

RADIOBIOLOGIA



SUMÁRIO

FÍSICA E QUÍMICA DA RADIAÇÃO	5
EFEITOS FÍSICOS	5
EFEITOS QUÍMICOS	5
DANO DIRETO	5
DANO INDIRETO	5
ESCALA DE TEMPO	5
ESTÁGIO FÍSICO	5
ESTÁGIO FÍSICO-QUÍMICO	5
ESTÁGIO QUÍMICO	5
ESTÁGIO BIOLÓGICO	5
BIOLOGIA CELULAR E A RESPOSTA BIOLÓGICA À RADIAÇÃO	6
CÉLULA ANIMAL	6
ORGANELAS CITOPLASMÁTICAS	6
RIBOSSOMOS	6
MITOCÔNDRIAS	6
LISOSSOMOS	6
COMPLEXO DE GOLGI	6
CENTRÍOLOS	6
RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO (RE)	7
NÚCLEO, CROMOSSOMO E DNA	7
DNA: O ALVO CRÍTICO	7
QUEBRA DE FITA SIMPLES	7
QUEBRA DE FITA DUPLA	8
ABERRAÇÕES CROMOSSÔMICAS	8
CICLO CELULAR	9
REGULAÇÃO DO CICLO CELULAR E EFEITO DA RADIAÇÃO	9
PROBLEMAS NOS GENES DE CHECAGEM	10
MORTE CELULAR RADIOINDUZIDA *	11
MECANISMOS DE REPARO DA RADIAÇÃO	13
MECANISMOS DE REPARO DE SSB	13
MECANISMOS DE REPARO DE DSB	13
OUTROS MECANISMOS DE REPARO	14

CURVAS DE SOBREVIVÊNCIA CELULAR E MODELOS RADIOBIOLÓGICOS *	15
MODELO LINEAR QUADRÁTICO	16
RAZÃO α/β	16
FRACIONAMENTO E EFEITOS DE TAXA DE DOSE	17
DANO LETAL (LD)	17
DANO SUBLETAL (SLD)	17
DANO POTENCIALMENTE LETAL (PLD)	17
EFEITO DO FRACIONAMENTO	17
EFEITO DA TAXA DE DOSE	18
EFEITO DO OXIGÊNIO, REOXIGENAÇÃO E RADIOTERAPIA FLASH	19
OER (OXYGEN ENHANCEMENT RATIO)	19
EFEITO DA TAXA DE DOSE	19
EFEITO DO OXIGÊNIO	19
REOXIGENAÇÃO	19
EFEITO FLASH	20
LET E RBE *	21
LINEAR ENERGY TRANSFER (LET)	21
EFETIVIDADE BIOLÓGICA EFETIVA (RBE)	21
DETERMINANTES DE RBE	21
SÍNDROME AGUDA DE RADIAÇÃO	22
SÍNDROME PRODRÔMICA	22
SÍNDROME HEMATOPOÉTICA	22
SÍNDROME DO TRATO GASTROINTESTINAL	22
SÍNDROME CEREBROVASCULAR	22
CONTRAMEDIDAS MÉDICAS A UMA EXPOSIÇÃO DE CORPO INTEIRO	22
CONTRA MEDIDAS À EXPOSIÇÃO À RADIAÇÃO	23
RADIOPROTETORES	23
MITIGADORES	23
AGENTES TERAPÊUTICOS	23
CARCINOGENESE POR RADIAÇÃO	24
EFEITOS ESTOCÁSTICOS E DETERMINÍSTICOS	24
MECANISMO DA CARCINOGENESE RADIOINDUZIDA	24
CRITÉRIOS DE CAHAN	25
EFEITOS HEREDITÁRIOS DA RADIAÇÃO *	26
EFEITOS GENÉTICOS RADIOINDUZIDOS	26
HIPÓTESES SOBRE MUTAÇÕES RADIOINDUZIDOS	26
ESTIMATIVA DE RISCOS GENÉTICOS RADIOINDUZIDOS	27

TIPOS DE MUTAÇÕES	27
EFEITOS DA RADIAÇÃO NO EMBRIÃO E NO FETO	28
CINÉTICA TUMORAL *	29
ÍNDICE MITÓTICO	29
ÍNDICE DE MARCAÇÃO.....	29
TEMPO POTENCIAL DE DUPLICAÇÃO	29
FATOR DE PERDA CELULAR.....	30
FATOR DE CRESCIMENTO	30
TEMPO, DOSE E FRACIONAMENTO *	31
RAZÕES PARA MODELOS DE FRACIONAMENTO TEMPO-DOSE.....	31
REGRA DA RAIZ CÚBICA.....	31
NOMINAL STANDARD DOSE.....	31
TEMPO DOSE FRACIONAMENTO	31
MODELO LINEAR QUADRÁTICO	31
DOSE BIOLÓGICA EFETIVA.....	32
PROTOCOLOS DE RADIOTERAPIA	33
FRACIONAMENTO CONVENCIONAL	33
HIPERFRACIONAMENTO.....	33
FRACIONAMENTO ACELERADO	33
FRACIONAMENTO ACELERADO CONTÍNUO (CHART)	33
HIPOFRACIONAMENTO.....	34
HIPOFRACIONAMENTO ESPACIAL (GRID & LATTICE).....	35
REIRRADIAÇÃO	36
MODALIDADES ALTERNATIVAS DE TERAPIA COM RADIAÇÃO.....	37
TERAPIA COM NÊUTRONS.....	37
TERAPIA DE CAPTURA DE NÊUTRONS PELO BORO (BNCT).....	37
TERAPIA COM PRÓTONS	37
BIOLOGIA DA HIPÓXIA TUMORAL.....	38
FATORES INDUTORES DE HIPÓXIA (HIF).....	38
EFEITOS DOS HIFS	38
RADIOSSENSIBILIZAÇÃO DE CÉLULAS HIPÓXICAS	38
QUIMIOTERAPIA E IMUNOTERAPIA.....	39
HIPERTERMIA	41
SENSIBILIDADE AO CALOR.....	41
TERMOTOLERÂNCIA	41
CALOR E VASCULARIZAÇÃO TUMORAL.....	41
MÉTODOS DE AQUECIMENTO E LIMITAÇÕES	41

RELAÇÃO DE REFORÇO TÉRMICO.....	42
CALOR E O FATOR DE GANHO TERAPÊUTICO	42
RADIOBIOLOGIA DE DOSES ALTAS POR FRAÇÃO	43
MECANISMOS RADIOBIOLÓGICOS DAS ALTAS DOSES POR FRAÇÃO	43
PARÂMETROS FÍSICOS QUE IMPACTAM NA RESPOSTA BIOLÓGICA.....	43

FÍSICA E QUÍMICA DA RADIAÇÃO

RADIOBIOLOGIA: Estudo das ações das radiações ionizantes gerando efeitos biológicos

EFEITOS FÍSICOS

- ↳ Excitação → Salto de energia + retorno emitindo um fóton → Pouco efeito de dano
- ↳ Ionização → Ejeção de um elétron com alta energia cinética → Dano significativo (desequilíbrio eletrostático)

EFEITOS QUÍMICOS

- ↳ Radiações ionizantes são definidas com base nos átomos biológicos.
- ↳ Energia ($E > 12,4 \text{ eV}$) e deposição (direta) para ionizar

DANO DIRETO

- ↳ Prioritária para radiações de alto LET e nêutrons
- ↳ Prótons, partículas α e íons → Quebra da fita → (30%)
- ↳ Nêutrons → liberam prótons → recuo dos prótons gera danos diretos (próton tem alto LET no pico de Bragg)

DANO INDIRETO

- ↳ Prioritária para radiações de baixo LET
- ↳ Fótons, $e_{pri}^- \rightarrow e_{sec}^- \rightarrow$ radiólise água → radicais livres → instabilidade eletroquímica → oxidação da fita → (70%)

ESCALA DE TEMPO

ESTÁGIO FÍSICO

- ↳ Excitação e Ionização
- ↳ ($\sim 10^{-15} \text{ s}$)

ESTÁGIO FÍSICO-QUÍMICO

- ↳ Quebra das ligações químicas
- ↳ Água (indireto) ou DNA (direto)
- ↳ ($\sim 10^{-12} \text{ s}$)

ESTÁGIO QUÍMICO

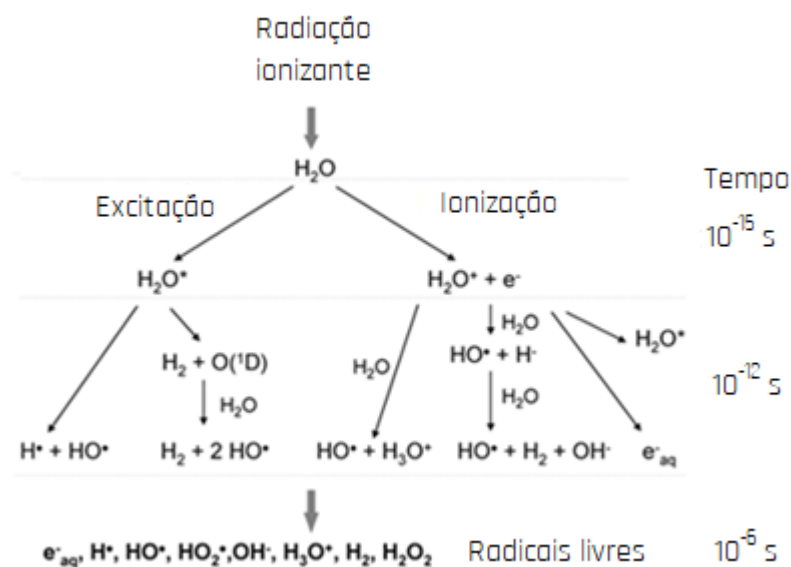
- ↳ Neutralização dos radicais livres formados na radiólise da água
- ↳ Indução de novas substâncias, por ligação de fragmentos da molécula a outras moléculas, proteínas ou enzimas
- ↳ ($\sim 10^{-6} \text{ s}$)

ESTÁGIO BIOLÓGICO

- ↳ Morte celular / Mutações (*gênicas* ou *cromossômicas*) → (dias ~ anos)

REFERÊNCIAS

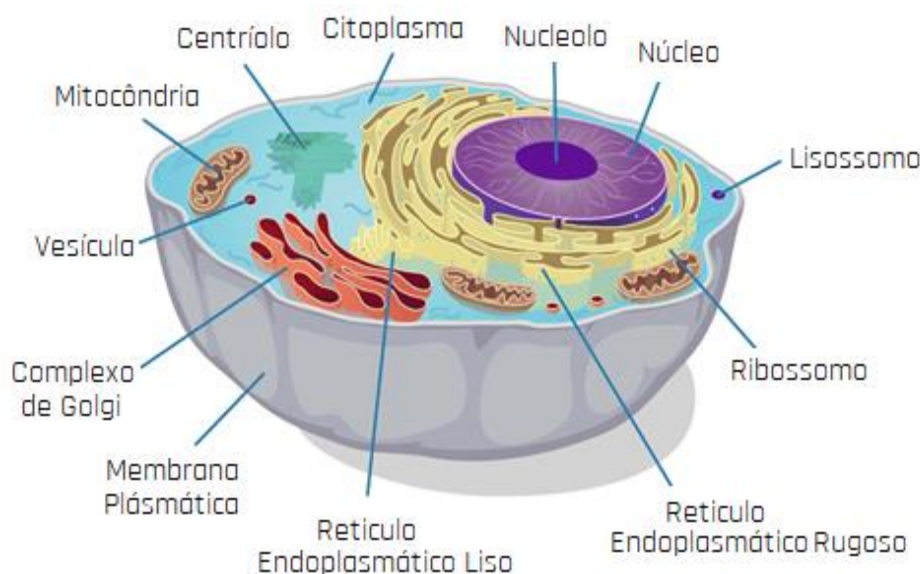
[1] – HALL, Eric J. et al. **Radiobiology for the Radiologist**. 2019.



BIOLOGIA CELULAR E A RESPOSTA BIOLÓGICA À RADIAÇÃO

CÉLULA ANIMAL

- ↳ Eucariótica → célula cujo DNA é circundado por membrana (carioteca) ^[1]
- ↳ A célula eucariótica pode ser dividida em **núcleo** e **citoplasma**. O núcleo contém o DNA ligado às proteínas que compõem a cromatina nuclear, sendo circundado por membrana, o envelope nuclear. ^[1]



ORGANELAS CITOPLASMÁTICAS

- ↳ No citoplasma estão as organelas, limitadas por membrana, sendo este compartimentalizado ^[1].

RIBOSSOMOS

- ↳ São organelas citoplasmáticas compostas por proteínas e RNA, tem a função da **síntese das proteínas** ^[1].

MITOCÔNDRIAS

- ↳ São organelas que visam **produzir energia (ATP) através da respiração celular aeróbia**. Possuem enzimas que desempenham funções importantes em muitas vias metabólicas, incluindo a degradação e a síntese de carboidratos, gorduras e aminoácidos ^[1].

LISOSSOMOS

- ↳ São estruturas responsáveis pela **digestão intracelular**. São delimitadas por uma única membrana que contém enzimas, chamadas de hidrolases ácidas. Essas enzimas são capazes de fazer a hidrólise todas as classes de macromoléculas nas células ^[1].

COMPLEXO DE GOLGI

- ↳ São estruturas compostas por pilhas de sacos achatados, cada um revestido por uma membrana de superfície lisa. Sua função está ligada ao armazenamento de produtos secretados pelas células ^[1].

CENTRÍOLOS

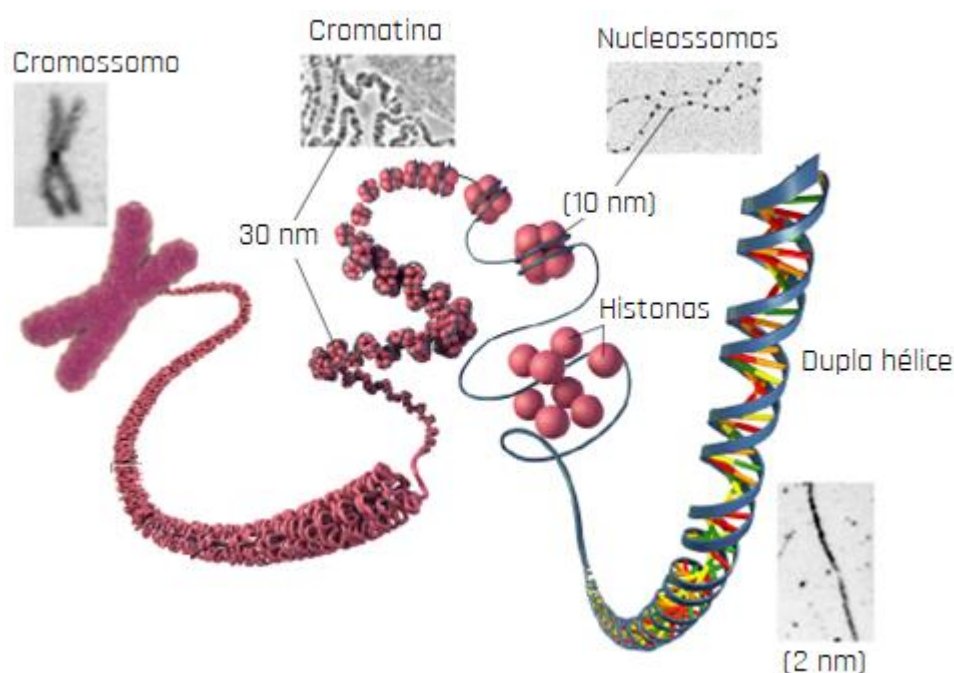
- ↳ São estruturas que existem aos pares, compostas por nove grupos de microtúbulos organizados em trios. Originam os cílios e flagelos e são importantes no processo de divisão celular, originando as fibras do fuso mitótico ^[1].

RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO (RE)

- ↳ Sistema membranoso extenso que atravessa o citoplasma. É responsável pela síntese de esteroides, proteínas e pelo transporte intracelular.
- ↳ Há dois tipos de retículo endoplasmático
 - ↳ **Retículo Endoplasmático Rugoso (RER)** → contém ribossomos aderidos e é mais abundante em células que sintetizam ativamente proteínas para exportação, como os plasmócitos.
 - ↳ **Retículo Endoplasmático Liso (REL)** → não contém ribossomos, sendo mais abundante em células que sintetizam esteroides, como as das suprarrenais.

NÚCLEO, CROMOSSOMO E DNA

- ↳ O núcleo contém o DNA ligado às proteínas que compõem a **cromatina nuclear**.^[1]
- ↳ Dependendo do tipo celular e do estágio de maturação, a cromatina pode estar **condensada**, (genes inativos), ou **descondensada** (genes ativos).
- ↳ Estrutura → α -hélice constituída de duas fitas de fosfato-desoxirribose (ligação fosfodiéster) e bases nitrogenadas (púricas **A, G** ou pirimídicas **C, T**) unidas por ligações de hidrogênio: **A = T, G \equiv C**



- ↳ O DNA se enrola em proteínas chamadas histonas (H1, H2A e H2B, H3 e H4). Um octâmero de histonas contém cerca de 140 pares de base de DNA e é conhecido como nucleossomo.
- ↳ Os cromossomos são moléculas longas, lineares e duplas de DNA juntamente com o RNA, e proteínas onde estão contidos os genes.
- ↳ Células somáticas possuem cromossomos pareados (diploides, $2n$) → $2n = 46$ cromossomos (espécie humana).
- ↳ Células germinativas (gametas) cromossomos individuais (haploides, n) → $n = 23$ cromossomos (espécie humana).

DNA: O ALVO CRÍTICO

- ↳ Alvo biológico crítico para os efeitos citotóxicos da radiação^{[1][2]} → unidade básica da informação genética
- ↳ Danos no DNA → Modifica estrutura da molécula → Efeitos biológicos

QUEBRA DE FITA SIMPLES

- ↳ **Single Strand Break (SSB)** → Facilmente reparável → **Fita homóloga como template**^[1]
- ↳ Danos em uma das fitas ou em ambas, mas em regiões distantes (consideradas SSBs diferentes)

QUEBRA DE FITA DUPLA

↳ **Double Strand Break (DSB)** → danos mais importantes ^{[1][2]}

↳ Pode ser formada por ionização direta (radiação de alto LET) ou por radicais livres

↳ Danos próximos em fitas opostas ou separados por poucos pares de bases

↳ As células apresentam \approx a mesma quantidade de SSB (± 1000) e DSB (20 ~ 40) por Gy ^[2]

↳ O que diferencia a sensibilidade a radiação das células é a capacidade de reparo das lesões radioinduzidas ^[2]

↳ Energia → depositada localmente por partículas carregadas (e^- para fótons, prótons e α para nêutrons)



↳ **SPUR** (~ 3 pares de íons), envolve uma energia de 100 eV (33 eV para cada par) em ~ 4 nm.

↳ 95% da deposição de energia de raios X e raios gama ocorre por meio de spurs ^[2]



↳ **BLOB**: (~ 12 pares de íons), envolve uma energia de 100 eV a 500 eV, em ~ 7 nm.

↳ Mais difíceis de reparar

↳ Menos frequente para fótons, mais frequentes para partículas ^[2].

Spurs e Blobs tem dimensões próximas do DNA (diâmetro 2 nm) → sobreposição → múltiplas quebras duplas.

↳ **DANO CLUSTER** → energia da radiação ionizante não é depositada uniformemente → depositada em cerca de 20 pares de bases nitrogenadas → mais importantes em casos de partículas de alto LET. ^[2]



ABERRAÇÕES CROMOSSÔMICAS

↳ As radiações podem induzir mutações nos cromossomos → aberrações cromossômicas

↳ Frequência de aparecimento das aberrações cromossômicas → relação linear-quadrática com a dose.

↳ Podem ser usadas como biomarcadores de dano radioinduzido após exposições acidentais.

↳ **ABERRAÇÕES LETAIS** → instáveis

↳ declinam com o tempo após a exposição



Fragmentos



Anel



Cromossomo
Dicêntrico

↳ **ABERRAÇÕES NÃO LETAIS** → estáveis

↳ podem ser usadas para estimativas de dano tardias.



Deleção intersticial
pequena



Translocação
recíproca simétrica

CICLO CELULAR

↳ Alternância entre estágios metabólicos que visam a proliferação celular



↳ **INTÉRFASE** → compreende 4 estágios → G_0 , G_1 , S e G_2

↳ **G_0** → Célula desempenhando suas funções normais. Recebe um estímulo (contato célula-célula e troca de proteínas sinalizadoras) para divisão e entra em G_1 ^[1]

↳ **G_1** → preparo para a duplicação do DNA → aumento do volume citoplasmático / duplicação de organelas

↳ **S** → Fase de síntese de DNA → duplicação do material genético → ~ 8 h.

↳ **G_2** → Fase final da interfase → precede a mitose → ~ 4 h.

↳ **DIVISÃO** → compreende 4 estágios → prófase, metáfase, anáfase, telófase;

↳ **Prófase** → espessamento dos cromossomos, aparecimento dos centrômeros, desaparecimento da membrana nuclear

↳ **Metáfase** → cromossomos se movem até o equador da célula, formação do fuso mitótico

↳ **Anáfase** → centrômeros são divididos e puxados para polos opostos da célula

↳ **Telófase** → divisão celular e reaparecimento da membrana nuclear

REGULAÇÃO DO CICLO CELULAR E EFEITO DA RADIAÇÃO

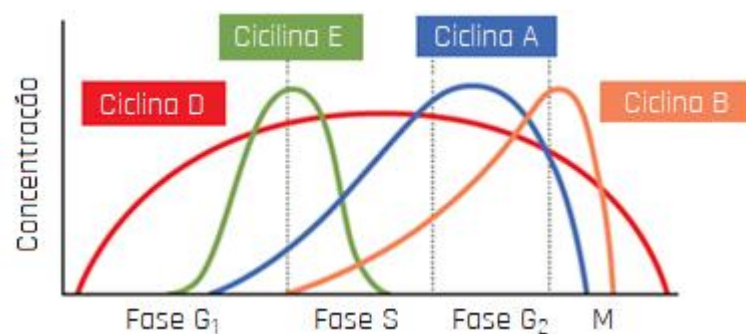
↳ Regulação por famílias de proteínas

↳ Ciclina → níveis específicos por fase do ciclo celular

↳ CDKs → quinase dependentes de ciclina → controle positivo → favorecem a progressão para a mitose.

↳ CDKis → inibidoras de CDKs → controle negativo → induzem parada da progressão das células no ciclo celular ou a saída para diferenciação

Ex.: NK4 (p15, p16) e as da família WAF1/CIP1 (p21, p27).



↳ **G_1** → atuam os complexos ciclina D/CDK4 ou CDK6 e ciclina E/CDK2 → *checkpoint*

↳ **S** → atuação do complexo ciclina A/ CDK2 → duplicação do material genético → ~ 8 h.

↳ **G_2** → atuação do complexo ciclina B/p34cdc2 ou CDK1 → *checkpoint*

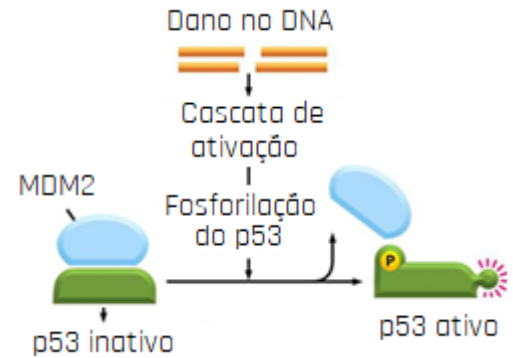
↳ *Checkpoints* → barreiras do ciclo celular → locais onde ocorre o controle da ordem dos eventos no ciclo

↳ Objetivo: evitar divisões erradas e reparar eventuais lesões.

↳ **DANO POR RADIAÇÃO** → ativação de p53 → gene supressor de tumor → bloqueia o ciclo celular

BLOQUEIO EM G1 TARDIO / S INICIAL

- ↳ DSBs → cascata de ativação (ATM) → fosforilação do p53
- ↳ p53 ativo → fator de transcrição do gene p21 → aumenta a produção de p21/waf-1 → inibe CDKs / ativa genes RB e E2F → inibe a progressão do ciclo para S



BLOQUEIO EM G2 TARDIO / M INICIAL

- ↳ Ponto de checagem mais importante → permite o reparo do DNA danificado em G2 → RH / NHEJ
- ↳ Redução na ciclina B
- ↳ Ativação por ATM da proteína quinase RAD53 (p50)
- ↳ Duração do bloqueio aumenta linearmente com a dose ~ 2 horas / Gy

PROBLEMAS NOS GENES DE CHECAGEM

- ↳ Progressão para mitose com cromossomos danificados → aumento na taxa de morte
- ↳ Células com problemas nesses genes → mais radio resistentes e carcinogênicas
- ↳ Falha em ativar os checkpoints após RT podem resultar no aumento de instabilidades genômicas

REFERÊNCIAS

- [1] – SEGRETO, Helena Regina Comodo et al. **Radiobiologia-Da Bancada à Clínica**. Scortecci, 2022. pp 21 - 37
- [2] – HALL, Eric J. et al. **Radiobiology for the Radiologist**. 2019.

MORTE CELULAR RADIOINDUZIDA *

CLONOGÊNESE → Capacidade das células de se proliferar indefinidamente ^[1]

MORTE CLONOGÊNICA

- ↳ Perda da capacidade proliferativa ou função ^[1]
 - ↳ Perda da capacidade proliferativa → para células com alto índice mitótico (**Ex.:** hematopoiéticas)
 - ↳ Perda da função → para células mais diferenciadas e com baixo índice mitótico (**Ex.:** músculo, SNC)

CATÁSTROFE MITÓTICA

- ↳ Perda da clonogenicidade → as células morrem ao tentarem realizar mitoses, devido a perdas ou aberrações cromossômicas, problemas na formação do fuso mitótico e falha em realizar o *checkpoint* na fase de G2
- ↳ Tais alterações levam à ocorrência da **mitose aberrante**, resultando na formação das células não viáveis com micronúcleos e das células gigantes e multinucleadas.
- ↳ As células podem também permanecer morfológicamente íntegras por um tempo, sintetizar RNA e proteínas, e transmitir aberrações para as células filhas.

APOPTOSE

- ↳ Mecanismo de morte celular que ocorre espontaneamente, causando a remoção das células nos tecidos normais.
- ↳ Essencial para o desenvolvimento normal e homeostase.
 - ↳ A falha ou o bloqueio da apoptose pode resultar em doenças autoimunes, virais e neoplásicas.
- ↳ A apoptose ocorre espontaneamente em certos tumores, como os linfomas e carcinomas basocelulares
- ↳ As alterações mais precoces são a **compactação** e a **segregação da cromatina nuclear**. Em seguida há quebra do núcleo em pequenos fragmentos e, posteriormente, fragmentação da célula toda em corpos apoptóticos que são fagocitados, **evitando reação inflamatória**
- ↳ A apoptose se caracteriza pela quebra do DNA em fragmentos de 180 a 200 pares de bases ou múltiplos destes.

NECROSE

- ↳ Mecanismo não fisiológico e passivo de morte celular → ocorre após altas exposição a agentes tóxicos (radiação)
- ↳ Ocorre perda da integridade da membrana plasmática, alteração da homeostase de íons intracelulares e a entrada de água na célula → **ruptura da membrana plasmática** e a liberação do meio intracelular → **reação inflamatória**.^[1]
- ↳ Na necrose o DNA sofre **quebras aleatórias**, diferentemente da apoptose ^[1]
- ↳ A necrose pode ter um componente programado → **Necroptose radioinduzida** (morte celular tipo II) ^[1]
 - ↳ Foi observada em algumas linhagens de células do carcinoma de tireoide e da suprarrenal.

AUTOFAGIA

- ↳ Processo dinâmico de autodigestão → os lisossomos degradam as proteínas e as organelas, a fim de restabelecer ou manter a homeostase celular.
- ↳ Partes do citoplasma e das organelas são sequestrados em vesículas de dupla membrana, os **autofagossomos** os quais se fundem aos lisossomos onde as proteínas e as organelas são degradadas e reprocessadas.
- ↳ O mecanismo de ativação da autofagia radioinduzida ainda não está completamente esclarecido, mas parece envolver sinalização retículo endoplasmático (RE), em especial via proteína quinase semelhante à quinase do retículo endoplasmático PERK (*protein kinase-like endoplasmic reticulum kinase*) ^[1]

- ↳ Sugere-se que a indução do stress no retículo endoplasmático nas células que perderam a capacidade de morrer por apoptose após a irradiação, causa a autofagia.
- ↳ A autofagia radioinduzida pode favorecer a **sobrevivência** (pequena quantidade de lesão) ou a **morte celular** (lesões celulares maciças e irreparáveis ^[1]).
- ↳ Este mecanismo de morte constitui importante via a ser explorada para o tratamento de doenças ^[1].

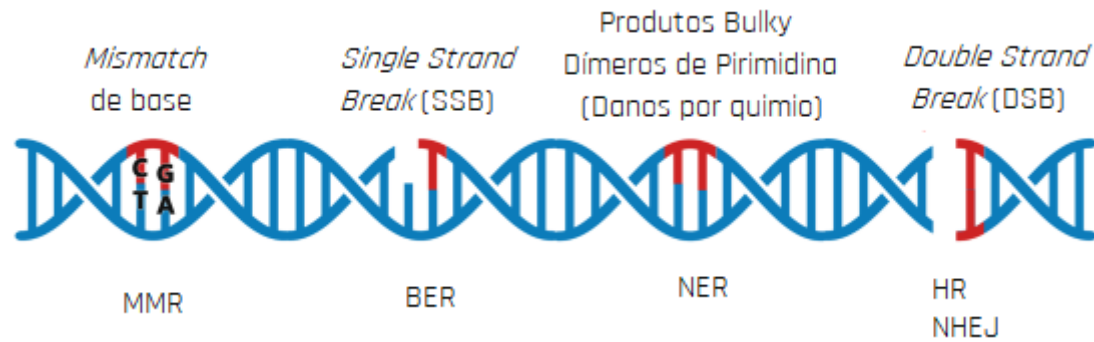
SENESCÊNCIA

- ↳ Processo não fisiológico em que as células têm retardo permanente na fase de G1 do ciclo celular,
 - ↳ Inibição da capacidade de divisão, porém metabolicamente ativas.
- ↳ Pode ser desencadeada pelo encurtamento dos telômeros, ativação dos oncogenes, ou pela lesão no DNA após “stress” oxidativo → ativação das proteínas p53 e Rb (retinoblastoma), nas alterações da cromatina e no silenciamento dos genes que provocam a transição da fase de G1 para a S do ciclo celular.
- ↳ **TELÔMERO** → TTAGGG → segmento final dos cromossomos → após 40-60 divisões, há perda natural dos Telômeros → “envelhecimento celular”
 - ↳ **TELOMERASE** → transcriptase reversa que reconstrói as extremidades do cromossomo
 - ↳ **Imortalidade celular** → encontrada em células do câncer / células tronco
- ↳ A senescência pode contribuir tanto para a perda da clonogenicidade e controle do tumor quanto para a baixa resposta à radiação (devido à parada da divisão).
- ↳ Morfologicamente a senescência causa aumento nuclear e granulação citoplasmática. Após a senescência radioinduzida, a célula pode permanecer indefinidamente estável, ser fagocitada ou desenvolver autofagia.

REFERÊNCIAS

- [1] - SEGRETO, Helena Regina Comodo et al. **Radiobiologia-Da Bancada à Clínica**. Scortecci, 2022. pp 61 – 72
- [2] - HALL, Eric J. et al. **Radiobiology for the Radiologist**. 2019.

MECANISMOS DE REPARO DA RADIAÇÃO



MECANISMOS DE REPARO DE SSB

REPARO POR EXCISÃO DE BASE (BER)

- ↳ Mutações / Danos nas bases nitrogenadas
- ↳ **FUNCIONAMENTO:** remoção da base errada (glicosilase) → colocação da base correta (DNA polimerase β) precedida pela junção da fita (DNA ligase)

REPARO POR EXCISÃO DE NUCLEOTÍDEO (NER)

- ↳ Mutações em nucleotídeos → monômeros de DNA → formam compostos (**Ex.:** Dímeros de pirimidina)
- ↳ **DUAS VIAS:** GG-NER (reparo genômico global) e TC-NER (reparo acoplado a transcrição)
 - ↳ TC-NER age em regiões danificadas que são ativamente transcritas, onde a RNA polimerase bloqueia o acesso ao sítio de dano → TC-NER remove a RNA Polimerase.
- ↳ **FUNCIONAMENTO:** reconhecimento da lesão (diferente para GG-NER e TC-NER), demarcação do dano (o trecho aberrante é aberto e removido), síntese (polimerase γ) e ligação do DNA.
- ↳ **DEFEITOS / MUTAÇÕES NER:** NER defeituoso pode aumentar a sensibilidade a câncer induzido por UVB (formação de dímeros de pirimidina do tipo ciclo butano impossibilitando a ação de genes de reparo). NER mutante não implica radiosensibilidade geral, só a UV → **XERODERMIA PIGMENTOSA**.

MECANISMOS DE REPARO DE DSB

- ↳ Dois mecanismos que não são mutuamente exclusivos → a “escolha” do mecanismo depende da fase do ciclo celular e da abundância de DNA intacto

RECOMBINAÇÃO HOMÓLOGA (HR)

- ↳ Requer uma fita homóloga intacta → livre de erros porque usa uma fita intacta de template
- ↳ Ocorrência → **S tardio / G₂** → disponibilidade de uma cromátide irmã intacta
- ↳ **FUNCIONAMENTO:** reconhecimento da região lesionada → formação de filamentos → recrutamento de proteínas (RAD51/52 e BRCA1/2) → RAD51 “atrai” a fita homóloga → formação das junções de Holliday.

JUNÇÃO DE EXTREMIDADE NÃO HOMÓLOGA (NHEJ)

- ↳ Mais propensa a erros
- ↳ Ocorrência → **S/G₂** (com template) e **G₁** (sem template)
- ↳ **FUNCIONAMENTO:** reconhecimento da região lesionada → recrutamento de quinases (DNA-PKcs) para promoção de reparo / impedir prosseguimento do ciclo celular → síntese de DNA para reconstrução e ligação

OUTROS MECANISMOS DE REPARO

REPARO DE CROSSLINK

- ↳ Crosslinks → Base ligando com fosfato da própria fita ou com o fosfato da fita homóloga
- ↳ **FUNCIONAMENTO:** diferentes complexos de proteínas → diferentes fases do ciclo celular → excisão da fita
- ↳ Mutações → **ANEMIA DE FALCONI**

REPARO DE MISMATCH (MMR)

- ↳ Mis Match → Ligação errada nas bases nitrogenadas (**A-G, A-C, T-G, T-C**)
- ↳ **FUNCIONAMENTO:** reconhecimento da região de mis match (sinalização celular) → recrutamento de genes MMR específicos → excisão dos nucleotídeos → ressíntese de DNA e ligação da fita,
- ↳ Mutações nos genes MMR → instabilidades microssatélite (inserções / deleções) e câncer de cólon não polipoide hereditário (HNPCC).

REFERÊNCIAS

- [1] – HALL, Eric J. et al. **Radiobiology for the Radiologist**. 2019.
- [2] – SEGRETO, Helena Regina Comodo et al. **Radiobiologia-Da Bancada à Clínica**. Scortecci, 2022.

CURVAS DE SOBREVIVÊNCIA CELULAR E MODELOS RADIOBIOLÓGICOS *

CLONOGÊNESE → Capacidade das células de se proliferar indefinidamente ⁽¹⁾

↳ Célula não-proliferativa → Neurônios → perde a clonogênese a partir de 100 Gy

↳ Célula proliferativa → Maior parte das células normais e tumores → perde a clonogênese a partir de 2 Gy

↳ **EFICIÊNCIA DE PLAQUETAMENTO** → % de **células não irradiadas** capazes de formar colônias

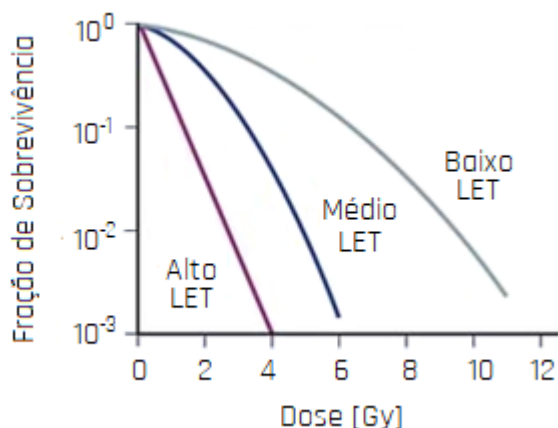
$$PE [\%] = \frac{N_{col}}{N_{tot. cel}} \sim (50 \text{ a } 90\%)$$

↳ **FRAÇÃO DE SOBREVIVÊNCIA** → Número de colônias contadas em uma amostra de **células irradiadas**

$$S = \frac{N_{col}}{N_{tot. cel}} \cdot \left(\frac{1}{PE} \right)$$

↳ **CURVAS DE SOBREVIVÊNCIA** → Gráfico monolog que relaciona a fração de sobrevivência com a dose (Gy)

↳ É um parâmetro de avaliação de efetividade biológica da radiação



↳ Radiação de **alto LET** → Partículas α → Múltiplos eventos de dano

↳ Radiação de **baixo LET** → Raios X, e^- , prótons → 2 comportamentos distintos:

↳ **Baixas doses** → evento de morte única ocorre 1 vez

↳ ombro

↳ **Altas doses** → múltiplos eventos de morte

↳ reta

COMPORTAMENTO DO OMBRO DA CURVA

↳ Baixas doses → inclinação $1/D_1$

↳ Altas doses → inclinação $1/D_0$

$$D_q = D_0 \cdot \ln(N)$$

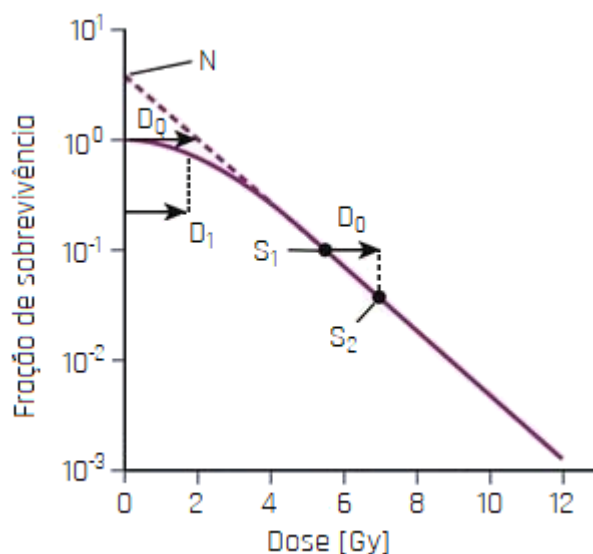
↳ dose limite a partir da qual a curva passa a ser linear

↳ **Ombro da curva** → medida de radioresistência

↳ N → número de alvos que precisam ser atingidos para que uma célula perca sua capacidade clonogênica

↳ N grande → curvas de ombros largos (raios X)

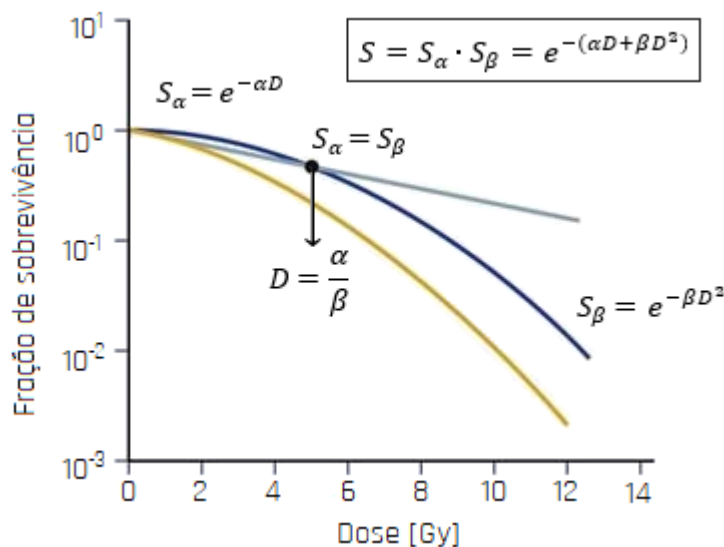
↳ N pequeno → curvas de ombros estreitos (partículas α)



D_0 → Dose que induz em média, um evento letal por célula → reduz a fração de células em 37% → final da curva

D_1 → Dose que induz em média, um evento letal por célula no início da curva → reduz SF = em 37%

MODELO LINEAR QUADRÁTICO



↳ A curva de sobrevivência (S) é descrita por dois componentes $\rightarrow S = S_{\alpha} \cdot S_{\beta}$

↳ Componente linear \rightarrow proporcional à D^1

$$S_{\alpha} = e^{-\alpha D}$$

↳ Componente quadrática \rightarrow proporcional à D^2

$$S_{\beta} = e^{-\beta D^2}$$

↳ A curva "completa" é descrita pela equação:

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

↳ Assumindo $\beta = 0 \rightarrow S = e^{-D/D_0}$

RAZÃO α/β

↳ Dose na qual a contribuição linear para morte celular (LD) é igual a quadrática (PLD) ^[1]

↳ $\alpha/\beta \downarrow$ para células com capacidade de reparo de SLD ($\alpha \downarrow$ e $\beta \uparrow$) \rightarrow resposta lenta

↳ Não reflete capacidade de reparar PLD $\rightarrow \uparrow$ LET $\rightarrow \uparrow \alpha/\beta \rightarrow$ falha de reparo de SLD

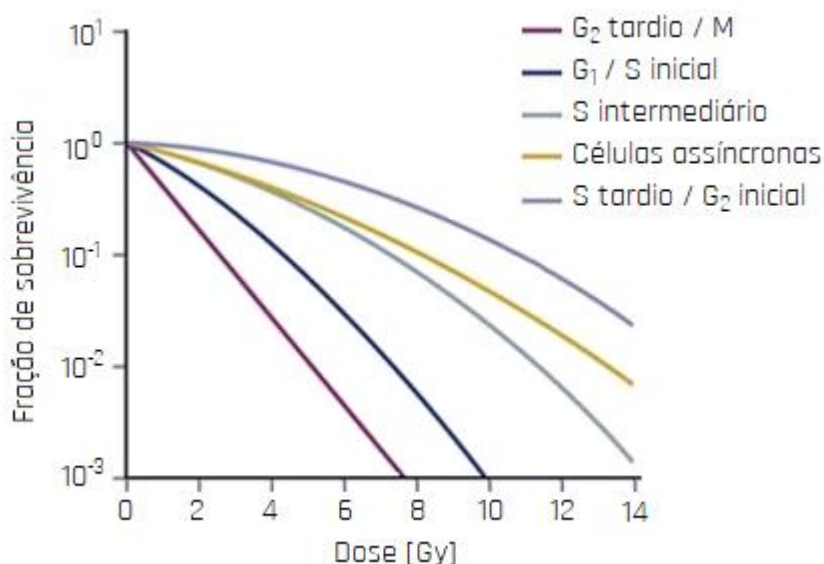
↳ Reflete a sensibilidade das células tumorais ao fracionamento (habilidade de reparo de SLD entre frações)

↳ $\alpha \rightarrow$ probabilidade [Gy^{-1}] de ocorrer um **evento único** de **dano letal** \rightarrow irreparável

↳ $\beta \rightarrow$ probabilidade [Gy^{-2}] de ocorrer **dois eventos** independentes de **dano subletal**

↳ Radiações densamente ionizantes \rightarrow curva sem ombro \rightarrow pouco reparo de SLD ou PLD.

Radiosensibilidade \rightarrow relacionada com a **taxa de reprodução celular** \rightarrow probabilidade de dano



↳ **G₂ tardio / M** \rightarrow em função do mecanismo de checagem nessa etapa, se há dano por radiação, há recrutamento de p53, que causa apoptose \rightarrow redução na fração de sobrevivência \rightarrow **fase radiosensível**

↳ **S inicial** \rightarrow ocorre duplicação dos cromossomos \rightarrow DNA condensado (alvo crítico) \rightarrow aumenta a probabilidade de dano e morte \rightarrow **fase radiosensível**

↳ **S tardio / G₂ inicial** \rightarrow tem mais mecanismos de reparo atuando (HR, NHEJ) \rightarrow **fase radio resistente**

REFERÊNCIAS

[1] - HALL, Eric J. et al. **Radiobiology for the Radiologist**. 2019.

[2] - SEGRETO, Helena Regina Comodo et al. **Radiobiologia-Da Bancada à Clínica**. Scortecci, 2022.

FRACIONAMENTO E EFEITOS DE TAXA DE DOSE

DANO LETAL (LD)

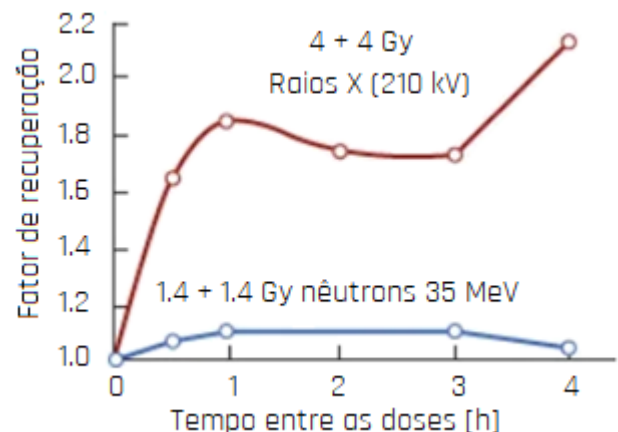
- ↳ irreparável / vai causar morte → relacionado com MSB (quebras múltiplas nas fitas de DNA) → danos de partículas alfa / íons pesados ^[1] ^[2]

DANO SUBLETAL (SLD)

- ↳ Pode ser reparado ($t_{1/2} \sim 1 \text{ h}$), a menos que haja outro dano
- ↳ SLD em populações de células assíncronas → mata células nas fases sensíveis → sincroniza as células
- ↳ **Reparo de SLD** → evidenciada em cenários de fracionamento de dose (experimentos de dose dividida)
 - ↳ Largura do ombro da curva → reparo de SLD
 - ↳ Ombro largo → $\alpha/\beta \downarrow$ → tecido de resposta tardia
 - ↳ Ombro curto → $\alpha/\beta \uparrow$ → tecido de resposta inicial

Reparo de SLD → Reparo de DSB

- ↳ **Fator de recuperação** → razão entre a fração de sobrevivência celular para uma dose dividida e para uma dose única, ambas de mesmo valor total ^[1]
- ↳ Fracionamento de nêutrons tem pouco efeito na sobrevivência celular → pouco reparo de SLD
- ↳ Reparo de SLD é inibido por muitos quimioterápicos

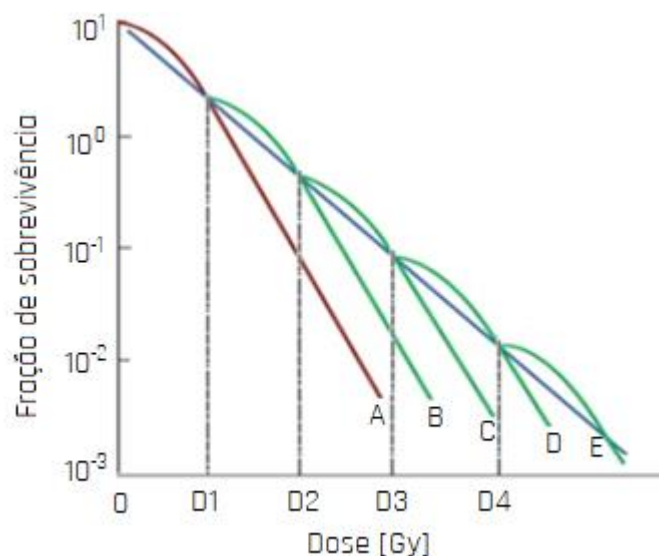


DANO POTENCIALMENTE LETAL (PLD)

- ↳ Causará morte a menos que haja reparo → DSB complexas / sujas ^[1]
- ↳ Esse tipo de dano pode ser modificado pelas condições de pós-irradiação
- ↳ **REPARO DE PLD** → Hipótese → correlaciona-se com a **rádio sensibilidade tumoral**
 - ↳ Tumor com **reparo eficiente de PLD** → **radio resistente**
- ↳ Reparo de PLD → sensível a temperatura / não ocorre para radiação de alto LET
- ↳ Durante o período de reparo, SSB e DSB são reparados nas primeiras 1 - 2 horas

EFEITO DO FRACIONAMENTO

- ↳ Diminuição da taxa de dose + aumento do tempo de exposição → redução do efeito biológico
 - ↳ Para taxas de dose de 1-100 cGy/min
- ↳ Fracionamento tem a ver com a **redistribuição de células**.
- ↳ Na prática, a sincronização celular é obtida através do tempo entre duas aplicações (8 horas).



↳ **RADIAÇÃO DE BAIXO LET** → dose em frações

iguais

e separadas por um intervalo de tempo suficiente →

reparo de SLD → curva adquire comportamento exponencial em função da dose

↳ A cada fração → repetição do ombro → reparo de SLD em igual proporção

↳ Cada fração mata a mesma proporção de células

↳ **FRACIONAMENTO EM RADIOTERAPIA** → **reparo** de SLD em tecidos normais e **reoxigenação** em tecidos tumorais

EFEITO DA TAXA DE DOSE

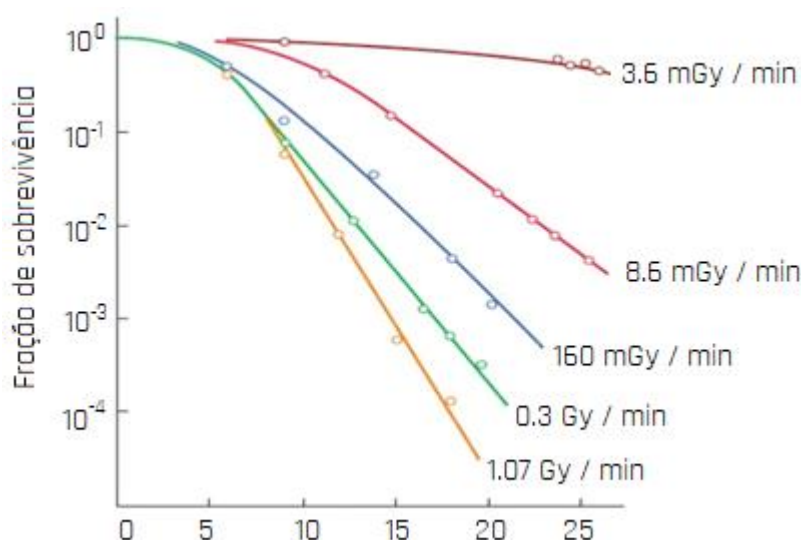
↳ Taxa de dose ↑ → reparo de SLD ↓

↳ Efeito biológico maior

↳ ↓ Taxa de dose → ↑ tempo de tratamento →

↑ reparo de SLD → estreita a curva de sobrevivência (DO aumenta) → ombro tende a desaparecer

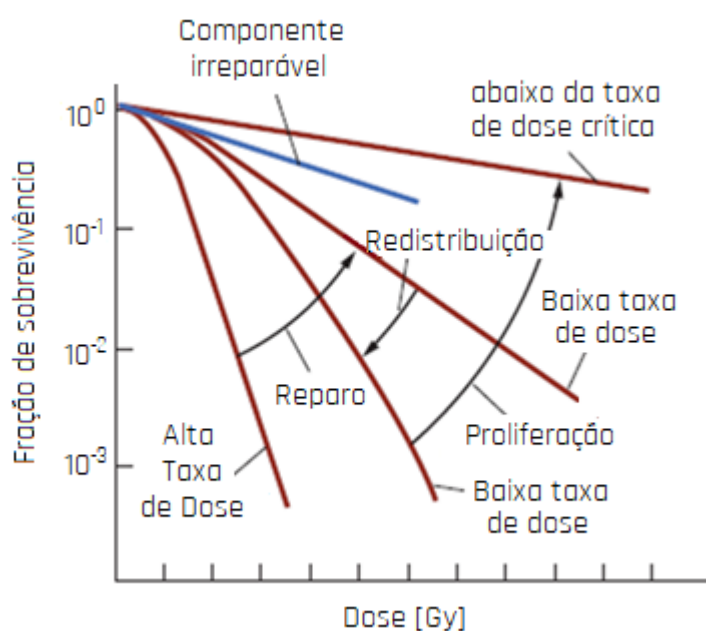
↳ ↑ Taxa de dose → BED ↓. A variação da dose total com a taxa de dose é maior para tecidos de resposta tardia (baixo α/β)



↳ ↑ Taxa de dose → ↑ inclinação da curva de sobrevida;

↳ ↑ Reparo → ↓ inclinação da curva de sobrevida

↳ ↑ Proliferação → ↓ inclinação da curva de sobrevida;



REFERÊNCIAS

[1] - HALL, Eric J. et al. **Radiobiology for the Radiologist**. 2019.

[2] - SEGRETO, Helena Regina Comodo et al. **Radiobiologia-Da Bancada à Clínica**. Scortecchi, 2022.

EFEITO DO OXIGÊNIO, REOXIGENAÇÃO E RADIOTERAPIA FLASH

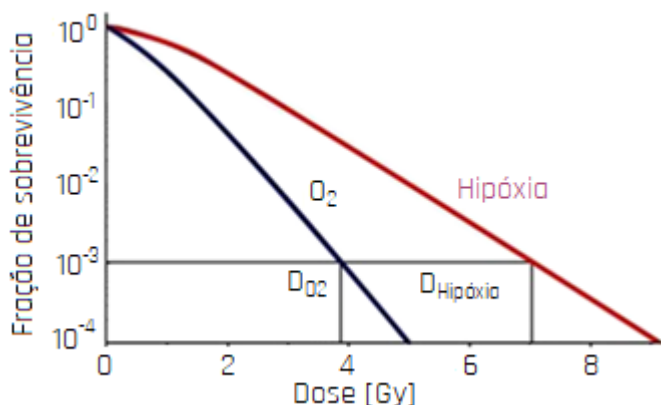
OER (OXYGEN ENHANCEMENT RATIO)

↳ **DEF.:** razão entre a dose em hipóxia (ausência de O_2) e a dose com O_2 necessária para obter mesmo efeito biológico

$$OER = \frac{D_{hipoxia}}{D_{O_2}}$$

↳ OER ↓ → ↑ LET

TIPO DE RADIAÇÃO	OER
Raios X e Raios γ	2.5 ~ 3
Prótons	2.5 ~ 3
Nêutrons	1.6
Partículas α	1 - Sem efeito



EFEITO DA TAXA DE DOSE

↳ ↑ OER → ↑ Taxa de Dose → Radioterapia Flash

↳ ↓ OER → ↓ Taxa de Dose

EFEITO DO OXIGÊNIO

↳ Radiossensibilidade → aumenta em presença de O_2 durante a radioterapia ^[1]

↳ Reação: $O_2 + R \cdot \rightarrow RO_2$

↳ RO_2 → molécula não restaurável de DNA → Molécula não pode ser reparada → **O_2 fixa o dano indireto**

↳ Radiação de alto LET → Dano por efeito direto → não requer O_2 para fixar o dano (↓ OER → ↑ LET)

↳ 50 % do efeito de O_2 → $[O_2] > 0.5 \%$ ($pO_2 = 3 - 5 \text{ mmHg}$)

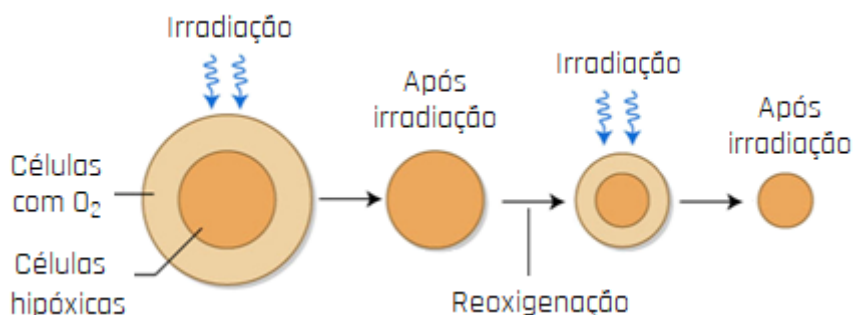
↳ 100 % do efeito de O_2 → $[O_2] > 2 \%$ ($pO_2 = 30 \text{ mmHg}$)

↳ veia / linfa → $pO_2 = 20 - 40 \text{ mmHg}$

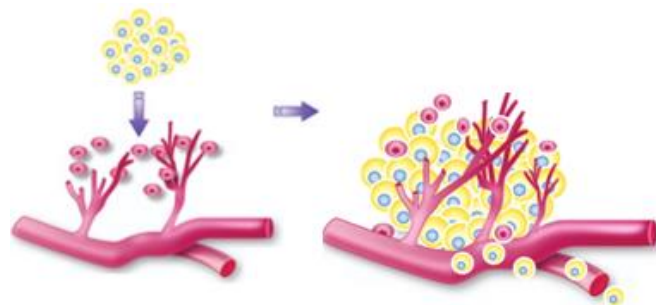
REOXIGENAÇÃO

↳ RT fracionada → proporção de células hipóxicas permanece constante ^[1]

↳ Reoxigenação → parte das células hipóxicas do tumor se torna vascularizada → Neoangiogênese



NEO ANGIOGÊNESE TUMORAL → Tumores secretam fatores (como NEGF) que estimulam a angiogênese, tornando-se vascularizadas → explica o anel oxigenado ao redor do núcleo hipóxico durante a reoxigenação ^[1]



EFEITO FLASH



- ↳ Descoberto em 1966 → ratos irradiados com altas taxas de dose → taxas de sobrevivência maiores
- ↳ Efeito protetivo ligado a oxigenação → ocorre ao se irradiar as células com **altas taxas de dose**

↳ RADIOTERAPIA CONVENCIONAL

- ↳ Células tumorais não são completamente atingidas pela dose de prescrição → diminui eficácia / recidiva
- ↳ $600 \text{ UM} \cdot \text{min}^{-1} \rightarrow 600 \text{ cGy} \cdot \text{min}^{-1} \rightarrow \dot{D} = 0.1 \text{ Gy} \cdot \text{s}^{-1}$

↳ RADIOTERAPIA FLASH

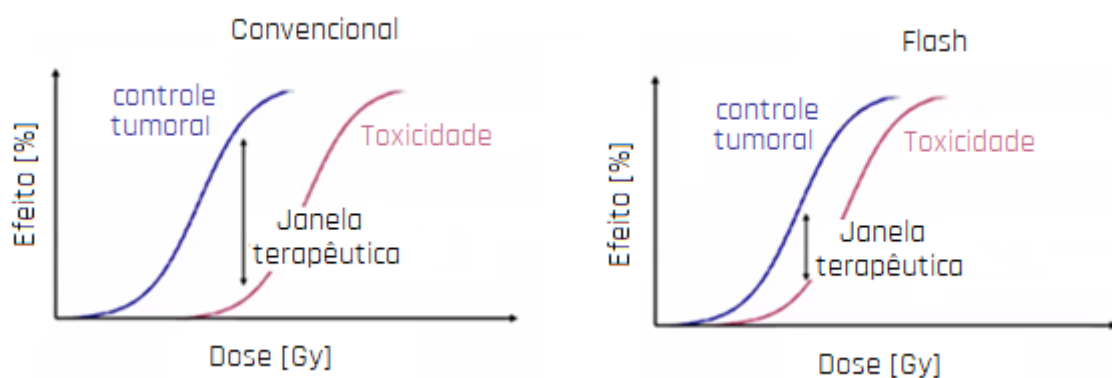
- ↳ Há menor dano biológico nos órgãos saudáveis adjacentes → mantém o mesmo nível de controle tumoral
- ↳ $\dot{D} > 40 \text{ Gy} \cdot \text{s}^{-1} \rightarrow \dot{D}_{FLASH} \sim 400 \cdot \dot{D}_{conv}$
- ↳ Altas doses por fração → $D_{FLASH} > 7 \sim 8 \text{ Gy}$
- ↳ Dose equivalente nos tecidos normais → $D_{FLASH}^{OAR} = \frac{2}{3} \cdot D_{FLASH}^{tumor}$

↳ RADIOBIOLOGIA: CONVENCIONAL

- ↳ Dano indireto → 66% dos danos → radiólise da água (radicais livres) → O_2 fixa o dano
- ↳ Tumores → hipóxia → > radioresistência / OAR → reoxigenação rápida ($\sim ms$) → > radiosensibilidade;

↳ RADIOBIOLOGIA: FLASH

- ↳ Pulsos rápidos de radiação → ($\sim \mu s$) → mais rápidos que a reoxigenação celular
- ↳ O_2 presente para fixar o dano é gasto rapidamente → muita dose é entregue antes que o tumor reoxigene
- ↳ Estado de **hipoxia transiente** → OAR mais radio resistentes / tumores com radioresistência inalterada
- ↳ **CONCLUSÃO:** é possível escalonar as doses mantendo a mesma toxicidade nos OAR



PRIMEIRO CASO CLÍNICO → Paciente masculino, 75 anos, linfoma de células T cutâneo → tumor de 3,5 cm

- ↳ RT convencional por 10 anos, relatou toxicidade severa nas regiões adjacentes
- ↳ RT FLASH: dose única de 15 Gy, elétrons com 10 pulsos de $1 \mu s \rightarrow \dot{D} > 10^6 \text{ Gy} \cdot \text{s}^{-1}$
- ↳ Resposta tumoral completa no local em 36 dias → Epitelite leve e edema grau 1, 10 ~ 12 dias após irradiação

REFERÊNCIAS

[1] - HALL, Eric J. et al. **Radiobiology for the Radiologist**. 2019.

[2] - SEGRETO, Helena Regina Comodo et al. **Radiobiologia-Da Bancada à Clínica**. Scortecci, 2022.

LET E RBE *

ABSORÇÃO DE RADIAÇÃO

↳ Interação → excitação e ionização localizadas no caminho das PC (e^- para raios X e prótons para nêutrons) ^[1]

LINEAR ENERGY TRANSFER (LET)

↳ Energia média (dE) transferida localmente por unidade de caminho (dl) → $[keV/\mu m]$

↳ Função da massa e da carga de uma PCR → indica a densidade de ionização de um dado tipo de radiação

$$LET = \frac{dE}{dl}$$

↳ Descreve a qualidade dos diferentes tipos de radiação

↳ Para um dado tipo de PCR → ↑ energia → ↓ LET (e ↓ RBE)

↳ $LET \cong 100 keV/\mu m$ → Valor ótimo → elimina radioresistência de células hipóxicas

↳ Separação média de ionizações \cong diâmetro do DNA ($\sim 2 nm$) → A passagem de uma PC causa DSB

↳ $LET > 100 keV/\mu m$ → radiações densamente ionizantes → DSBs, mas com perda de energia pela proximidade dos eventos de ionização → RBE diminui (LET e RBE tem forma de sino)

RADIAÇÃO	LET $[keV/\mu m]$
Co^{60}	0.2
Raios X de 250 kVp	2.0
Prótons de 10 MeV	4.7
Prótons de 150 MeV	0.5
Nêutrons	50 ~ 150
Partículas α de 2.5 MeV	166
Íons pesados	100 ~ 2500

EFETIVIDADE BIOLÓGICA EFETIVA (RBE)

↳ **DEF.:** razão da dose de radiação de raios X de 250 kV (D_{250}) para a dose de radiação de teste (D_r) necessária para igualar o efeito biológico

$$RBE = \frac{D_{250}}{D_r}$$

↳ Nêutrons → curva sem ombros → mais eficientes que Raios X → ↓ dose por fração e ↑ número de frações

↳ Parte da dose de RX é desperdiçada nos ombros da curva de sobrevivência a cada fração

↳ RBE é maior para tecidos que reparam SLD (ombro largo)

DETERMINANTES DE RBE

↳ $LET \leq 100 keV/\mu m$ → ↑ LET → ↑ RBE; $LET > 100 keV/\mu m$, LET ↑ → RBE ↓ → Radiação desperdiçada

↳ **DOSE TOTAL** → RBE ↑ → D ↓

↳ **TAXA DE DOSE** → RBE ↑ → Taxa de Dose ↓ (baixo LET); efeito mínimo para alto LET

↳ **NÚMERO DE FRAÇÕES** → RBE ↑ → número de frações ↑

↳ **HISTOLOGIA** → RBE ↑ → Tecidos com bom reparo de SLD

REFERÊNCIAS

[1] - HALL, Eric J. et al. **Radiobiology for the Radiologist**. 2019.

[2] - SEGRETO, Helena Regina Comodo et al. **Radiobiologia-Da Bancada à Clínica**. Scortecci, 2022.

SÍNDROME AGUDA DE RADIAÇÃO

↳ **LD50** → Dose letal para 50 % dos expostos (sem antibióticos) → $LD_{50} = 4 \text{ Gy}$ (8 Gy com antibióticos) ^[1]

↳ Diminui para radiações de alto LET

↳ Tolerância é menor para pacientes muito jovens ou idosos e para sexo masculino

↳ Após exposição de corpo inteiro → Aparecimento de tumores sólidos é 80 % mais frequente do que leucemias

DOSE	EFEITO
> 0.1 Gy	Aberrações cromossômicas nas células / esterilidade masculina temporária
1 Gy	Náusea e vômito (N/V)
1 ~ 5 Gy	Diminuição do número de células de defesa no corpo → favorece infecções
2 Gy	Limite de dose para catarata / eritema transiente (duração de horas)
3 Gy	Epilação temporária / limite para esterilidade feminina permanente
> 6 Gy	Diarréia severa / eritemas severos (no D10)
7 Gy	Epilação permanente / insuficiência respiratória aguda
> 50 Gy	Convulsões / Coma

SÍNDROME PRODRÔMICA

↳ 5 ~ 15 min → pós exposição (Dose = 10 Gy) → Pico em 30 min → persiste por alguns dias → intensidade ↓

↳ **Sintomas TGI** → anorexia, diarreia, desidratação, perda de peso;

↳ **Sintomas Neurais** → fadiga, cefaleia, hipotensão, febre;

SÍNDROME HEMATOPOÉTICA

↳ Dose = 2.5 Gy ~ 5 Gy → morte em várias semanas

↳ **Sintomas** → N/V (5 ~ 15 min), período latente (3 semanas), depressão medular, granulocitopenia / trombocitopenia (pico de 30 / 60 dias), febre → **Anemia severa**

SÍNDROME DO TRATO GASTROINTESTINAL

↳ Dose = 8 Gy ~ 10 Gy → Morte em 5 a 10 dias

↳ Destruição das células da cripta intestinal → problema na absorção de eletrólitos

Sintomas → N/V, desidratação, astenia, diarreia sanguinolenta → **Síndrome hepática / Seps**

SÍNDROME CEREBROVASCULAR

↳ Dose > 100 Gy → Morte em 24 a 48 horas

↳ **Sintomas** → N/V, disfunção cardiovascular e neurológica, perda de funções vitais, convulsão, coma → **Morte**

CONTRAMEDIDAS MÉDICAS A UMA EXPOSIÇÃO DE CORPO INTEIRO

↳ Dose < 2 Gy → Não requer tratamento

↳ 2 Gy < Dose < 4 ~ 5 Gy → Observação, administração de antibióticos (amifosfina) e transfusão de sangue

↳ Dose > 5 Gy → Isolamento, antibióticos, transfusão de plaquetas (LD_{50} pode chegar a 8 Gy)

Dose de exposição → medida difícil próxima da LD_{50} → linfócitos desaparecem em 24 h → impossível estimar dose total pela contagem das aberrações cromossômicas → melhor teste para isso é o ensaio de micronúcleo ^[1]

REFERÊNCIAS

[1] - HALL, Eric J. et al. **Radiobiology for the Radiologist**. 2019.

[2] - SEGRETO, Helena Regina Comodo et al. **Radiobiologia-Da Bancada à Clínica**. Scortecci, 2022.

CONTRA MEDIDAS À EXPOSIÇÃO À RADIAÇÃO

FATOR DE REDUÇÃO DE DOSE → Razão das doses com e sem drogas necessárias para produzir mesmo efeito ^[1]

$$DRF = \frac{\text{Dose com radioprotetor}}{\text{Dose sem radioprotetor}}$$

RADIOPROTETORES

↳ Administrados antes da exposição à radiação → caráter profilático → visam reduzir o nível de dano

↳ Compostos de Sulfidril (SH) → Cisteína / Cisteamina ($DRF = 1,8$)

↳ MECANISMOS:

↳ **(1)** → Eliminação de radicais livres → recombinação → protege contra radicais de oxigênio, provenientes de radiações ionizantes ou agentes quimioterápicos (alquilantes) → **efeito diminui com o aumento do LET**

↳ **(2)** → Doação de átomos de hidrogênio → facilita o reparo químico direto de sítios danificados de DNA

↳ **AMIFOSFINA (WR2721)** → Aprovado pelo FDA para uso em radioterapia → **Etiol** (nome comercial)

↳ Afeta o tecido normal e o tumor → absorção diferente entre os tecidos → ideal: 30 min antes da RT

↳ $DRF \sim 2 \text{ a } 3$ → Tecidos saudáveis

↳ $DRF < 1.2$ → Tumores

↳ Estudo fase III randomizado do RTOG → WR2721 previne xerostomia (C&P) sem prejuízo no controle tumoral

MITIGADORES

↳ Administrados após a exposição, mas antes da manifestação dos sintomas → amenizam a severidade / eliminam

↳ Três aprovados pelo FDA ^[1]:

↳ **Iodeto de potássio** → Impede acúmulo de Iodo radioativo na tireoide → uso oral

↳ **Azul da Prússia** → Captura o Cs-137 no intestino → facilita a excreção, impedindo a absorção pelos músculos

↳ **DTPA** → Usado para elementos transurânicos (plutônio, amerício, etc) → excreção pela urina

↳ Duas formas: Ca-DTPA e Zn-DTPA

AGENTES TERAPÊUTICOS

↳ Administrados após os sintomas → visam estimular a reparação ou regeneração das células danificadas ^[1]

REFERÊNCIAS

[1] – HALL, Eric J. et al. **Radiobiology for the Radiologist**. 2019.

[2] – SEGRETO, Helena Regina Comodo et al. **Radiobiologia-Da Bancada à Clínica**. Scortecchi, 2022.

CARCINOGÊNESE POR RADIAÇÃO

↳ Carcinogênese é um **processo em múltiplas etapas**

↳ iniciação → promoção → progressão ^[1]

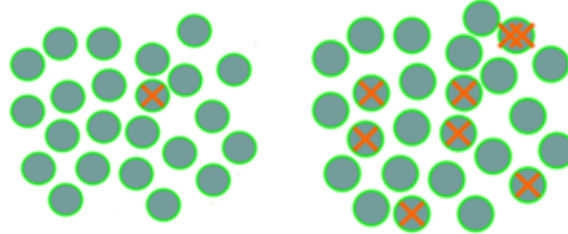
EFEITOS ESTOCÁSTICOS E DETERMINÍSTICOS

↳ Período de latência

↳ Intervalo de tempo entre a exposição e a manifestação dos efeitos

↳ Leucemia → 5 a 10 anos (5 – 7 Gy)

↳ Tumores sólidos → 10 a 50 anos (10 – 60 Gy)



EFEITOS	ESTOCÁSTICOS (CRÔNICOS)	DETERMINÍSTICOS (AGUDOS)
DANO	Podem ou não causar dano	Causarão dano
LIMIAR DE DOSE	Não existe limiar de dose	$D < \text{limiar} \rightarrow$ não tem efeito
PROBABILIDADE	Dose $\uparrow \rightarrow$ Probabilidade \uparrow	Dose $\uparrow \rightarrow$ Probabilidade \uparrow
SEVERIDADE	Severidade independente da dose	$D > \text{limiar}$: Dose $\uparrow \rightarrow$ Severidade \uparrow
EXEMPLO	Câncer	Catarata

MODELO DE RISCO RELATIVO

↳ Incidência do câncer → função da dose, idade no momento da exposição e tempo desde a exposição ^[1]

RELAÇÃO DOSE-RESPOSTA PARA CARCINOGÊNESE RADIOINDUZIDA ^[1]

↳ Estocástico → sem limiar de dose

↳ Forma de sigmoide em baixas doses (< 1.5 Gy) → tumores sólidos

↳ Dependência linear-quadrática em doses moderadas → leucemia

↳ Achatamento da curva e decrescimento em doses altas → devido a morte celular (não mutagênese)

DIFERENTES TECIDOS → DIFERENTES RISCOS À CARCINOGÊNESE RADIOINDUZIDA

↳ **Mais Sensíveis** → medula, mama, glândulas salivares e tireoide

↳ **Menos Sensíveis** → cólon, estômago, fígado, pulmão, ovários e pele

MECANISMO DA CARCINOGÊNESE RADIOINDUZIDA

↳ Radiação → modifica genes que controlam o ciclo celular → **proto-oncogenes** e **genes supressores de tumor**

↳ **Proto-oncogene**: Cdk, Myc, RAS → estimulam o ciclo celular e a diferenciação celular

↳ Radiação + Proto-oncogene → Oncogene

↳ **Mecanismos de ativação de um proto-oncogene**:

↳ Mutação pontual → proteína hiperativa produzida em quantidades normais

↳ Amplificação genética → não há mutação → há produção de proteínas em grandes quantidades;

↳ Rearranjo cromossômico → trocas cromossômicas → proteína sob o controle de um promotor muito ativável / geração de proteínas de fusão que são hiperativas;

↳ **LINFOMA DE BURKITT** → translocação do c-Myc para um sítio de gene promotor de imunoglobulinas pesadas.

↳ **Genes supressores de tumor:** p53, Rb, BRCA1, BRCA2, etc

↳ Impedem a proliferação celular → bloqueiam o ciclo celular.

↳ Perda dos genes supressores de tumor:

↳ **(1)** → deleções independentes em ambas as cópias para os dois cromossomos;

↳ **(2)** → homozigosidade somática (perda da heterozigosidade) → deleção de uma das cópias dos cromossomos herdados dos pais seguida de replicação da cópia intacta;

↳ **MUTAÇÃO DO BRCA1** → maior susceptibilidade ao câncer de mama → mamografia não é recomendada como rastreamento → radiação pode gerar mutação no alelo normal, levando ao fenótipo de câncer.

CRITÉRIOS DE CAHAN

↳ Os dois tumores devem ter sido biopsiados → devem ter histologias diferentes

↳ A neoplasia deve ter surgido na região irradiada

↳ O tecido em que a neoplasia surgiu devia ser normal antes da irradiação

REFERÊNCIAS

[1] – HALL, Eric J. et al. **Radiobiology for the Radiologist**. 2019.

[2] – SEGRETO, Helena Regina Comodo et al. **Radiobiologia-Da Bancada à Clínica**. Scortecci, 2022.

EFEITOS HEREDITÁRIOS DA RADIAÇÃO *

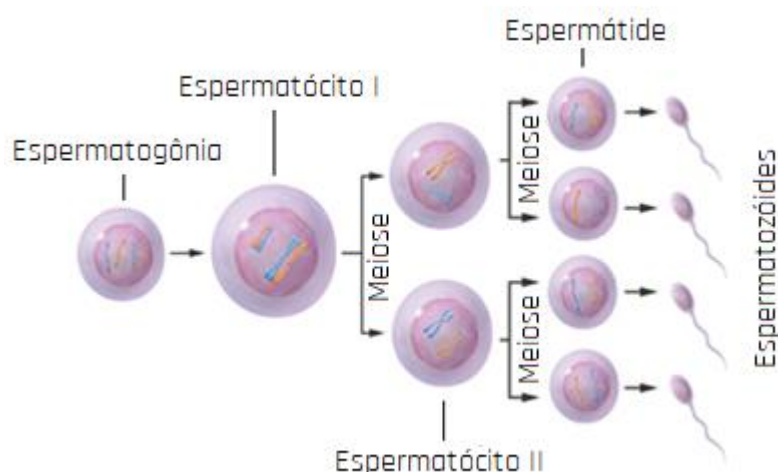
GAMETOGENESE MASCULINA

- ↳ Renovação a cada 10 semanas
- ↳ Espermátogônia → muito radiosensível
- ↳ Espermátócitos I e II → divisão por meiose
- ↳ Espermátide → diferenciação → Espermatozoides

FRAÇÃO	ESTERILIDADE *	
	TEMPORÁRIA **	PERMANENTE
Única	15 cGy	350 ~ 600 cGy
Várias	40 cGy	200 cGy

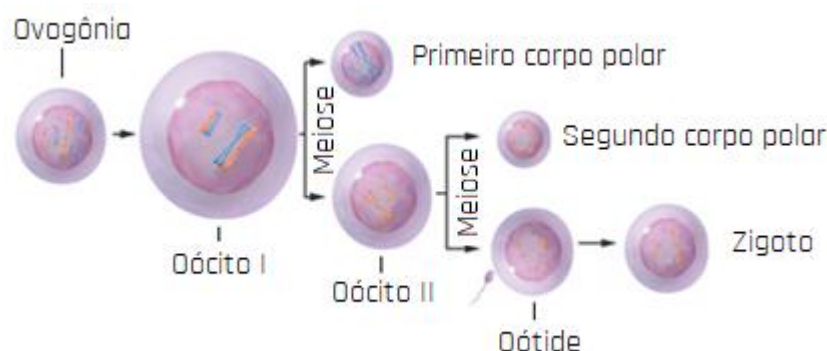
* Esterilidade radioinduzida em homens → sem mudanças na função sexual, libido ou alterações hormonais

** Após tratamentos de RT → número de espermatozoides ↓↓ → retorna no período de 6 meses a um ano.



GAMETOGENESE FEMININA

- ↳ Todos os gametas femininos são gerados desde o nascimento
- ↳ **ESTERILIDADE PERMANENTE**
 - ↳ Única fração → 250 a 350 cGy
 - ↳ Várias frações → 20 Gy
- ↳ Esterilidade é acompanhada com mudanças hormonais → menopausa



GENÉTICA BÁSICA ^[1]

- ↳ **CARIÓTIPO** → número de genes de um cromossomo → cariótipo normal (diploide) → $2n = 46$ cromossomos
 - ↳ Masculino → 22 pares de **autossomos** (sem ligação com sexo) + 1 par **alossomos** (ligados ao sexo)
 - ↳ Feminino → 23 pares de cromossomos homólogos

EFEITOS GENÉTICOS RADIOINDUZIDOS

- ↳ Radiação não causa efeitos genéticos únicos → aumenta a frequência das mutações que ocorrem espontaneamente
- ↳ Apenas 1 a 6% das mutações espontâneas em humanos devem-se a radiação de background

HIPÓTESES SOBRE MUTAÇÕES RADIOINDUZIDOS

- ↳ A maior parte das mutações são deletérias
- ↳ Qualquer dose de radiação – mesmo que pequena – carrega algum risco genético
- ↳ Número de mutações produzidas é proporcional à dose

ESTIMATIVA DE RISCOS GENÉTICOS RADIOINDUZIDOS

- ↳ **Risco relativo** → comparação entre mutações radioinduzidas e espontâneas → resultado em termos de dose de duplicação (dose necessária para duplicar as mutações espontâneas) $\cong 100 \text{ cGy} = 1 \text{ Gy} = 1 \text{ Sv}$ (BEIR V)
- ↳ **Risco absoluto** → Ignora a taxa de mutação espontânea

TIPOS DE MUTAÇÕES

MUTAÇÃO MENDELIANA: Alterações bioquímicas pontuais, de um ou mais genes → **67% dos casos**

- ↳ **Autossômicas** → Manifestam-se nos autossomos
 - ↳ **Dominantes** → Mínimo um gene afetado para que o fenótipo se expresse → retinoblastoma
 - ↳ **Recessivas** → requer homozigose (dois genes afetados) para que o fenótipo se expresse
- ↳ **Alossômica / Heterossômica** → Afetam os cromossomos sexuais → geralmente o X → Duchene, hemofilia
 - ↳ Expressão → heterozigose (X'Y) em homens, homozigose (X'X') em mulheres

MUTAÇÃO CROMOSSÔMICA: Resultados de danos nos cromossomos, especialmente DSB → **33% dos casos**

- ↳ **Estruturais** → Alteração na forma do cromossomo → provém de quebras nos cromossomos.
 - ↳ **Deleção:** Perda de um segmento de um determinado cromossomo.
 - ↳ **Duplicação:** Repetição de um mesmo gene ao longo de um determinado cromossomo.
 - ↳ **Inversão:** Segmento de cromossomo destacado sofre rotação de 180° e volta a se fundir a ele.
 - ↳ **Translocação:** Segmento de um cromossomo se adere a extremidade de outro cromossomo não homólogo
- ↳ **Numéricas:** Alteração no cariótipo → número de genes de um cromossomo. Normal → cariótipo **2n** (diploide)
 - ↳ **Euploidia** → Mesma alteração (aumento ou diminuição) em todos os pares n, 3n ou mais
 - ↳ **Aneuploidia** → Não atinge todos os pares:
 - ↳ **2n + 1** → monossomia → **Síndrome de Turner**
 - ↳ **2n + 3** → trissomia → **Síndrome de Klinefelter**

MUTAÇÃO MULTIFATORIAL ^[1]

- ↳ Tipo mais comum de doença genética
- ↳ Combinação de fatores genéticos (padrão de transmissão complexo) + fatores ambientais
- ↳ Padrão de transmissão não é simplesmente mendeliano (homozigose ou heterozigose)

REFERÊNCIAS

[1] – HALL, Eric J. et al. **Radiobiology for the Radiologist**. 2019.

[2] – SEGRETO, Helena Regina Comodo et al. **Radiobiologia-Da Bancada à Clínica**. Scortecci, 2022.

EFEITOS DA RADIAÇÃO NO EMBRIÃO E NO FETO

- ↳ Os fatores principais são dose e estágio da gestação em que houve exposição
- ↳ Principais efeitos somáticos → câncer e retardos no desenvolvimento

EFEITO IN UTERO → SOMÁTICO ^[1]

PRÉ-IMPLANTAÇÃO

- ↳ De 0 a 9 dias → período entre a fertilização e a nidação (acoplamento na parede uterina)
- ↳ **ESTÁGIO MAIS SENSÍVEL A EFEITOS LETAIS** → morte pré natal $LD50 = 1 \text{ Gy}$, risco de 1 a 2% por 0.1 Gy
- ↳ Efeito tudo ou nada → se o embrião sobrevive, cresce sem efeitos

ORGANOGENESE

- ↳ De 10 a 16 semanas → período de desenvolvimento dos órgãos
- ↳ A cada 0.5 Gy → 40% de risco de **MAL FORMAÇÕES ESTRUTURAIS**
- ↳ Mesmo com retardo de crescimento intra uterino → pode chegar ao tamanho adulto normalmente
- ↳ A cada 1 Gy → 14% de risco de câncer
- ↳ Morte por efeitos de exposição → morte pré-natal

ESTÁGIO FETAL

- ↳ Da semana até o nascimento → período de crescimento de estruturas já formadas
- ↳ Retardo permanente no crescimento na fase próxima ao nascimento
- ↳ Microcefalia e retardo mental → severo (8 a 15 semanas) e moderado (16 a 25 semanas)
- ↳ Risco significativo de câncer após 25 semanas → 7% a cada 0.1 Gy
- ↳ Morte para doses mais altas
- ↳ Retardo mental e má formações congênitas são efeitos determinísticos com limiar de dose de 10 cGy

CÂNCER INFANTIL APÓS IRRADIAÇÃO IN UTERO

- ↳ Período mais sensível → primeiro trimestre
- ↳ Câncer mais comum → **LEUCEMIA**
- ↳ Efeito estocástico → Doses de 1 cGy aumentam o risco de desenvolvimento → **SEM LIMIAR**

REFERÊNCIAS

[1] – HALL, Eric J. et al. **Radiobiology for the Radiologist**. 2019.

[2] – SEGRETO, Helena Regina Comodo et al. **Radiobiologia-Da Bancada à Clínica**. Scortecci, 2022.

CINÉTICA TUMORAL *

ÍNDICE MITÓTICO

↳ MI → Proporção de células em mitose

$$MI = \lambda \cdot \frac{t_M}{t_C}$$

↳ Tempo de mitose (t_M) e tempo total do ciclo celular (t_C)

↳ λ → fator de correção (~ 0.69) → as células não estão uniformemente distribuídas durante o ciclo celular

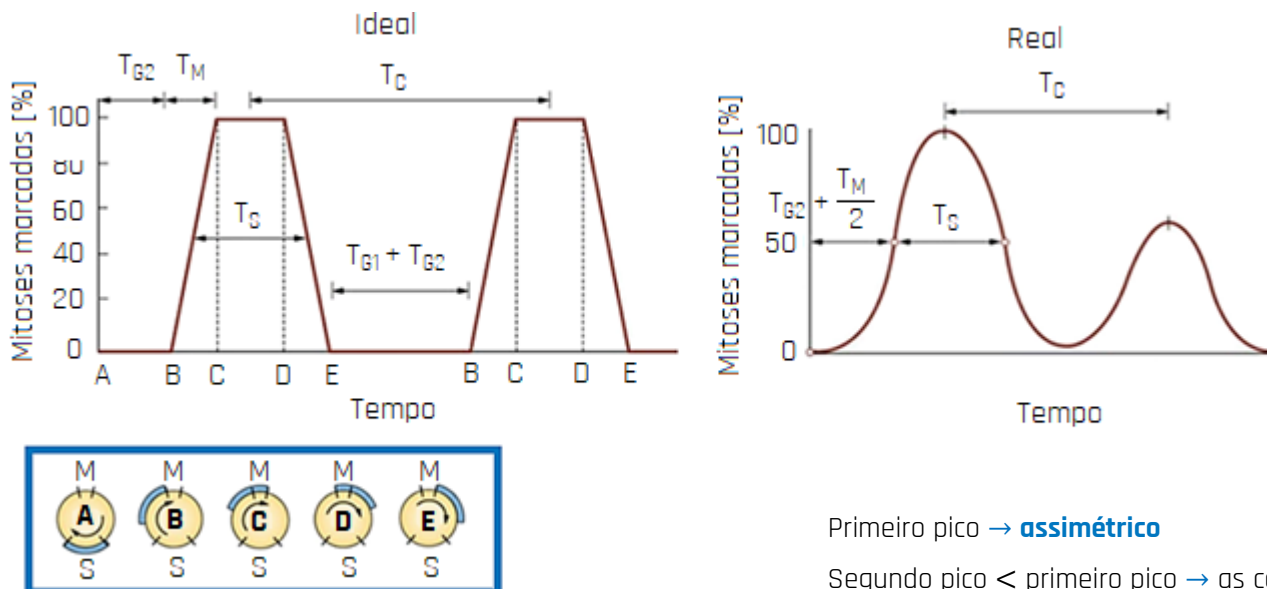
ÍNDICE DE MARCAÇÃO

↳ LI → Proporção de células em síntese de DNA

$$LI = \lambda \cdot \frac{t_S}{t_C}$$

↳ t_S → tempo de síntese de DNA → largura à meia altura da curva

↳ Tumores com grande LI são sensíveis à QT → Muitas drogas atuam em células na fase S



Primeiro pico → **assimétrico**

Segundo pico < primeiro pico → as células estão em **fases distintas** do ciclo celular ^[1].

↳ Tempo médio de duração do ciclo celular → $t_C^{med} = 2 \sim 3$ dias

↳ Tempo médio de duplicação do tumor → $t_T^{med} = 3 \sim 4$ meses → $t_T^{med} \uparrow$ com o tamanho do tumor (L_T)

TEMPO POTENCIAL DE DUPLICAÇÃO

↳ t_{pot} → é o tempo de duplicação de uma população celular, cuja proliferação é contínua e sem perda celular

$$t_{pot} = \lambda_{pot} \cdot \frac{t_S}{LI}$$

↳ λ_{pot} → fator de correção (0.67 ~ 1.00)

↳ Para tumores humanos → $t_{pot} = 2 \sim 20$ dias → estimado por citometria de fluxo;

↳ Tumores com t_{pot} curto → podem repopular se o tempo de fracionamento for muito longo;

↳ Tumores com $t_{pot} < 4$ dias → rápido crescimento → vantajoso RT acelerada;

FATOR DE PERDA CELULAR

↳ Motivo pelo qual o tempo de duplicação tumoral (t_T) é menor que t_{pot}

$$\varphi = 1 - \frac{t_{pot}}{t_T}$$

↳ Maioria dos tumores $\rightarrow \varphi > 50\%$ (carcinomas $\rightarrow \varphi \sim 90\%$, sarcomas $\rightarrow \varphi < 30\%$)

↳ Taxa de perda celular $\uparrow \rightarrow \begin{cases} L_T \uparrow \\ LI \downarrow \end{cases}$

↳ Mecanismos de perda celular \rightarrow apoptose, necrose, metástase, morte por resposta imunológica;

FATOR DE CRESCIMENTO

↳ $GF \rightarrow$ Razão do número de células que se proliferam (P) pelo total de células ($P + Q$)

$$GF = \frac{P}{P + Q}$$

↳ Para tumores sólidos $\rightarrow GF \sim 30\%$

↳ Estimativa $\rightarrow GF \sim 3 \cdot LI$

↳ $L_T \uparrow \rightarrow GF \downarrow$

↳ GF grande \rightarrow **Tumor radiosensível**

REFERÊNCIAS

[1] – HALL, Eric J. et al. **Radiobiology for the Radiologist**. 2019.

[2] – SEGRETO, Helena Regina Comodo et al. **Radiobiologia-Da Bancada à Clínica**. Scortecci, 2022.

TEMPO, DOSE E FRACIONAMENTO *

RAZÕES PARA MODELOS DE FRACIONAMENTO TEMPO-DOSE

- ↳ Calcular a nova dose total para manter a efetividade biológica, quando um fracionamento convencional foi alterado
- ↳ Comparar técnicas com diferentes doses por fração, número de frações e tempo total.
- ↳ Tentar obter um regime de fracionamento ótimo ^[1]

REGRA DA RAIZ CÚBICA

- ↳ Proposta por Strandqvist em 1944

$$D [\text{rad}] \sim K \cdot t^{\frac{1}{3}}$$

- ↳ t : tempo total tratamento [*dias*]

NOMINAL STANDARD DOSE

- ↳ Proposto por Ellis em 1969

$$D = NSD \cdot t^{0,11} \cdot N^{0,24}$$

Restrições do NSD

- ↳ Diferentes tecidos apresentam diferentes NSDs → proporcional a um nível específico de reação de pele
- ↳ Um mesmo tecido pode apresentar diferentes efeitos
- ↳ Requer um N entre 10 a 25 frações

TEMPO DOSE FRACIONAMENTO

- ↳ Proposto por Ellis e Orton em 1973

$$TDF = 1,19 \cdot N \cdot D^{1,54} \cdot \left(\frac{t}{N}\right)^{-0,17}$$

- ↳ **BRAQUITERAPIA:** $TDF = 2,39 \cdot t \cdot R^{1,35}$
- ↳ R : taxa de dose (Gy / h)
- ↳ t : tempo total do tratamento

MODELO LINEAR QUADRÁTICO

- ↳ Proposta por Barendsen (1982) e desenvolvido por Dale (1985):

$$\ln S = \alpha D + G \cdot \beta D^2 - 0,693 \cdot \left(\frac{t}{t_{pot}}\right)$$

- ↳ Adições de efeito de **reparo** e **repopulação**

$$G = \frac{2}{\mu t} \left(1 - \frac{1 - e^{-\mu t}}{\mu t}\right)$$

- ↳ $\mu \rightarrow$ taxa de reparo dos SLD

DOSE BIOLÓGICA EFETIVA

$$BED = N \cdot D \cdot RE$$

↳ N → Número de frações de tratamento

↳ D → Dose por fração

↳ RE → Efetividade relativa → engloba o peso $w_R = \begin{cases} 1 \rightarrow \text{baixo LET} \\ 20 \rightarrow \text{alto LET} \end{cases}$

$$RE = \left(1 + G \cdot \frac{D}{\alpha/\beta} \right)$$

↳ BRAQUITERAPIA FRACIONADA

$$BED = N \cdot D \cdot \left(1 + \frac{D}{\alpha/\beta} \right)$$

↳ N → Número de frações de tratamento

↳ D → Dose por fração

↳ BRAQUITERAPIA CONTÍNUA

$$BED = R \cdot t \cdot \left(1 + \frac{2R(1 - 1/\mu t)}{\mu(\alpha/\beta)} \right)$$

↳ R → Taxa de dose [Gy / h]

↳ t → Tempo do implante

		SESSÕES										
(Nome) (SAME)		HDR1	HDR2	HDR3	HDR4	HDR5	Média	Total (cGy)	EQD ₂ HDR (Gy)	EQD ₂ Total (Gy)	EQD ₂ Objetivo (Gy)	
Estadio:	Data											
	Aplicador											
	Extensão (cm)											
	Médico											
	Físico											
Prescrição (cGy)							#DIV/0!	0	0,0	44,3		
Dose Ponto A (cGy)							#DIV/0!	0	0,0	44,3		
Reto ICRU (cGy)		<410 cGy					#DIV/0!	0	0,0	43,2		
Bexiga ICRU (cGy)		<460 cGy					#DIV/0!	0	0,0	43,2		
Dose Superfície Vaginal (cGy)							#DIV/0!	0	0,0	43,2		
Análise Volumétrica	Bexiga D2cc (cGy)	<550cGy					#DIV/0!	0	0,0	43,2	<90Gy	
	Volume Bexiga (cc)						-					
	Reto D2cc (cGy)	<430 cGy					#DIV/0!	0	0,0	43,2	<75 Gy	
	Sigmóide D2cc (cGy)	<430 cGy					#DIV/0!	0	0,0	43,2	<75 Gy	
	Intestino D2cc (cGy)	<200 cGy					#DIV/0!	0	0,0	43,2		
	Volume CTV (cc)						-					
	CTV V100% (%)	>90%					#DIV/0!	-				
	CTV D90% (cGy)	> 625 cGy					#DIV/0!	0	0,0	44,3	>87 Gy	
		↑Objetivos↑										
OBSERVAÇÕES:									Dose Total Braqui	35	Gy	
									Frações Braqui	5		
									Dose/dia Braqui	7	Gy	
									Dose Total Externa	45	Gy	
									Frações Externa	25		
									Frações Externa	1,8	Gy	
									α/β tumor	10	Gy	
									α/β Órgãos	3	Gy	

PROTOCOLOS DE RADIOTERAPIA

FRACIONAMENTO CONVENCIONAL

- ↳ Administração fracionada com doses de 1.8 a 2.0 Gy por fração, diariamente, cinco dias por semana, em 5 semanas.
- ↳ A dose total é determinada pelo tecido patológico e pela tolerância do tecido normal adjacente.
- ↳ Se a tolerância for ultrapassada, podem ocorrer alterações importantes e irreversíveis no tecido normal
- ↳ A dose de tolerância varia dependendo das características biológicas do tecido, do volume irradiado, do tipo de radiação e do fracionamento da dose.

HIPERFRACIONAMENTO

- ↳ Administração fracionada com doses de 1,15 a 1,25Gy duas vezes ao dia, sem alterar o tempo de duração do tratamento (5 semanas).
- ↳ **OBJETIVO:** separar a reação aguda da tardia
- ↳ **PRÁTICA:** O intervalo entre as frações não deve ser menor do que 4h, para dar tempo de ocorrer o RLSL no tecido normal de resposta lenta (geralmente é dado um intervalo de 6h entre as frações).
- ↳ **INDICAÇÃO CLÍNICA:** quando a dose da radiação necessária para tratamento ameaça a tolerância do tecido normal de resposta lenta. O hiperfracionamento permite aumentar a dose final de 15 a 20%, sem aumentar a quantidade da lesão no tecido normal de resposta lenta, em comparação com o tratamento convencional.

FRACIONAMENTO ACELERADO

- ↳ Administração de frações de doses convencionais (1.8 a 2.0 Gy) aplicadas 6 ou 7 vezes por semana ou 5 vezes por semana acrescidas de um *boost*.
- ↳ **OBJETIVO:** encurtar o tempo total do tratamento, entregando a mesma dose total na metade do tempo.
- ↳ **PRÁTICA:** Requer uma pausa no meio do tratamento devido a intensidade da reação aguda
- ↳ **INDICAÇÃO CLÍNICA:** tumores com uma alta capacidade proliferativa (alta razão α/β), que não reparam o DSL e que possuem um tempo potencial de dobra curto ($t_{pot} < 4$ dias)
- ↳ **Ex.:** carcinomas espinocelulares de cabeça e pescoço, colo de útero e pulmão de pequenas células.

O Grupo Cooperativo Europeu (EORTC – *European Organization for Research and Treatment of Cancer*, 22851), aplicou frações de 1.6 Gy, 3 vezes ao dia, com intervalos de 4h, por 5 semanas, e uma pausa de 2 semanas no meio do tratamento para tumores de cabeça e pescoço. Observou-se que houve um aumento de 15% no controle locorregional, mas sem impacto na sobrevida, havendo também uma reação aguda intensa conforme esperado, porém, sem reação tardia grave.

FRACIONAMENTO ACELERADO CONTÍNUO (CHART)

- ↳ Hiperfracionamento sem intervalo no meio do tratamento

Um estudo do Reino Unido entregou dose total de 50 a 54Gy em 36 frações 1,4 a 1,5 Gy, 3 vezes ao dia por 12 dias consecutivos, com intervalos de 6h entre as frações. Preferiu-se diminuir a dose por fração a fim de diminuir a reação tardia e evitar a proliferação das células tumorais com a diminuição do tempo total. Observou-se bom controle do tumor, mas uma grave reação aguda, sem aumento da reação tardia, exceto para a lesão na medula espinhal, na qual foi observada mielopatia grave após a dose de 50,0Gy.

HIPOFRACIONAMENTO

- ↳ Administração de frações de doses mais altas (2.0 a 8.0 Gy - ablativas) aplicadas 6 ou 7 vezes por semana ou 5 vezes por semana acrescidas de um *boost*.
- ↳ **OBJETIVO:** Inibir o SLR e superar a resistência das células hipóxicas e na fase S do ciclo celular
 - ↳ Doses maiores do que 8,0Gy/fração provocam também danos vasculares, inibem a divisão/função celular e induzem uma resposta imunológica.
- ↳ **PRÁTICA:** Pode ser administrado ao mesmo tempo que o fracionamento convencional, com frações da dose em dias alternados, ou em um menor tempo total de tratamento, com doses altas por fração diariamente.
- ↳ **INDICAÇÃO CLÍNICA:** tumores com baixo α/β , com potencial para reparar SLD e que possuem um t_{pot} longo, como os tumores da próstata, os melanomas, sarcomas de partes moles, lipossarcomas e, possivelmente, tumores de mama.

HIPOFRACIONAMENTO ABLATIVO REQUER TECNOLOGIA

- ↳ Dose por fração $\uparrow \rightarrow$ tolerância do tecido normal adjacente $\downarrow \rightarrow$ toxicidade a curto e longo prazo \uparrow
- ↳ Outras questões são a indução de câncer secundário (critérios de Caham) e a diminuição da dose total;
- ↳ A tecnologia de planejamento, irradiação e controle da qualidade permite entrega de dose precisa
- ↳ **INDICAÇÃO CLÍNICA:** tumores como o dos pulmões, do fígado, das metástases na coluna, dos rins e do pâncreas.

Ex.: tumores no SNC, opta-se por uma dose alta por fração, mas fracionada, pois o tumor, geralmente, tem uma maior quantidade de mitoses do que o tecido normal do qual se originou e se beneficia da reoxigenação, fatores estes que apontam para o maior sucesso do fracionamento da dose da radiação. Além disso, são usadas técnicas de estereotaxia para redução da movimentação

IMPORTANTE!

- ↳ **TECIDOS DE RESPOSTA RÁPIDA / PRECOCE $\rightarrow \alpha/\beta$ grande \rightarrow EX.: 10 Gy [CEC C&P / SNC]**
 - ↳ Tempo total de tratamento \rightarrow influência sobre a resposta
 - ↳ Tratamentos indicados \rightarrow hiper fracionamento acelerado (tecidos que crescem rápido)
- ↳ **TECIDOS DE RESPOSTA LENTA / TARDIA $\rightarrow \alpha/\beta$ curto $\rightarrow 1 \sim 6$ Gy \rightarrow EX.: 3 Gy [PRÓSTATA]**
 - ↳ A razão dose / fração (tamanho da fração) \rightarrow muita influência sobre a resposta (diretamente proporcional)
 - ↳ Alta capacidade de reparo \rightarrow Próstata \rightarrow frac. convencional, hipofracionamento e braquiterapia (HDR ou LDR)
 - ↳ LDR é indicada por conta do ciclo celular longo
 - ↳ SBRT é indicada por conta da menor sensibilidade do aumento de dose por fração dos OAR
 - ↳ Razão α/β dos OAR (reto 6,0 \approx Gy e bexiga 7,0 \approx Gy) é maior que a da próstata

HIPOFRACIONAMENTO ESPACIAL (GRID & LATTICE)

- ↳ Proposta por Kohler (1909) e foi utilizada até meados de 1930.
- ↳ O objetivo era entregar uma **dose alta e heterogênea de radiação no tumor**, utilizando uma tela com perfurações.
- ↳ Inicialmente o tratamento era realizado com um aparelho de raio X de ortovoltagem, indicado para as grandes massas tumorais e tumores localizados nas regiões profundas.
- ↳ **GRID:** usa blocos e inclui alguns problemas técnicos como o arranjo adequado, o diâmetro, o espaçamento entre as perfurações e o peso do bloco, além da divergência dos feixes da radiação.
- ↳ **LATTICE:** planejamento (3D, conformacional ou VMAT), visando criar múltiplas pequenas esferas, chamadas de vértices, bem localizadas e com um certo grau de espaçamento entre elas, no volume tumoral. O objetivo é entregar doses altas no volume tumoral grosseiro (GTV) e manter doses menores na periferia do tumor, para evitar toxicidade no tecido normal.
- ↳ Indicada para tumores grandes (*bulky*), avançados e refratários a radioterapia e quimioterapia usuais.

REFERÊNCIAS

- [1] – HALL, Eric J. et al. **Radiobiology for the Radiologist**. 2019.
- [2] – SEGRETO, Helena Regina Comodo et al. **Radiobiologia-Da Bancada à Clínica**. Scortecci, 2022.

REIRRADIAÇÃO

RECIDIVA ^[1]

- ↳ Cerca de 10% dos pacientes nos centros do ocidente apresentam recidiva
- ↳ Razões → hábitos (tabagismo e alcoolismo), predisposição genética (Li-Fraumeni, p. ex.), induzidos por tratamentos como radioterapia e quimioterapia;
- ↳ Alternativa → **REIRRADIAÇÃO**

CONSIDERAÇÕES PARA A REIRRADIAÇÃO ^[1]

- ↳ Dose e volume tratado durante o C1 → considerar overlap dos campos do C2 com os do C1
- ↳ Avaliar se quimioterapia foi administrada junto ao C1;
- ↳ Intervalo de tempo entre C1 e C2;
- ↳ Tecidos e órgãos envolvidos → diferentes habilidades de reparo;
- ↳ Alta tecnologia + precisão da entrega de dose → SBRT, SRS e braquiterapia são apropriadas;
- ↳ Modalidades alternativas à radiação devem ser consideradas;

RESPOSTA DOS TECIDOS ^[1]

- ↳ Precoce (Mucosa e Pele) → melhor tolerância à reirradiação → necessário respeitar o tempo mínimo (3 a 6 meses)
- ↳ Tardia (Rim e Bexiga) → não demonstram capacidade de se recuperar
 - ↳ **FATOR LIMITANTE DA REIRRADIAÇÃO** → toxicidade aos tecidos de resposta tardia
 - ↳ Prótons → ideal para reirradiação → maximizam a dose no tumor e minimizam a dose nos tecidos sadios

SÍTIO	CONDUITA
MEDULA	Reirradiação possível após 1 ano entre C1 e C2 - BED ~ 135%
CÉREBRO	Reirradiação de glioma - BED > 100%
C&P	Recidiva local → baixa dose (controle ↓) / alta dose (50 ~ 60 Gy) controle ↑ + toxicidade ↑
RETO	Não tem recomendação de dose de segurança
METÁSTASE ÓSSEA	Maior morbidade → controle algico → 1 x (4 ~ 8 Gy) ou 4 x 35 Gy → boa resposta
MAMA	Reirradiação com elétrons (remissão: 41% a 74%) e braquiterapia (79 % a 82 %)
PULMÃO	Reirradiação é bastante tóxica → pacientes não sobrevivem a longo prazo para avaliar

- ↳ Revisões de literatura estão começando a expressar os dados em termos do BED
 - ↳ **TECIDOS DE RESPOSTA PRECOCE** → $\alpha/\beta = 10$ Gy
 - ↳ **TECIDOS DE RESPOSTA TARDIA** → $\alpha/\beta = 3$ Gy
 - ↳ Necessário comparar mesmos regimes de fracionamento

REFERÊNCIAS

[1] - HALL, Eric J. et al. **Radiobiology for the Radiologist**. 2019.

[2] - SEGRETO, Helena Regina Comodo et al. **Radiobiologia-Da Bancada à Clínica**. Scortecci, 2022.

MODALIDADES ALTERNATIVAS DE TERAPIA COM RADIAÇÃO

TERAPIA COM NÊUTRONS

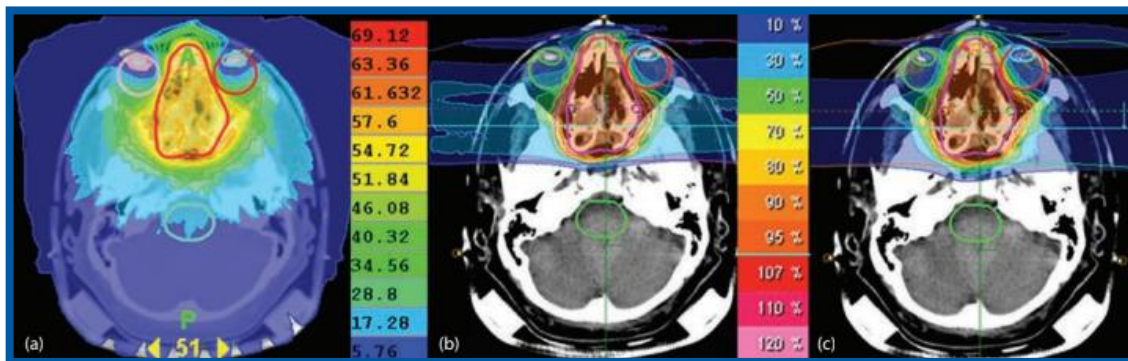
- ↳ Indiretamente ionizantes → ação direta → liberação de prótons (70%), partículas α e íons pesados (30%)
- ↳ Não são dependentes de O_2 → $OER \approx 1.6$ → Tumores hipóxicos mantêm-se sensíveis a nêutrons
- ↳ Baixa variação de sensibilidade através do ciclo celular → alto RBE para tumores tardios (próstata / sarcomas)
- ↳ Pouco ou nenhum reparo de SLD / PLD

TERAPIA DE CAPTURA DE NÊUTRONS PELO BORO (BNCT)

- ↳ Compostos borados (BPA - *Boronofenilalanina*) → Absorção tumoral (ideal)
- ↳ Nêutrons térmicos (2.5 meV) → produção de poucos efeitos biológicos
- ↳ **REAÇÃO:** $^{10}B(n, \alpha)^7L$
 - ↳ $n + ^{10}_5B \rightarrow ^{11}_5B^* \rightarrow \alpha + ^7_3L + 2.31 \text{ MeV}$ → deposição local de energia ($5 \sim 9 \mu m$)
- ↳ **LIMITAÇÕES:**
 - ↳ Não existem drogas com captação exclusiva pelos tumores
 - ↳ Nêutrons "clínicos" tem baixa qualidade → $HVL_{term} \approx 1.5 \text{ cm}$, $HVL_{epit} = 2 \sim 3 \text{ cm}$

TERAPIA COM PRÓTONS

- ↳ Diretamente ionizantes → inicialmente de baixo LET, alto LET final da trajetória (pico de Bragg)



- ↳ $RBE_{prótons} = RBE_{RX(250 \text{ kV})}$
- ↳ $OER_{prótons} = OER_{RX} = 2.5 \sim 3.0$
- ↳ Produzidos em cíclotrons → feixes monoenergéticos de bordas finas e pouca dispersão lateral
- ↳ **PICO DE BRAGG**
 - ↳ Dose cai para zero após o pico de Bragg
 - ↳ Muda com pequenas heterogeneidades no tecido
 - ↳ A extensão do pico de Bragg pode ser controlada via seleção de energia ($150 \sim 200 \text{ MeV} \rightarrow R: 16 \sim 26 \text{ cm}$)
- ↳ Uso para tratamentos de tumores próximos a regiões muito sensíveis, como medula e melanoma de coróide.
- ↳ **CONTRAS:** Maior dose de entrada na pele do que fótons.

BIOLOGIA DA HIPÓXIA TUMORAL

- ↳ **HIPOXIA** → condição de baixa oxigenação → existe (virtualmente) em todos os tumores sólidos ^[1]
 - ↳ **CRÔNICA** → resultado da difusão limitada do O_2 através do tecido → região de difusão $\sim 70 \mu m$
 - ↳ **AGUDA** → transiente → fechamento temporário dos vasos sanguíneos → afeta diferentes regiões do tumor
- ↳ **HIPÓXIA** → expansão rápida do tumor → vasculatura incapaz de fornecer nutrientes e oxigênio
 - ↳ Proporciona maior reparo tumoral
 - ↳ Células em hipóxia podem ou **AUMENTAR A OFERTA DE O_2** ou se **ADAPTAR AO BAIXO NÍVEL**

FATORES INDUTORES DE HIPÓXIA (HIF)

- ↳ HIF → fatores de transcrição que facilitam tanto a entrega de O_2 quanto à adaptação ao cenário hipóxico ^[1]
 - ↳ Regulam a expressão de genes que regulam processos metabólicos → apoptose, proliferação celular, angiogênese
 - ↳ HIF1 → Hidroxilação
 - ↳ HIF2 → Hidroxilação
 - ↳ HIF3 → Hidroxilação

EFEITOS DOS HIFS

- ↳ **ANGIOGÊNESE** (formação de novos vasos sanguíneos), **METABOLISMO TUMORAL** e **METÁSTASES**;
- ↳ **RESPOSTA À RT** → HIF aumenta a expressão de fatores pro-angiogênicos → aumentando a resistência vascular;

ENSAIOS ARCON → Combinação de Carbogênio, Nicotinamida + Radioterapia Acelerada e Hipofracionada ^[1];

- ↳ **CARBOGÊNIO** → Compensa hipóxia crônica;
- ↳ **NICOTINAMIDA** → Compensa hipóxia aguda;
- ↳ **RADIOTERAPIA ACELERADA** → Compensa proliferação celular;
- ↳ **HIPOFRACIONAMENTO** → Protege tecidos de resposta tardia;

RADIOSENSIBILIZAÇÃO DE CÉLULAS HIPÓXICAS

- ↳ Sensibilização → Aumenta a radiosensibilidade de células hipóxicas, mas não das normóxicas;
- ↳ Atua apenas em tumores → tecidos saudáveis não tem células hipóxicas;
- ↳ Mimetiza o efeito do O_2 fixando o dano produzido por radicais livres.
 - ↳ **MISONIDAZOL** → Primeiro composto usado → sensibiliza células de tumores veterinários e humanos;
 - ↳ Alta toxicidade → neuropatia periférica;
 - ↳ **ETANIDAZOL** → Menos tóxico que o misonidazol (tolerância de 3x mais dose);
 - ↳ Radioterapia radical × radioterapia com etanidazol concomitante → **SEM VANTAGEM CLÍNICA**
 - ↳ **NIMORAZOL** → Menos ativo como radio sensibilizador (e menos tóxico que misonidazol e etanidazol);
 - ↳ **BENEFÍCIO** de radioterapia + nimorazol para câncer de cabeça e pescoço (*Danish head and neck cancer trial*)
- ↳ **CÂMARA HIPERBÁRICA** → Meta-análise de todos os 82 ensaios → 4,6% de ganho no controle local.

QUIMIOTERAPIA E IMUNOTERAPIA

↳ **AGENTES QUIMIOTERÁPICOS** → São drogas que afetam a síntese de DNA / função celular ^[1]

↳ Eficácia → requer que as células estejam em divisão → não matam células em repouso

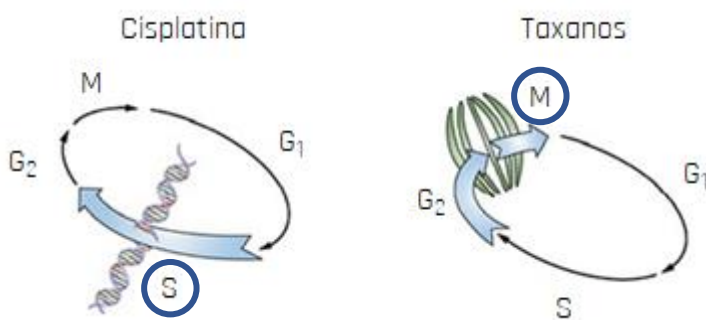
↳ **DEPENDÊNCIA DO GF DOS TUMORES**

↳ Alto GF → crescimento rápido → ciclo celular curto → muitas células na fase S → responsável à QT

↳ Baixo GF → crescimento lento → Tumores grandes → pouco sensíveis à QT

↳ **ESPECIFICIDADE**

↳ Fase específicos → efetivos durante uma fase partícula do ciclo celular → principalmente S e M



↳ Não-específicos → independem do estágio do ciclo celular

PRÁTICA → Associa vários agentes para pegar mais fases de divisão celular e intervalos entre os tratamentos.

↳ Aumenta a eficácia do tratamento e reduz a toxicidade (devido a recuperação das células saudáveis) ^[2]

CLASSES / MECANISMOS DE AÇÃO

↳ **AGENTES ALQUILANTES** → Não-específicos

↳ Compostos altamente reativos → substituem grupos alquil por átomos de hidrogênio em compostos orgânicos

↳ **mostarda nitrogenada** → Ciclofosfamida, clorambucil (ação lenta) e melfalano;

↳ **Nitrosoureas** → lipofílicos → cruzam a barreira hematoencefálica → vários efeitos biológicos;

↳ **Procarbazina** → derivado de hidrazina → cruzam a barreira hematoencefálica → uso: linfomas de Hodgkin;

↳ **Cis-Platina** → inibem a síntese de DNA → evidências de que ela é mais citotóxica em meios hipóxicos

↳ **ANTIBIÓTICOS** → Não-específicos

↳ Efeito tumorocida → inibição da síntese de DNA e RNA → não cruzam a barreira hematoencefálica;

↳ **Doxorrubicina** → altamente tóxica → várias reações graves, especialmente dano cardíaco;

↳ **Dactinomicina** → inibe síntese de RNA → inibe síntese de DNA em altas concentrações;

↳ **Bleomicina** → inibe síntese de DNA, RNA e proteínas → também produz SSB;

↳ **Mitomicina C** → altamente tóxica → mais citotóxica em meios hipóxicos → mielosupressão;

↳ **ANTIMETABÓLICOS** → 3 mecanismos de ação:

- ↳ Substituem metabólitos incorporados em moléculas chave;
- ↳ Competem com metabólitos pela ocupação de um sítio catalítico de enzima chave;
- ↳ Competem com metabólitos que atuam em sítio regulatório de enzima → alteram a taxa catalítica;

↳ **ANÁLOGOS DA NUCLEOSINA**

- ↳ Análogos de Citosina → Citarabina (fase-específica) → inibição da DNA polimerase → combinação

↳ **ALCALOIDES DA VINCA**

- ↳ Ligação aos microtúbulos → impedem a polimerização / formação das fibras do fuso mitótico

↳ **TAXANOS**

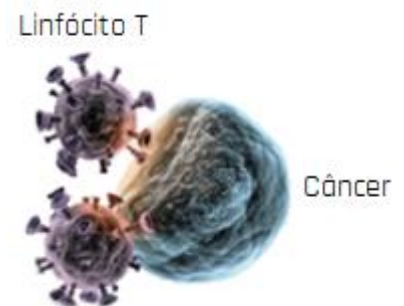
- ↳ Promotores da formação de microtúbulos → bloqueiam / prolongam o tempo de G_2 / M

↳ **AGENTES IMUNOTERÁPICOS / TERAPIAS ALVO**

↳ **TERAPIA ALVO DIRIGIDA** → anticorpos monoclonais de forma direta

- ↳ miram antígenos específicos expressos na superfície de algumas células neoplásicas → induz morte celular clonogênica.

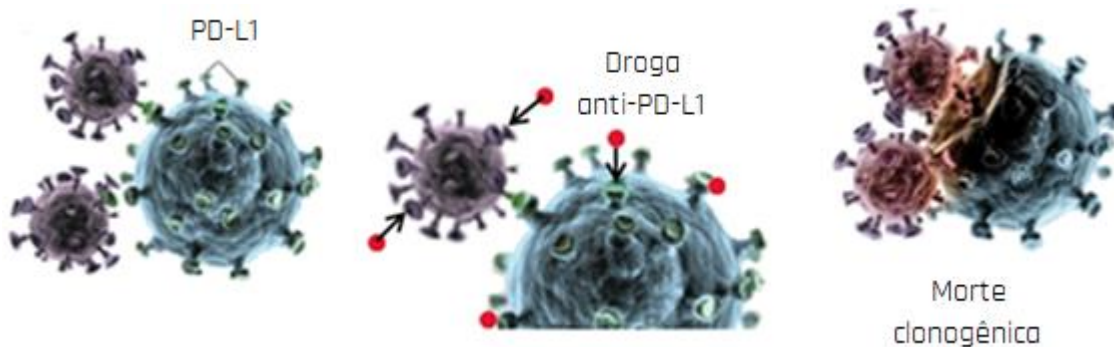
↳ Expressão de PD-L1 → proteína que impede reconhecer o tumor como antígeno



↳ **IMUNOTERAPIA** → forma indireta → drogas anti-PD-L1 → induz resposta imune para combater o câncer.

- ↳ Apresenta poucos efeitos adversos → resultado da super ativação do sistema imune

↳ **EXEMPLOS:** Atezolizumab, Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab



REFERÊNCIAS

[1] – HALL, Eric J. et al. **Radiobiology for the Radiologist**. 2019.

HIPERTERMIA

HIPERTERMIA → Efeito biológico causado pelo calor → morte celular de maneira previsível e repetível^[1]

- ↳ Gráfico de Arrhenius → **43°C**: mudança dramática de inclinação → diferentes mecanismos de morte celular
- ↳ E_{ativ} para citotoxicidade por calor → similar a E_{ativ} para desnaturação de proteínas
 - ↳ Alvo para morte celular pode ser uma proteína

SENSIBILIDADE AO CALOR

- ↳ **CICLO CELULAR** → Maior sensibilidade à hipotermia ao final da fase S (mais radio resistente)
 - ↳ Fase mais termo resistente → (G_1 ou G_0) → tecidos normais de ciclos lentos;
- ↳ **HIPÓXIA** → Células hipóxicas ligeiramente mais sensíveis à hipotermia (em contraste ao raio X);
- ↳ **PH** → pH ácido → maior sensibilidade a morte pelo calor
 - ↳ pH intracelular pode se adaptar às mudanças de pH do meio e evitar sensibilidade ao calor
- ↳ **NUTRIENTES** → Comprometimentos de suprimento energético → aumento progressivo sensibilidade ao calor

TERMOTOLERÂNCIA

- ↳ Resistência transitória e não hereditária ao aquecimento → Achatamento da curva de dose-resposta
- ↳ Indução de termo tolerância → fator a ser considerado em hipotermia fracionada
 - ↳ T: 39°C ~ 42°C → durante o aquecimento após exposição 2 ~ 3 horas
 - ↳ T > 43°C → não induz termo tolerância;

CALOR E VASCULARIZAÇÃO TUMORAL

- ↳ Tumores no geral → vascularização menos organizada e menos eficiente
- ↳ Capacidade de aumentar o fluxo sanguíneo tumoral → limitada durante o aquecimento
- ↳ Resultado → Dissipação de calor pelo fluxo sanguíneo é mais lenta no tumor do que nos tecidos normais
 - ↳ Temperatura dentro do tumor é mais alta que nos tecidos circundantes → discussão

MÉTODOS DE AQUECIMENTO E LIMITAÇÕES

- ↳ *In vitro* → Banho de água controlado por termostato → aquecer Placa de Petri
- ↳ *In vivo* → Não é possível atingir T citotóxica (39°C ~ 42°C) ou T uniforme em todo o tumor
 - ↳ Micro-ondas → limitado a profundidades rasas;
 - ↳ Correntes induzidas por RF ou US → limitado a cavidades ósseas ou aéreas;

↳ ABLAÇÃO TÉRMICA

- ↳ Destruição do tecido por hipotermia extrema;
- ↳ Produzido por aplicadores de RF tipo agulha ou micro ondas;
- ↳ A mudança de temperatura é concentrada em uma zona focal dentro e ao redor do tumor;
 - ↳ Morte celular → 50°C (minutos), 60°C (segundos)

RESPOSTA AO CALOR EM TEMPERATURAS NÃO CITOTÓXICAS

- ↳ Hipertermia leve 41°C ~ 41,5°C → promove reoxigenação tumoral → radiosensibilidade do tumor
- ↳ Hipertermia citotóxica 43,5°C → danos vasculares → diminui a concentração média de O₂

RELAÇÃO DE REFORÇO TÉRMICO

- ↳ Interação de calor e radiação → expressa em termos da razão de aumento térmico (TER).

$$TER = \frac{D_R}{D_{R+H}}$$

- ↳ D_R → Dose de raios X para produzir efeito biológico sem calor
- ↳ D_{R+H} → Dose de raios X para produzir efeito biológico com calor

CALOR E O FATOR DE GANHO TERAPÊUTICO

$$\frac{TER_{tumor}}{TER_{saúdável}}$$

HIPERTERMIA + RT

- ↳ Ensaios Clínicos Fase III → RT × RT + Hiper
 - ↳ CA de colo do útero localmente avançado (361 pacientes) → Resp. completa 57% em RT × 83% RT + Hiper
 - ↳ CA de mama recorrente (5 estudos combinados) → Melhor resposta completa no grupo RT + Hiper
 - ↳ CA de cabeça e pescoço → mais propensos a responder melhor se a hipertermia for adicionada à RT.

HIPERTERMIA + QT

- ↳ Potencial de quimiossensibilização pelo aumento de 1°C a 2°C.
 - ↳ **MELHORA A ATUAÇÃO:** Melfalano, Ciclofosfamida, BCNU, Cisplatina, Mitomicina C, Bleomicina;
 - ↳ **NÃO AFETADO:** Hidroxiureia, Metotrexato, Vinblastina;
 - ↳ **INTERAÇÃO COMPLEXA:** Doxorrubicina.

REFERÊNCIAS

- [1] – HALL, Eric J. et al. **Radiobiology for the Radiologist**. 2019.
- [2] – SEGRETO, Helena Regina Comodo et al. **Radiobiologia-Da Bancada à Clínica**. Scortecci, 2022.

RADIOBIOLOGIA DE DOSES ALTAS POR FRAÇÃO

FENÔMENO → A validade do modelo linear quadrático (LQM) ocorre nas faixas de 1 a 5 Gy;

↳ LQM é aplicável a maioria dos fracionamentos e hipofracionamentos

MECANISMOS RADIOBIOLÓGICOS DAS ALTAS DOSES POR FRAÇÃO

EFEITO ABSCOPAL ^[4] → Irradiação local gera efeitos de regressão de metástases em locais não irradiados.

↳ Mais comum em tratamentos de Radiocirurgia (SRS), → possível causa → resposta imune mediada e dano vascular proximal.

DANO VASCULAR ^[4] → Acima de 10 Gy por fração

↳ LQM → dano vascular induz radioresistência por hipóxia e acidificação → doses de 1 a 5 Gy

↳ Altas doses por fração → dano vascular gera morte contínua de células 3 dias pós irradiação.

MEDIAÇÃO DE RESPOSTAS IMUNES ^[4]

↳ Fracionamento convencional → indução de efeito imunossupressivo;

↳ SRS → indução de antígenos específicos locais → antígenos + citocinas pró-inflamatórias e pró-oxidantes → melhora o efeito das células T específicas para o combate tumoral;

PARÂMETROS FÍSICOS QUE IMPACTAM NA RESPOSTA BIOLÓGICA

↳ **JANELA GEOMÉTRICA DE OPORTUNIDADE** → Habilidade de distribuições de dose altamente conformacionais em SRS e SABR/SBRT para evitar estruturas críticas → permite escalar a dose → aumentando a TCP;

↳ Tem melhorado com o desenvolvimento de técnicas de imagem;

DURAÇÃO DO TRATAMENTO

↳ Reparo de SLD → imediato e menor para os tumores do que para os tecidos normais → reduzir o tempo de tratamento (SRS/SBRT) é desejável para aumentar a morte tumoral

↳ **TEMPO INTRAFRAÇÃO** → tempo da sessão → tempo ↑ → probabilidade de movimentação do paciente / órgãos internos ↑ → janela geométrica de oportunidade ↓;

↳ Tempos intrafração maiores que 30 min → esterilização tumoral ↓;

↳ **TEMPO INTERFRAÇÃO** → tempo entre sessões → tempo ↑ → proliferação ↑ / repopulação tumoral ↑ → TCP ↓;

↳ Tempos interfração de 24 horas ou mais → permite reoxigenação do tumor → radiosensibilidade ↑ → TCP ↑;

HETEROGENEIDADE DE DOSE

↳ Planos de SBRT e SRS tem dose heterogênea → otimizar o fall-off de dose fora do alvo.

↳ A heterogeneidade de dose é aceitável para a probabilidade de controle tumoral;

↳ Aumenta as consequências do desalinhamento → sobredosagem dos tecidos sadios ou subdosagem do alvo;

REFERÊNCIAS

[1] - HALL, Eric J. et al. **Radiobiology for the Radiologist**. 2019.

[2] - SEGRETO, Helena Regina Comodo et al. **Radiobiologia-Da Bancada à Clínica**. Scortecci, 2022.

REFERÊNCIAS

- [1] – HALL, Eric J. et al. **Radiobiology for the Radiologist**. 2019.
- [2] – SEGRETO, Helena Regina Comodo et al. **Radiobiologia-Da Bancada à Clínica**. Scortecci, 2022. [1] – HALL, E. J.
- [3] – IAEA. Syllabus. **Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students**. 2003. p. 523-541
- [4] – SALVAJOLI, JV, Souhamani, L. Faria, SL. **Radioterapia em Oncologia**, 2º Ed. Atheneu, 2013, p. 86-95
- [5] – III Curso Internacional de Radiobiologia – Hospital de Amor de Barretos, 2022