

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE FÍSICA

ROGÉRIO SANTOS ALVES

A biologia do câncer e discussão dos modelos de hipofracionamento de dose no tratamento de
câncer de mama

Uberlândia

2024

ROGÉRIO SANTOS ALVES

A biologia do câncer e discussão dos modelos de hipofracionamento de dose no tratamento de
câncer de mama

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto de Física da
Universidade Federal de Uberlândia como
requisito parcial para a obtenção do título de
Bacharel em Física Médica.

Orientadora: Profa. Dra. Ana Paula Perini

Uberlândia

2024

ROGÉRIO SANTOS ALVES

A biologia do câncer e discussão dos modelos de hipofracionamento de dose no tratamento de
câncer de mama

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto de Física da
Universidade Federal de Uberlândia como
requisito parcial para a obtenção do título de
Bacharel em Física Médica.

Uberlândia 12 de novembro de 2024.

Banca Examinadora:

Orientadora: Dra. Ana Paula Perini – UFU

Física e Especialista Cintia de Almeida Ribeiro - Policlinico Universitario Agostino Gemelli -
Rome

Física e Especialista Dalila Souza Mendonça - Hospital Anchieta/Brasília

Dedico este trabalho a mim Rogério, pelo
foco, coragem, persistência e força.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelas conquistas e forças dadas ao longo do caminho.

Agradeço a minha professora orientadora Dra. Ana Paula Perini, pelo incentivo, motivação e ótima orientação nesta caminhada acadêmica.

Aos colegas importantes nessa caminhada: Luiz Fernandes, Weslen, Guilherme, Eduardo, Jeann, Beatriz, Ana, Hillary.

Agradeço a Física Médica Dalila, minha companheira de minha primeira faculdade e a pessoa que me fez mudar meus olhos para a física médica, pelo incentivo e acompanhamento.

A minha amiga Juliane Maria pelas ajudas durante anos, me estabilizando e me encorajando, no âmbito pessoal e profissional.

A minha amiga Ana Paula por estar do meu lado sempre e me auxiliar sempre no meu caminho.

Agradeço também, aos Físicos Médicos da Universidade Federal de Uberlândia Marcio, Marcela, Fábio, Arriza e Francisco, pelos concelhos profissionais recebidos durante o estágio.

Agradeço aos físicos médicos de Barretos pelo incentivo e aprendizado adquirido durante meu estágio.

Ao Físico residente do Sírio libanês Arley pelas dicas durante estagio.

Agradeço a Física Médica Cintia de Almeida Ribeiro, por ser uma inspiração para muitos pela sua história de vida motivadora.

Agradeço aos meus dois companheiros de vida, Jake e Fubica, minhas inspirações diárias para seguir meu caminho.

Agradeço ao meu psicólogo Gabriel Lopes Lirio por me guiar nessa jornada, clareando meus pensamentos e encorajando essa e muitas outras jornadas.

Agradeço ao Rafael Santos Gonçalves meu companheiro que me auxiliou nessa jornada final na física médica e pessoalmente em minhas decisões.

Aos meus pais, pelo apoio.

*“Eu não tenho todas as respostas, mas
eu adoro fazer perguntas.”*

Linn da Quebrada.

RESUMO

A radioterapia é fundamental no tratamento do câncer de mama, com os modelos de hipofracionamento e fracionamento convencional amplamente debatidos por instituições internacionais. Estudos demonstram que ambos os modelos são equivalentes em termos de toxicidade aguda e tardia, embora o hipofracionamento, em alguns casos, apresente uma menor incidência de efeitos colaterais em comparação ao fracionamento convencional. Além disso, o hipofracionamento pode reduzir os custos totais do tratamento devido ao menor número de sessões, sendo uma vantagem particularmente relevante em áreas de baixa renda, onde as condições econômicas e o estadiamento do tumor podem influenciar a escolha do modelo de radioterapia, assim como as práticas clínicas regionais. Contudo, para uma comparação precisa entre os dois modelos, diversos fatores precisam ser considerados, como o tipo e o estadiamento do tumor, o envolvimento de linfonodos, a utilização de radioterapia de reforço e as características individuais dos pacientes. Mais estudos de longo prazo, com acompanhamento superior a 10 anos, são necessários para confirmar as vantagens do hipofracionamento. A escassez de pesquisas que incluam radioterapia de reforço para câncer de mama e o uso de amostras pequenas em muitos estudos limitam a robustez dos resultados. Este estudo, portanto, oferece uma análise comparativa detalhada entre os modelos convencional e hipofracionado, destacando sua equivalência e as potenciais vantagens da disseminação e padronização do hipofracionamento como padrão global no tratamento do câncer de mama. Conclui-se que caso o hipofracionamento fosse adotado como padrão, algumas vantagens tais como redução de tempo de tratamento, custo total de tratamento, redução de efeitos adversos em geral, produziriam muitas vantagens aos pacientes e nos sistemas de saúde em geral.

Palavras-chave: Hipofracionamento, Hipofracionamento no câncer de mama.

ABSTRACT

Radiotherapy is essential in the treatment of breast cancer, with hypofractionated and conventional fractionation models widely debated by international institutions. Studies demonstrate that both models are equivalent in terms of acute and late toxicity, although hypofractionation, in some cases, shows a lower incidence of side effects compared to conventional fractionation. Furthermore, hypofractionation can reduce the total cost of treatment due to the smaller number of sessions, which is particularly advantageous in low-income areas where economic conditions and tumor staging may influence the choice of radiotherapy model, as well as regional clinical practices. However, for an accurate comparison between the two models, several factors need to be considered, such as tumor type and stage, lymph node involvement, the use of boost radiotherapy, and individual patient characteristics. More long-term studies with follow-ups of over 10 years are needed to confirm the advantages of hypofractionation. The scarcity of research including boost radiotherapy for breast cancer and the small sample sizes in many studies limit the robustness of the results. This study, therefore, provides a detailed comparative analysis between conventional and hypofractionated models, highlighting their equivalence and the potential benefits of disseminating and standardizing hypofractionation as a global standard in breast cancer treatment. It is concluded that if hypofractionation was adopted as the standard, certain advantages, such as reduced treatment time, total treatment cost, and a general reduction in adverse effects, would bring significant benefits to patients and healthcare systems alike.

Keywords: Hypofractionation, Hypofractionation in breast cancer.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Ciclo celular.....	15
Figura 2 -	Curva RBE versus LET.....	19
Figura 3 -	Gráfico de sobrevivência por dose.....	20
Figura 4 -	Gráfico da fração de sobrevivência celular em função da dose de radiação.....	22

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Análise das vantagens e desvantagens do uso do modelo de hipofracionamento em relação ao fracionamento convencional para os artigos selecionados neste trabalho	36
------------	---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BCS	<i>Breast conserving surgery</i>
CDI	Carcinoma ductal invasivo
CDIS	Carcinoma ductal <i>in situ</i>
CLI	Carcinoma lobular invasivo
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
HF	Hipofracionamento
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LET	Transferência Linear de Energia
RLSL	Reparo de lesão subletal
RLPL	Reparo de lesão potencialmente letal

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
	1.1 Objetivos.....	12
	1.1.1 Objetivos gerais.....	12
	1.1.2 Objetivos específicos.....	13
2	FUNDAMENTOS TEÓRICOS	13
	2.1 Danos ao DNA.....	13
	2.2 Mecanismos de reparo do DNA.....	14
	2.3 Transferência linear de energia - LET.....	18
	2.4 Curva dose-resposta/ Curva de sobrevivência celular.....	19
	2.5 Modelo Linear Quadrático	21
	2.6 Entendendo o câncer.....	23
	2.7 Fatores contributivos para o desenvolvimento do câncer de mama.....	24
	2.8 O tecido mamário.....	24
	2.9 Radiobiologia dos tumores.....	25
	2.10 Resposta tecidual aos fracionamentos.....	26
3	METODOLOGIA	27
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	28
5	CONCLUSÕES	35
	REFERÊNCIAS.....	37

1 INTRODUÇÃO

O estudo da Física Médica e a compreensão de seus conceitos são essenciais tanto na formação acadêmica quanto na prática clínica. Conhecer os princípios de funcionamento dos equipamentos, assim como as noções básicas de biologia e física, são fundamentais para o exercício dessa profissão. Dessa forma, conceitos muito importantes de biologia e física são necessários para uma formação concisa de um futuro Físico Médico. Neste trabalho, são abordados conceitos de biologia, iniciando pelos princípios fundamentais, como a definição de Ácido Desoxirribonucleico (DNA) e introduzindo noções de radiobiologia do câncer. Ao final, são abordados de forma ampla os mecanismos de ação do câncer e os principais modelos de tratamento. Além disso, são trazidas várias discussões acerca do câncer de mama, o tipo de câncer mais prevalente no mundo, excluindo o de pele não melanoma (INCA, 2023).

Dados publicados pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA) em 2023 discutem que, só em 2020, ocorreram cerca de 19,3 milhões de novos casos de câncer no mundo e, que um a cada cinco indivíduos desenvolverá câncer durante alguma fase de sua vida (INCA, 2023). No Brasil os dados estimam que cerca de 704 mil novos casos de câncer ocorrerão de 2023 a 2025, destes cerca de 74 mil serão de câncer de mama (INCA, 2023). Assim, compreender os mecanismos que geram células mutantes, como a formação dessas células pela radiação ionizante e até o seu tratamento utilizando radiações, torna-se de extrema importância. Da mesma forma, é fundamental entender os tipos mais comuns de câncer de mama, suas classificações e os fatores que contribuem para o seu desenvolvimento, visando alertar sobre formas potenciais de reduzir o risco de desenvolver a doença ao longo da vida.

1.1 Objetivos

1.1.1 - Objetivo Geral

O objetivo geral deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica abrangente, abordando aspectos gerais da biologia e aprofundando o foco até o funcionamento do câncer, com ênfase nos modelos de fracionamento de dose aplicados ao câncer de mama.

1.1.2 - Objetivos específicos

1 - Realizar uma revisão da literatura sobre conceitos básicos de biologia, incluindo as estruturas celulares e suas funções, destacando sua relevância no contexto do uso de radiação ionizante e sua interação com células e tecidos;

2 - Realizar uma revisão da literatura sobre os conceitos essenciais para a compreensão do câncer, incluindo os mecanismos de reparo celular induzidos pela radiação ionizante e as falhas nesses processos, que podem levar a efeitos como a apoptose;

3 - Compreender o funcionamento do câncer de mama, os principais fatores que contribuem para seu desenvolvimento, seus diferentes tipos e suas predominâncias;

4 - Realizar uma revisão da literatura sobre os modelos atualmente adotados para o tratamento do câncer de mama e suas implicações;

5 - Discutir e comparar os achados da literatura sobre o modelo de hipofracionamento no tratamento dos cânceres de mama e suas implicações.

2 FUNDAMENTOS TEÓRICOS

2.1 DANOS AO DNA

A célula eucariota, possui muitos mecanismos de funcionamento altamente complexos e específicos para cada tecido ou órgão a qual faz parte, desempenhando assim um papel crucial para o funcionamento geral do organismo de forma completa e normal (ALBERTS *et al.*, 2017). É fundamental compreender como as radiações ionizantes interagem e causam danos ao organismo, particularmente às células. A ação das radiações ionizantes na célula pode causar danos a qualquer parte celular, seja essa uma parte importante para seu funcionamento ou não. Dentre as várias partes que constituem a célula, a possivelmente mais importante é o DNA, que é o centro de comando da célula (ALBERTS *et al.*, 2017).

Os danos da radiação na molécula de DNA, ou seja, em sua estrutura de dupla hélice, são comumente ditos como simples e dano duplo (HALL; GIACCIA, 2017). Dano do tipo simples se dá quando o dano quebra ou altera as ligações de um lado da fita dupla, enquanto o dano do tipo duplo altera ou quebra os dois lados da fita (HALL; GIACCIA, 2017). Quando os danos

ocorrem no material genético já duplicado, ou seja, na fase G2 e M, podem conduzir caso não reparados corretamente, à formação de mutações letais, como aberrações dicêntricas, em anel e pontes em anáfase (HALL; GIACCIA, 2017). Isso ocorre, porque o material genético está duplicado e danos desse tipo (quebra dupla) podem envolver erros que tendem a ser letais nessas fases, pois se uma fita está sendo reparada com outra muito próxima como nas fases G1 e M, podem ocorrer trocas nos mecanismos de reparo (HALL; GIACCIA, 2017).

Esses danos podem ser produzidos pelas radiações ditas diretamente ionizantes ou pela radiação indiretamente ionizante (HALL; GIACCIA, 2017). As radiações diretamente ionizantes possuem carga e as próprias partículas colidem com o material realizando as trocas de energia com o meio, o ionizando e excitando (HALL; GIACCIA, 2017). Já as radiações indiretamente ionizantes possuem outros mecanismos de interação com a matéria e seu dano é principalmente causado pela ação de suas partículas com o meio, criando radicais livres que causam danos a partes importantes da célula (HALL; GIACCIA, 2017).

2.2 MECANISMOS DE REPARO DO DNA

A célula eucarionte, célula dos mamíferos, é composta por várias partes importantes dentro de seu citoplasma, chamadas de organelas, tais como o complexo de Golgi, nucléolo, centríolos, retículos entre outras, cada uma com sua importância primordial para o metabolismo e funcionamento normal (ALBERTS *et al.*, 2017). Quando algumas de suas organelas ou partes importantes sofrem algum tipo de dano, mecanismos de reparo são acionados para que ela seja reparada e suas funções estejam intactas para seu funcionamento normal (ALBERTS *et al.*, 2017).

Quando o reparo não é eficiente, a célula entra em um mecanismo chamado apoptose e sofre uma série de mudanças químicas que induzem a sua morte natural, sendo repostas futuramente por outra célula, em um ciclo constante e natural, garantindo a normalidade e funcionamento de todo o sistema do indivíduo (ALBERTS *et al.*, 2017).

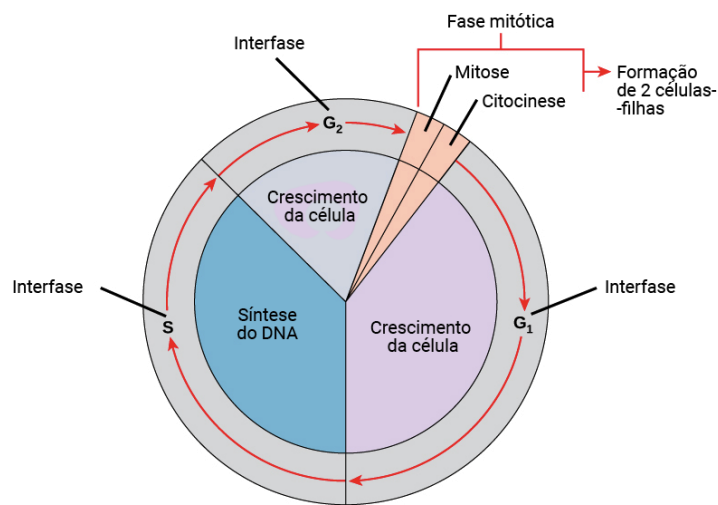
As radiações ionizantes podem induzir um número grande de lesões na molécula de DNA presente no interior da célula em seu núcleo, sejam esses danos duplos ou simples a depender do tipo de partícula incidente (HALL; GIACCIA, 2017). Os danos simples são mais facilmente reparados, mas se for reparado incorretamente, pode se tornar uma mutação.

Os mamíferos são seres complexos e possuem mecanismos específicos e altamente eficazes de reparo aos danos, como os danos no DNA (ALBERTS *et al.*, 2017). Alguns dos mecanismos de resposta aos danos causados no DNA são: reparo de quebras de fita simples,

reparo de quebra de fita dupla, reparo de dano de base, DNA-*crosslinks* e danos nos açúcares (pentoses presentes no DNA) (HALL; GIACCIA, 2017).

O ciclo celular trata-se de uma fase importante que a célula passa, em que uma célula irá dar origem a outra (ALBERTS *et al.*, 2017). A célula passa por fases específicas nas quais ela pode se dividir ou permanecer em um estado chamado interfase. A transição entre essas fases é conhecida como ciclo celular, e cada célula possui um ciclo com duração característica (ALBERTS *et al.*, 2017). O ciclo celular eucariótico geralmente é constituído por quatro fases: G₁, S, G₂ e M apresentados na Figura 1 (KHAN ACADEMY, 2024). A fase G₁ possui um chamado *checkpoint* (ou ponto de checagem/verificação) que impede a célula de continuar o ciclo celular e se dividir caso não estiver pronta para isso, ou seja, possuir toda a maquinaria interna que permita e garanta sua divisão correta, como organelas e proteínas específicas necessárias, por exemplo (ALBERTS *et al.*, 2017).

Figura 1: Ciclo celular.



Fonte: KHAN ACADEMY (2024). Crédito da Imagem: "*The cell cycle: Figure 1*" por OpenStax College, Biology (*CC BY 3.0*).

Para a célula estar pronta para divisões celulares são requeridos muitos fatores, dentre eles condições essenciais como fatores intracelulares, extracelulares, genéticos, estímulos externos, fatores mitóticos, fatores de crescimento, integridade do DNA, dentre outros (ALBERTS *et al.*, 2017). Se ela não possuir as condições ideais para a divisão celular ocorrer, ela entra em um ciclo chamado G₀, para tentar obter tudo que for necessário e propício para seguir o ciclo até a divisão celular (ALBERTS *et al.*, 2017). Então, a célula retorna à fase G₁ e passa novamente por outros pontos de verificação (*checkpoints*) até completar a interfase e estar

pronta para a fase de mitose (ALBERTS *et al.*, 2017). Assim, as divisões celulares ocorrem continuamente no organismo, de forma cíclica.

As células se dividem e dão origem a células novas continuamente em nosso corpo, um processo natural, e quando não são mais necessárias ou adquirem uma idade específica naquele tecido, são eliminadas naturalmente num mecanismo de morte natural chamado apoptose (ALBERTS *et al.*, 2017). As células podem apresentar defeito nos mecanismos de ativação da morte celular programada, implicando em sobrevivência e divisão mesmo com seu DNA danificado, assim ela sobrevive e continua se multiplicando erroneamente, podendo se desenvolver uma mutação ou um câncer (ALBERTS *et al.*, 2017).

Os danos que as radiações ionizantes causam ao DNA caso não sejam reparados corretamente, podem induzir a mutações nas células irradiadas (HALL; GIACCIA, 2017). Por exemplo, uma dose de 1 Gy de raios-X incidente sobre células pode causar aproximadamente 40 quebras duplas de DNA, 1000 quebras simples, mais de 2000 danos nas bases e cerca de 30 danos do tipo *crosslinks* (HALL; GIACCIA, 2017).

Portanto, mecanismos de reparo são essenciais para corrigir esses danos e garantir que a célula mantenha sua funcionalidade e normalidade. A seguir, são apresentados alguns mecanismos de reparo de danos no DNA (HALL; GIACCIA, 2017).

1 - Reparo de quebra simples - Reparo por excisão de base

Quando uma base apresenta defeito, ela é removida por um processo de excisão, levando em consideração a base complementar que se liga à que foi retirada. As ligações seguem o padrão A-T e C-G, ou seja, se uma guanina for removida, ela será substituída por uma citosina (HALL; GIACCIA, 2017). Esse reparo é feito por uma enzima chamada Glicosilase e a adição de bases é feita por proteínas específicas que clivam o DNA e retiram a parte desemparelhada ou com dano e, outras enzimas específicas trazem a base correta para se ligar (HALL; GIACCIA, 2017). A enzima Endonuclease retira os açúcares e em seguida outras como a DNA polimerase se liga à fita e coloca o nucleotídeo certo que é ligado pela DNA ligase (HALL; GIACCIA, 2017).

2 - Reparo de quebra simples - Reparo por excisão de nucleotídeo

Esse processo possui duas vias, uma que repara o dano nos genes ativos e outra nos inativos (HALL; GIACCIA, 2017). Os dois mecanismos só diferem no modo de ação, mas o resultado é o mesmo. Esse reparo exclui da fita todo o nucleotídeo danificado (que é o açúcar, a base nitrogenada e o fosfato) substituindo por um novo gene não danificado (HALL; GIACCIA, 2017).

3 - Reparo de quebra dupla - Reparo por recombinação homóloga

Para que esse mecanismo ocorra, é necessário que uma fita de DNA esteja intacta e próxima, ou seja, sem danos, pois ela será utilizada como base para reconstruir a fita danificada, funcionando como molde (HALL; GIACCIA, 2017). Esse reparo é de certa forma livre de erros, pois o que foi usado como base para o reparo, ou seja, como padrão, foi a parte da outra fita que não havia sofrido dano, logo irá formar uma fita livre de danos (HALL; GIACCIA, 2017).

4 - Reparo de quebra dupla - Reparo por junção de extremidades não homólogas

Esse reparo é feito na fase G1 quando o material genético não foi duplicado, ou seja, não há duas cromátides irmãs próximas, logo é mais propício a erros, sendo esses mais relacionados à radiação ionizante (HALL; GIACCIA, 2017).

Esse mecanismo simplesmente junta as pontas das extremidades de cada cromossomo quebrado. O reparo por recombinação homóloga é um processo livre de erros, enquanto o reparo por recombinação de extremidades não homólogas está sujeito a erros. Assim, quando a célula é reparada, pode haver erros na hora da junção das extremidades do DNA, podendo gerar aberrações (HALL; GIACCIA, 2017).

As aberrações cromossômicas são geralmente classificadas em letais e não letais. Três tipos de aberrações são letais para a célula, enquanto dois rearranjos são não letais, frequentemente associados à carcinogênese (HALL; GIACCIA, 2017). As três aberrações letais incluem: dicêntricas, anel e ponte em anáfase (HALL; GIACCIA, 2017). Por outro lado, as duas aberrações não letais permitem que a célula se divida e gere novas células, mas podem ativar

oncogenes—genes que podem promover o desenvolvimento do câncer—sendo elas: deleção intersticial e translocação simétrica (HALL; GIACCIA, 2017).

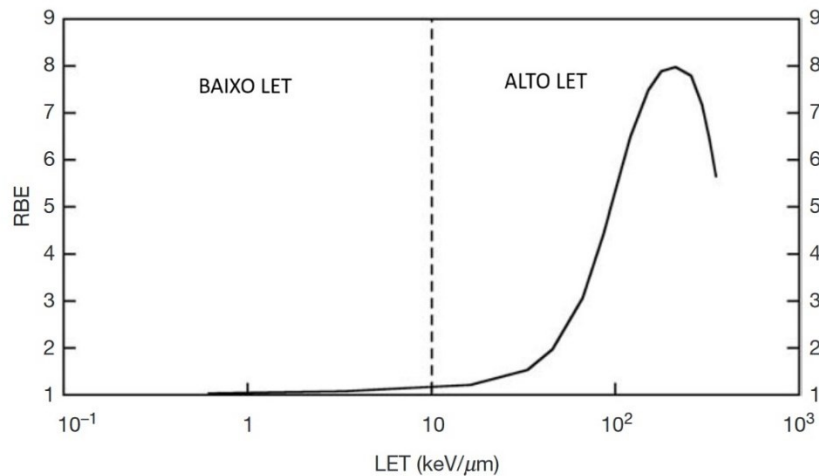
2.3 Transferência linear de energia- LET

LET é uma abreviação de "transferência linear de energia", e nada mais é do que a análise de como ocorre a entrega de energia de uma determinada partícula interagindo em um meio (BUSHBERG *et al.*, 2012). Quando se fala de tecido biológico e se quer avaliar o dano, então usa-se o termo LET em vez de poder de freamento (do inglês - *Stopping power*) (BUSHBERG *et al.*, 2012). Assim, quando se menciona uma partícula que possui um alto LET, isso significa que essa partícula provoca um nível elevado de dano no tecido biológico ao incidir sobre ele (BUSHBERG *et al.*, 2012).

Partículas com pouca massa, como elétrons e pósitrons, vão possuir valores de LET pequenos, enquanto partículas como alfa, nêutrons ou átomos de carbono, por possuírem massa alta, terão valores de LET altos, quantificando o dano ao tecido biológico (BUSHBERG *et al.*, 2012). Os raios X e gama, em geral, apresentam probabilidades de interação que variam, de modo que seu LET pode ser baixo ou alto, dependendo da energia. Isso ocorre porque o processo de interação está diretamente relacionado à energia das radiações (BUSHBERG *et al.*, 2012).

O termo Eficácia Biológica Relativa (RBE) é uma maneira de quantificar o dano de uma dada radiação em termos de dano causado por uma outra radiação de referência, quantificando assim o dano biológico de uma dada radiação (BUSHBERG *et al.*, 2012). A dose padrão de comparação é a radiação de raios X de 250 keV (BUSHBERG *et al.*, 2012). A Figura 2 ilustra a variação do LET com a RBE à medida que a energia aumenta.

Figura 2: Curva RBE versus LET.



Fonte: Figura adaptada de IAEA (2005), p. 501.

À medida que a radiação apresenta valores crescentes de LET no meio, espera-se um maior dano, resultando em um aumento da RBE (BUSHBERG *et al.*, 2012). Quando a radiação atinge um limiar de energia, já ocorre dano; ao ultrapassar esse limiar, a energia adicional é “desperdiçada”, pois o efeito biológico máximo já foi induzido. Isso explica a queda da curva para energias superiores a 100 keV, onde a quantidade de energia já causou o efeito biológico máximo (BUSHBERG *et al.*, 2012).

2.4 Curva dose-resposta/curva de sobrevivência

A curva dose-resposta mostra a quantidade de aberrações letais, ou seja, aquelas que conduzem a mutações que levam à morte por falta de divisão por célula para determinadas doses. As aberrações letais produzidas por duas quebras duplas podem ocorrer de duas formas. As aberrações produzidas nos cromossomos podem ser devido a uma partícula quebrar, por exemplo, dois cromossomos, ou seja, uma partícula produzir duas quebras duplas, ou então, por exemplo, duas partículas, cada uma produzindo uma quebra dupla (HALL; GIACCIA, 2017).

Para produzir um dano letal, uma partícula precisa causar uma quebra dupla em dois cromossomos, ou duas partículas causam quebra dupla cada uma em um cromossomo e, assim causam um dano letal (HALL; GIACCIA, 2017). Portanto, pode-se observar o seguinte: um comportamento linear com a dose, no qual uma única partícula pode causar duas quebras duplas

Ao considerarmos uma sobrevivência de 10%, por exemplo, pode-se observar que a sobrevivência é maior em partículas de baixo LET, pois estas necessitariam de um número muito maior de partículas para causar danos letais. Além disso, a curva associada a baixo LET apresenta um ombro, indicando que a célula consegue reparar esses danos mais facilmente do que os causados pela partícula de alto LET (HALL; GIACCIA, 2017).

2.5 O modelo linear quadrático

Os efeitos da radiação nos tecidos são influenciados pela sua interação com o DNA celular, causando danos que podem variar de danos potencialmente letais a danos reparáveis ou subletais (SEGRETO *et al.*, 2022). O dano letal é aquele que excede a capacidade de reparo da célula, enquanto o dano subletal pode ser corrigido quando a dose de radiação é dividida em várias frações (SEGRETO *et al.*, 2022). Já o dano potencialmente letal pode ser reparado (pelo mecanismo de reparo de dano potencialmente letal - RLPL) ou agravado pela modificação das condições de crescimento celular durante ou após a exposição à radiação (SEGRETO *et al.*, 2022). O reparo desses danos é crucial para a recuperação dos tecidos normais, que possuem uma considerável capacidade de regeneração quando expostos a doses toleráveis de radiação.

Pode-se quantificar o número de células que sobrevivem após irradiação, analisando sua proliferação (MAYLES *et al.*, 2007). Dessa forma, pode-se obter uma equação matemática que relaciona a fração de sobrevivência (SF) como função de parâmetros da irradiação característicos das células (MAYLES *et al.*, 2007). Assim matematicamente a curva que descreve esse modelo chamado de modelo linear quadrático, também modelo mais aceito atualmente, é apresentado pela equação 1 (MAYLES *et al.*, 2007):

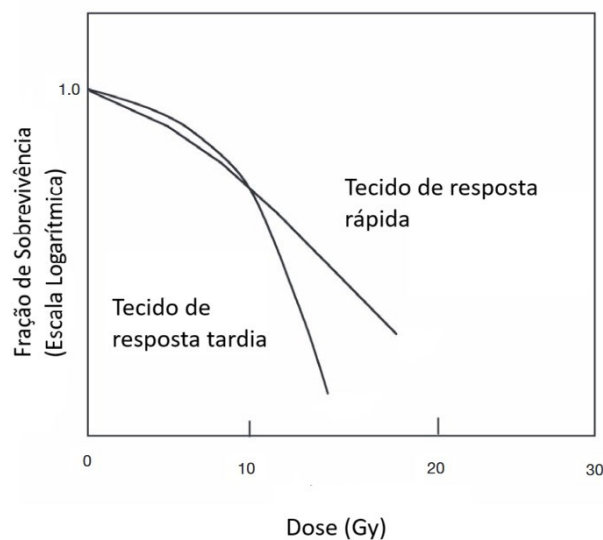
$$SF = e^{-(\alpha D + \beta D^2)} \quad \text{equação 1.}$$

em que D é uma dose dada, SF é a sobrevivência para a dose D , e α e β são parâmetros característicos da célula (SEGRETO *et al.*, 2022). O componente α está associado a uma relação linear, em que uma dose específica resulta diretamente em um efeito. Já o componente β está relacionado a eventos independentes, onde a dose elevada ao quadrado é necessária para produzir um efeito, caracterizando um termo quadrático. Esses componentes mostram como a célula reage à exposição à radiação. Para uma determinada dose, espera-se a ocorrência de efeitos que podem ser letais ou subletais (SEGRETO *et al.*, 2022). Os efeitos letais que uma determinada radiação provoca em uma célula estão associados a uma relação linear com a dose,

decorrentes de danos em alvos únicos causados pela passagem de uma partícula, e estão ligados ao componente α (SEGRETO *et al.*, 2022). Já o componente β está relacionado a danos que são mais facilmente reparados ou subletais, exigindo a passagem de mais de uma partícula para gerar um dano letal (SEGRETO *et al.*, 2022). Define-se então uma taxa, chamada razão $D=\alpha/\beta$ (MAYLES *et al.*, 2007). Quando a razão é grande, o termo linear predomina, e quando a razão é pequena, o termo quadrático predomina (MAYLES *et al.*, 2007).

Na literatura, os efeitos tardios ou de resposta lenta estão associados a uma razão α/β baixa, geralmente entre 1 e 5 Gy. Por outro lado, os efeitos agudos ou tecidos de resposta rápida estão relacionados a uma razão α/β elevada, variando entre 8 e 15 Gy (GOVINDAN, 2017) (Figura 4). Radiobiologicamente, essa diferença é explicada pela renovação celular mais lenta nos tecidos de resposta tardia, o que ocorre porque as células-tronco desses tecidos permanecem em estado de repouso. Isso as torna altamente capazes de reparar danos causados por doses baixas de radiação (MAYLES *et al.*, 2007). Assim, tecidos de resposta tardia são mais sensíveis a mudanças no fracionamento (MAYLES *et al.*, 2007). Ou seja, a característica de um dado tecido responder a uma dada dose esta intrinsecamente ligado a como esse tecido é reparado, respondendo rápido quando seu ciclo de divisões celulares é alto, e respondendo mais lentamente quando seu ciclo de renovação é baixo (HALL; GIACCIA, 2017; MAYLES *et al.*, 2007).

Figura 4: Gráfico da fração de sobrevivência celular em função da dose de radiação



Fonte: Figura adaptada de IAEA (2005), p. 496.

Portanto, ao planejar o tratamento de radioterapia, é crucial levar em conta não apenas a dose total de radiação, mas também o fracionamento adequado, de modo a otimizar os resultados clínicos e reduzir ao máximo os efeitos adversos nos tecidos normais. Esse equilíbrio é essencial para maximizar a eficácia terapêutica enquanto se protege o tecido saudável.

2.6 Entendendo o câncer

No organismo, a taxa de renovação celular é diferente em cada tecido, de acordo com a necessidade de cada um deles (ALBERTS *et al.*, 2017). Por exemplo, algumas células do sistema nervoso podem passar a vida inteira sem serem substituídas, diferente do sistema gastrointestinal, que por sua vez tem suas células substituídas a cada três dias. Dessa forma, os mecanismos de controle de renovação e reparo celular precisam se manter em equilíbrio para controlar as taxas de renovação e de perda celular em um organismo normal (ALBERTS *et al.*, 2017). Os seres humanos, por terem tecidos que se reparam e se renovam constantemente, acabam pagando um preço por esses mecanismos que operam continuamente: a possibilidade de falhas nesse processo (ALBERTS *et al.*, 2017). O câncer surge justamente quando a célula se divide, causando uma falha desse mecanismo e gerando processos contínuos de falha nos mecanismos de controle celular, como a apoptose (ALBERTS *et al.*, 2017). Essas células cancerosas podem ser divididas em dois grupos: as que possuem capacidade de proliferação descontrolada, mas permanecem como uma massa que não invade outros tecidos, os chamados tumores benignos; e as que se desprendem do seu local inicial e podem invadir outros tecidos e órgãos, chamados nesse caso de tumor maligno (ALBERTS *et al.*, 2017).

O câncer é uma doença que surge como consequência de danos na molécula de DNA acumulados e não reparados com o tempo, e ao mesmo tempo uma doença de caráter aleatório (MAYLES *et al.*, 2007). Mesmo em um ambiente livre de fatores que possivelmente contribuem para uma chance de desenvolvimento de câncer durante a vida, como exposição à radiação ionizante ou tabagismo, um indivíduo normal pode desenvolver câncer durante sua vida. Isso ocorre porque os mecanismos de replicação do DNA, mesmo que precisos, podem apresentar erros durante a divisão celular (ALBERTS *et al.*, 2017).

As células mutantes possuem algumas vantagens em relação às outras, tais como o seu crescimento anormal sem controle e mutações que ocorrem por acaso, as quais podem aumentar sua proliferação e sobrevivência naquele meio (ALBERTS *et al.*, 2017). Porém, para se tornar uma célula cancerosa estável, ela deve obter uma variedade de componentes que a favoreçam,

tais como capacidade de deslocar tecidos vizinhos e atrair suprimento sanguíneo para se nutrir (ALBERTS *et al.*, 2017).

2.7 Fatores contributivos para o desenvolvimento de câncer de mama

Apesar de atualmente os tratamentos e métodos de detecção do câncer de mama serem bastante avançados, os fatores e causas do câncer de mama não são totalmente conhecidos, pois há uma grande variedade de fatores que levam ao desenvolvimento deste tipo de câncer (SYMONDS *et al.*, 2012). Dentre alguns fatores que contribuem para a incidência destacam-se: fatores genéticos, métodos contraceptivos orais e terapia de reposição hormonal, dieta e estilo de vida, fatores metabólicos e o uso de radiações ionizantes (SYMONDS *et al.*, 2012).

Existem muitos outros fatores que não foram mencionados, já que cada referência aborda aspectos específicos. Os fatores listados são apenas alguns exemplos, pois os mecanismos que podem induzir o câncer de mama são diversos e complexos.

2.8 O tecido mamário

A mama é constituída basicamente de tecido glandular, tecido adiposo, nervoso, vasos de condução linfáticos e sanguíneos e tecido conjuntivo (SILVERTHORN *et al.*, 2017). A glândula mamária ou mama é composta por vários lobos que são os secretores de leite, e esses se ramificam em lóbulos, e esses em alvéolos que por sua vez secretam suas substâncias em ductos (SILVERTHORN *et al.*, 2017).

Dentre sua composição, partes muito importantes como os ductos lactíferos e lóbulos são majoritariamente ligados aos muitos tipos de câncer de mama, tais como carcinoma ductal e o carcinoma lobular, por exemplo (GOVINDAN, 2017).

Os cânceres de mama são divididos em várias categorias e tipos, levando em consideração seu processo de formação, tamanho, proliferação, etc. Os carcinomas, que são um tipo de neoplasia, podem ser classificados como invasivos quando possuem capacidade de invadir outros tecidos ou órgãos, e *in situ* quando são localizados e não possuem capacidade de invadir outros tecidos distantes (DIAS, 2018b).

Os tipos mais prevalentes de carcinoma invasivos são: carcinoma invasivo ductal (CID) (prevalente em cerca de 80% dos casos), ou seja, de origem nos ductos contidos na mama, e o carcinoma lobular invasivo (CLI) (prevalente em cerca de 10% dos casos), originado nos lóbulos nas mamas (GOVINDAN, 2017).

Existem instituições que utilizam um sistema chamado *Classification of Malignant Tumours* (TNM) para o estadiamento dos tipos de tumores, como o AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) e a União Internacional de Controle do Câncer (GOVINDAN, 2017). A classificação dos tumores sólidos, tanto clinicamente quanto patologicamente, baseia-se em: (T) tamanho do nódulo na sua maior dimensão, (N) presença ou ausência de metástase em linfonodos regionais e (M) presença ou ausência de metástase à distância em tumores confirmados histologicamente (GOVINDAN, 2017). Dessa forma, dependendo de cada tipo classificado de câncer de mama de acordo com o TNM, há um tipo de tratamento recomendado (GOVINDAN, 2017).

2.9 Radiobiologia dos tumores

Quando a radiação ionizante incide em um tecido biológico, é esperado que ocorra algum tipo de dano, pois há vários processos de interação da radiação com a matéria, ou seja, várias formas de que essa radiação entregue essa energia para a célula desse tecido (HALL; GIACCIA, 2017). O processo de entrega dessa energia para esse meio é altamente dependente do tipo de radiação, pois, como é sabido, fótons podem passar por um meio sem interagir com ele, diferentemente de partículas carregadas, que ao entrar no material já começam a interagir com ele (HALL; GIACCIA, 2017).

Quando um tratamento para o câncer é necessário, sua abordagem depende de vários fatores, como o tipo de câncer, características biológicas e características do paciente. O fracionamento da radioterapia é determinado pela distribuição de uma dose específica ao longo do tempo. Isso se deve ao fato de que a radiação causa danos não apenas nas células tumorais, mas também nas células saudáveis, resultando na morte esperada de algumas dessas células (MAYLES *et al.*, 2007). São analisados vários fatores, para que então o fracionamento seja determinado e que sessões sejam definidas. Assim, durante a radioterapia, espera-se uma redução do tumor, uma vez que suas células geralmente são mais suscetíveis a danos causados pela radiação na presença de oxigênio. É necessário um intervalo entre as doses para permitir que as células normais do tecido danificadas se recuperem. Se a dose fosse administrada sem fracionamento, haveria uma grande morte celular local, o que poderia resultar em necrose, por exemplo (MAYLES *et al.*, 2007).

Na radioterapia, é fundamental compreender alguns parâmetros que orientam o fracionamento da dose, conhecidos como os 5 R's da radioterapia: Redistribuição, Reparo do dano subletal, Repopulação, Reoxigenação e Radiossensibilidade (MAYLES *et al.*, 2007).

Esses fatores são essenciais para entender o tratamento dos tumores. Por exemplo, a radiosensibilidade de um tumor específico varia em relação aos tecidos normais adjacentes (MAYLES *et al.*, 2007). A reoxigenação é um fator importante, pois tumores em estado oxigenado são mais suscetíveis aos danos causados pela radiação (HALL; GIACCIA, 2017). A repopulação refere-se à forma como o tumor se repopula após sofrer danos devido à ionização (MAYLES *et al.*, 2007). O reparo indica como as células conseguem se recuperar de danos que podem ser letais ou subletais após a irradiação (MAYLES *et al.*, 2007). Por fim, a redistribuição está relacionada à forma como as células mudam de um ciclo celular para outro durante todo o tratamento (MAYLES *et al.*, 2007).

Assim, o fracionamento permite o reparo das células normais e a exposição ao oxigênio, além de sensibilizar as células mutantes que estavam em estado de hipóxia, tornando a radioterapia mais eficiente. Essa abordagem torna máximo os danos às células tumorais enquanto minimiza os efeitos nas células dos tecidos normais (SEGRETO *et al.*, 2022). Assim, os modelos de fracionamento de dose são muito úteis para tratamentos de câncer. Dentre esses modelos, alguns mais utilizados em radioterapia para câncer de mama são: fracionamento convencional, hipofracionamento e hiperfracionamento (SEGRETO *et al.*, 2022).

O fracionamento convencional envolve a administração de doses variando de aproximadamente 1,8 a 2 Gy por frações diárias, geralmente ao longo de um período de 5 semanas (SEGRETO *et al.*, 2022). No hipofracionamento, as doses são geralmente maiores que 2 Gy por fração, distribuídas ao longo de 3 semanas (SEGRETO *et al.*, 2022). Já no hiperfracionamento, as doses são menores do que no modelo convencional, por exemplo, cerca de 1,15 a 1,25 Gy, aplicadas em um número maior de frações (SEGRETO *et al.*, 2022).

2.10 Resposta tecidual aos fracionamentos

Os efeitos da radiação nos tecidos podem manifestar-se de maneira imediata (em até semanas) ou tardia (em até meses). Dessa forma, esses efeitos são classificados em dois tipos: tecidos de resposta tardia ou lenta e tecidos de resposta rápida ou aguda (HALL; GIACCIA, 2017). Tecidos que possuem uma alta taxa de renovação de suas células (por exemplo, tecidos epiteliais), apresentam efeitos agudos, e tecidos que apresentam baixa taxa de renovação apresentam efeitos lentos e tardios (por exemplo tecidos de pulmão e rins) (DIAS, 2018a).

Alguns efeitos imediatos dos tratamentos de radioterapia são (DIAS, 2018a):

- A) **Radiodermite:** Lesões cutâneas causadas pelas interações das radiações ionizantes na pele.

- B) **Fadiga:** Estado em que o paciente experimenta de sensação contínua de cansaço físico e mental.
- C) **Epilação ou Alopecia:** Perda dos pelos e cabelos nas regiões irradiadas.
- D) **Xerostomia:** Nome da alteração das glândulas salivares devido à radiação ionizante, acompanhado de desconforto oral noturno, disfagia e aumento de chance de infecções orais.
- E) **Mucosite oral:** É a inflamação da mucosa oral, na forma de eritema, dor, edema, ulceração e hemorragia.
- F) **Diarreia:** Se dá pela eliminação constante de fezes soltas e não totalmente formadas.
- G) **Disgeusia:** É uma alteração do paladar.

3 METODOLOGIA

O método de estudo utilizado neste trabalho foi a revisão de literatura. Foram consultados livros e artigos que abordam o tema do hipofracionamento (HF) em radioterapia para o tratamento do câncer de mama. Além disso, foram apresentados os resultados de pesquisas relacionadas ao tema. Dessa maneira, aspectos positivos e negativos foram discutidos, correlacionando a teoria com os artigos e comparando-os entre si, com o objetivo de, ao final do trabalho, chegar a uma conclusão sobre o tema.

As pesquisas para seleção de artigos foram feitas através da plataforma *Google Scholar*. As palavras-chave para a busca foram: *Breast Cancer*, *hypofractionated radiotherapy*, *hypofractionated breast cancer*, Hipofracionamento no câncer de mama e modelo de Hipofracionamento. Inicialmente, foram selecionados 27 artigos. Após uma análise mais detalhada, 18 foram descartados, resultando em 9 artigos para a revisão final.

O critério para seleção e classificação dos artigos discutidos foi, inicialmente, a busca por referências que abordassem o tema do hipofracionamento e seus efeitos em comparação com outros esquemas de fracionamento. Foram estabelecidos os seguintes critérios de exclusão:

1. Artigos que comparassem o hipofracionamento com outros modelos que não o fracionamento convencional. Com isso, 9 artigos foram excluídos.
2. Artigos que não apresentassem características gerais resultantes da comparação entre os dois modelos. Com isso, 5 artigos foram excluídos.
3. Artigos cuja data de publicação fosse superior a 9 anos em relação à data atual. Com isso, 4 artigos foram excluídos.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Como relatado na Fundamentação Teórica, o fracionamento permite o reparo das células normais, além de promover a exposição ao oxigênio e a sensibilização das células mutantes que estavam em estado de hipóxia, tornando a radioterapia mais eficiente. Essa estratégia maximiza os danos às células tumorais enquanto minimiza os efeitos adversos nas células saudáveis. (HALL; GIACCIA, 2017). Assim, os modelos de fracionamento de dose são muito úteis para tratamentos de câncer a depender, por exemplo, do tipo do tumor.

Dentre esses modelos, alguns mais utilizados em radioterapia para câncer de mama são: fracionamento convencional, modelos de hipofracionamento e modelos de hiperfracionamento (CAMPOS *et al.*, 2021). Cada tumor pode ser mais suscetível a ser destruído em um determinado regime de fracionamento. Por exemplo, alguns tumores, como os de próstata e mama, são mais sensíveis a variações na dose administrada por fração e no tamanho da fração. Como discutido na parte de Fundamentação Teórica, na seção curva dose-resposta, cada tumor possui um valor específico de α/β , que indica como esse tipo de tumor responde a mudanças no fracionamento. Essa relação é crucial para otimizar os regimes de tratamento.

Os tratamentos para o câncer de mama podem ser divididos em cirurgia, terapia sistêmica e radioterapia (GOVINDAN, 2017). Quando se trata de cirurgia existem duas possibilidades: a cirurgia conservadora de mama ou a mastectomia (GOVINDAN, 2017). A terapia sistêmica se dá pelo uso de fármacos para auxiliar no combate do câncer ou pelo uso de terapia endócrina adjuvante para impedir estímulo e desenvolvimento nas mamas pelos hormônios (GOVINDAN, 2017). Dependendo do tipo de câncer de mama e de seu estadiamento, existem modalidades de tratamento que podem ser combinadas para aumentar e garantir a eficácia em cada caso. Por exemplo, para o carcinoma ductal *in situ*, a literatura recomenda o uso de cirurgia, radioterapia e terapia sistêmica como abordagens de tratamento (GOVINDAN, 2017). Muitos estudos têm se dedicado a comparar os diferentes modelos de radioterapia utilizados no tratamento do câncer de mama, avaliando suas eficácias e resultados.

Brunt *et al.* (2023) observaram ao fazer uma comparação com o modelo de fracionamento convencional, que o hipofracionamento de 40 Gy em 15 frações mostrou uma redução de efeitos adversos e uma não inferioridade nos resultados em comparação ao modelo convencional.

Efeitos adversos reduzidos para o hipofracionamento também foram relatados em outros artigos como de Pfaffendorf *et al.* (2022). Neste artigo, foi relatada uma taxa de sobrevida livre de doença de 92,1% em 5 anos, com controle local e locorregional superior a 99,6%. A toxicidade aguda e tardia foi baixa, com apenas 0,7% dos pacientes apresentando toxicidade de

grau 3 a longo prazo. A análise comparativa entre a radioterapia tridimensional conformada (3D-CRT) e a radioterapia com intensidade modulada (IMRT) demonstrou resultados semelhantes em relação à toxicidade tardia, embora houvesse uma tendência de menor toxicidade com IMRT em casos de fibrose e linfedema no braço. O estudo de Pfaffendorf *et al.* (2022) também destaca a necessidade de um acompanhamento que ultrapasse os 10 anos, devido à preocupação com as recorrências de tumores luminiais.

No trabalho de Kim *et al.* (2016), foi realizada uma análise do banco de dados de pacientes da *American Society of Therapeutic Radiology and Oncology* (ASTRO) por meio de quatro estudos randomizados. O estudo discutiu as diferenças entre o uso de diferentes modelos de fracionamento em relação ao grau do tumor, se houve toxicidade e a idade preferível para o uso do modelo de hipofracionamento. Desse estudo, pode-se concluir que, em alguns casos, o hipofracionamento parece ser menos eficaz para tumores de alto grau do que para tumores de baixo grau, pois pode haver mais efeitos de recorrência local. O artigo também analisa dados de estudos canadenses e do Reino Unido, identificando possíveis diferenças atribuídas à aplicação de doses de reforço e ao uso de sistemas de classificação variados, uma vez que alguns estudos não utilizam a radioterapia de reforço. Quando se adota o regime de hipofracionamento, a maioria dos artigos recomenda que os pacientes tenham mais de 50 anos; no entanto, no estudo, entre 21% e 30% dos pacientes tinham menos de 50 anos. A discussão sobre a idade mais jovem e o uso do hipofracionamento como um fator de risco para falhas locais no câncer de mama é relevante, e mostra contraposições em relação a algumas bases de dados.

Neste artigo também é discutido que em seu país de origem, a Coreia, Kim *et al.* (2016) concluiu que há uma maior necessidade de estudos sobre o hipofracionamento o que dificulta sua adoção. Também é discutido que caso fosse utilizado naquele país, o sistema de saúde teria melhoras significativas.

Em conclusão, Kim *et al.* (2016) demonstra que a adoção do modelo de hipofracionamento resulta em uma redução dos efeitos de toxicidade aguda e tardia causados pelo tratamento do câncer de mama em estágio inicial, além de concluir que este modelo apresenta custos totais menores.

Lee *et al.* (2020) discutiram o impacto do hipofracionamento na análise das possíveis pneumonites por radiação. No artigo, é demonstrado que, em um estudo com 1847 mulheres com câncer de mama, 21,2% receberam tratamento convencional e 78,8% receberam o modelo de hipofracionamento. Aquelas que receberam o hipofracionamento juntamente com a técnica radioterapia em arco modulada volumetricamente (VMAT) apresentaram uma significativa redução na dose no pulmão ipsilateral e, conseqüentemente, na incidência de pneumonites por

radiação. Fatores como a quimioterapia recebida, em comparação com os pacientes que não a receberam, não afetaram a incidência de pneumonite por radiação nesse estudo. Concluiu-se que a incidência de pneumonite é aumentada quando o volume que recebe uma dose de 30 Gy é superior a 10%.

Batumalai *et al.* (2020) discutiram as implicações de custos e sobrevida do fracionamento de dose. O estudo foi realizado em pacientes com câncer de mama que receberam radioterapia entre 2009 e 2013, período de 5 anos. Foram definidos dois grupos de fracionamento: um grupo denominado não hipofracionamento (onde a dose por fração foi de 2,0 Gy) e outro grupo de hipofracionamento (onde a dose por fração foi maior que 2,0 Gy). Além disso, foram analisados dois grupos clínicos, um com diagnóstico precoce e outro com diagnóstico avançado, e também um terceiro grupo com informações de estadiamento ausentes.

Os tipos de tratamento incluíram radioterapia na mama, na mama e linfonodo, na parede torácica isolada e na parede torácica mais linfonodos. Os fatores associados às variações nas escolhas dos fracionamentos incluíram a idade dos pacientes, lateralidade do câncer, local de residência, ano de tratamento, país de origem, afastamento geográfico do local de tratamento e *status* socioeconômico. Um total de 10.482 pacientes foram analisadas, dos quais 7.000 receberam radioterapia de mama única. Observou-se que o hipofracionamento era mais provável de ser utilizado em pacientes mais velhas em comparação com as mais jovens (com menos de 40 anos). Pacientes com estágio inicial de câncer apresentaram maior probabilidade de receber o esquema de hipofracionamento em comparação com aquelas sem informações sobre o estágio. Entre as 1.119 pacientes que receberam radioterapia na mama e nos nódulos, as mais velhas e com tumores em estágio avançado foram mais propensas a serem tratadas com hipofracionamento. Das 2.363 pacientes que receberam radioterapia na parede torácica, o hipofracionamento foi mais frequentemente administrado em pacientes mais velhas e em estágio inicial de tumor (Batumalai *et al.*, 2020).

Também, se observou nesse estudo que pacientes que eram nascidos na Austrália eram mais propícias a receberem o esquema de hipofracionamento do que as que residiam fora do país ou de regiões mais distantes.

Além disso, o trabalho de Batumalai *et al.* (2020) também destaca possíveis fatores que influenciam a decisão de adotar o modelo de hipofracionamento na região analisada, tais como: as escolhas dos radio-oncologistas em relação ao fracionamento, a implementação de novas técnicas de tratamento cada vez mais complexas, que poderiam atrasar a adoção de esquemas de hipofracionamento, e a necessidade de mais estudos sobre esses esquemas. O estudo também revela que, na região analisada, as mulheres foram submetidas a tratamentos mais longos e

custosos. Caso o hipofracionamento tivesse sido utilizado, o tempo de tratamento seria reduzido, com uma diminuição de custos em cerca de 22%, além de garantir uma melhor qualidade de vida para as pacientes.

No trabalho de Goldberg *et al.* (2023) 1234 pacientes tratados com irradiação de mama total, foram acompanhadas durante 12 anos, recebendo o modelo de hipofracionamento ou fracionamento convencional. Os estudos indicaram que os riscos de recorrência local (ou seja, de recorrência do câncer na mesma região do sítio cirúrgico) foram maiores nas pacientes com câncer de mama do tipo invasivo em comparação com os outros tipos, sem relação com uso da terapia sistêmica tais como quimioterapia. Um total de 622 receberam o modelo de hipofracionamento e 612 o fracionamento convencional. Observou-se que a chance de recorrência local aumenta 1,9 vezes quanto maior for o estágio do tumor. No entanto, embora o artigo demonstre uma maior incidência de recorrência local em casos de câncer microinvasivo, isso pode estar relacionado ao pequeno número de casos analisados (amostra de apenas 38 pacientes com câncer microinvasivo). Conclui-se que há uma eficácia semelhante entre os modelos de fracionamento convencional e os modelos de hipofracionamento na prevenção de recorrência local, embora seja necessário analisar um maior número de casos de câncer microinvasivo para confirmar esses resultados.

No estudo brasileiro de Siqueira *et al.* (2022), foram acompanhados um total de 670 pacientes com idades de 48 até 65 anos, observados em um período médio de 31 meses. Destes pacientes, cerca de 81,6% passaram por cirurgia conservadora e 18,4% passaram por mastectomia. A maioria dos pacientes estavam com câncer no estágio inicial, T1-2/N0-N1, e 91 pacientes tinham carcinoma ductal *in situ* (CDIS). Pacientes com câncer invasivos, do tipo sarcoma e tumores neuroendócrinos foram excluídos do estudo. No estudo de Siqueira *et al.* (2022), concluiu-se que, apesar de limitações como o curto tempo de acompanhamento, o hipofracionamento moderado para tratamento de câncer de mama mostrou-se eficaz, com um perfil de toxicidade considerado aceitável.

No artigo de Marta *et al.* (2022), utilizando bases de dados até 2021 e abrangendo um total de 12.139 pacientes, o estudo avaliou as diferenças entre o modelo de hipofracionamento e o modelo convencional em relação à recidiva local, locorregional, sobrevida livre de doença, sobrevida global e efeitos colaterais graves. Este estudo incluiu dados de diversas localidades, como Reino Unido, Canadá, China e Dinamarca, apresentando características de cada ensaio, como tipo tumoral, tipo de cirurgia, tipo de tratamento, tempo de acompanhamento, uso de reforço (*boost*) e resultados de cada estudo.

Dentre os pacientes analisados, 89,1% receberam cirurgia conservadora de mama, 28,7% foram submetidos à quimioterapia, 41,4% receberam reforço (*boost*) e 13,3% tiveram irradiação nodal. Em termos de recorrência local e locorregional, não houve diferença significativa entre os modelos. A sobrevida livre de doença e a sobrevida global também não mostraram diferenças significativas. Quanto aos efeitos colaterais e estéticos, os efeitos colaterais agudos e tardios foram semelhantes nos dois modelos, embora a tendência fosse de serem menores nos modelos de hipofracionamento. Apesar dos resultados gerais dos estudos, há preocupações em subgrupos dentro dos modelos de hipofracionamento, especialmente em relação a efeitos tardios e em grupos que receberam terapia adjuvante, mesmo com o modelo de hipofracionamento sendo recomendado para todos os pacientes. O estudo também discute a necessidade de mais pesquisas na área para garantir que os efeitos a longo prazo, como danos pulmonares e cardíacos, sejam mínimos.

No artigo Mushonga *et al.* (2023) foi realizado um estudo utilizando uma base de dados da *European Society for Radiotherapy and Oncology* (ESTRO), conduzindo uma pesquisa eletrônica com médicos radioterapeutas ao longo de um ano sobre o hipofracionamento no tratamento de câncer. Os médicos responderam a perguntas sobre fatores como preferências pelo modelo de hipofracionamento e as barreiras para seu uso. Em cinco cenários clínicos, os médicos escolhiam entre o modelo convencional e o modelo hipofracionado.

Quando se tratava de cirurgia conservadora e câncer de mama em estágios iniciais as maiores taxas de abordagem para o tratamento convencional eram para os países de renda média-alta e países de renda média-baixa do que para os países de renda alta. No contexto de pós mastectomia países de renda média-alta eram menos propícios ao modelo de hipofracionamento. Cerca de 30% dos países do leste europeu são adeptos aos modelos de hipofracionamento pós mastectomia, essa porcentagem baixa é explicada pelo fato de que essa região é onde estão localizados os países de renda média-alta. Quando se tratava de diagnóstico com linfonodo positivo os países de renda média-baixa eram mais adeptos ao modelo do hipofracionamento. Quando se tratava do cenário de cirurgia conservadora com linfonodo negativo os países de renda alta eram mais adeptos ao modelo de hipofracionamento.

Ainda neste artigo, nota-se que a preferência pelo hipofracionamento foi menor em casos de radiação na parede torácica ou com linfonodos positivos, devido a preocupações com toxicidades agudas e tardias, além da percepção de que os dados de longo prazo ainda eram insuficientes, o que limitou sua adoção (Mushonga *et al.*, 2023).

Siqueira *et al.* (2022) e Marta *et al.* (2022) tem em comum o fato de que em seus artigos trazem uma concordância entre a base de dados da ESTRO e a *American Society for Radiation*

Oncology–(ASTRO), que recomenda o Hipofracionamento para todos os pacientes, o que pode contradizer alguns artigos que possuem alguns fatores para indicação desse modelo.

Analisando cada artigo foi construído a Tabela 1 com vantagens e desvantagens dos modelos de hipofracionamento em comparação ao convencional, e de suas características gerais.

Tabela 1 – Análise das vantagens e desvantagens do uso do modelo de hipofracionamento em relação ao fracionamento convencional para os artigos selecionados neste trabalho.

Autores	Ano de publicação	Vantagem do modelo	Desvantagens/complementos
Brunt <i>et al.</i>	2023	Redução de efeitos adversos em geral.	Necessidade de maiores estudos com <i>boost</i> e irradiação de linfonodo.
Pfaffendorf <i>et al.</i>	2022	Excelente controle locorregional e de toxicidade.	Preocupação com tumores luminais após 10 anos e <i>boost</i> .
Kim <i>et al.</i>	2016	Redução de efeitos tardios e toxicidade aguda.	O hipofracionamento parece ser menos eficaz para tumores de alto grau.
Lee <i>et al.</i>	2020	Redução de dose V30 no pulmão ipsolateral.	Falta de estudos de HF após mastectomia e acompanhamento a longo prazo.
Batumalai <i>et al.</i>	2020	Redução nos custos totais do tratamento.	Falta de dados em relação ao uso do hipofracionamento de mama com linfonodos.
Mushonga <i>et al.</i>	2023	Redução de custos do tratamento.	Preocupação com toxicidades a longo prazo.
Goldberg <i>et al.</i>	2023	Recorrência local equivalente ao método convencional.	Recorrência local maior em câncer microinvasivo, porém limitado ao número de casos.
Siqueira <i>et al.</i>	2022	Efeitos comparáveis de toxicidade e recorrência local.	Limitação em relação a acompanhamento dos caso a longo prazo.
Marta <i>et al.</i>	2022	Controle de Recorrência local e locorregional, e efeitos na pele.	Preocupação com efeitos tardios como danos cardíacos e pulmonares.

Fonte: O autor (2024).

Com base nos artigos analisados neste estudo, observou-se que há uma variação significativa na adoção do modelo de hipofracionamento, a qual pode ser influenciada por fatores regionais, socioeconômicos, clínicos, como o estadiamento, e também pela aceitação médica local, entre outros aspectos.

Algumas variações importantes nas análises dos dados são observadas como, alguns países utilizam o hipofracionamento em quase todos os casos de tratamento de câncer de mama, tais como Holanda e Reino Unido (Siqueira *et al.*, 2022). Há estudos em que não houve a utilização de radioterapia de reforço tais como em Goldberg *et al.* (2023), o que pode variar a discussão dos resultados em cada estudo. Outra variação importante é o uso do hipofracionamento no contexto pós mastectomia, e no contexto de pacientes mais jovens que recebem esse tratamento, pois há uma maior necessidade de casos e estudos a longo prazo.

5 CONCLUSÕES

A radioterapia é uma ferramenta fundamental no controle e na cura do câncer de mama. Dentro dessa modalidade, os modelos de hipofracionamento e os modelos de fracionamento convencionais se destacam. Vários artigos discutem as diferenças em diversos aspectos de cada modelo no contexto do câncer de mama. Este trabalho apresentou uma análise das características gerais obtidas na comparação desses dois modelos. Observou-se uma certa concordância em muitos estudos renomados, como os de Brunt *et al.* (2023), Kim *et al.* (2016), Butamalai *et al.* (2020) e Siqueira *et al.* (2022), que relataram equivalência nos efeitos de toxicidade aguda e tardia entre os dois modelos, ou uma menor incidência desses efeitos nos modelos de hipofracionamento. Essa diferença pode ser explicada pelo fato de que alguns tumores, como o câncer de mama, são mais sensíveis a variações no fracionamento, devido à sua baixa razão de α/β (Qi *et al.*, 2011), parecida com a razão do tecido normal, o que possibilita o uso dos modelos de hipofracionamento com grande eficácia e eficiência.

Quanto à análise de custos foi observada que quando utilizado o modelo de hipofracionamento por ter frações reduzidas em relação ao convencional, os custos finais totais podem ser reduzidos. Essa análise foi feita nos trabalhos de Batumalai *et al.* (2020) e de Mushonga *et al.* (2023). Este último estudo também realiza uma análise de custos em diferentes regiões globais, evidenciando que a renda de determinadas áreas e países pode influenciar a escolha dos métodos de tratamento, assim como o estadiamento do tumor.

Portanto, é possível considerar que a implementação global do modelo de hipofracionamento seria vantajosa, uma vez que há uma ampla base de literatura comparando os diferentes modelos e demonstrando suas equivalências em diversos estudos e análises, como mostrado pela ESTRO e ASTRO. Vários fatores devem ser analisados, tais como tipo tumoral que varia muito de autor para autor, estadiamento, acometimento de linfonodo, uso ou não de radioterapia de reforço dentre muitos outros fatores. Até mesmo características intrínsecas dos pacientes podem mudar de acordo com o fracionamento utilizado. É visto que há necessidade de estudos a longo prazo para realmente determinar as vantagens desse modelo que tem se tornado cada vez mais usado, visto que há poucos estudos que analisam por exemplo pacientes em tempos superiores a 10 anos de radioterapia. Também, se tornam necessários mais estudos que utilizem radioterapia com reforço, o chamado *boost*, visto que algumas instituições não o utilizam, tais como estudos do Canada.

Kim *et al.* (2016) traz uma discussão bastante pertinente em seu artigo, que é a melhora em todo sistema de saúde caso o modelo de Hipofracionamento fosse amplamente utilizado. Em seu artigo é discutido que além de reduzir custos totais do tratamento poderia melhorar a eficiência dos sistemas de radioterapia naquele país de uso e ampliaria o número de pacientes beneficiados pelos tratamentos, o que pode ser pensado em todos os sistemas de saúde.

Há também uma preocupação quanto à necessidade de mais publicações que incluam grupos de pacientes maiores, uma vez que alguns estudos estão limitados a amostras reduzidas, o que pode interferir de forma significativa os resultados de análises de todos os dados. Essa limitação pode comprometer a validade dos resultados, dificultando a generalização das conclusões.

Assim, é evidente que o modelo de hipofracionamento oferece inúmeras vantagens, que podem ser comparáveis ou até superiores às do fracionamento convencional. No entanto, é crucial que as análises sejam cuidadosas, incluindo estudos multifatoriais, e que se realize um maior número de investigações para garantir uma avaliação mais completa e segura desse modelo. Isso possibilitará uma compreensão mais profunda dos benefícios e limitações do hipofracionamento no tratamento do câncer de mama.

REFERÊNCIAS

ALBERTS, Bruce *et al.* **Fundamentos da biologia celular**. 4th ed. Porto Alegre: ArtMed, 2017. E-book. p.v. ISBN 9788582714065. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788582714065/>. Acesso em: 22 out. 2024.

BATUMALAI, Vikneswary *et al.* Variation in the use of radiotherapy fractionation for breast cancer: Survival outcome and cost implications. **Radiotherapy and Oncology**, v. 152, p. 70-77, 2020.

BRUNT, Adrian Murray *et al.* Hypofractionation: The standard for external beam breast irradiation. **The Breast**, v. 69, p. 410-416, 2023.

BUSHBERG, J. T.; SEIBERT, J. A.; LEIDHOLDT, E. M.; BOONE, J. M. **The Essential Physics of Medical Imaging**. 3. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer, 2012.

CAMPOS, L.; SANTOS, J. R.; SOUZA, D. do N.; ATTIE, M. R. P. Relevant aspects of hypofractionation in breast and prostate radiotherapy. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 10, n. 5, p. e24910514904, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i5.14904.

DIAS, Patrícia Luciana M.; ALMEIDA, Verônica R. Radioterapia: **Terapia, Braquiterapia e Radiocirurgia**. [S.l.]: Grupo GEN, 2018a. E-book. ISBN 9788527734523. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527734523/>. Acesso em: 05 jun. 2024a.

DIAS, Patrícia Luciana M.; ALMEIDA, Verônica R. **Bases Fisiopatológicas e Recursos Diagnósticos Aplicados à Oncologia**. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2018b. E-book. ISBN 9788527734141. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527734141/>. Acesso em: 27 ago. 2024b.

GOLDBERG, Mira et al. Long-term outcomes and effects of hypofractionated radiotherapy in microinvasive breast cancer: Analysis from a randomized trial. **The Breast**, v. 68, p. 189-193, 2023.

GOVINDAN, Ramaswamy; MORGENSZTERN, Daniel. **Oncologia. (Washington Manual™)**. Rio de Janeiro: Thieme Brazil, 2017. E-book. ISBN 9788567661940. Disponível em: <<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788567661940/>>. Acesso em: 09 set. 2024.

HALL, E. J.; GIACCIA, A. J. **Radiobiology for the Radiologist**. [S.l.]: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012.

INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, Radiation Oncology Physics, Non-serial Publications, IAEA, Vienna (2005).

INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, Diagnostic Radiology Physics, Non-serial Publications, IAEA, Vienna (2014).

INCA - Instituto Nacional de Câncer. **Incidência de câncer no Brasil**. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/introducao>>. Acesso em: 19 set. 2023.

KHAN ACADEMY. **Fases do ciclo celular**. Disponível em: <https://pt.khanacademy.org/science/biologia-ensino-medio/x008af9690f00e6cd:reproducao-e-divisao-celular/x008af9690f00e6cd:ciclo-celular-e-mitose/a/cell-cycle-phases>. Acesso em: 20 out. 2024.

KIM, Su Kyung et al. Hypofractionated whole breast irradiation: new standard in early breast cancer after breast-conserving surgery. **The Korean Society for Radiation Oncology**, v. 34, p. 31-37, 2016.

LEE, Byung Min et al. Hypofractionated Radiotherapy Dose Scheme and Application of New Techniques Are Associated to a Lower Incidence of Radiation Pneumonitis in Breast Cancer Patients. **Frontiers in Oncology**, v. 10, p. 124, 2020.

MARTA, Gustavo Nader et al. Moderately hypofractionated post-operative radiation therapy for breast cancer: Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. **The Breast**, v. 62, p. 84-92, 2022.

MUSHONGA, Melinda et al. Hypofractionation in Breast Cancer Radiotherapy Across World Bank Income Groups: Results of an International Survey. **JCO Global Oncology**, v. 9, 2023. DOI: 10.1200/GO.22.00127.

MAYLES, P.; NAHUM, A.; ROSENWALD, J. C. **Handbook of Radiotherapy Physics: Theory and Practice**. [S.l.]: Taylor & Francis Group, 2007.

OKUNO, E.; YOSHIMURA, E. **Física das Radiações**. São Paulo: Oficina de Textos, 2010.
PFAFFENDORF, Charlotte et al. Hypofractionation with simultaneous integrated boost after breast-conserving surgery: Long term results of two phase-II trials. **The Breast**, v. 64, p. 136-142, 2022.

QI, Sharon X.; WHITE, Julia; LI, Allen X. Is α/β for breast cancer really low? **Radiotherapy and Oncology**, v. 100, n. 2, p. 282-288, 2011.

SEGRETO, Helena Regina Comodo; HELD, Kathryn; MICHAEL, Barry; SEGRETO, Roberto Araujo. **Radiobiologia da bancada à clínica**. 3. ed. São Paulo: Scortecci, 2022.

SILVERTHORN, Dee U. **Fisiologia humana**. Porto Alegre: Grupo A, 2017. E-book. ISBN 9788582714041. Disponível em: <<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788582714041/>>. Acesso em: 09 set. 2024.

SIQUEIRA, Gabriela S. M. et al. Moderately hypofractionated radiation therapy for breast cancer: A Brazilian cohort study. **The Lancet Regional Health – Americas**, v. 14, 2022. DOI: 10.1016/j.lana.2022.100323.

SYMONDS, P.; DEEHAN, C.; MEREDITH, C.; MILLS, J. Walter and Miller's **Textbook of Radiotherapy: Radiation Physics, Therapy and Oncology**. 7. ed. [S.l.]: Elsevier, 2012.