

RADIOTERAPIA VERSUS RADIOSSENSIBILIDADE INDIVIDUAL

Elaine Cristina de Souza Silva¹ | Paula Frassinetti Pereira Carneiro² | Mariana Brayner Cavalcanti³

Radiologia



ISSN IMPRESSO 1980-1769

ISSN ELETRÔNICO 2316-3151

RESUMO

A Radioterapia (RT) é uma forma terapêutica que utiliza radiação ionizante (RI) e é amplamente empregada para o tratamento das neoplasias e tem como finalidade erradicar tumores malignos através da distribuição uniforme de RI à massa tumoral, induzindo a morte das células malignas com danos mínimos ao tecido normal adjacente. Entretanto, efeitos indesejáveis precoces ou tardios estão entre os principais fatores de limitação da terapia. Cerca de 10% dos pacientes submetidos ao tratamento radioterápico apresentam algum efeito adverso grave manifestado principalmente nos tecidos sadios o que pode levar a uma diminuição na qualidade de vida e limitar o controle do tumor por causa da dose de radiação administrada, estes efeitos podem estar relacionados a radiosensibilidade individual.

PALAVRAS-CHAVE

Radioterapia. Radiossensibilidade. Radiação Ionizantes

ABSTRACT

The radiotherapy is a therapeutic method that uses ionizing radiation (IR), is widely used for the treatment of cancer, and aims to eradicate malignant tumors uniform distribution through the IR tumor mass, inducing death of malignant cells with minimum damage to the normal adjacent tissue. However, early or late side effects are major limiting factors in therapy. About 10% of patients undergoing radiotherapy present some serious adverse effects mainly expressed in healthy tissues that may lead to a decrease in quality of life and limit tumor control because of the administered dose of radiation, such effects may be related to individual radiosensitivity.

KEYWORDS

Radiotherapy. Radiosensitivity. Ionizing Radiation.

1 INTRODUÇÃO

Diversos estudos propõem que o espectro de reações adversas que ocorrem no tecido normal, após a exposição às radiações ionizantes é função da radiosensibilidade individual. Turesson e colaboradores (1989; 1990) realizaram avaliações clínicas em 400 pacientes submetidos à radioterapia e demonstraram que aproximadamente 80% dos diferentes tipos de reações dos tecidos normais foram oriundos das diferenças na radiosensibilidade individual, evidenciando a importância deste parâmetro na eficácia do tratamento com radiações (BURNET et al, 1992; 1996).

Diante da variabilidade interindividual na radiosensibilidade, é de grande importância o desenvolvimento de estudos que possam ser usados na identificação de características individuais de sensibilidade à radiação, objetivando otimizar o planejamento dosimétrico e, conseqüentemente, melhorar a eficácia terapêutica e qualidade de vida dos pacientes. Diante disto, esta pesquisa teve como objetivo a realização de um levantamento de dados bibliográficos referentes à radiosensibilidade individual.

2 RADIOSENSIBILIDADE

O conceito de radiosensibilidade pode ser descrito como uma característica intrínseca a qual é associada com o surgimento dos efeitos adversos da radiação ionizante sobre o corpo humano (TWARDELLA; CHANG-CLAUDE, 2002).

Os trabalhos de Bergonié e Tribondeau sobre os efeitos biológicos das radiações ionizantes em tecidos representam um marco nos estudos da radiosensibilidade. Esses autores afirmaram que a sensibilidade é uma função do estado metabólico do tecido, além da diferenciação e proliferação células que estão sendo irradiadas (ARENA, 1971 apud STELL, 1996). Este conceito tornou-se conhecido como a "Lei

de Bergonié e Tribondeau”, e estabelece que a radiosensibilidade dos tecidos vivos pode variar da seguinte maneira:

- Quanto mais diferenciada for a célula, maior é sua resistência à radiação;
- Quanto mais jovem for o tecido ou órgão, mais radiosensível ele será;
- Quanto maior a atividade metabólica, maior a radiosensibilidade; Quando a taxa de proliferação celular e a taxa de crescimento tecidual aumentam, a radiosensibilidade também aumenta.

Até a década de 1980, poucos radiobiologistas achavam que a radiosensibilidade de células tumorais humanas tinha importância prática para a radioterapia (STELL, 1996).

Em 1975 Withers listou as quatro letras R da radioterapia: Redistribuição do ciclo celular; Reoxigenação das células hipóxias; Reparo do dano sub-letal; Repopulação (STELL, 1996). É possível observar que a radiosensibilidade não foi levada em consideração.

Todavia, nesse mesmo ano, foi relatado o primeiro caso de radiosensibilidade individual excessiva, onde o paciente, portador da síndrome genética Ataxia Telangiectasia, apresentou graves reações após ser submetido à radioterapia. Em análise de cultura celular, os fibroblastos desse paciente apresentaram-se três vezes mais sensíveis à radiação quando comparados com fibroblastos de indivíduos sadios (TAYLOR et al, 1975 apud BARNETT et al, 2009; STELL, 1996).

Nos anos seguintes, demonstrou-se que pacientes portadores de outras síndromes (e.g., Xeroderma pigmentoso, síndrome de Werner, síndrome de Cockayne, síndrome Breakage Nijmegen, síndrome Blomm e anemia de Fanconi), caracterizadas pela alta susceptibilidade do DNA a agentes tóxicos, também, exibem uma hipersensibilidade às RIs (FERNET et al, 2004; POPANDA et al, 2008).

No entanto, outros indivíduos, mesmo não apresentando desordens genéticas aparentes, desencadeiam reações graves após a irradiação que podem aparecer dentro de poucos dias, semanas ou anos após a exposição. Esses efeitos se apresentam de forma não homogênea entre pacientes e a gravidade das reações varia de acordo com uma escala estabelecida pela Sociedade Americana de Radiobiologia Terapêutica e Oncologia (Astro), que vai de zero, quando não há efeito adverso, a 5, quando o efeito da radiação leva o indivíduo ao óbito (COX et al, 1995; FERNET et al, 2004).

Dentre os efeitos adversos apresentados na radioterapia, a tolerância à irradiação das células dos tecidos saudáveis circunvizinhos ao tumor é um dos principais fatores limitantes da dose prescrita para o tumor. Cerca de 10 % dos pacientes submetidos ao tratamento radioterápico apresentam efeitos adversos graves manifestados principalmente nos tecidos sadios, o que pode levar a uma diminuição na qualidade de vida e limitar o controle do tumor por causa da dose de radiação administrada (BARNETT et al, 2009; POPANDA et al, 2008; STEWART, 2003).

Isso poderia ser minimizado se a radiosensibilidade individual fosse previamente identificada, com o auxílio de métodos que permitissem, por exemplo, determinar fatores de correção em protocolos pré-estabelecidos. Assim os fatores de correção seriam responsáveis pela transformação de um protocolo dosimétrico geral em um protocolo específico para cada paciente (TWARDELLA; CHANG-CLAUDE, 2002).

Além dos parâmetros físicos, como a transferência linear de energia (LET), a taxa de dose (dose absorvida por unidade de tempo), volume irradiado, dose absorvida total e o fracionamento da dose; a variabilidade dos efeitos biológicos, entre os pacientes, resultantes da radioterapia dependem, também, de informações adicionais tais como: idade, hábito de fumar, estado imunológico, uso concomitante de quimioterapia, nível de oxigenação no tumor e tecidos circunvizinhos, taxa de proliferação celular, concentração de anti-oxidantes no meio irradiado (e.g. vitamina C), teor hídrico, dentre outros (HALL; GIACCIA, 2006; TUCKER et al, 1996, TURESSON et al, 1996).

Embora todos esses fatores possam influenciar na gravidade das reações à RT com relação à sensibilidade, estima-se que 80 % das variações das reações dos tecidos normais não podem ser explicadas pelos fatores citados (TURESSON et al, 1996). Portanto, provavelmente, essas variações são devido a fatores genéticos intrínsecos que determinam a resposta celular ao dano produzido pelas RIs (HALL et al, 2005; FERNET et al, 2004).

Os estudos iniciais sobre o comportamento dos tecidos normais após a exposição às RIs foram realizados, utilizando biópsias de pele e cultura de fibroblastos. Atualmente, outros tipos celulares, também, têm sido empregados na investigação, como os linfócitos. Estas pesquisas consistem na tentativa de desenvolver testes *in vitro* baseados em processos celulares para prever a radiosensibilidade individual (BURNET et al, 1992; TWARDELLA; CHANG-CLAUDE, 2002).

Oppitz e colaboradores (2002) propuseram o teste do cometa para prever a radiosensibilidade. Neste estudo, eles compararam, *in vitro*, a radiosensibilidade de linfócitos crio-preservados de pacientes com câncer de mama com a ocorrência de reações clínicas agudas tendo encontrado uma boa correlação entre os achados clínicos e laboratoriais.

Entretanto, Popanda e colaboradores (2003) utilizando o teste do cometa com linfócitos, não encontraram uma boa correlação entre a redução da capacidade de reparo do DNA e os efeitos agudos da radiação. No entanto, alguns dos indivíduos analisados apresentaram sensibilidade clínica elevada à radiação, o que limita o poder de detecção do teste do cometa para prever a radiosensibilidade clínica.

Borgmann e colaboradores (2008) propuseram a quantificação das aberrações cromossômicas instáveis (ABIs), até então amplamente utilizadas em avaliações da dose de radiação (dosimetria citogenética), como teste de radiosensibilidade individual. Para

tanto, foram utilizadas culturas de linfócitos de pacientes com diferentes tipos de câncer, irradiados com doses de 3 e 6 Gy. Nesse estudo, a quantificação das aberrações cromossômicas mostrou-se adequada para prever o risco de efeitos indesejáveis que podem ocorrer após a radioterapia.

Entretanto, estes parâmetros só foram suficientes para prever a radiosensibilidade individual para dose de 6 Gy. Esses autores sugerem a realização de pesquisas complementares utilizando as ABIs a partir de doses absorvidas, suficientemente altas, para se ter um grau de confiança significativo na distinção entre pacientes “sensíveis”, “normais” e “resistentes”.

Greve e colaboradores (2009) propuseram a avaliação da apoptose (morte celular programada) e necrose como um teste para prever a radiosensibilidade individual. Eles avaliaram os níveis de fosfatidilserina localizadas na parte externa da membrana plasmática de linfócitos utilizando anexina V, e correlacionaram os valores com a morte celular radioinduzida. No entanto, não foi observada uma correlação entre a morte celular radioinduzida, *in vitro*, com o aumento da radiosensibilidade clínica. Diante disso, os autores sugeriram a comparação de diferentes metodologias para avaliar apoptose (e.g. Anexina-V, Tunel, conteúdo do DNA, caspases 3, etc.) no mesmo tipo de célula, já que cada teste irá avaliar diferentes estágios e vias do processo apoptótico.

Atualmente, nenhum dos testes clínicos existentes é empregado para prognosticar consequências clínicas à radioterapia de sorte a possibilitar um protocolo de radioterapia paciente-específico que considere a radiosensibilidade dos tecidos normais. Certamente, o desenvolvimento de testes que possam caracterizar a radiosensibilidade individual antes do início do tratamento radioterápico contribuirá de forma excepcional para uma maior eficácia da radioterapia, com uma significativa diminuição dos efeitos adversos da radiação.

No Brasil, por exemplo, a quantificação da hemoglobina no sangue periférico é o único exame solicitado pelo médico radioterapeuta antes do início do tratamento de pacientes com câncer, sendo, portanto, utilizada como parâmetro prévio para avaliar uma possível diminuição da eficácia do tratamento. Indivíduos que apresentam um taxa de hemoglobina baixa, ou seja, pouca oxigenação tecidual tendem a ser mais resistentes ao tratamento. Entretanto, outros aspectos que podem influenciar na gravidade do dano das células normais e cancerígenas, após a exposição às RIs, ainda não são bem avaliados sendo necessários mais estudos na área.

3 CONCLUSÃO

A Radioterapia é uma modalidade de tratamento bastante eficaz. No entanto, esta modalidade de tratamento pode ocasionar efeitos adversos indesejáveis relacionados à radiosensibilidade individual. Portanto, torna-se necessária a realização de mais pesquisas que contribuam para prever se pacientes são ou não radiosensíveis antes dos mesmos serem submetidos ao tratamento.

REFERÊNCIAS

ARENA, V. **Ionizing radiation and life**. United States of America. Saint Louis, 1971

BARNETT, G. C.; WEST, C. M. L.; DUNNING, A. M.; ELLIOTT, R. M.; COLES, C. E.; PHAROAH, P. D. P.; BURNET, N. G. Normal tissue reactions to radiotherapy: towards tailoring treatment dose by genotype. **Nature**, v.9, p.134-142, 2009.

BORGMANN, K.; HOELLER, U.; NOWACK, S.; BERNHARD, M.; RÖPER, B.; BRACKROCK, S.; PETERSEN, C.; SZYMCZAK, S.; ZIEGLER, A.; FEYER, P.; ALBERTI, W.; DIKOMEY, E. Individual radiosensitivity measured with lymphocytes may predict the risk of acute reaction after radiotherapy. **Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.**, v.71, p.256-264, 2008.

BURNET, N. G.; NYMAN, J.; TURESSON, I.; WURTN, R.; YAMOLD, J. R.; PEACOCK, J. H. Prediction of normal-tissue tolerance to radiotherapy from in-vitro cellular radiation sensitivity. **Lancet**, v.339, p.1570–1571, 1992.

BURNET, N. G.; WURM, R.; NYMAN, J.; PEACOCK, J. H. Normal tissue radiosensitivity - how important is it? **Clinical Oncology**, v.8, p.25-34, 1996.

COX, J. D.; STETZ, J.; PAJAK, T. F. Toxicity criteria of the radiation therapy oncology Group (RTOG) and european organization for research and treatment of cancer (EORTC). **Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.**, v.31, n.5, p.1341-1346, 1995.

FERNET, M.; HALL, J. Genetic biomarkers of therapeutic radiation sensitivity. **DNA Repair**, v.3, p.1237-1243, 2004.

HALL, E. J.; BRENNER, D. J.; WORGUL, B.; SMILENOV, L. Genetic susceptibility to radiation. **Advances in Space Research**, v.35, p.249–253, 2005.

HALL, E. J.; GIACCIA, A. J. **Radiobiology for the radiologist**. 6. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

POPANDA, O.; MARQUARDT, J. U.; CHANG-CLAUD, E. B.; SCHMEZERA, J. P. Genetic variation in normal tissue toxicity induced by ionizing radiation. *Mutat. Res.*: **Fundam. Mol. Mech. Mutagen.**, v.667, p.58-69, 2008.

STEWART, B. W., KLEIHUES, P. Radiotherapy, In: (Eds.), **World Cancer Report**, IARC, Press, International Agency for Research on Cancer (IARC), World Health Organisation (WHO), Lyon, p.277-280, 2003.

TUCKER, S. L.; GEARAB, F. B.; PETERSC, L. J. How much could the radiotherapy dose be altered for individual patients based on a predictive assay of normal-tissue radiosensitivity? **Radiotherapy and Oncology**, v.38, p.103-113, 1996.

TURESSON, I. The progression rate of late radiation effects in normal tissue and its impact on dose-response relationships. *Radiother. Oncol.*, v.15, n.3, p.217-226, 1989.

TURESSON, I. Individual variation and dose dependency in the progression rate of skin telangiectasia. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, v.19, n.6, p.1569-1574, 1990.

TURESSON, I.; NYMAN, J.; HOLMBERG, E.; ODIN, A. Prognostic factors for acute and late skin reactions in radiotherapy patients. **Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.**, v.36, n.5, p.1065-1075, 1996.

TURESSON I.; THAMES H. Repair capacity and kinetics of human skin during fractionated radiotherapy: erythema, desquamation and telangiectasia after 3 and 5 years follow-up. **Radiother. Oncol.**, v.15, n.2 p.169-188, 1989.

TWARDELLA, D.; CHANG-CLAUDE, J. Studies on Radiosensitivity from an epidemiological point of view –overview of Methods and Results. **Radiotherapy and Oncology**, v.62, p.249-260, 2002.

TAYLOR, A. M. R.; HARNDEN, D. G.; ARLETT, C. F.; HARCOURT, S. A.; LEHMANN, A. R.; STEVENS, S.; BRIDGES, B. A. Ataxia-telangiectasia: a human mutation with abnormal radiation sensitivity. **Nature**, v.258, p.427-429, 1975.

Data do recebimento: 15 de Janeiro de 2014

Data da avaliação: 20 de Fevereiro de 2014

Data de aceite: 8 de Março de 2014

1. Aluna de Tecnologia em Radiologia da Faculdade Integrada de Pernambuco.

elaine_cris027@hotmail.com

2. Docente da Faculdade Integrada de Pernambuco.

paulafrancinettipereira@hotmail.com

3. Docente da Faculdade Integrada de Pernambuco.

maribrayner@yahoo.com.br