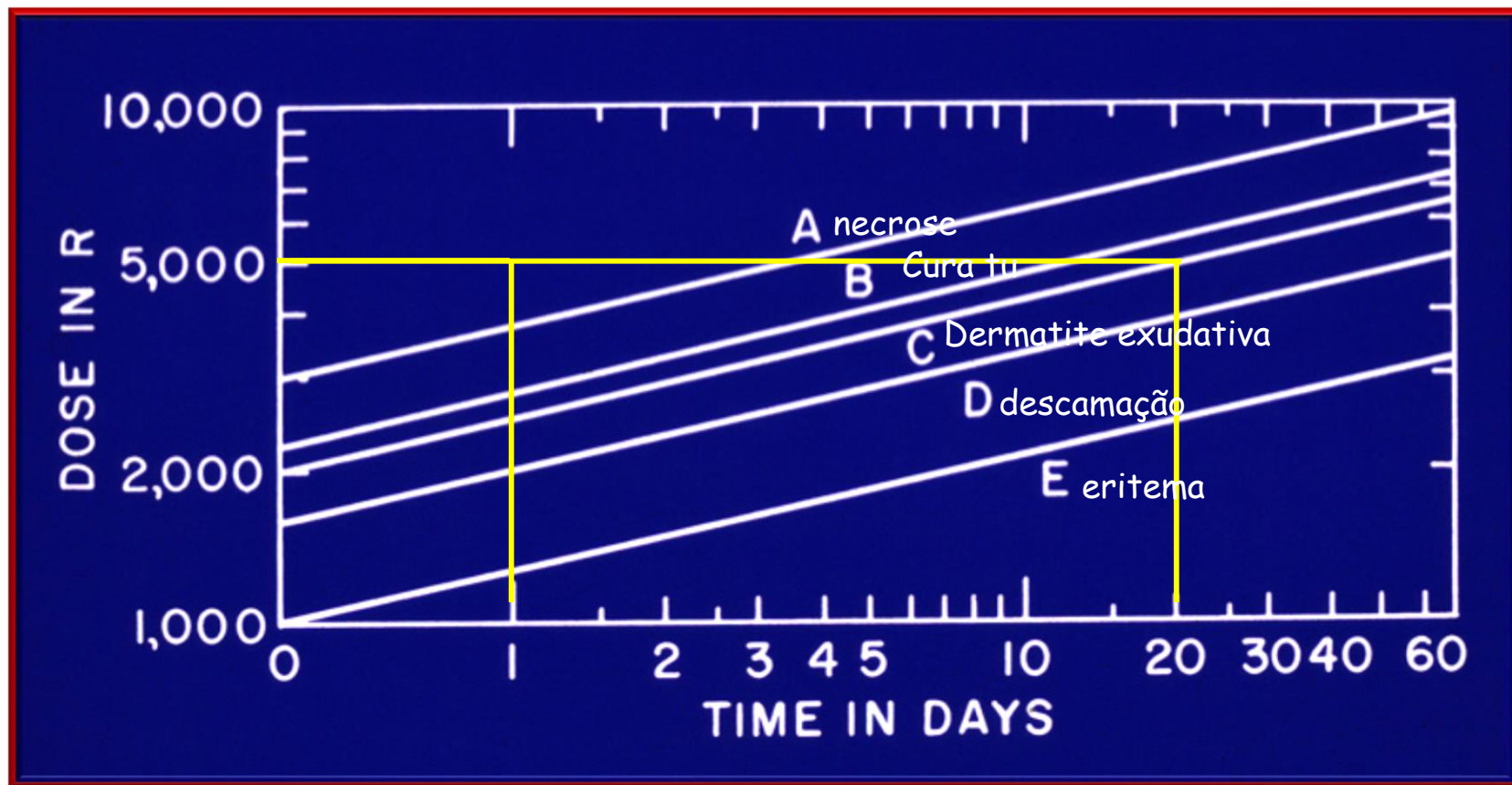
### The Four Rs of Radiobiology

Now, more than 60 years later, we can account for the efficacy of fractionation based on more relevant radiobiological experiments. At a simple level we can make appeal to the four Rs of radiobiology:

Hall, 2006.

# Radiobiologia

## Tolerância





UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

# Radiobiologia

## Dose de Tolerância

Dose que controla tu com menor lesão no tecido nl

**Dose de Tolerância 5% / 5 anos, 50% / 5 anos**

5% (50%) ou menos de complicações graves e não letais em 5 anos

**Tolerância Tecido Normal diminui:**

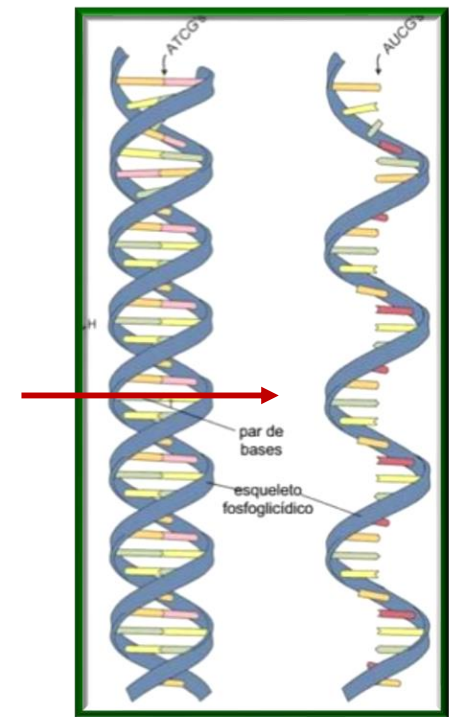
**Aumento Dose / Fração e do Volume Irrradiado**

(dose, fracionamento, volume)

# Radiobiologia

## LESÕES EM DNA

- Mudança ou perda de uma base
- Quebra da ponte de hidrogênio
  - Quebras simples
  - **Quebras duplas**
  - Translocações
- Lesões em "cluster"(cachos)



# Radiobiologia

1. Radiação para a progressão do ciclo celular

2. Tempo de parada variável  
(10 a 20h)

3. Tempo de reparo  
(em média 1h)

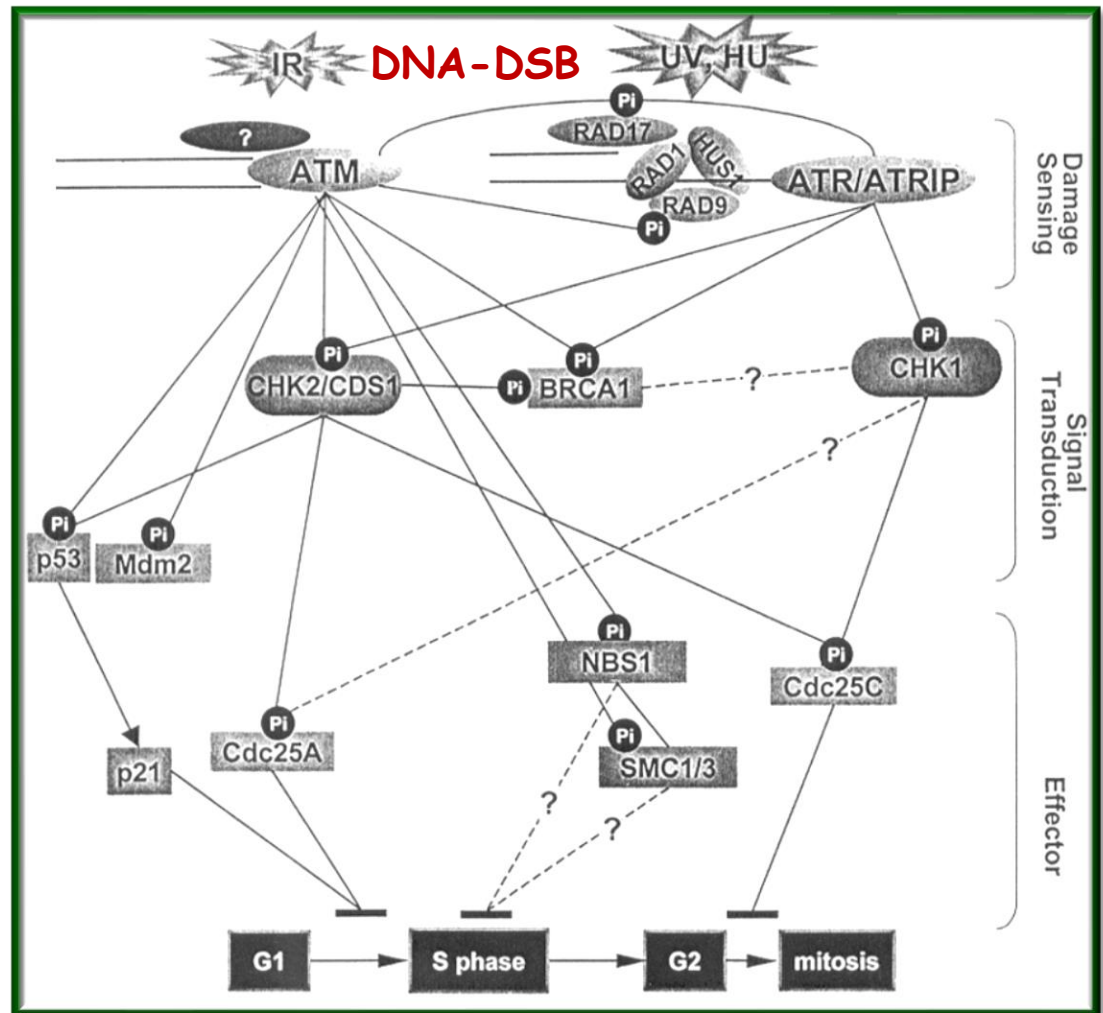
4. G2 / M: mais sensível

5. S: menos sensível

6. G1 e G2: checkpoints

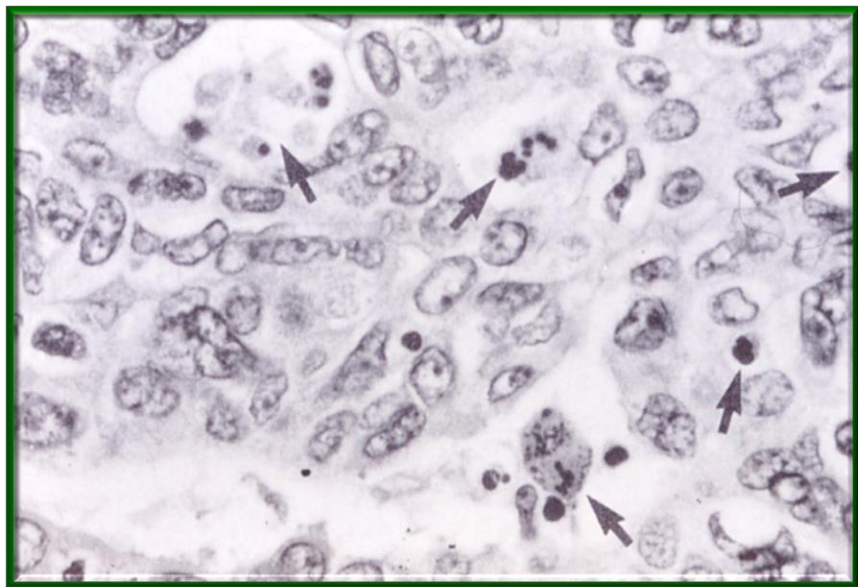
≠ tipos de Morte

≠ tipos de Reparo



# Radiobiologia

## Tecido Tumoral



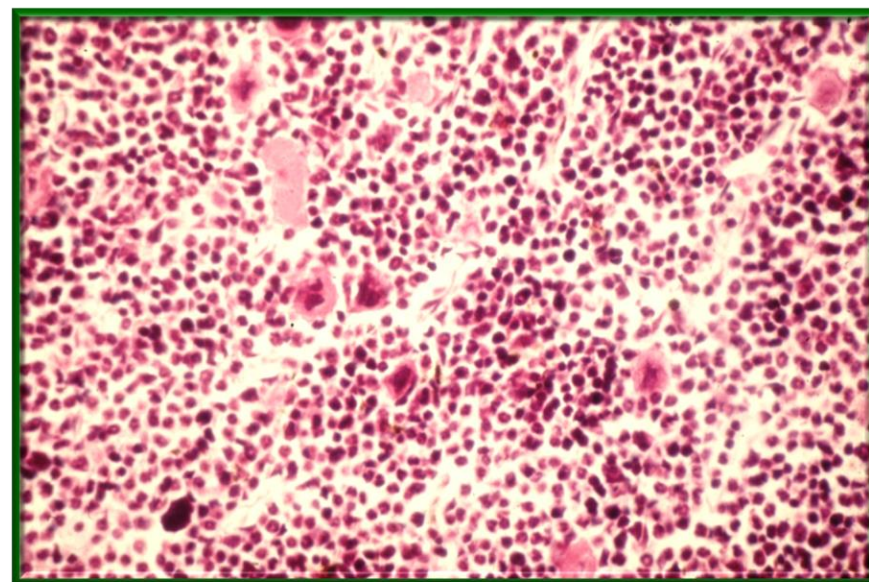
Kerr JSR et. al., 1994, Cancer 73:2013-26.

Cresce desordenadamente, descontrola o ciclo celular e de suas barreiras para reparo "checkpoints", maior quantidade de divisões do que o tecido normal do qual se originou, vasos sanguíneos possuem alta tolerância, reparam lesão e permitem reoxigenação - **BOM PARA RT.**

Distribuição heterogênea de vasos sanguíneos (regiões de hipóxia) - **PROBLEMA PARA RT.**

≠

## Tecido Normal



Segreto RA et. al., Interciencia 1999, 108:109-16.

Cresce de forma organizada

Controle do ciclo celular e dos checkpoints

Oxigenação mais homogênea (40 mmHg = sangue venoso)

## EXPLORADO NA RT

# Radiobiologia

## Fracionamento

### Protocolos de Radioterapia

Fracionamento clássico:

1,8 a 2 Gy / dia (5 semanas)

Funciona para maioria dos Tumores!

# Radiobiologia

## Fundamento do Fracionamento: "5 Rs"

(THE ENGLISH EXPRESSION 3 RS: **R**EADING **L**EARNING AND **A**RITHMETIC)

Entre as Frações:

Redistribuição

Reparação

Reoxigenação

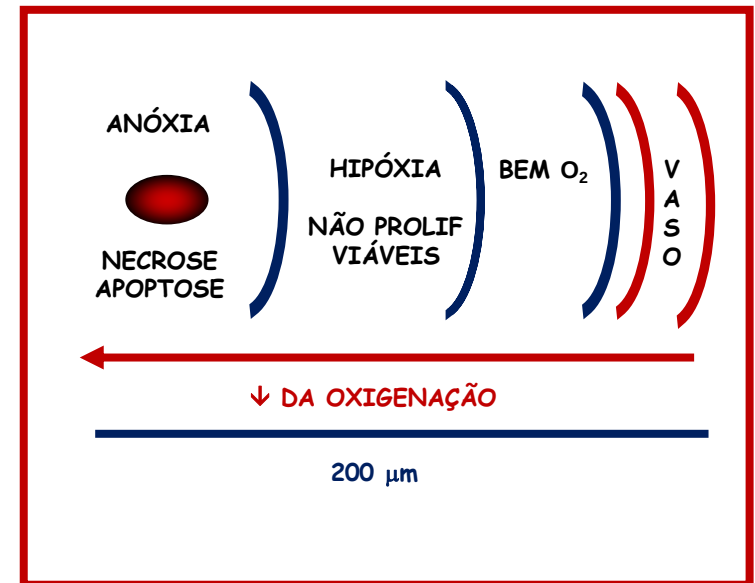
Tempo Total de Tratamento:

Repopulação

Radiosensibilidade

"**i**Rradiated Volume" (Volume Irradiado)

**Resposta imune:** reação inflamatória local, "fonte de Ag", ativação do SI local e sistêmico.



# Radiobiologia

## Otimização da Rt - Fracionamentos alterados

Hiperfracionamento, Fracionamento acelerado  
hiperfracionamento acelerado contínuo

Radiobiologia: Alto  $\alpha/\beta$ , não reparam Lesão Sub-Letal, Tempo de dobra curto  
( $T_{pot} < 4$  dias - TD de tu que não apresentam fator de perda)

CA espinocelular de cabeça e pescoço, colo de útero, pulmão pequenas células



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

# Radiobiologia

## Fracionamentos Alterados - Hipofracionamento (Dose Alta por Fração e Menor # de Frações)

| Type of Radiotherapy                                                                            | Typical Dose per Fraction (Gy) | Characteristics                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Conventionally fractionated radiotherapy                                                        | 1.5 to 2.0                     | High cumulative doses, less apt to cause "late effects"                                                                                                   |
| Hypofractionated radiotherapy<br>Stereotatic Body radiotherapy (SBRT)<br>(Tu outside the brain) | >2.0 to 8.0                    | Most commonly used for palliative treatment for patients near end of life, increasingly used for curative treatment in breast and prostate cancer therapy |
| Stereotatic Ablative radiotherapy (SABR) -<br>(Tu outside the brain)                            | >8.0                           | Stops both cellular division and cellular function, overwhelms tumor repair, more likely to cause "late" effects                                          |

SRS: Stereotatic Radiosurgery (a single ablative fraction in the brain)

# Radiobiologia

## Hipofracionamento - Críticas (antes alta tecnologia)

- ↑ Dose por fração: ↓ dose total (menor dose total no Tu)
- ↑ Toxicidade em tecido normal curto e longo prazo
- Indução de câncer secundário

Problema: tolerância do tecido normal de resposta lenta

Solução: Tecnologia (Rt estereotáxica, 3D, IMRT, IGRT)

Tecnologia - Hipofracionamento para os mais variados Tu!!!

# Radiobiologia

## Radiobiologia do Hipofracionamento

Inibição do Reparo (dose alta por fração quando comparado ao fracionamento convencional)

Superar a Resistência das Células Hipóxicas e em Fase S

Dias alternados - Tempo normal de tratamento

Sequencial - diminuição Tempo Total de Tratamento (diminuição rápida do # células clonogênicas Tu)

# Radiobiologia

## Radiobiologia do SABR

### Inibição do Reparo

Superar a Resistência das Células Hipóxicas e em Fase S

Lesão Vascular (morte das células endoteliais)  
Inibir divisão e função celular

Ativação da resposta imunológica



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

# Radiobiologia

**Características radiobiológicas dos tu que se beneficiam com o hipofracionamento:**

**Baixo  $\alpha/\beta$ , podem reparar Lesão Sub-Letal, tempo de dobra longo**

**Próstata, Melanoma, Sarcoma de partes moles, lipossarcoma e possivelmente mama**

**Tecnologia - Hipofracionamento para os mais variados Tu!!!**

# Radiobiologia

## Dose alta e única: não explora reoxigenação

Dose alta dividida em 2 frações: aproveita reoxigenação após a primeira fração mas não após a segunda (aproveitamento de 50%)

Dose alta dividida em 4 frações: aproveita 75% reoxigenação

Dose alta dividida em 6 frações: aproveita 83% reoxigenação

Dose alta dividida em 8 frações: aproveita 87,5% reoxigenação

30 frações: aproveita 97% reoxigenação

**“Taxa de aproveitamento da reoxigenação”**

# Radiobiologia

## **SABR** (dose única ou fracionada)

**Demora na entrega da dose:** (técnica envolvida na irradiação, várias portas de entrada, mudança de localização)

**Em cultura de células 8 Gy dividido em 2 a 5 frações com intervalos entre as frações de 1 a 5 min.**

**RLSL 2/3 min.(média 1h)**

Correção da dose é necessária quando a entrega demorar ao redor de 25 minutos

(fator de modificação de dose = 1,08-1,1)

# Radiobiologia

## **SABR** (dose única ou fracionada)

**Demora na entrega da dose:** (técnica envolvida na irradiação, várias portas de entrada, mudança de localização)

**"In vivo"**(camundongos), 20 Gy em frações de 2,5,10 Gy, com diferentes intervalos entre as frações, **não houve diminuição** do efeito biológico com intervalos de até 15 min.

**RLSL é superado pela reoxigenação** (tu rápida reoxigenação, ao redor de 5 min.)

Reoxigenação inadequada a demora na entrega da dose diminui o efeito biológico devido ao **RLSL** (bem conhecido em animais, Tu humanos?)

**Importância da alta taxa de dose**

# Radiobiologia

## Hipofracionamento

### Malformação Artério - Venosa (SRS)

Radiocirurgia - Dose única e alta (15 Gy)

Células do vaso ( $\uparrow \beta$ ) X Tecido nervoso ( $\uparrow \beta$ ) -  $\downarrow \alpha/\beta$

Não há vantagem em explorar fracionamento que é benefício para ambos os tecidos

### Tumor X Tecido Nervoso (SBRT/SABR)

$\alpha/\beta \neq$  / Reoxigenação

Vantagem em Explorar Algum Fracionamento

Radioterapia Estereotáxica



# Radiobiologia

## Hipofracionamento x Tu Próstata ( $\downarrow \alpha/\beta$ )

0,8 - 2,2 Gy (Brenner D.J.; Hall E.J.)

1,3 - 1,8 Gy (Fowler et al.)

3,1 Gy (Wang, J.Z.; Kall H.B.)

Menor "turn over" que todos os Tu ( $T_{pot} > 40$  dias; entre 15 a  $> 60$  dias), ciclo celular longo,  $\uparrow$  capacidade de reparo

$\alpha/\beta$ : reto ( 4-6 Gy ); bexiga (  $\cong 7$  Gy ):

São menos sensíveis ao  $\uparrow$  dose/fração do que a próstata

Melhor controle Tu/toxicidade  $\cong$  fracionamento clássico



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

# Radiobiologia

## Tu Próstata x Hipofracionamento

# Frações 10-15-20-25 (no mínimo 5 frações):

↓ Taxa proliferação

↓↓↓ Tempo total tratamento - ↑↑↑ sequela aguda

Nenhuma célula em estado resistente - ciclo celular longo ou hipóxia  
perde a chance de ser esterilizada por fração subsequente

≠ Razão biológica para ↓↓↓ tempo total tratamento (dose única)

Hipof. moderado: **240 a 340 cGy/fr**; Ultra Hipof.: **500 cGy** ou mais/fr (ASTRO)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

# Radiobiologia

NSD, TDF **BED - Dose biológica efetiva**

Comparação entre diferentes fracionamentos  
Quanto de dose efetivamente chega no tecido

Fórmula do BED utiliza parâmetros do LQ ( $\alpha/\beta$ )  
 $\alpha$ : lesão irreparável;  $\beta$ : lesão reparável

$$BED = nd (1 + d / \alpha / \beta)$$

# Radiobiologia

## BED - Modelo Teórico

### Limitações:

Influência do ciclo celular?

Efeito da proliferação celular e do microambiente?

Não leva em conta diferenças de reparo entre diferentes tecidos  
(em especial, para curtos intervalos de tempo entre frações,  
braquiterapia em baixa ou alta taxa de dose)

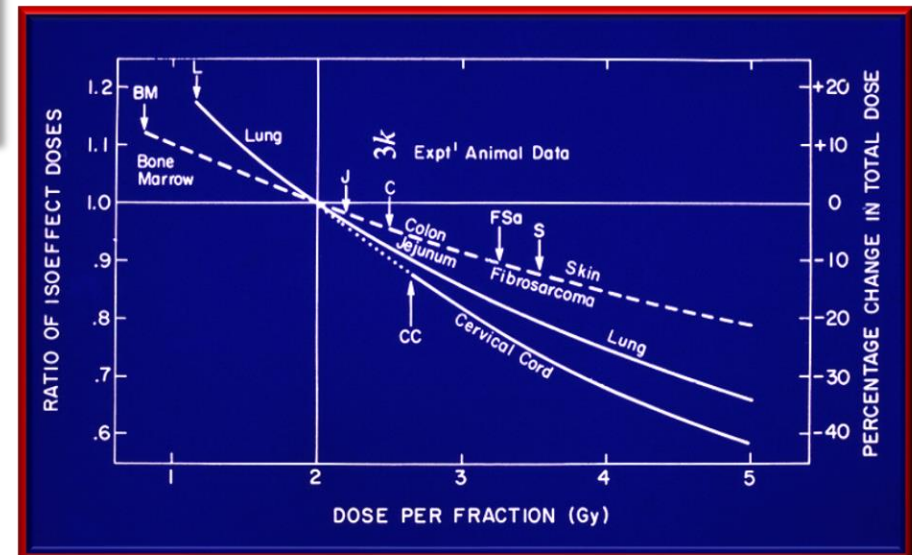
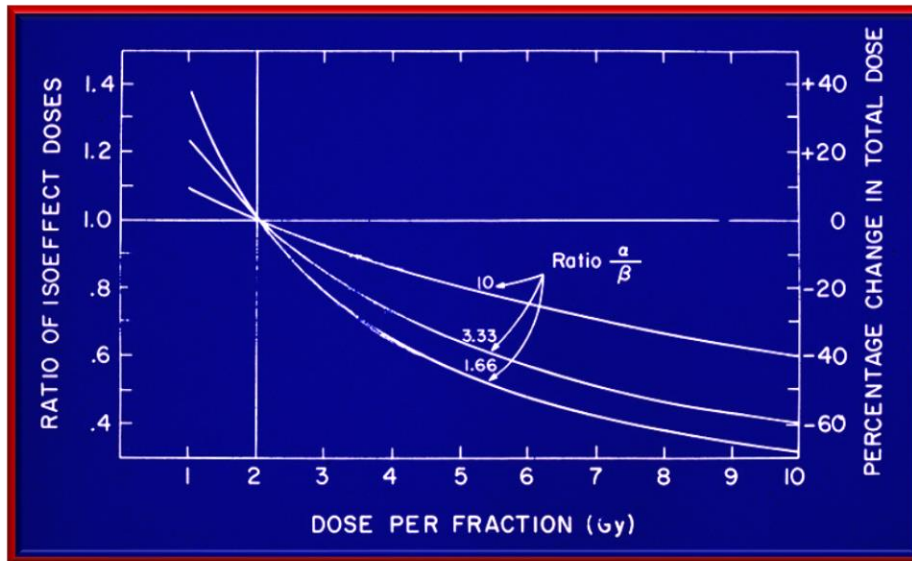
Não considera o efeito volume

Pouco conhecimento para pacientes em QT / RT concomitante

# Radiobiologia

## Isoefeito - LQ

Modelo LQ superestima o efeito biológico em altas doses ?



# Radiobiologia

## Modelos Radiobiológicos

Modelo de Kavanagh-Newman (KN)

Modelo de Padé Linear Quadrático (PLQ)

Modelo Linear-Quadrático generalizado (gLQ)\*

Modelo Linear-Quadrático-Linear (LQL)\*

Curva de Sobrevivência Universal (USC)\*

Híbrido: LQ + Curva do ombro

Aumento da complexidade do sistema ↓ uso prático

# Radiobiologia

## Modelos Radiobiológicos

- **Modelo Linear-Quadrático generalizado (gLQ)** (equação complexa, RLSL)
  - **Modelo Linear-Quadrático-Linear (LQL)**
  - **Curva de Sobrevivência Universal (USC)**
- Semelhantes para doses altas
- Os três parecem superiores ao LQ para doses altas / fração
  - Aplicáveis para tecido normal, em especial de resposta tardia, não para TU!
  - Nenhum considera: reoxigenação, efeito do ciclo celular, imunidade do hospedeiro, efeito em vasos e estroma



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

# Radiobiologia

## Modelos Radiobiológicos

Atualmente  $\nexists$  modelo matemático adequado para conversão de dose para SABR e para o futuro, modelo que considere: **REOXIGENAÇÃO**

Miyakawa A et.al., Journal of Radiat;Res. Advance Acess,1-7, 2016

Formalismo LQ tem funcionado últimos 20 anos

Usado em dezenas de novos protocolos de RT (comparar e. protraído X outro)

Claros benefícios de sobrevida / Efeitos colaterais aceitáveis

Menos confiável para dose única e alta (**SBRT > 10 Gy/fração - USC**)?

Usado com cuidado: ferramenta útil desenho e comparação de novos fracionamentos

Bom modelo preditivo para protocolos não-padrão:

(Braquiterapia HDR x LDR / hipofracionamento de próstata).

Brenner D. J. et al - Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 82(4):1312-14, 2012

Brown J.M. - Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 101(4):964, 2018



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

# Radiobiologia

**Radiação é um remédio diferente para diferentes doses e fracionamentos !!!**

Norman Coleman

**Helena Regina Comodo Segreto**

**[hrcsegreto@gmail.com](mailto:hrcsegreto@gmail.com)**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

# Radiobiologia

## II CURSO INTERNACIONAL DE RADIOBIOLOGIA HOSPITAL DO AMOR - BARRETOS - 30/05/2020

Editora projeto Saber  
[www.editoraprojetosaber.com.br](http://www.editoraprojetosaber.com.br)

Livraria e Loja virtual Asabeca  
[www.asabeca.com.br](http://www.asabeca.com.br)

Amazon

