

Modelos radiobiológicos na radioterapia e a Série de Taylor

Gustavo Benitez Alvarez

PPG-Modelagem Computacional em Ciência e Tecnologia
Universidade Federal Fluminense

CNMAC-2024 MS10: Modelagem Matemática e Computacional do Crescimento Tumoral

Tópicos

1

Radioterapia

- Efeitos da Radiação
- Conceitos Radiobiológicos

2

Modelos radiobiológicos

- O modelo mais usado
- Outros modelos

3

Modelos da série Taylor

- Premissas matemáticas
- Modelo típico da série de Taylor
- Modelo consistente da série de Taylor
- Parâmetros dos modelos para três linhagem

4

Fracionamento da dose

- Fundamentos
- Isoefeito nos dados experimentais e nos modelos
- Resultados da análise dos modelos

Tópicos

1

Radioterapia

- Efeitos da Radiação
- Conceitos Radiobiológicos

2

Modelos radiobiológicos

- O modelo mais usado
- Outros modelos

3

Modelos da série Taylor

- Premissas matemáticas
- Modelo típico da série de Taylor
- Modelo consistente da série de Taylor
- Parâmetros dos modelos para três linhagem

4

Fracionamento da dose

- Fundamentos
- Isoefeito nos dados experimentais e nos modelos
- Resultados da análise dos modelos

Premissas

- Radioterapia se baseia na **morte celular induzida por radiação**.
- **Radioterapia** usa radiações de baixa Transferência de Energia Linear (LET), como **raios X e raios Gama** [2].
- Raios X e Gama tem energia suficiente para deslocar os elétrons atômicos, e são capazes de **quebrar as ligações atômicas das moléculas**, o que produz alterações químicas das células [2].
- A **interação dos raios X e Gama com a matéria** é descrita em três escalas temporais: **Efeitos Físicos, Efeitos Químicos e Efeitos Biológicos**.
- Existem terapias que usam outras radiações como nêutrons, prótons, etc.

Efeitos Físicos

Raios X e Gama interagem com átomos por três fenômenos: **Efeito Fotoelétrico**, **Espalhamento Compton** e **Formação de Pares**.

Os elétrons resultantes em movimento ionizam e excitam os átomos e moléculas do tecido deixando uma trilha até serem detidos.

LET da radiação [2]: é a quantidade de energia depositada por unidade de comprimento nesta trilha das partículas.

O LET permite estimar a Eficácia Biológica Relativa (RBE) de cada tipo de radiação, ou seja, é uma medida da qualidade de radiação.

Raios X e Gama são radiações com baixo LET. Por exemplo, raios gama de Cobalto-60 com energia média 1,25 MeV tem LET aproximado de 0,25 keV/ μm .

Partículas Alfa são radiações com alto LET. Por exemplo, uma partícula Alfa de 2 MeV tem LET aproximado de 250 keV/ μm .

O conceito de LET apresenta limitações para volumes subcelular do tecido.

Efeitos Físicos: transferência de energia [2].

A transferência de energia dos fótons para o tecido ocorre em dois estágios:

1- Um **elétron é colocado em movimento** devido à interação do fóton com o átomo. Estágio estimado pelo **Kerma**.

2- **O meio absorve a energia cinética deste elétron** com excitações e ionizações. Estágio estimado pela **Dose Absorvida**. É considerado mais importante na compreensão dos Efeitos Radiobiológicos.

Kerma ($K = dE_{tr}/dm$): energia cinética transferida do foton para os eletrons num elemento de volume de massa dm (pontual).

Dose Absorvida: quantidade de energia absorvida por unidade de massa (numa distância igual ao alcance do elétron). Pode ser estimada experimentalmente com métodos de ionização de gás, calorimetria e técnicas termoluminescentes.

Dose Absorvida pode ser menor que o **Kerma** devido à falta de equilíbrio das partículas carregadas, bremsstrahlung escapando do meio, etc.

Efeitos Químicos: após a absorção de energia [2].

Eventos químicos, anteriores aos efeitos biológicos, ocorrem durante a completação dos dois estágios de transferência de energia dos fótons para o tecido.

Radiólise da Água: Considerando que as células são compostas por mais de 70% de água, é admitido que **a maior parte da absorção de energia ocorre na água.**

Várias reações químicas acontecem originando três importantes espécies reativas que atacam as moléculas da célula, levando à produção de danos biológicos: Elétron Aquoso (45%), Radical Livre OH (45%), Radical Livre H (10%).

Acredita-se que o **radical OH seja** o mais eficaz das três espécies em causar danos.

Efeitos Biológicos [2].

Os danos celulares ocorrem por **Efeitos Diretos e Indiretos** da radiação.

Efeitos Diretos: o dano biológico é consequência da interação direta entre as partículas carregadas e a molécula de DNA.

Efeitos Indiretos: o dano biológico pode ser mediado pela produção de radicais livres.

Fortes evidências indicam que o **DNA é o local mais crítico para o dano letal**. Porém, outros locais como a membrana nuclear ou o complexo de membrana do DNA também são importantes.

Para raios X e Gama cerca de 2/3 dos efeitos biológicos são produzidos pelos Efeitos Indiretos.

Quando a radiação muda de baixo para alto LET, o equilíbrio muda de Efeitos Indiretos para Efeitos Diretos.

Tópicos

1

Radioterapia

- Efeitos da Radiação
- **Conceitos Radiobiológicos**

2

Modelos radiobiológicos

- O modelo mais usado
- Outros modelos

3

Modelos da série Taylor

- Premissas matemáticas
- Modelo típico da série de Taylor
- Modelo consistente da série de Taylor
- Parâmetros dos modelos para três linhagem

4

Fracionamento da dose

- Fundamentos
- Isoefeito nos dados experimentais e nos modelos
- Resultados da análise dos modelos

Radiobiologia é um fenômeno complexo [2].

Experimentos com morte celular induzida por radiação evidenciam **Princípios e Conceitos Radiobiológicos**, que são aplicados à mutagênese, carcinogênese e à **morte celular**. Porém, isto não é conhecido por completo.

1- O principal alvo para a morte celular induzida por radiação é o DNA.

*2- A relação **Dose (D)** - **Resposta (R)** com a morte celular como ponto final (endpoints).* Para radiações com baixo LET frequentemente se aproxima por uma função linear quadrática (1932 aberrações cromossômicas que conduzem a morte ou ativação do oncogene): $R = \alpha D + \beta D^2$.

A **Sobrevivência celular** ($S = 1 - R$) se aproxima de uma exponencial da **Dose** para radiações com muito alto LET. Já para a Carcinogênese em animais de laboratório foram relatadas várias relações.

Para altas doses há a complicação de um equilíbrio entre o aumento da transformação celular e o aumento da morte celular.

Radiobiologia é um fenômeno complexo [2].

O modelo **Linear-Quadrático** indica que a relação **Dose-Resposta** tem uma predominância de **eventos proporcionais à dose (single-track) em baixas doses e baixas taxas de dose**, e de **eventos proporcionais ao quadrado da dose (two-track) em altas doses e altas taxas de dose**.

O modelo é questionado com base em dados com raios X suaves (altamente eficazes biologicamente). Modelos alternativos têm sido propostos. Por exemplo, supondo que todo o dano biológico é resultado de efeitos single-track, incluindo um processo de reparo que satura em doses altas.

Experimentos biológicos indicando o **modelo mais adequado** ainda não são convincentes.

Radiobiologia é um fenômeno complexo [2].

3- A consequência biológica de uma determinada dose de radiação varia com a qualidade da radiação.

A **Eficácia Biológica Relativa (RBE)** de muitos tipos de radiação varia com o LET da radiação, dose, taxa de dose, tipo de célula ou tecido, e com o ponto final considerado (morte celular, mutagênese, carcinogênese, etc.).

4- A sensibilidade da célula à radiação varia em função de seu estágio no ciclo celular.

Tendo a morte celular como ponto final, as células são mais sensíveis na fase G2 ou na mitose, e são mais resistentes durante a fase de síntese de DNA.

Radiobiologia fenômeno complexo [2].

5- *O efeito de uma determinada **Dose** é influenciado pela **Taxa de Dose**.*

Tendo a morte celular como ponto final, a eficácia de uma determinada **Dose** tende a diminuir com a diminuição da **Taxa de Dose**. Isto também parece ser válido para a mutagênese e carcinogênese como ponto final.

6- *Vários produtos químicos modificam a resposta da célula à radiação.*

7- *Existem modificadores biológicos (hormônios, promotores de tumor, inibidores de protease) que influenciam pouco na morte celular, mas muito na carcinogênese, a transformação celular oncogênica ou ambas, e sua contraparte in vitro.*

A **Dose Absorvida** é bem correlacionada com o **Efeito Biológico** para um mesmo tipo de radiação. Porém, uma Dose Absorvida de raios X não resulta necessariamente no mesmo Efeito Biológico que a mesma Dose de nêutrons ou partículas alfa (**Eficácia Biológica Relativa**).

Tópicos

1

Radioterapia

- Efeitos da Radiação
- Conceitos Radiobiológicos

2

Modelos radiobiológicos

- O modelo mais usado
- Outros modelos

3

Modelos da série Taylor

- Premissas matemáticas
- Modelo típico da série de Taylor
- Modelo consistente da série de Taylor
- Parâmetros dos modelos para três linhagem

4

Fracionamento da dose

- Fundamentos
- Isoefeito nos dados experimentais e nos modelos
- Resultados da análise dos modelos

Modelo Linear-Quadrático (LQ) [2].

O mais escolhido para estimar os efeitos da radioterapia na clínica.

A relação **Dose-Resposta** para a morte celular é

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

onde S é a fração de células sobreviventes à dose D . Os parâmetros α e β são obtidos para cada tipo de célula ajustando a curva aos dados experimentais.

Existem incertezas nos valores dos parâmetros α e β .

Interpretações radiobiológicas tem sido feitas para α e β .

Os parâmetros obtidos quando se usa apenas a radiação podem não ser os mesmos nos casos de terapia combinada, por exemplo radioterapia e quimioterapia.

Modelo Linear-Quadrático (LQ) [2,3].

O modelo LQ "ajusta bem" os dados experimentais na faixa de dose de 1 a 6 Gy.

Fora desta faixa o ajuste não é tão bom e seu uso exige cautela.

Há incertezas para doses por fração maiores que as convencionais ($\approx 2\text{Gy}$).

Há incertezas quando o tempo de tratamento é grande o suficiente para desconsiderar a cinética do reparo de dano subletal.

No século XXI foram propostos outros modelos radiobiológicos.

Tópicos

1

Radioterapia

- Efeitos da Radiação
- Conceitos Radiobiológicos

2

Modelos radiobiológicos

- O modelo mais usado
- Outros modelos

3

Modelos da série Taylor

- Premissas matemáticas
- Modelo típico da série de Taylor
- Modelo consistente da série de Taylor
- Parâmetros dos modelos para três linhagem

4

Fracionamento da dose

- Fundamentos
- Isoefeito nos dados experimentais e nos modelos
- Resultados da análise dos modelos

Alguns modelos radiobiológicos [3].

1- **Linear-Quadrático (LQ)** 1966, $S = e^{-(\alpha D + \beta D^2)}$

2- **Linear-Quadrático-Linear (LQL)** 1994,

$$S = \begin{cases} e^{-(\alpha D + \beta D^2)} & \text{se } D \leq D_T \\ e^{-(\alpha D_T - \beta D_T^2 + \gamma(D - D_T))} & \text{se } D \geq D_T \end{cases}$$

3- **Reparável Condicionalmente Reparável (RCR)** 2003,

$$S = e^{-aD} + bDe^{-cD}$$

4- **Curva de Sobrevivência Universal (USC)** 2008,

$$S = \begin{cases} e^{-(\alpha D + \beta D^2)} & \text{se } D \leq D_T \\ e^{(-\frac{D + D_q}{D_0})} & \text{se } D \geq D_T \end{cases}, D_T = \frac{2D_q}{1 - \alpha D_0}, \beta = \frac{(1 - \alpha D_0)^2}{4D_0 D_q}$$

Modelos do tipo $S = e^{-f(D)}$.

5- Padé Linear Quadratic (PLQ) 2011, $S = e^{-\frac{(\alpha D + \beta D^2)}{(1 + \gamma D)}}$

6- McKenna e Ahmad (MA) 2009, $S = e^{-(\alpha D + \frac{\beta D^2}{(1 + \beta D/\gamma)})}$

7- Hug e Kellerer (HK) 1963, $S(D) = e^{[-\alpha D + \beta(1 - e^{-\gamma D})]}$

8- Kavanagh e Newman (KN-1) 2008, $S = e^{-[K_O D (1 - e^{-K_O G^D})]}$

9- Kavanagh e Newman (KN-2) 2008,

$$S(D) = e^{[-\alpha D (1 - e^{-\beta D}) - \gamma D e^{-\lambda D}]}$$

1- Linear-Quadrático (LQ) 1966, $S = e^{-(\alpha D + \beta D^2)}$

Tópicos

1

Radioterapia

- Efeitos da Radiação
- Conceitos Radiobiológicos

2

Modelos radiobiológicos

- O modelo mais usado
- Outros modelos

3

Modelos da série Taylor

- **Premissas matemáticas**
- Modelo típico da série de Taylor
- Modelo consistente da série de Taylor
- Parâmetros dos modelos para três linhagem

4

Fracionamento da dose

- Fundamentos
- Isoefeito nos dados experimentais e nos modelos
- Resultados da análise dos modelos

Duas hipóteses e a série de Taylor.

- **Hipóteses matemáticas:**

- H1- $\rightarrow S(D) = e^{-f(D)}$ ou $f(D) = -\log_e(S(D)) \quad \forall D \in [0, D_{max}]$.
- H2- $\rightarrow S(D)$ e suas derivadas até a ordem m são contínuas.

- **Série de Taylor**

$$f(D) = \sum_{k=0}^{m-1} \frac{f^{(k)}(D_0)}{k!} (D - D_0)^k + \frac{f^{(m)}(D_x)}{m!} (D - D_0)^m \quad \forall D \in [0, D_{max}],$$

onde $D_x \in [D_0, D]$ e depende do valor de D .

Se $D_0 = 0\text{Gy}$, então $f(0) = 0$ e $S(0) = 1$ já que não foi observado nenhum limiar de dose para a sobrevivência celular.

Fonte: ALVAREZ, GUSTAVO BENITEZ; LOBÃO, DIOMAR CESAR . Some comments on radiobiological models and the consistent Taylor series model. Pesquisa e Ensino em Ciências Exatas e da Natureza, v. 7, p. 22-49, 2023.

Tópicos

1

Radioterapia

- Efeitos da Radiação
- Conceitos Radiobiológicos

2

Modelos radiobiológicos

- O modelo mais usado
- Outros modelos

3

Modelos da série Taylor

- Premissas matemáticas
- **Modelo típico da série de Taylor**
- Modelo consistente da série de Taylor
- Parâmetros dos modelos para três linhagem

4

Fracionamento da dose

- Fundamentos
- Isoefeito nos dados experimentais e nos modelos
- Resultados da análise dos modelos

TSE: Modelo típico da série de Taylor.

- $S(D) = e^{-(\alpha D + \beta D^2)}$, onde $\alpha = f^{(1)}(0)$ e $\beta = \frac{f^{(2)}(D_x)}{2}$.
- $S(D) = e^{-[\alpha D + \beta D^2 + \gamma D^3]}$, onde $\alpha = f^{(1)}(0)$, $\beta = \frac{f^{(2)}(0)}{2}$ e $\gamma = \frac{f^{(3)}(D_x)}{6}$.
- $S(D) = e^{-[\alpha D + \beta D^2 + \gamma D^3 + \lambda D^4]}$, onde $\gamma = \frac{f^{(3)}(0)}{6}$ e $\lambda = \frac{f^{(4)}(D_x)}{24}$.
- $S(D) = e^{-[\alpha D + \beta D^2 + \gamma D^3 + \lambda D^4 + \mu D^5]}$, onde $\lambda = \frac{f^{(4)}(0)}{24}$ e $\mu = \frac{f^{(5)}(D_x)}{120}$.
- $S(D) = e^{-[\alpha D + \beta D^2 + \gamma D^3 + \lambda D^4 + \mu D^5 + \eta D^6]}$, onde $\mu = \frac{f^{(5)}(0)}{120}$ e $\eta = \frac{f^{(6)}(D_x)}{720}$.
- $S(D) = e^{-[\alpha D + \beta D^2 + \gamma D^3 + \lambda D^4 + \mu D^5 + \eta D^6 + \nu D^7]}$, onde $\eta = \frac{f^{(6)}(0)}{720}$ e $\nu = \frac{f^{(7)}(D_x)}{5040}$.

Os parâmetros livres em vermelho devem ser determinados por ajuste de Mínimos Quadrados.

Implica em resolver um sistema linear de equações algébricas.

Códigos computacionais com funções MATLAB® **fminsearch** e **lsqnonlin**.

Fonte: ALVAREZ, GUSTAVO BENITEZ; LOBÃO, DIOMAR CESAR . Some comments on radiobiological models and the consistent Taylor series model. Pesquisa e Ensino em Ciências Exatas e da Natureza, v. 7, p. 22-49, 2023.

Tópicos

1

Radioterapia

- Efeitos da Radiação
- Conceitos Radiobiológicos

2

Modelos radiobiológicos

- O modelo mais usado
- Outros modelos

3

Modelos da série Taylor

- Premissas matemáticas
- Modelo típico da série de Taylor
- **Modelo consistente da série de Taylor**
- Parâmetros dos modelos para três linhagem

4

Fracionamento da dose

- Fundamentos
- Isoefeito nos dados experimentais e nos modelos
- Resultados da análise dos modelos

CTS: Modelo consistente da série de Taylor.

Parâmetros livres da TSE são dependentes usando as duas hipóteses.

H1 → $S(D) = e^{-f(D)}$ ou $f(D) = -\log_e(S(D)) \quad \forall D \in [0, D_{max}]$.

- $\alpha = f^{(1)}(0) = -S^{(1)}(0)$ e $\beta = -\frac{[S^{(2)}(D_x)S(D_x) - S^{(1)}(D_x)S^{(1)}(D_x)]}{2[S(D_x)]^2}$, logo
 $S(D) = e^{-(\alpha D + \beta D^2)}$.

- $\alpha = -S^{(1)}(0)$, $\beta = -\frac{[S^{(2)}(0) - S^{(1)}(0)S^{(1)}(0)]}{2} = \frac{1}{2}(\hat{\beta} + \alpha^2)$, $\hat{\beta} = -S^{(2)}(0)$ e
 $\gamma = \frac{f^{(3)}(D_x)}{6} = \frac{\check{\gamma}}{6}$, logo
 $S(D) = e^{-[\alpha D + \frac{1}{2}(\hat{\beta} + \alpha^2)D^2 + \frac{1}{6}\check{\gamma}D^3]}$ diferente do TSE
 $S(D) = e^{-[\alpha D + \beta D^2 + \gamma D^3]}$.

- $\alpha = -S^{(1)}(0)$, $\hat{\beta} = -S^{(2)}(0)$, $\hat{\gamma} = -S^{(3)}(0)$, $\beta = \frac{1}{2}(\hat{\beta} + \alpha^2)$,
 $\gamma = \frac{1}{6}(\hat{\gamma} + 3\alpha\hat{\beta} + 2\alpha^3)$ e $\lambda = \frac{\check{\lambda}}{24}$, logo
 $S(D) = e^{-[\alpha D + \frac{1}{2}(\hat{\beta} + \alpha^2)D^2 + \frac{1}{6}(\hat{\gamma} + 3\alpha\hat{\beta} + 2\alpha^3)D^3 + \frac{1}{24}\check{\lambda}D^4]}$ diferente do TSE
 $S(D) = e^{-[\alpha D + \beta D^2 + \gamma D^3 + \lambda D^4]}$.

Fonte: ALVAREZ, GUSTAVO BENITEZ; LOBÃO, DIOMAR CESAR . Some comments on radiobiological models and the consistent Taylor series model. Pesquisa e Ensino em Ciências Exatas e da Natureza, v. 7, p. 22-49, 2023.

CTS: Modelo consistente da série de Taylor.

- $\alpha = -S^{(1)}(0), \hat{\beta} = -S^{(2)}(0), \hat{\gamma} = -S^{(3)}(0), \hat{\lambda} = -S^{(4)}(0),$
 $\beta = \frac{1}{2}(\hat{\beta} + \alpha^2), \gamma = \frac{1}{6}(\hat{\gamma} + 3\alpha\hat{\beta} + 2\alpha^3),$
 $\lambda = \frac{1}{24}(\hat{\lambda} + 4\hat{\gamma}\alpha + 3\hat{\beta}^2 + 12\alpha^2\hat{\beta} + 6\alpha^4)$ e $\mu = \frac{\check{\mu}}{120}$, logo
 $S(D) =$
 $e^{-[\alpha D + \frac{1}{2}(\hat{\beta} + \alpha^2)D^2 + \frac{1}{6}(\hat{\gamma} + 3\alpha\hat{\beta} + 2\alpha^3)D^3 + \frac{1}{24}(\hat{\lambda} + 4\hat{\gamma}\alpha + 3\hat{\beta}^2 + 12\alpha^2\hat{\beta} + 6\alpha^4)D^4 + \frac{1}{120}\check{\mu}D^5]}$
 diferente do TSE $S(D) = e^{-[\alpha D + \beta D^2 + \gamma D^3 + \lambda D^4 + \mu D^5]}$.
- $\alpha = -S^{(1)}(0), \hat{\beta} = -S^{(2)}(0), \hat{\gamma} = -S^{(3)}(0), \hat{\lambda} = -S^{(4)}(0), \hat{\mu} = -S^{(5)}(0),$
 $\beta = \frac{1}{2}(\hat{\beta} + \alpha^2), \gamma = \frac{1}{6}(\hat{\gamma} + 3\alpha\hat{\beta} + 2\alpha^3),$
 $\lambda = \frac{1}{24}(\hat{\lambda} + 4\hat{\gamma}\alpha + 3\hat{\beta}^2 + 12\alpha^2\hat{\beta} + 6\alpha^4),$
 $\mu = \frac{(\hat{\mu} + 5\alpha\hat{\lambda} + 10\hat{\beta}\hat{\gamma} + 20\alpha^2\hat{\gamma} + 30\alpha\hat{\beta}^2 + 60\alpha^3\hat{\beta} + 24\alpha^5)}{120} = \frac{\check{\mu}}{120}$ e $\eta = \frac{\check{\eta}}{720}$, logo
 $S(D) =$
 $e^{-[\alpha D + \frac{1}{2}(\hat{\beta} + \alpha^2)D^2 + \frac{1}{6}(\hat{\gamma} + 3\alpha\hat{\beta} + 2\alpha^3)D^3 + \frac{1}{24}(\hat{\lambda} + 4\hat{\gamma}\alpha + 3\hat{\beta}^2 + 12\alpha^2\hat{\beta} + 6\alpha^4)D^4 + \frac{1}{120}\check{\mu}D^5 + \frac{1}{720}\check{\eta}D^6]}$
 diferente do TSE $S(D) = e^{-[\alpha D + \beta D^2 + \gamma D^3 + \lambda D^4 + \mu D^5 + \eta D^6]}$.

Implica em resolver um sistema não linear de equações algébricas.

Fonte: ALVAREZ, GUSTAVO BENITEZ; LOBÃO, DIOMAR CESAR . Some comments on radiobiological models and the consistent Taylor series model. Pesquisa e Ensino em Ciências Exatas e da Natureza, v. 7, p. 22-49, 2023.

Tópicos

- 1 Radioterapia
 - Efeitos da Radiação
 - Conceitos Radiobiológicos
- 2 Modelos radiobiológicos
 - O modelo mais usado
 - Outros modelos
- 3 Modelos da série Taylor
 - Premissas matemáticas
 - Modelo típico da série de Taylor
 - Modelo consistente da série de Taylor
 - **Parâmetros dos modelos para três linhagem**
- 4 Fracionamento da dose
 - Fundamentos
 - Isoefeito nos dados experimentais e nos modelos
 - Resultados da análise dos modelos

Ajustes para três linhagem celulares.

Os dados experimentais indicam que **existem três comportamentos $S(D)$ de sobrevivência celular.**

- $S(D)$ é uma função monótona decrescente em toda a faixa de dose: **H460 non-small cell lung cancer cell line** (Andisheh et al., 2013).
- $S(D)$ aumenta em doses baixas até atingir seu máximo absoluto no ponto D_c , e para $D > D_c$ torna-se monótona decrescente: **CP3 human prostate cancer cells line** (Garcia et al., 2006).
- $S(D)$ diminui em doses baixas até atingir um mínimo relativo em D_{c1} , a partir de D_{c1} há um aumento até atingir um máximo relativo no ponto D_{c2} , e posteriormente a função se torna monótona decrescente. Esse tipo de comportamento é conhecido como **low-dose Hyper-Radiosensitivity (HRS)** e **Increased Radioresistance (IRR)**: **CHOAA8 hamster fibroblast cells line** (Garcia et al., 2006).

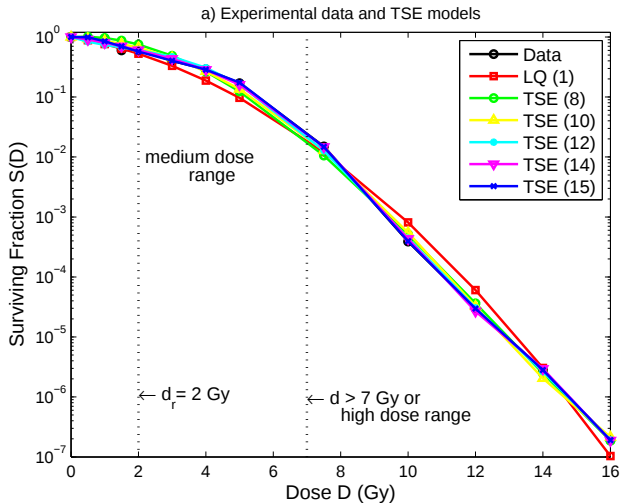
Fonte: ALVAREZ, GUSTAVO BENITEZ; LOBÃO, DIOMAR CESAR . Some comments on radiobiological models and the consistent Taylor series model. Pesquisa e Ensino em Ciências Exatas e da Natureza, v. 7, p. 22-49, 2023.

Primeiro Comportamento: Ajuste de mínimos quadrados para células H460.

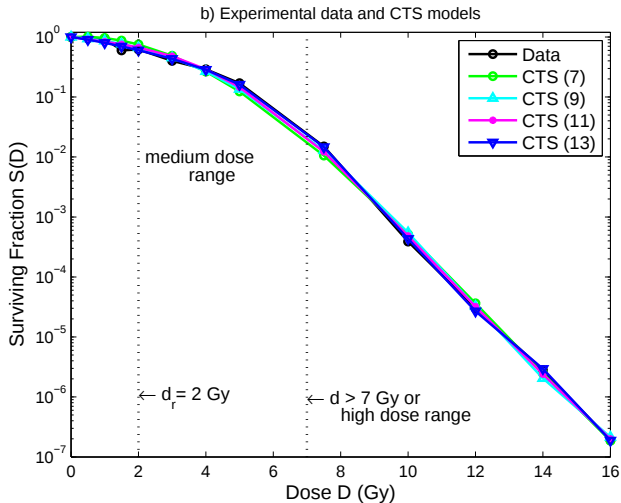
Modelo	α	$\beta, \hat{\beta}$	$\gamma, \hat{\gamma}, \check{\gamma}$	$\lambda, \hat{\lambda}, \check{\lambda}$	$\mu, \hat{\mu}, \check{\mu}$	$\eta, \check{\eta}$	ν	SRS
LQ (P-2)	0.222	0.0489	—	—	—	—	—	2.073
TSE (P-3)	-0.0712	0.112	-0.00298	—	—	—	—	0.576
TSE (P-4)	0.105	0.0393	0.00523	-0.000272	—	—	—	0.405
TSE (P-5)	0.431	-0.170	0.0463	-0.00341	0.0000818	—	—	0.166
TSE (P-6)	0.146	0.0982	-0.0352	0.00726	-0.000545	0.0000135	—	0.087
TSE (P-7)	-0.192	0.538	-0.224	0.0442	-0.00417	0.000187	-0.00000323	0.042
CTS (P-3)	-0.0712	0.220	-0.0179	—	—	—	—	0.576
CTS (P-4)	0.105	0.0675	0.00758	-0.00654	—	—	—	0.405
CTS (P-5)	0.192	-0.103	0.174	-0.167	0.192	—	—	0.253
CTS (P-6)	0.160	0.147	-0.272	0.225	0.154	0.00947	—	0.087
PLQ	-0.115	0.144	0.0771	—	—	—	—	0.853
MA	-0.115	0.153	1.984	—	—	—	—	0.853
HK	1.548	9.769	0.169	—	—	—	—	0.787
KN-1	1.362	0.0794	—	—	—	—	—	0.836
KN-2	1.369	0.0787	0.264	1.227	—	—	—	0.818

Fonte: ALVAREZ, GUSTAVO BENITEZ; LOBÃO, DIOMAR CESAR . Some comments on radiobiological models and the consistent Taylor series model. Pesquisa e Ensino em Ciências Exatas e da Natureza, v. 7, p. 22-49, 2023.

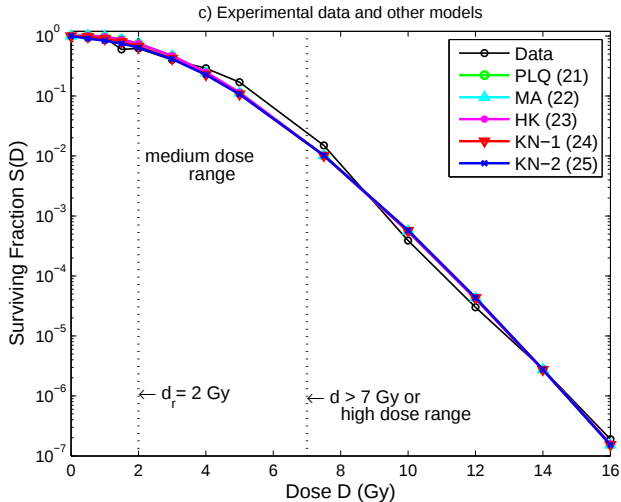
Primeiro Comportamento: Ajuste de mínimos quadrados para células H460.



Primeiro Comportamento: Ajuste de mínimos quadrados para células H460.



Primeiro Comportamento: Ajuste de mínimos quadrados para células H460.

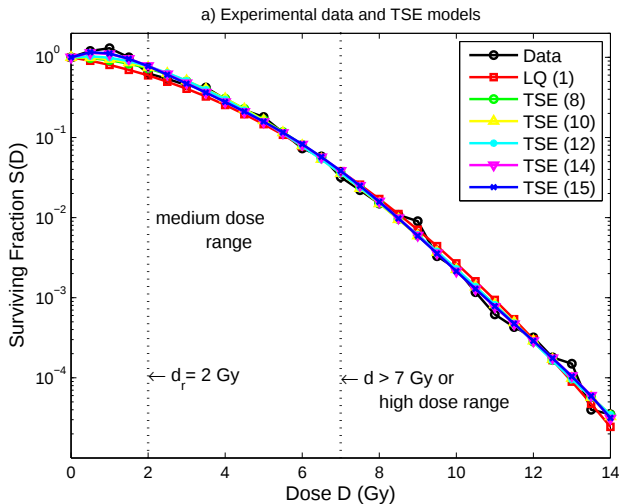


Segundo Comportamento: Ajuste de mínimos quadrados para células CP3.

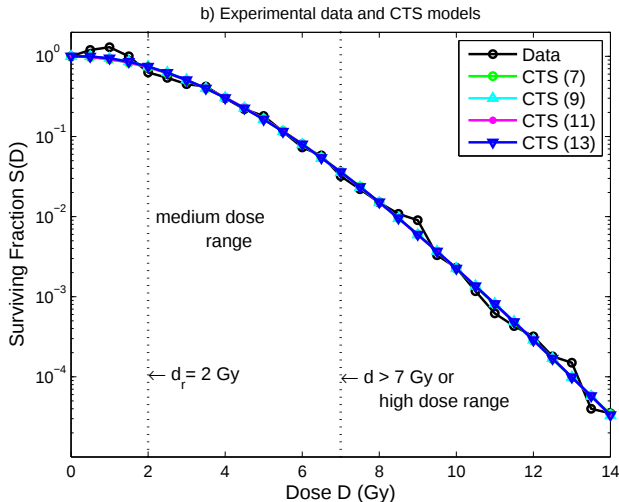
Modelo	α	$\beta, \hat{\beta}$	$\gamma, \hat{\gamma}, \check{\gamma}$	$\lambda, \hat{\lambda}, \check{\lambda}$	$\mu, \hat{\mu}, \check{\mu}$	$\eta, \check{\eta}$	ν	SRS
LQ (P-2)	0.175	0.0416	—	—	—	—	—	1.610
TSE (P-3)	0.00228	0.0822	-0.00213	—	—	—	—	0.922
TSE (P-4)	-0.0410	0.1005	-0.00438	0.0000843	—	—	—	0.910
TSE (P-5)	-0.135	0.162	-0.0174	0.00119	-0.0000324	—	—	0.889
TSE (P-6)	-0.469	0.476	-0.116	0.0152	-0.000936	0.0000218	—	0.779
TSE (P-7)	-0.552	0.580	-0.162	0.0247	-0.00194	0.0000744	-0.00000108	0.776
CTS (P-3)	0.00228	0.164	-0.0128	—	—	—	—	0.922
CTS (P-4)	-0.0410	0.199	-0.00162	0.00202	—	—	—	0.910
CTS (P-5)	-0.00540	0.164	-0.00522	-0.0844	0.0113	—	—	0.919
CTS (P-6)	-0.0535	0.229	-0.0207	-0.151	0.0902	0.000640	—	0.897
PLQ	-0.0813	0.118	0.0819	—	—	—	—	0.901
MA	-0.0813	0.125	1.532	—	—	—	—	0.901
HK	1.226	7.558	0.169	—	—	—	—	0.906
KN-1	1.065	0.0845	—	—	—	—	—	0.926
KN-2	1.059	0.0853	-1.551	1.998	—	—	—	0.783

Fonte: ALVAREZ, GUSTAVO BENITEZ; LOBÃO, DIOMAR CESAR . Some comments on radiobiological models and the consistent Taylor series model. Pesquisa e Ensino em Ciências Exatas e da Natureza, v. 7, p. 22-49, 2023.

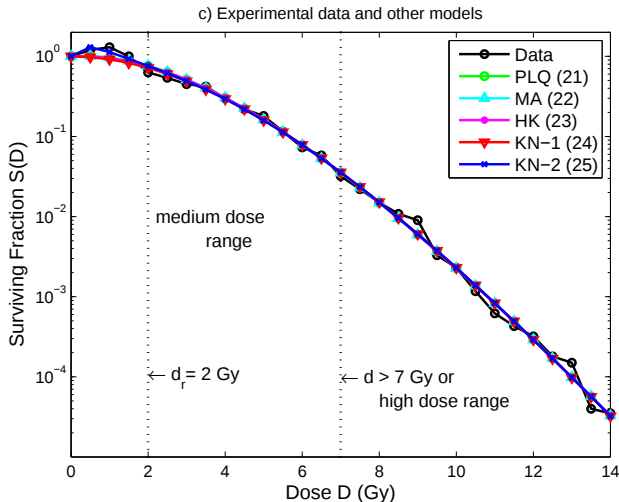
Segundo Comportamento: Ajuste de mínimos quadrados para células CP3.



Segundo Comportamento: Ajuste de mínimos quadrados para células CP3.



Segundo Comportamento: Ajuste de mínimos quadrados para células CP3.

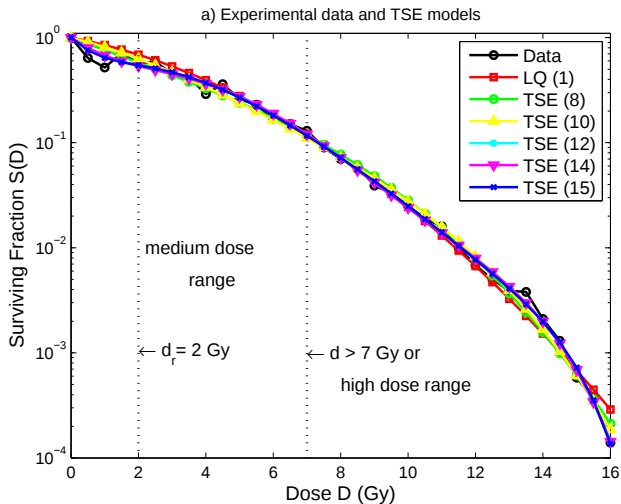


Terceiro Comportamento: Ajuste de mínimos quadrados para células CHOA8.

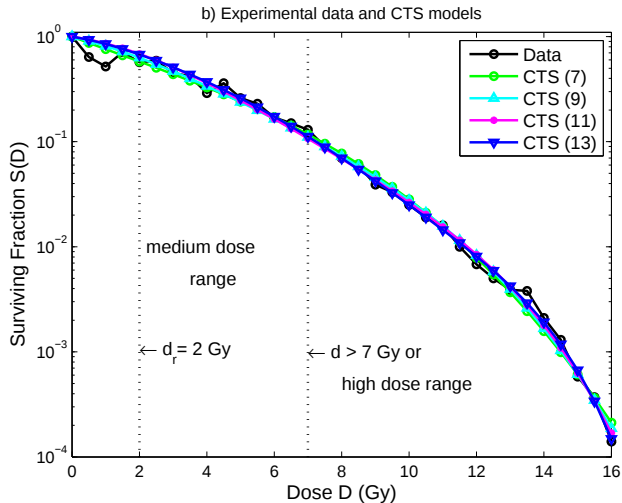
Modelo	α	$\beta, \hat{\beta}$	$\gamma, \hat{\gamma}, \check{\gamma}$	$\lambda, \hat{\lambda}, \check{\lambda}$	$\mu, \hat{\mu}, \check{\mu}$	$\eta, \check{\eta}$	ν	SRS
LQ (P-2)	0.140	0.0230	—	—	—	—	—	1.699
TSE (P-3)	0.278	-0.00519	0.00130	—	—	—	—	1.058
TSE (P-4)	0.176	0.0326	-0.00277	0.000133	—	—	—	0.959
TSE (P-5)	0.554	-0.184	0.0374	-0.00284	0.0000764	—	—	0.468
TSE (P-6)	0.526	-0.164	0.0320	-0.00219	0.0000409	0.00000073	—	0.469
TSE (P-7)	0.733	-0.396	0.122	-0.0186	0.00156	-0.0000695	0.00000126	0.426
CTS (P-3)	0.278	-0.0878	0.00781	—	—	—	—	1.058
CTS (P-4)	0.176	0.0341	-0.0456	0.00321	—	—	—	0.959
CTS (P-5)	0.105	0.0826	-0.0419	-0.0160	0.0257	—	—	0.950
CTS (P-6)	0.108	0.108	-0.104	0.0330	0.0593	0.00226	—	0.770
PLQ	0.252	-0.00419	-0.0410	—	—	—	—	0.903
MA	0.140	0.0230	200409.04	—	—	—	—	1.699
HK	2.274	85.0207	0.0253	—	—	—	—	1.900
KN-1	0.759	0.0680	—	—	—	—	—	3.006
KN-2	5.290	0.00635	0.358	0.234	—	—	—	1.204

Fonte: ALVAREZ, GUSTAVO BENITEZ; LOBÃO, DIOMAR CESAR . Some comments on radiobiological models and the consistent Taylor series model. Pesquisa e Ensino em Ciências Exatas e da Natureza, v. 7, p. 22-49, 2023.

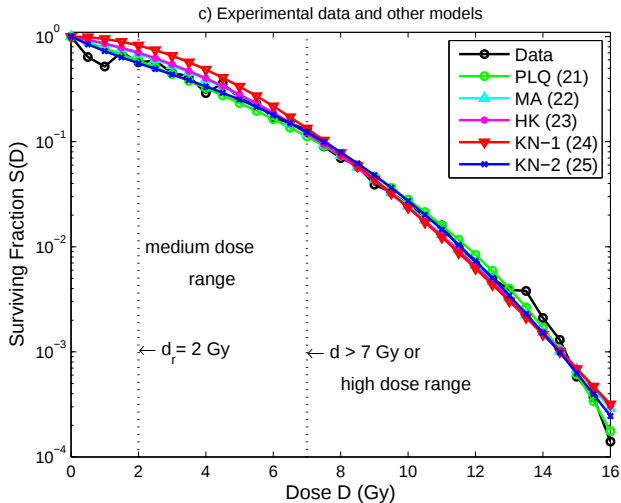
Terceiro Comportamento: Ajuste de mínimos quadrados para células CHOA8.



Terceiro Comportamento: Ajuste de mínimos quadrados para células CHOAA8.



Terceiro Comportamento: Ajuste de mínimos quadrados para células CHOAA8.



Tópicos

- 1 Radioterapia
 - Efeitos da Radiação
 - Conceitos Radiobiológicos
- 2 Modelos radiobiológicos
 - O modelo mais usado
 - Outros modelos
- 3 Modelos da série Taylor
 - Premissas matemáticas
 - Modelo típico da série de Taylor
 - Modelo consistente da série de Taylor
 - Parâmetros dos modelos para três linhagem
- 4 Fracionamento da dose
 - Fundamentos
 - Isoefeito nos dados experimentais e nos modelos
 - Resultados da análise dos modelos

Controle Local do Tumor (LTC) [2].

Um **tumor é controlado localmente** quando **todas suas células clonogênicas** (células que proliferaram após radioterapia) **são inativadas**.

Cinco fatores (**5 Rs da radioterapia**) influenciam o LTC após radioterapia fracionada:

- **Recuperação de danos subletais:** trata do reparo e da recuperação das células (Efeito da taxa de dose, Fracionamento).
- **Redistribuição do ciclo celular:** trata da radiosensibilidade das células no ciclo celular.
- **Repovoamento celular:** trata do repovoamento de células tumorais clonogênicas que ocorre durante a radioterapia fracionada que reduz a eficácia do tratamento.
- **Reoxigenação tumoral:** trata dos níveis de oxigenação das células tumorais. A radiação mata mais as células tumorais melhores oxigenadas. Tumores mais oxigenados respondem melhor à radioterapia fracionada do que os menos oxigenados.
- **Radiossensibilidade celular intrínseca:** trata da diferente tolerância dos tecidos à irradiação fracionada.

Formulações para estimar o Isoefeito [2].

O efeito de uma dose D é menor que duas frações ($D = d + d$) aplicadas em momentos diferentes com algumas horas de intervalo.

Dose Total Equiefetiva ou Isoefetiva (DTE) é a dose que provoca um efeito biológico equivalente a um determinado fracionamento.

A fórmula matemática entre **DTE** e dose por fração d é fundamental para otimizar biologicamente a radioterapia (dose por fração, número de frações).

Existem tumores com tecidos de resposta rápida e/ou tardia. Experimentos mostram que a **DTE** aumenta mais rapidamente quando d diminui para efeitos tardios do que para efeitos precoces.

Cada modelo radiobiológico gera fórmulas para relacionar o Isoefeito com um fracionamento específico (mais usado Modelo LQ).

Existem várias formulações para estimar o Isoefeito (**BED**, **ETD**, **EQD2**, **TE**). Elas permitem comparar diferentes fracionamentos que são isoefetivos. Todas as formulações são baseadas em suposições semelhantes.

Formulações do IsoEfeito [2].

Estudos radiobiológicos mostram que **cada fração d** num esquema de **n doses** ($D = nd$) é igualmente eficaz. Assim, o efeito E de n frações é quantificado como $E = -n \ln(S(d))$.

Usando o modelo LQ temos $E = \alpha D(1 + \frac{\beta}{\alpha} d)$ ou $D = \frac{\frac{E}{\alpha}}{[1 + (\frac{d}{\alpha/\beta})]}$.

1- **Dose Total Extrapolada (DTE) e Dose Biologicamente Efetiva (BED)** são matematicamente equivalentes: $BED = \frac{E}{\alpha} = D(1 + \frac{d}{\alpha/\beta})$.

2- **Dose Equivalente em Frações de 2 Gy (EQD2) e Dose Total Normalizada (NTD)** são matematicamente equivalentes: $EQD2 = D \frac{d+\alpha/\beta}{2+\alpha/\beta}$. **EQD2** é a dose total em frações de 2 Gy biologicamente equivalente a dose total $D = nd$ em n frações de d .

A relação entre **BED** e **EQD2** é $BED = EQD2(1 + \frac{2}{\alpha/\beta})$.

3- **Efeito Total (TE):** $TE = \frac{E}{\beta} = D(\frac{\alpha}{\beta} + d)$.

Hipofracionamento e Hiperfracionamento [2].

Fracionamento Convencional: Fracionamento com doses diárias de 1,8 a 2 Gy e cinco frações por semana.

Hipofracionamento: Fracionamento com $d > 2$ Gy (Hipo => menos frações de doses).

Hiperfracionamento: Fracionamento com $d < 2$ Gy (Hiper => mais frações de doses).

Tecidos com $\alpha/\beta \in [1; 4]$ Gy são considerados de resposta tardia. Nestes tecidos o hiperfracionamento deve ter pouco ou nenhum ganho terapêutico e o hipofracionamento prevê um ganho terapêutico.

Tecidos com $\alpha/\beta \in [8; 15]$ Gy são considerados de resposta precoce. Nestes tecidos o hiperfracionamento prevê um ganho terapêutico e o hipofracionamento uma perda terapêutica.

Glioblastomas multiformes possuem $\alpha/\beta \in [8; 10]$ Gy, e são muito resistentes à radioterapia. Não são controlados mesmo com doses altas de 70 Gy.

Tópicos

- 1 Radioterapia
 - Efeitos da Radiação
 - Conceitos Radiobiológicos
- 2 Modelos radiobiológicos
 - O modelo mais usado
 - Outros modelos
- 3 Modelos da série Taylor
 - Premissas matemáticas
 - Modelo típico da série de Taylor
 - Modelo consistente da série de Taylor
 - Parâmetros dos modelos para três linhagem
- 4 Fracionamento da dose
 - Fundamentos
 - Isoefeito nos dados experimentais e nos modelos
 - Resultados da análise dos modelos

Isoefeito com os modelos da série de Taylor.

Se $f(d)$ é exata, para dois fracionamentos $D_1 = n_1 d_1$ e $D_2 = n_2 d_2$ o mesmo isoefeito é $E = n_1 f(d_1) = n_2 f(d_2)$.

$$\frac{D_1}{D_2} = \frac{\alpha + \sum_{k=2}^{m-1} \left[\frac{f^{(k)}(0)}{k!} d_2^{(k-1)} \right] + \frac{f^{(m)}(d_{x2})}{m!} d_2^{(m-1)}}{\alpha + \sum_{k=2}^{m-1} \left[\frac{f^{(k)}(0)}{k!} d_1^{(k-1)} \right] + \frac{f^{(m)}(d_{x1})}{m!} d_1^{(m-1)}},$$

$$\frac{D_1}{D_2} \cong \frac{\alpha + \sum_{k=2}^{m-1} \left[\frac{f^{(k)}(0)}{k!} d_2^{(k-1)} \right] + \frac{f^{(m)}(D_x)}{m!} d_2^{(m-1)}}{\alpha + \sum_{k=2}^{m-1} \left[\frac{f^{(k)}(0)}{k!} d_1^{(k-1)} \right] + \frac{f^{(m)}(D_x)}{m!} d_1^{(m-1)}}.$$

$$BED(d_x) = D \left[1 + \sum_{k=2}^{m-1} \frac{f^{(k)}(0)}{\alpha k!} d^{(k-1)} + \frac{f^{(m)}(d_x)}{\alpha m!} d^{(m-1)} \right].$$

BED ($BED = \frac{E}{\alpha}$) e **TE** ($TE = \frac{E}{\beta}$) usam explicitamente os parâmetros livres α e β na definição, o que implica em possíveis erros extras quando comparado com **EQD2**.

Isoefeito com os dados experimentais.

Primeira Fórmula para Fracionamento com Dados Experimentais.

Seja um esquema de referência $D_r = n_r d_r$ para comparar com outros fracionamentos. Por exemplo, o fracionamento convencional com dose total isoefetiva $D_r = 60$ Gy administrada em $n_r = 30$ frações de $d_r = 2$ Gy.

Considerando os dados experimentais de sobrevivência celular e a hipótese **H1**, o isoeefeito é garantido se $n_i \log_e(S^{exp}(d_i)) = n_r \log_e(S^{exp}(d_r))$. Então, a dose total isoefetiva experimental D_i^{exp} correspondente ao fracionamento com dose por fração d_i é determinada por

$$D_i^{exp} = D_r \frac{d_i \log_e(S^{exp}(d_r))}{d_r \log_e(S^{exp}(d_i))},$$

onde $S^{exp}(d_r)$ e $S^{exp}(d_i)$ são retirado dos dados experimentais. Está fórmula não usa nenhum modelo, conseqüentemente não usa nenhum parâmetro de ajuste, apenas usa a hipótese H1.

Isoefeito com os modelos.

Para qualquer modelo que verifica a hipótese H1.

$$D^{fit}(d) = D_r \frac{d \log_e(S^{fit}(d_r))}{d_r \log_e(S^{fit}(d))} = D_r \frac{d f^{fit}(d_r)}{d_r f^{fit}(d)}.$$

Para os modelos que usam série de Taylos: TSE e CTS

$$D^{fit}(d) = D_r \frac{\alpha + \sum_{k=2}^{m-1} \left[\frac{f^{(k)}(0)}{k!} d_r^{(k-1)} \right] + \frac{f^{(m)}(D_x)}{m!} d_r^{(m-1)}}{\alpha + \sum_{k=2}^{m-1} \left[\frac{f^{(k)}(0)}{k!} d^{(k-1)} \right] + \frac{f^{(m)}(D_x)}{m!} d^{(m-1)}}.$$

Erro relativo para a dose RED^{fit} e o ajuste de cada modelo RES^{fit} : Permite comparar o fracionamento dos modelos com o **fracionamento experimental**.

$$RED^{fit} = \frac{\|error\|_{\max,j}}{|D_j^{exp}|}, \quad \|error\|_{\max,j} = \max_{1 \leq i \leq np} \left\{ \left| D_i^{fit} - D_i^{exp} \right| \right\},$$

j denota o ponto onde o máximo é alcançado.

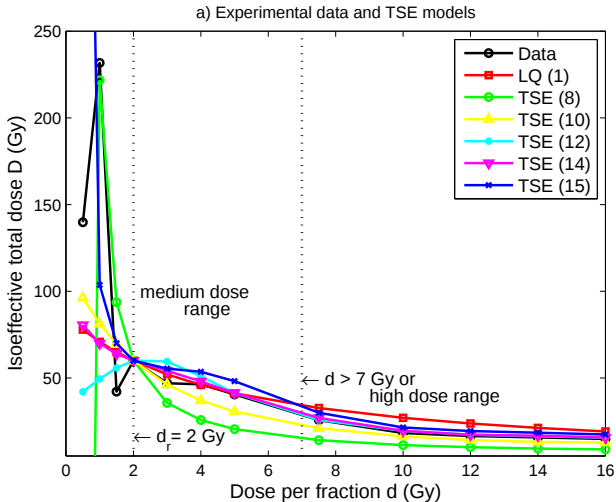
Tópicos

- 1 Radioterapia
 - Efeitos da Radiação
 - Conceitos Radiobiológicos
- 2 Modelos radiobiológicos
 - O modelo mais usado
 - Outros modelos
- 3 Modelos da série Taylor
 - Premissas matemáticas
 - Modelo típico da série de Taylor
 - Modelo consistente da série de Taylor
 - Parâmetros dos modelos para três linhagem
- 4 Fracionamento da dose
 - Fundamentos
 - Isoefeito nos dados experimentais e nos modelos
 - Resultados da análise dos modelos

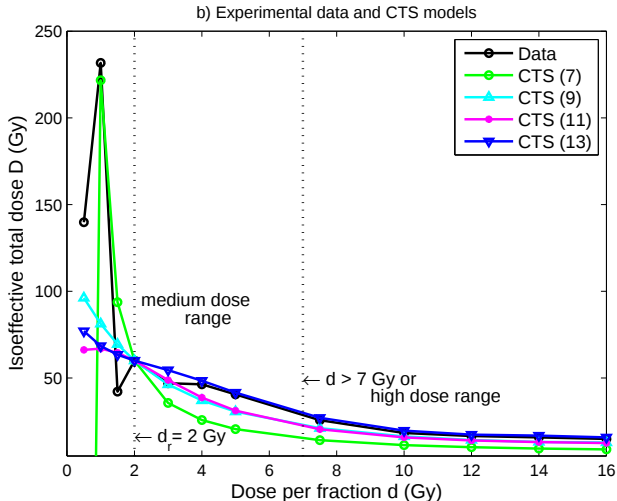
Erros relativos para cada modelo.

Modelo	H460 célula	CP3 célula	CHOAA8 célula
	(d , RES^{fit}), (d , RED^{fit})	(d , RES^{fit}), (d , RED^{fit})	(d , RES^{fit}), (d , RED^{fit})
LQ (P-2)	(1.0, 0.1889), (1.0, 0.6944)	(1.0, 0.3810), (1.0, 2.3531)	(1.0, 0.6321), (0.5, 2.8946)
TSE (P-3)	(1.5, 0.4536), (0.5, 4.9056)	(1.0, 0.2915), (0.5, 6.8249)	(1.0, 0.4614), (0.5, 2.1423)
TSE (P-4)	(1.5, 0.2802), (1.0, 0.6495)	(1.0, 0.2720), (0.5, 28.876)	(1.0, 0.5648), (0.5, 2.8309)
TSE (P-5)	(1.0, 0.2150), (1.0, 0.7869)	(1.0, 0.2389), (1.0, 14.661)	(0.5, 0.2348), (0.5, 1.1094)
TSE (P-6)	(1.0, 0.1430), (1.0, 0.6985)	(1.0, 0.1533), (3.5, 0.5426)	(0.5, 0.2462), (0.5, 1.1729)
TSE (P-7)	(1.5, 0.1625), (0.5, 3.5797)	(1.0, 0.1400), (3.5, 0.5310)	(1.5, 0.1772), (1.5, 0.3119)
CTS (P-3)	(1.5, 0.4536), (0.5, 4.9056)	(1.0, 0.2915), (0.5, 6.8249)	(1.0, 0.4614), (0.5, 2.1423)
CTS (P-4)	(1.5, 0.2802), (1.0, 0.6495)	(1.0, 0.2720), (0.5, 28.876)	(1.0, 0.5648), (0.5, 2.8309)
CTS (P-5)	(1.5, 0.2607), (1.0, 0.7113)	(1.0, 0.2866), (0.5, 7.8213)	(1.0, 0.6559), (0.5, 3.7000)
CTS (P-6)	(1.0, 0.1479), (1.0, 0.7048)	(1.0, 0.2711), (0.5, 98.308)	(1.0, 0.6400), (0.5, 3.5576)
PLQ	(1.5, 0.4560), (0.5, 2.5267)	(1.0, 0.2570), (0.5, 9.1154)	(1.0, 0.4845), (0.5, 2.3037)
MA	(1.5, 0.4561), (0.5, 2.5246)	(1.0, 0.2570), (0.5, 9.1159)	(1.0, 0.6321), (0.5, 2.8946)
HK	(1.5, 0.4607), (0.5, 2.6775)	(1.0, 0.2672), (0.5, 177.68)	(1.0, 0.6549), (0.5, 3.1044)
KN-1	(1.5, 0.3247), (1.0, 0.5020)	(1.0, 0.2943), (0.5, 6.9324)	(1.0, 0.8294), (0.5, 11.079)
KN-2	(1.5, 0.2448), (1.0, 0.6826)	(1.0, 0.1296), (3.5, 0.4569)	(1.0, 0.4005), (0.5, 1.7526)

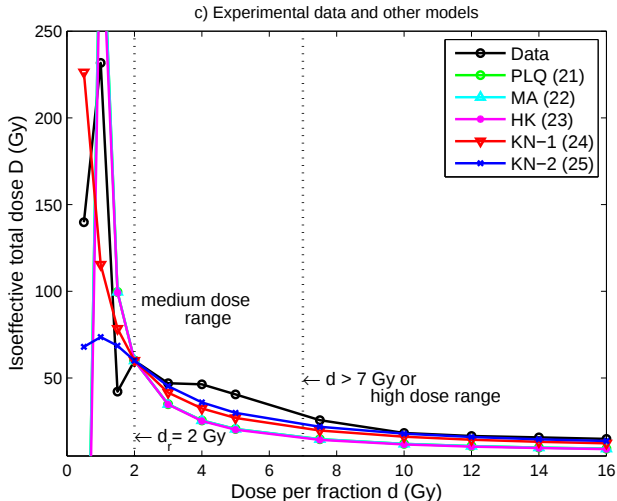
Primeiro Comportamento: Fracionamento experimental e modelado para células H460.



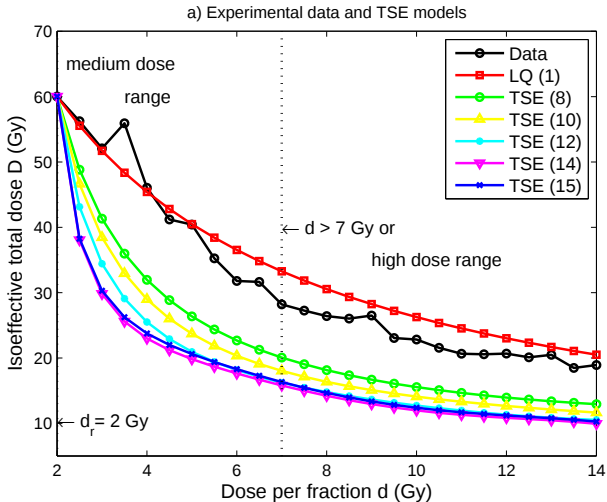
Primeiro Comportamento: Fracionamento experimental e modelado para células H460.



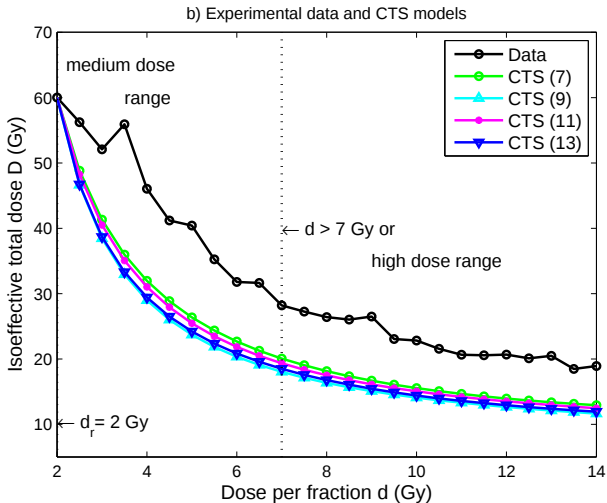
Primeiro Comportamento: Fracionamento experimental e modelado para células H460.



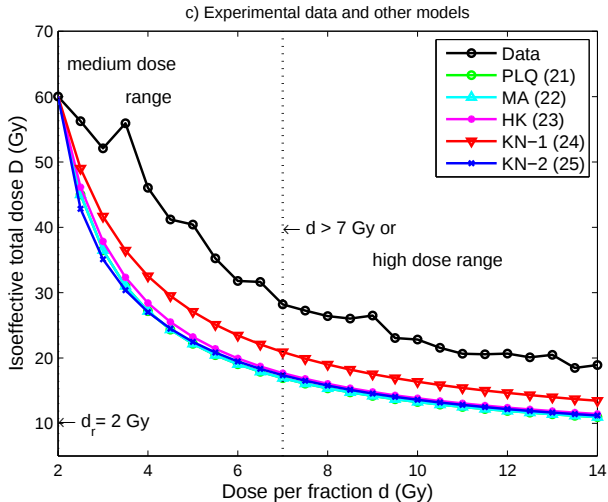
Segundo Comportamento: Fracionamento experimental e modelado para células CP3.



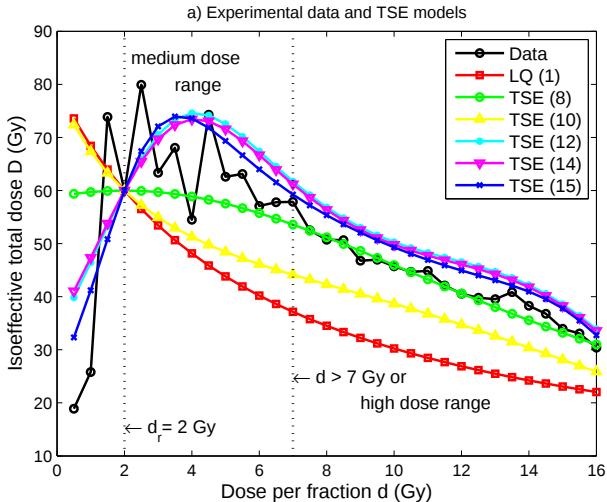
Segundo Comportamento: Fracionamento experimental e modelado para células CP3.



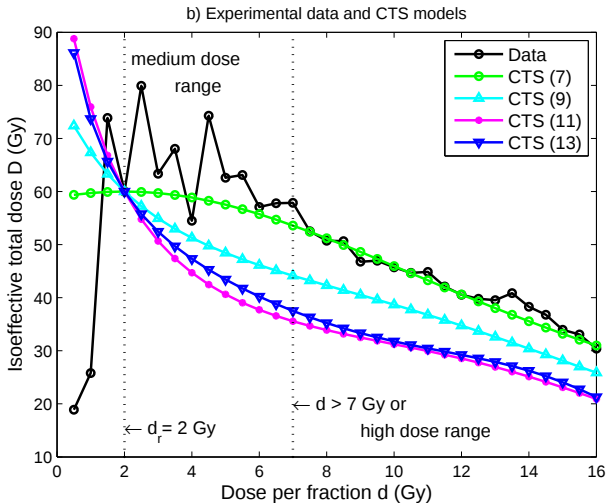
Segundo Comportamento: Fracionamento experimental e modelado para células CP3.



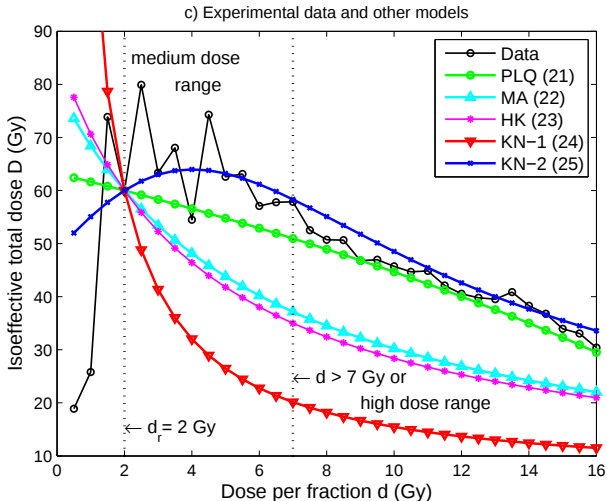
Terceiro Comportamento: Fracionamento experimental e modelado para células CHOAA8.



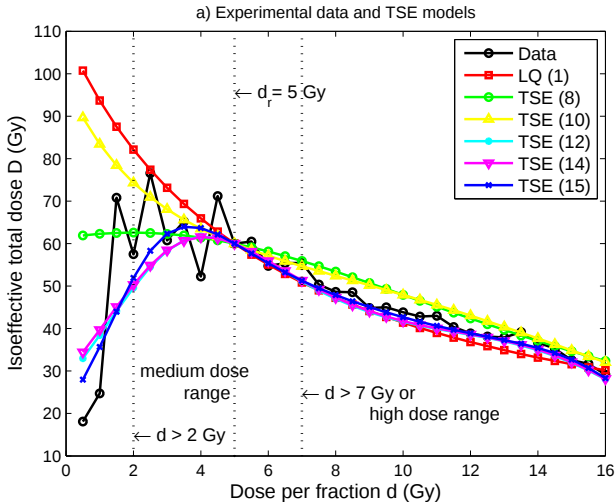
Terceiro Comportamento: Fracionamento experimental e modelado para células CHOAA8.



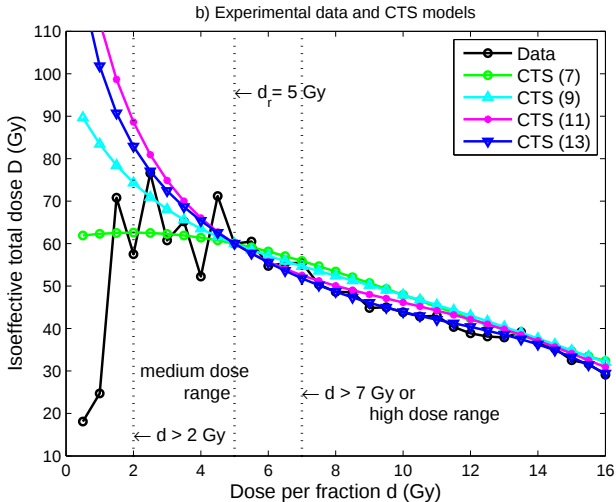
Terceiro Comportamento: Fracionamento experimental e modelado para células CHOAA8.



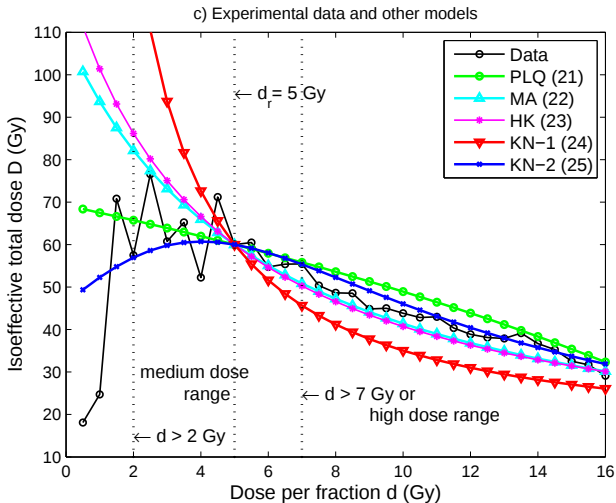
Células CHOAA8: Fracionamento experimental e modelado, $D_r = n_r d_r$, 60 Gy = 12 x 5 Gy.



Células CHOAA8: Fracionamento experimental e modelado, $D_r = n_r d_r$, 60 Gy = 12 x 5 Gy.



Células CHOAA8: Fracionamento experimental e modelado, $D_r = n_r d_r$, 60 Gy = 12 x 5 Gy.



Comentários Finais.

- A **série de Taylor e duas hipóteses matemáticas** permitem aproximar $f(D)$ de duas maneiras: **modelos TSE e CTS**. Os **parâmetros do modelo TSE são dependentes uns dos outros**, enquanto que os do **modelo CTS eliminam essa interdependência**. Os parâmetros do modelo CTS têm uma interpretação matemática (derivadas de $S(D)$ em $D = 0$ Gy).
- **Dados experimentais indicam que existem três tipos de resposta celular à radiação**. Nossa análise confirma a necessidade de polinômios de ordem maior que 7 para descrever adequadamente todos esses comportamentos.
- Usando as hipóteses aceitas sobre radioterapia fracionada e dados experimentais sobre sobrevivência celular, **foi proposta uma fórmula para a dose total isoefetiva sem precisar de modelo**. O estudo realizado sobre o fracionamento da dose mostra a necessidade de mais pesquisas teóricas e experimentais!
- Continuaremos trabalhando até que for possível!

Livros, Tese, Dissertações e Artigos para Leitura I



[1] Gustavo Benitez Alvarez & Diomar Cesar Lobao.
Some comments on radiobiological models and the
consistent Taylor series model.

Pesquisa e Ensino em Ciências Exatas e da Natureza,
7:e1987, 2023.

<http://dx.doi.org/10.56814/pecen.v7i1.1987>



[2] National Research Council.

*Health Effects of Exposure to Low Levels of Ionizing
Radiation: BEIR V.*

The National Academies Press, 1990.

Livros, Tese, Dissertações e Artigos para Leitura II



[3] Michael C. Joiner and Albert J. Van der Kogel.
Basic clinical radiobiology. Fifth edition.
CRC Press/Taylor & Francis Group, 2019.



[4] Bahram Andisheh
Improving the therapeutic ratio of stereotactic radiosurgery and radiotherapy.
Ph. D. Thesis, Stockholm University, 2012.

Livros, Tese, Dissertações e Artigos para Leitura III



[5] Jian Z. Wang, Zhibin Huang, Simon S. Lo, William T. C. Yuh and Nina A. Mayr.

A Generalized Linear-Quadratic Model for Radiosurgery, Stereotactic Body Radiation Therapy, and HighDose Rate Brachytherapy.

Science Translational Medicine, 39:39-48, 2010.