



**7° Curso de Actualización en
Protección Radiológica
para Médicos Radioterapeutas**



**“Radiobiología Para Altas Dosis:
Tratamientos Hipofraccionados, Radioterapia
Estereotáxica y Radiocirugías”**

Dr. Carlos Alberto Cardiello

23, 24 y 25 de Octubre de 2019

AMA - Av. Santa Fe 1171 - Capital Federal

TIPOS DE TRATAMIENTOS HIPOFRACCIONADOS

- Hipofraccionamiento : a) **HFRT 3-6Gy** - b) **HDHRT ≥ 8 Gy**
 - *Radiocirugía : RS*
 - Radiocirugía Estereotáxica : **SRS**
 - Radioterapia Estereotáxica Extracraneana : **SBRT**
(pulmón, mama, hígado, próstata y espinales)
 - RT Espacial Fraccionada GRID Lattice: **SFGRT**
-
- Leksell 1951
 - Gamma Knife (Co60)
 - Lesiones vasculares cerebrales no malignas (MAV)

CONCEPTOS SOBRE HDHRT – ALVARO MARTINEZ MD.FACR

- 1. EL DOGMA DE LA RADIORESISTENCIA ESTA BASADO EN ASUMIR INCORRECTAMENTE QUE TODA LA RT ES IGUAL**
- 2. LA RT ADMINISTRADA CON TECNICAS NUEVAS Y FRACCIONAMIENTOS DIFERENTES PUEDE TENER EFECTOS BIOLÓGICOS DRÁSTICAMENTE DIFERENTES**
- 3. CON LA HDHRT (SRS – SBRT) CAMBIA EL EFECTO BIOLÓGICO DE LA RESPUESTA TUMORAL Y POR LO TANTO EL CONCEPTO DE RADIOSENSIBILIDAD**

EFFECTOS PRODUCIDOS POR HDHRT

- Efectos no específicos farmacodinámicos (bystander intratumoral y/o abscopal) mediados por $\text{TNF}\alpha$, TRAIL (TNF ligando que induce apoptosis), PAR 4 (proteína supresora induce apoptosis) y Ceramida
- Induce muerte del endotelio tumoral con dosis $\geq 8-10\text{Gy}$
- Aumenta respuesta autoinmune de antígenos inducidos por RT que incrementan el efecto de la misma
- La respuesta es mayor en tumores heterogéneos con diversas poblaciones celulares y diferente radiosensibilidad clonogénica

CAMBIOS PRODUCIDOS POR LA RT EN LA ANGIOGENESIS y EN EL LECHO VASCULAR

ANGIOGENESIS

- **a) Crecimiento brote microvascular**
- **b) Células madre (stem cells) del propio tejido o
provenientes de sangre o médula ósea**
- **c) Originada en vasos de tejidos sanos vecinos**

LECHO VASCULAR

- **La estructura del lecho vascular tumoral es distinta a la de los tejidos normales**
- **La formación acelerada de capilares inmaduros están formados por una simple lámina endotelial, separada por espacios entre las células, sin membrana basal**
- **Estos vasos a veces carecen de inervación siendo incapaces de responder a estímulos externos como las radiaciones ionizantes**

- **Son muy irregulares en sus diámetros y recorridos y pueden terminar en fondos de saco**
- **La perfusión sanguínea es lenta y discontinua en su flujo**
- **Hay un déficit de drenaje linfático que por aumento de la presión acrecienta la permeabilidad produciendo mayor presión intersticial y colapsando dichos capilares**

- **Estos fenómenos podrían producirse por hipoxia, déficit nutricional, acidificación del medio intratumoral y explicarían la diferencia de respuesta del tejido tumoral vs. el tejido sano a la RT**
- **En los tumores de lento crecimiento estos efectos son menos evidentes**
- **Con fraccionamientos convencionales la perfusión aumenta al comienzo del tratamiento, pero disminuye hacia la finalización del mismo.**

- La vascularización aumenta en la periferia del tumor, pero poco en el centro tumoral, posiblemente porque los vasos periféricos se originan en endotelios normales
- **La RT con dosis $\geq 10\text{Gy}$ en Fx única, causa severos daños vasculares**
- La recuperación de la vascularización tumoral favorecería la proliferación celular y podría deberse a vasculogénesis mediante células “stem like” provenientes de la circulación.

- **Las células endoteliales de los vasos intratumorales, con dosis por Fx >8-10 Gy irían a una apoptosis inducida por ceramidas y ello aumentaría la muerte de células tumorales**
- **La vascularización también se ve estructuralmente desorganizada por la reducción rápida del volumen tumoral post RT**
- **La destrucción de la vascularización se ve más en el centro del tumor que en la periferia, donde los vasos provenientes de los tejidos normales y que se incorporan al tumor, terminan siendo más resistentes a la radiación.**

Las células endoteliales generan gran cantidad de ASMase (*esfingomielina ácida*), tienen 20 veces más que otros tipos celulares, la activación de esta por efecto de la RT destruye el endotelio

Dosis $\geq 10\text{Gy}$:

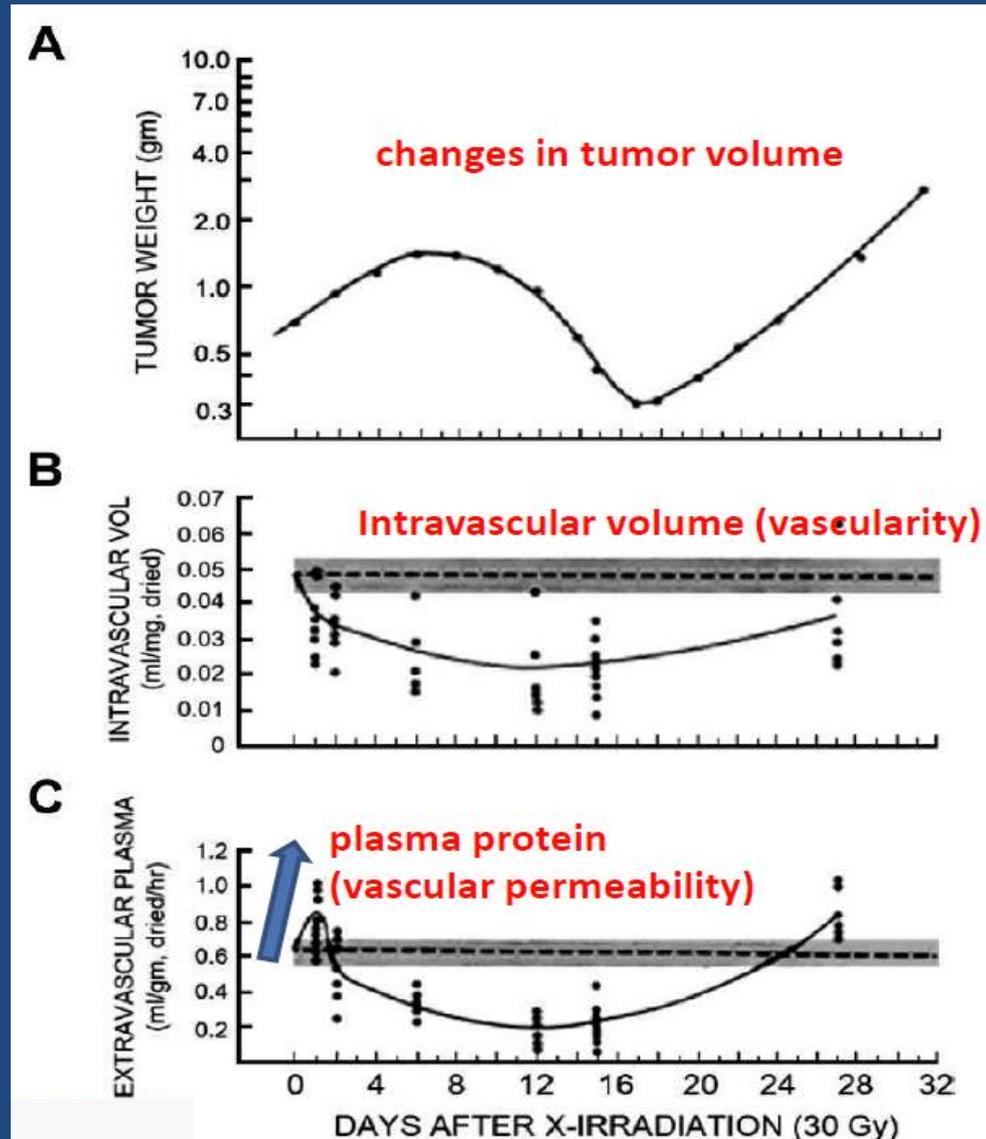
a) > ASMase



b) > Ceramidas (*mensajero pro apoptótico*)

EFFECTOS RT 1Fx 30 Gy SOBRE VOLUMEN TUMORAL y FUNCIONES VASCULARES

- 1) Muerte de las Células Endoteliales
- 2) Colapso del Sistema Vascular Tumoral
- 3) Aumento de la Presión Extravascular por la Extravasación Intersticial de Plasma



SRS Y SBRT INFERENCIA EN EL DAÑO VASCULAR

- La sobrevida y proliferación de las células tumorales dependen del flujo sanguíneo
- **Si por la RT hay daño vascular, se infiere que habría “muerte celular por causas indirectas”**
- Como los vasos sanguíneos son un tejido serial, una injuria focal puede obstruir o detener el flujo sanguíneo y causar muerte celular a lo largo de los vasos obstruidos

- **SRS Fx ≥ 20 Gy controla localmente 80% de las mts. cerebrales**
- **SRS Fx ≥ 18 Gy controla localmente 90% de las mts. vertebrales**
- **SBRT Fx 3 x 20Gy = 60Gy controla el 95% de los NSCLC EI**
- **Todos estos resultados se dan a pesar de que hay un % importante de células clonogénicas hipóxicas en esos tumores**
- **Cálculos para tumores con 20% de cel. hipóxicas y $\alpha/\beta = 10$**
 - a) **1 Fx de 25 Gy, reduce la sob. celular 3,3 logs**
 - b) **3 Fx x 20 Gy, reduce la sob. celular 7,7 logs**

- El HipoFX extremo es capaz de superar la radioprotección de la hipoxia, por otros mecanismos que la “**muerte celular directa**” mediante daño del ADN-O₂ dependiente

- **“Mecanismos Indirectos de muerte celular” por RT**

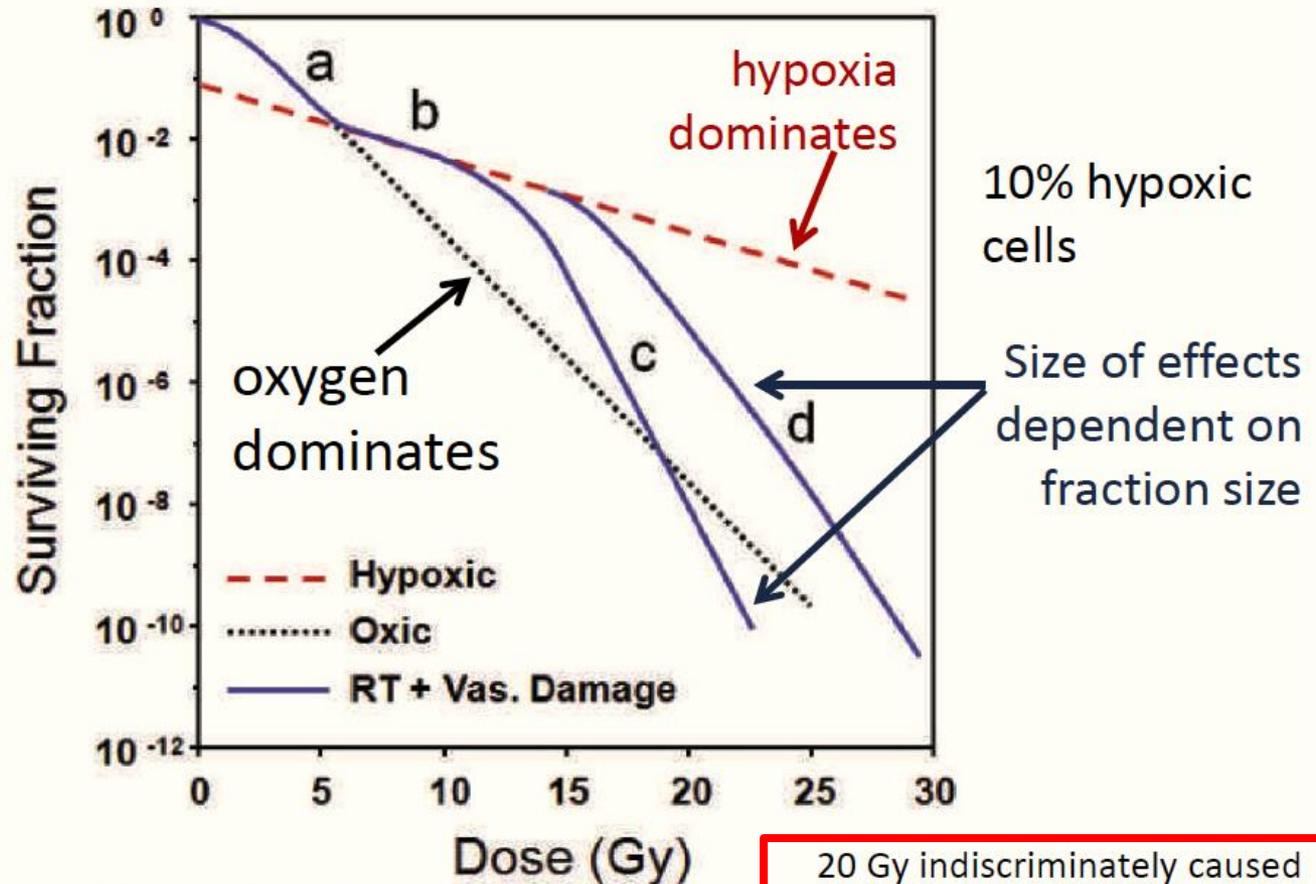
a) Daño del estroma vascular

b) Mecanismos farmacodinámicos (TNF α , TRAIL (TNF Related Apoptosis Inducing Ligand), **ceramida**, **bystander**, **abscopal**)

c) Mecanismo inmunológico?: **bystander**, **abscopal**

- El daño vascular e inmunológico podría eliminar a “stem cells” y crypt cells” tumorales, a las que factores originados en el endotelio las mantienen capaces de regenerarse en un estado indiferenciado
- El deterioro de la función vascular :
- a) Con ≥ 10 Gy/Fx, aparece dentro de las 24 hs y dura < 7 días
- b) Con 15-20 Gy/Fx, los efectos se ven inmediatamente, con el pico a las 4hs, termina a las 6hs y muerte cel. en 3 días

SBRT MUERTE CELULAR POR EFECTOS DIRECTOS E INDIRECTOS



Park *et al* Radiat Res (2000) 153:295–304

20 Gy indiscriminately caused apoptosis in all cell cycle phases

- Cel hipóxicas de la población = 10%
- Con $Fx \leq 5\text{Gy}$ la curva que predomina es la **a** de cel oxigenadas -----
- Con $Fx 5\text{-}10\text{Gy}$ la curva que predomina es la **b** de cel hipóxicas -----
- Con $Fx \geq 12\text{Gy}$ las curvas que predominan son: 1) la **c** endotelio sensible
2) la **d** endotelio resistente

SRS y SBRT y SU RELACION CON LAS 4 Rs

REOXIGENACION

- El daño vascular causado por HipoFx extremo, impide la reoxigenación de las células hipóxicas
- No obstante la muerte celular de células óxicas e hipóxicas, puede producirse por causas indirectas
- Cuando se usa HipoFx $\leq 8 - 10$ Gy, cierto grado de reoxigenación puede haber.

REPARACION DEL DAÑO SUBLETAL

- La cantidad de reparación del daño radiante, dependerá de la dosis \times Fx, el “dose rate” y el tipo de tejido tumoral
- Durante las Fx estándar, el tiempo es corto y la reparación no existe, se produce entre fracciones.
- Si la HipoFx extrema se aplica durante un tiempo prolongado, se puede producirse cierta reparación durante el tratamiento
- Esto se debe a que la reparación es bifásica:
 - a) una fase rápida a los 20' y
 - b) una fase lenta a las 4 hs.

- Cuando un tratamiento supera los 30' se pierde un 10% del efecto radiobiológico
- Esto puede favorecer a los tejidos normales con menor α/β , que tienen mayor capacidad de reparación
- El daño y desestructuración vascular, pueden aumentar la hipoxia, acidificar el medio y privarlo de nutrientes
- No hay reparación con dosis HipoFx ablativas.

REDISTRIBUCION

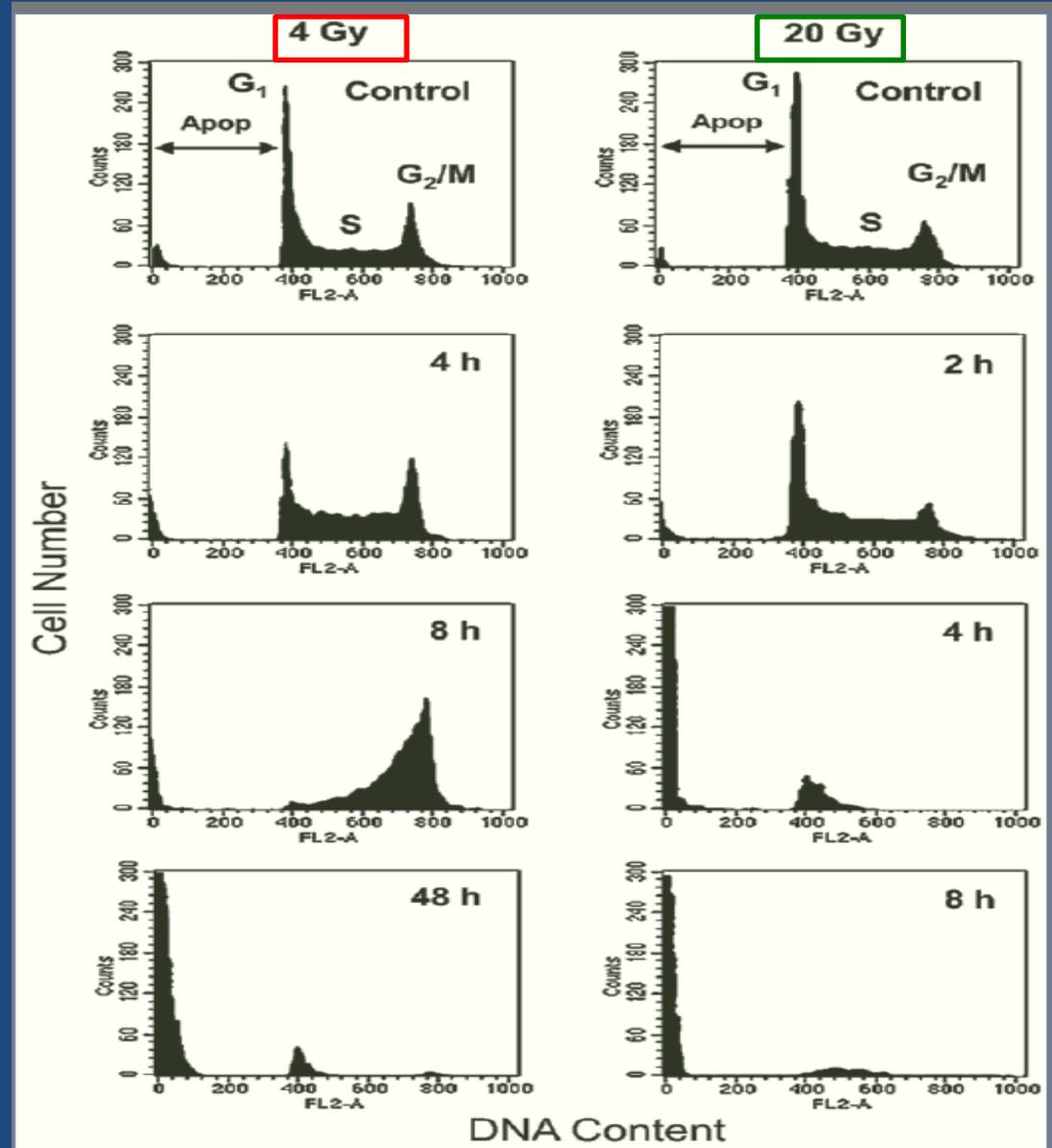
- La RT enlentece o detiene la progresión de las células por el ciclo celular
- Con Fx estándar: G1 el efecto es inapreciable, S se enlentece, G2 se detiene.
- Esto se debe a que los “checkpoints” (*puntos de control G1/S y G2/M*) del ciclo celular, impiden que se progrese sin reparación
- Con HipoFx extrema no hay cambios redistributivos en las fases del ciclo celular

- **RT con HipoFx moderadas causa detención en G2 y se produce muerte en mitosis**

- **RT con HipoFx extremo $\geq 15-20\text{Gy}$ las células quedan definitivamente detenidas en su fase del ciclo y mueren en interfase**

SBRT y REDISTRIBUCION 4Gy vs 20Gy (Células HI-60)

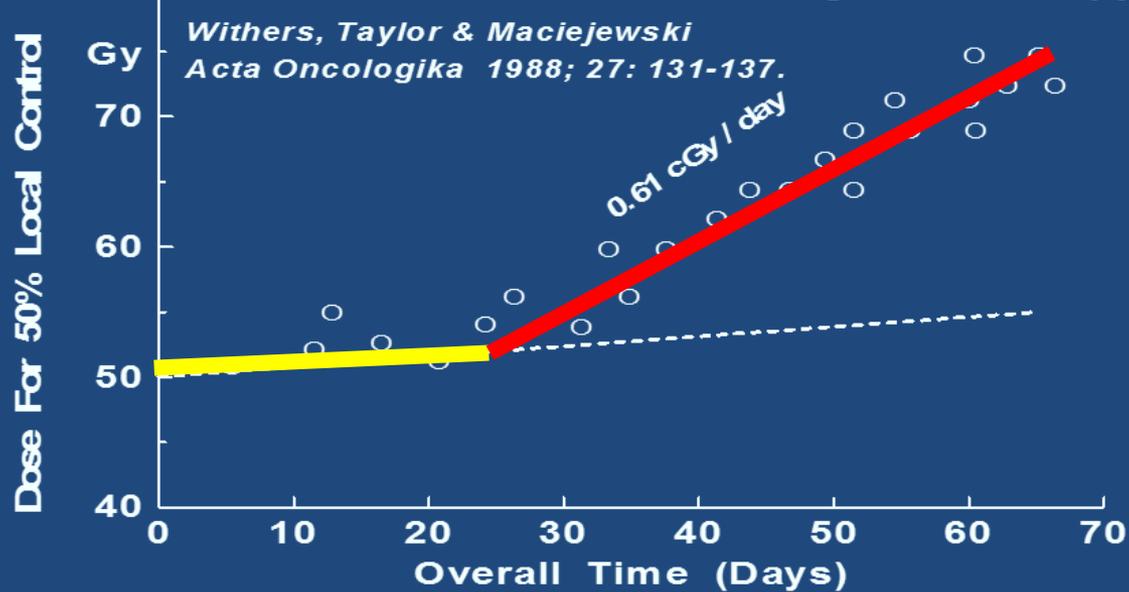
- Las Células en S y G2 mueren en apoptosis 4hs post 4Gy
- Post 20Gy, no hay progresión en el ciclo celular y todas las células mueren en interfase al momento de la RT.



REPOBLACION

- Durante una RT con Fx estándar, luego de ≈ 3 sem. de iniciado el tratamiento la población celular comienza a proliferar.

Rod Withers' "Dog Leg" picture of repopulation in tumors during radiotherapy.



- Como durante SRS o SBRT, los tratamientos duran $<$ de 2 sem. no se produce repoblación durante estos tratamientos

EFECTO VOLUMEN A IRRADIAR

- **Por datos experimentales en ratas, la dosis de tolerancia para la médula espinal varía según el volumen irradiado con 1Fx**
 - a) 20 mm tolerancia 20Gy
 - b) 2 mm tolerancia 80Gy
- **Para volúmenes >30 mm la dosis en la periferia se extiende y aumenta la toxicidad por mayor irradiación de tejidos sanos**

MODELO LINEAL CUADRATICO – LQ en SRS o SBRT

- El LQ demuestra ser muy útil para comparar BED de tratamiento radiantes con Fx estándar e HipoFx con $Fx \leq 8-10$ Gy
- Las curvas calculadas para HFx extremos, se curvan hacia abajo, mientras las curvas experimentales de radiación son lineares, pero son curvas lineares en sobrevida $10^{-10}/ 10^{-11}$ y en poblaciones de altos α/β
- Se piensa que LQ para HFx extremos, sobrestima la muerte celular o subestima la sobrevida celular a las altas dosis

- **Se han presentado modificaciones al LQ**

- a) MLQ (LQ Modificado)

- b) USC (Curva de Sobrevida Universal)

- c) gLQ (LQ generalizado)

- d) LQL (lineal-cuadrático-lineal)

- e) LQC (lineal-cuadrático-cúbico)

- **No obstante estas modificaciones no son muy útiles para Hfx extremos ya que no calculan bien los efectos indirectos de muerte celular**

- **Estas modificaciones se adaptan bien hasta $F_x \leq 8-10\text{Gy}$**

SRS TOXICIDADES

- Es importante en SRS no solo la conformación de la dosis para obtener un tratamiento exitoso
- Debemos conocer la tolerancia de los tejidos en las zonas a irradiar
- Los nervios sensoriales son los más sensibles, seguidos por los sensoriales somáticos y los motores

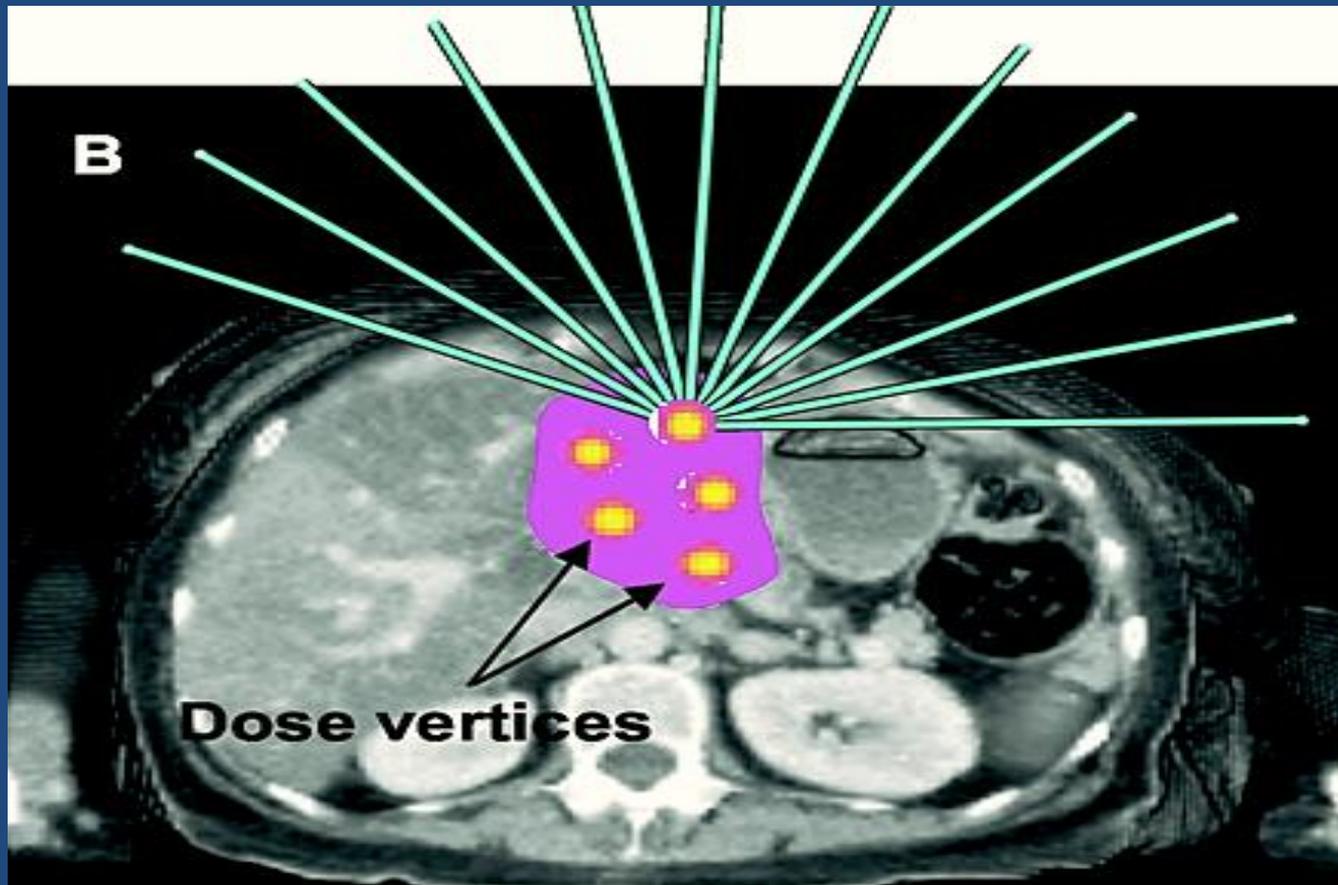
- **La vía óptica anterior es la más sensible, (quiasma y nervios ópticos).**
- **La región con mejor tolerancia es la Frontal, seguida de la Parietal, Lóbulo Temporal, Cerebelo y finalmente las más sensibles Tronco, Tálamo y Ganglios Basales**

CONCLUSIONES

- El modelo LQ se adapta para $F_x \leq 8\text{Gy}$
- Con esos valores no habría muerte celular por efectos indirectos
- El modelo LQ presenta discordancias para describir los efectos radiobiológicos de HFx extremos (HDF en SBRT- SRS)
- No puede evaluar:
 - a) Daño Vascular
 - b) Potenciales Efectos Inmunológicos
 - c) Erradicación de las “stem cells y crypt cells”

RT FRACCIONADA ESPACIAL GRID – SFGRT

Focused beams to form Lattice

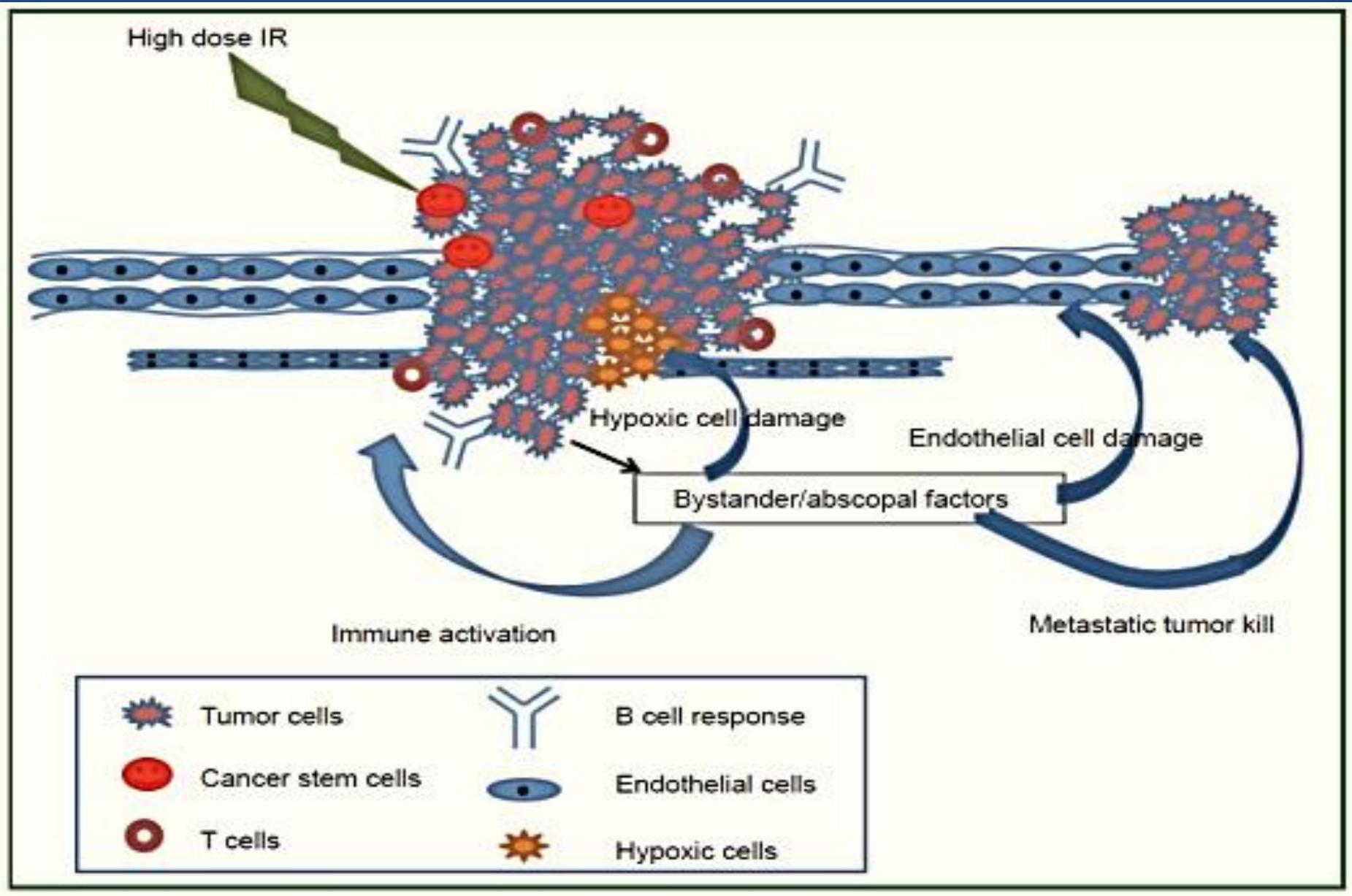


Las células irradiadas se conectan con las vecinas no irradiadas y emiten antígenos y señales celulares que a veces provocan una respuesta inmune que pueden matar a las células no irradiadas **“Efecto Bystander”**

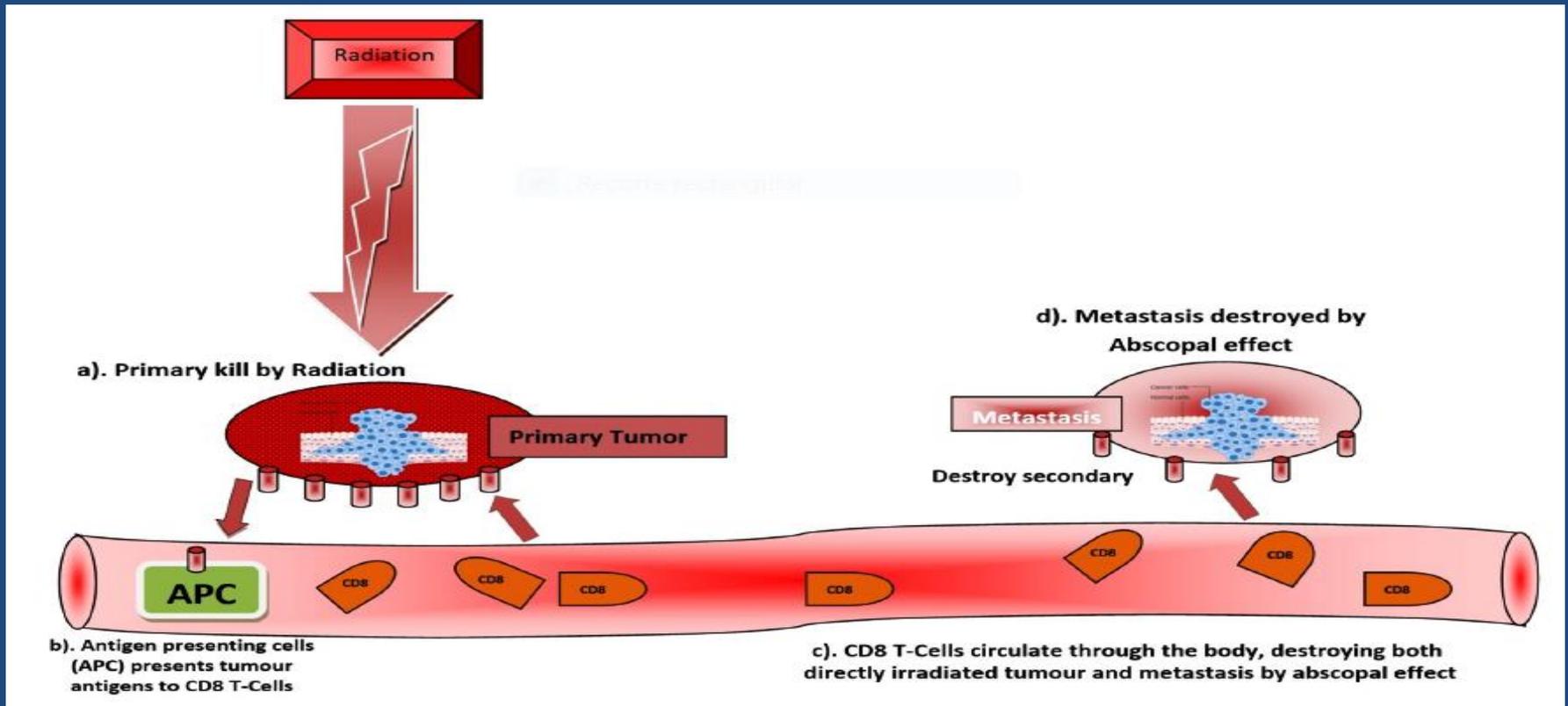
RT FRACCIONADA ESPACIAL GRID – SFGRT EFECTOS BYSTANDER + ABSCOPAL

- R.H.Mole JBR 1953, propuso el término (“*ab*” *away from* + “*scopus*” *target*) **ABSCOPAL** para denominar al efecto autoinmune de un tumor irradiado sobre metástasis a distancia, lo que podríamos llamar “*vacuna tumoral autóloga in situ*”
- Estos efectos pueden ser aumentados con agentes inmunoterápicos.
- El mecanismo de acción incluye (*radiation-enhanced antigen presentation*) **REAP** y (*damage-associated molecular patterns*) **DAMP**
- Moléculas del anfitrión que inician y perpetúan una respuesta inflamatoria no infecciosa e inmunomodulación de moléculas de la superficie de células tumorales e infiltración del microambiente tumoral.

RT FRACCIONADA ESPACIAL GRID - SFGRT



EFECTO ABSCOPAL



El efecto abscopal es poco frecuente en un contexto clínico, siendo dependiente de la dosis de RT y la sincronización con la IT. Las dosis $>12\text{Gy}$ x Fx, pueden reducir el efecto abscopal en combinación con IT, se aconsejan dosis de 8 -10Gy x Fx. La HDHRT, provoca efectos paradójicos en el sistema inmune, debemos comprender bien la respuesta inmunológica anticancer cuando indicamos este tipo de RT

The Linear-Quadratic Model Is an Appropriate Methodology for Determining Isoeffective Doses at Large Doses Per Fraction

David J. Brenner, PhD, DSc

1. Mechanistic, biologically based **No**
2. Few parameters → practical **Yes**
3. Other models predict similar dose-fractionation **No**
4. Well-documented predictive value in Lab **Yes**
5. Validated up to 10 Gy per fraction, OK to 18 **No**

The Linear-Quadratic Model Is Inappropriate to Model High Dose per Fraction Effects in Radiosurgery

John P. Kirkpatrick, MD, PhD, Jeffrey J. Meyer, MD, and Lawrence B. Marks, MD

1. LQ model derived mostly in vitro **No**
2. LQ underestimates high-dose tumor control **???**
3. LQ ignores cell subpopulations **Yes**
4. LQ mechs don't reflect vascular, stromal **Yes**
5. Need understanding mol mechs and stem cells **No**

LQ underestimates for crypt cell survival

Radiotherapy and Oncology 109 (2013) 21–25



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Radiotherapy and Oncology

journal homepage: www.thegreenjournal.com



Modelling of fractionation

Use of the LQ model with large fraction sizes results in underestimation of isoeffect doses



Tommy Sheu^a, Jessica Molkenhine^a, Mark K. Transtrum^c, Thomas A. Buchholz^{a,b}, Hubert Rodney Withers^a, Howard D. Thames^{a,d,*}, Kathy A. Mason^a

^a Department of Experimental Radiation Oncology; ^b Department of Radiation Oncology; ^c Department of Bioinformatics; and ^d Department of Biostatistics, UT MD Anderson Cancer Center, Houston, USA

“The LQ model underestimates doses for iso-effective crypt-cell survival with fraction sizes >9 Gy. *This finding is consistent with the possibility that the target-cell survival curve is increasingly linear with increasing dose*”.