

Oncologia e Hematologia

Capítulo 29

Edição XIX

RADIOTERAPIA DE PRECISÃO NA ERA DA MEDICINA PERSONALIZADA

ANA LUISA DTTMANN DRESCHER¹
MARIA REBECA SILVA COIMBRA¹
HARTHUR HELMER LONGUE¹
GABRIEL FARDIN PEREIRA¹
RAFAEL SOARES MARQUESINI¹
LÍVIA LARANJEIRA OLIVEIRA¹
RAYSSA FERREIRA LOPES¹
HÉRIA DA SILVA CHIEPPE¹

¹Discente - Medicina do Centro Universitário Multivix Vitória.

Palavras-Chave: Radioterapia; Inovação em Oncologia; Câncer.

DOI

10.59290/3190007222

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A radioterapia constitui uma das principais modalidades terapêuticas empregadas no tratamento do câncer, sendo utilizada de forma isolada ou em associação à cirurgia, quimioterapia, imunoterapia e terapias-alvo (CITRIN, 2017). Seu princípio baseia-se na utilização de radiação ionizante para promover danos ao DNA das células tumorais, favorecendo o controle local da doença e o aumento da sobrevida dos pacientes (CITRIN, 2017). Nas últimas décadas, os avanços tecnológicos e o maior conhecimento sobre a biologia tumoral possibilitaram maior precisão na administração da radiação, contribuindo para o aumento do controle tumoral e para a redução da toxicidade nos tecidos saudáveis (CITRIN, 2017; MANEM; TAGHIZADEH-HESARY, 2024). Entretanto, a heterogeneidade biológica dos tumores e as diferenças individuais na resposta à radiação tornam necessária a adoção de estratégias terapêuticas cada vez mais personalizadas, incluindo a avaliação da radiosensibilidade, a utilização de biomarcadores e o desenvolvimento de novas técnicas, como a radioterapia FLASH (WEST *et al.*, 2021; MANEM; TAGHIZADEH-HESARY, 2024; VOZENIN *et al.*, 2024).

MÉTODO

Para a elaboração desta pesquisa, a coleta dos artigos incluídos neste trabalho foi realizada uma busca através dos acervos dos bancos de dados PubMed e da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), em julho de 2026, utilizando como descritores as palavras-chave “Radioterapia”, “Radiotherapy”, “Câncer” e “Cancer”. Os termos foram combinados de forma isolada e associada, como estratégia de busca para compor a amostra inicial. Os critérios de inclusão utilizados foram: 1) Artigos em português e inglês; 2) Artigos

publicados nos últimos 10 anos; e 3) Artigos que apresentavam livre acesso. A busca inicial resultou em 92.552 trabalhos, que após criteriosa leitura do título e resumo, por dois avaliadores, 7 artigos foram selecionados para compor a amostra utilizada neste trabalho, devido à relevância apresentada pelos artigos para elaboração do capítulo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A radioterapia é um tratamento local ou locorregional, que utiliza equipamentos que irradiam as regiões afetadas pela doença, com finalidades que podem variar entre curativa; neoadjuvante, realizada para facilitar a intervenção cirúrgica; profilática adjuvante, após a cirurgia ou quimioterapia; e paliativa, cujo objetivo é a redução da dor e o controle de sangramentos (FONSECA *et al.*, 2024). Entretanto, possui efeitos colaterais que podem afetar a vida do usuário, visto que, dentre suas consequências, inclui limitações físicas, impactos psicoemocionais e alterações corporais (FONSECA *et al.*, 2024). Diante disso, os resultados encontrados na literatura mostraram que a radioterapia tem sofrido transformações na abordagem padronizada, a qual administra a dose máxima à área-alvo, para terapias adaptadas ao risco, adotando um tratamento individualizado, o que caracteriza uma abordagem denominada oncologia personalizada. Isso significa que as medidas profissionais têm sido tomadas com base nas diferentes características do tumor - genômicas, epigenômicas, transcricionômicas e proteômicas - e do paciente, como idade, sexo, estilo de vida e aspectos biológicos (MANEM & TAGHIZADEH-HESARY, 2024). Segundo Manem e Taghizadeh-Hesary, isso fez com que esse paradigma evoluísse para uma abordagem oncológica denominada oncologia personalizada, a qual tem se tornado alvo de pesquisas por beneficiar o paciente ao

reduzir a toxicidade do tratamento, amenizando os efeitos colaterais, ao mesmo tempo em que mantém sua eficácia.

No entanto, há pré-requisitos para a radioterapia personalizada, como a identificação de fatores prognósticos e preditivos, que são condições ou características do paciente utilizadas para estimar a probabilidade de recuperação ou de recorrência do tumor, para prever a resposta a um tratamento específico, como também fatores microscópicos - componentes do microambiente tumoral, as mitocôndrias das células cancerígenas e outros marcadores biológicos (MANEM & TAGHIZADEH-HESARY, 2024). Diante disso, vê-se que as mudanças atuais na radioterapia moderna têm focado especificamente nas características individuais do tumor e do hospedeiro (MANEM & TAGHIZADEH-HESARY, 2024).

Entre outras mudanças que incrementam a radioterapia de precisão da era personalizada, há a *FLASH Radiotherapy* (FLASH-RT), uma nova técnica que administra altas doses numa fração de milissegundos ou menos, diferente da radioterapia convencional, a qual requer minutos (VOZENIN *et al.*, 2026). Segundo Vozenin *et al.*, essa alta dose ultrarrápida elimina as células tumorais de forma efetiva enquanto minimiza os danos aparentes aos tecidos saudáveis e promove uma resposta de reparação, o que ajuda a conservar a função do órgão. Embora a quantidade total de radiação seja semelhante à convencional, a velocidade extremamente elevada altera a resposta biológica do tecido, cujo efeito é denominado de efeito FLASH (VOZENIN *et al.*, 2026).

Atualmente, a FLASH-RT administra pulsos de elétrons, mas estudos têm sido aprofundados na utilização de pulsos de prótons, devido a sua maior capacidade de penetração (ARAYA *et al.*, 2026). E, recentemente, Araya *et al.* mencionaram que fontes de raios X também se tornaram uma opção de pesquisa para a

investigação dos efeitos de pulsos de radiação na escala de nanossegundos, observando a possibilidade de ativação de diferentes vias apoptóticas, envolvendo quebras de fita dupla do DNA, através da irradiação com raios X, o que apresenta uma possibilidade interessante para células tumorais radorresistentes, ao mesmo tempo em que protege células normais (ARAYA *et al.*, 2026).

Além disso, a partir da revisão de diversos estudos no artigo de Vozenin *et al.*, foi observado que a radioterapia FLASH reduz o estresse oxidativo, a perda cognitiva do sistema nervoso, a neuroinflamação, a quantidade de lesões da substância branca e mantém uma preservação neural nos tumores cerebrais; no pulmão, a FLASH-RT diminui a fibrose pulmonar, a inflamação e preserva a função metabólica e respiratória; na pele, foram vistos melhor cicatrização e menor necrose; enquanto no intestino, houve uma melhor regeneração epitelial e menor destruição das criptas intestinais; apesar de outras respostas, como danos no DNA, serem semelhantes à radioterapia convencional.

Diversas evidências encontradas por Vozenin *et al.* sustentam a escolha da radioterapia FLASH no tratamento do câncer, apesar dos estudos realizados nessa área serem limitados. No entanto, os principais fatores que tornam os tecidos saudáveis resistentes à administração da radiação ultrarrápida, mas vulneráveis à radiação de dose convencional, ainda permanecem desconhecidos. Apesar disso, o efeito FLASH tem aberto novas possibilidades que aumentam a segurança e eficácia do tratamento radioterápico e tem gerado resultados que abrangem diferentes aspectos da experiência clínica e do paciente, resultando em melhorias gerais no cuidado dele, ao proteger o paciente sem comprometer o tratamento do câncer (VOZENIN *et al.*, 2026).

Diferentes hipóteses foram pesquisadas no artigo de Vozenin *et al.*, como a interação entre a tensão de oxigênio e a hipóxia, assim como na resposta imune, e seu efeito no microambiente tumoral. Uma das hipóteses mais defendidas é que a taxa de dose ultrarrápida do efeito FLASH esgota o oxigênio mais eficientemente que a irradiação com dose convencional (VOZENIN *et al.*, 2026). Outros achados sugerem também que a técnica FLASH não ativa de forma diferenciada da convencional as vias que regulam o recrutamento de células imunes em tumores sólidos, apesar de afirmarem que essa abordagem ainda precisa ser estudada e compreendida (VOZENIN *et al.*, 2026).

Uma outra hipótese foi analisada, no estudo de Vozenin *et al.*, a partir dos efeitos da FLASH-RT no sistema vascular, que garante uma maior preservação da vascularização ao diminuir o colapso da vasculatura e da expressão da cadeia leve de miosina fosforilada - proteína que participa do controle da construção das células musculares lisas vasculares, do tônus e da resistência vascular, além da pressão arterial e perfusão tecidual -, favorecendo o influxo de células imunes tumorícidas (VOZENIN *et al.*, 2026). Já no cérebro, foi observado que o efeito FLASH reduz os níveis de apoptose nos microvasos de regiões neurogênicas e preserva a expressão de proteínas de junção estreita, contribuindo para a preservação da função cognitiva, enquanto mantém um controle do tumor (VOZENIN *et al.*, 2026). Outros pontos de estudos, como a influência de alterações estruturais - uma matriz extracelular (MEC) densa - na resposta dos tecidos à dose FLASH, foram alvo do estudo de Vozenin *et al.* Uma última hipótese é a preservação das LLPs (*Longlived proteins*), proteínas extremamente estáveis presentes em tecidos normais que mantêm a integridade estrutural dos tecidos, por meio da FLASH-RT,

com o intuito de proteger os tecidos normais (VOZENIN *et al.*, 2026).

Um ponto a ser mencionado é que, embora estudos pré-clínicos sobre a radioterapia FLASH tenham utilizado irradiação em dose única, as doses ultrarrápidas e elevadas podem ser efetivamente fracionadas, técnica que tem sido investigada mais recentemente, o que contribui para a redução da progressão tumoral, aspecto relevante para pacientes pediátricos com tumores cerebrais, visto que o cérebro em desenvolvimento é muito radiosensível e suscetível à toxicidades tardias (VOZENIN *et al.*, 2026).

Paralelamente às novas modalidades no tratamento com radioterapia, há o planejamento estruturado na tomografia computadorizada para o uso associado aos exames complementares (CITRIN, 2017). O uso de tomografia por emissão de pósitron permitiu estipular valores mínimos e máximos para cada tecido tumoral tendo por base o nível de atividade metabólica do tecido em si (CITRIN, 2017). Ao mesmo tempo, a ressonância magnética se mostrou essencial para a visualização dos processos neoplásicos do sistema nervoso central, cabeça e pescoço, sarcomas e câncer cervical (CITRIN, 2017). Junto dessas tecnologias, o desenvolvimento de colimadores multilâminas dinâmico tem se mostrado essencial para impedir que a radioterapia atue sobre tecidos sadios e se restringem ao formato do tumor (CITRIN, 2017).

Adicionalmente, a forma de conduzir o tratamento oncológico mudou bastante com a chegada da Radioterapia Estereotáxica Corporal (SBRT ou SABR) (CITRIN, 2017). Essa técnica consiste em aplicar doses altas e capazes de destruir o tumor em um período muito curto, de apenas 1 a 2 semanas (CITRIN, 2017). A SBRT funciona muito bem para tumores pequenos (menores que 25 cc) (ZHANG *et al.*, 2023). Ela é altamente eficaz para evitar que a doença

volte a crescer no mesmo local, pois consegue concentrar a radiação no alvo e diminuí-la rapidamente, poupando os tecidos saudáveis (CITRIN, 2017; ZHANG *et al.*, 2023). Apesar dos avanços tecnológicos, cenários mais delicados como o carcinoma espinocelular testam os limites da radioterapia, pois a tolerância reduzida dos tecidos pré-irradiados impõe limites severos aos órgãos (ZHANG *et al.*, 2023).

Estudos também averiguaram que a redução da tolerância e os índices de toxicidade tardia são devidos aos danos causados pelo estresse oxidativo sofridos pelas células, que passam a secretar fatores pró-inflamatórios, sendo que a eliminação dessas células tem-se demonstrado vantajosa para reduzir os danos causados pela radiação (CITRIN, 2017). Ademais, a radioterapia consegue estimular o sistema imunológico por meio da destruição das células cancerosas e a consequente liberação de substâncias que funcionam como estimuladoras do sistema imune (CITRIN, 2017). Na prática, quando associada à imunoterapia, essa reação pode induzir o chamado 'efeito abscopal', ou seja, a regressão até mesmo de tumores que não receberam radiação direta (CITRIN, 2017). Somado a isso, o uso de terapias-alvo no lugar da quimioterapia tradicional tem sido uma excelente estratégia para manter o controle tumoral e, ao mesmo tempo, reduzir drasticamente os efeitos colaterais e a toxicidade para o paciente (ZHANG *et al.*, 2023).

Além disso, a necessidade de maior precisão se torna ainda mais evidente em pacientes previamente irradiados. Segundo o estudo de Zhang *et al.* que focou no uso de radioterapia para o tratamento de carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (HNSCC), aproximadamente 40% dos pacientes apresentam recidiva em até 5 anos depois do tratamento definitivo e 15% a 40% dos sobreviventes correm risco de desenvolver um segundo tumor primário na área irradiada, o que contribui para

aumentar a mortalidade ligada ao câncer. Assim, a reirradiação, a qual antes apresentava o risco de atingir tecidos que já haviam sido expostos à radiação, tem se sido mais aceita, devido às novas tecnologias de alta conformação que permitem que a radiação acompanhe melhor o formato do tumor, como a radioterapia com modulação de intensidade (IMRT), a terapia de arco volumétrico modulado (VMAT), a radioterapia guiada por imagem (IGRT), o uso de prótons ou íons pesados, a braquiterapia e o sistema de HDR (*High Dose Rate*) e LDR (*Low Dose Rate*) (ZHANG *et al.*, 2023).

A IMRT e a VMAT são duas técnicas com modulação de intensidade amplamente utilizadas no contexto da reirradiação, por melhorar o controle local do tumor e reduzir a toxicidade (ZHANG *et al.*, 2023). A diferença entre as duas técnicas consiste no IMRT conseguir modificar a intensidade da radiação entre diferentes partes do campo, moldando melhor a dose ao tumor, enquanto o VMAT utiliza um aparelho que gira ao redor do paciente, modificando os parâmetros do feixe durante a rotação (ZHANG *et al.*, 2023). A IGRT, por sua vez, auxilia na precisão com o que o tratamento é administrado (ZHANG *et al.*, 2023).

Outra estratégia de elevada precisão é a braquiterapia, uma tecnologia que consiste em introduzir uma fonte radioativa em pequenos cateteres que são posicionados dentro da região alvo-tumoral, reduzindo a exposição dos tecidos mais afastados (ZHANG *et al.*, 2023). Ademais, Zhang *et al.* afirmaram que técnica da HDR (*High Dose Rate*) apresenta vantagens pela liberação de uma dose muito alta em um período curto, o que permite planejamento e dosimetria mais precisos, além de reduzir o tempo de tratamento, enquanto o benefício da LDR (*Low Dose Rate*) reside na radiação ser em uma taxa relativamente baixa durante um período de tempo mais prolongado, maximizando a destruição das células cancerígenas. A

PDR (Pulse Dose Rate) é a combinação do sistema de HDR com o de LDR (ZHANG *et al.*, 2023).

Complementarmente, a radioterapia com o uso de prótons tem sido estudada pela capacidade de maior deposição de dose na profundidade desejada devido a possibilidade de planejar a energia dos prótons (ZHANG *et al.*, 2023).

Além dos aspectos tecnológicos, os estudos analisados ainda evidenciaram que eventos adversos podem ocorrer nos pacientes tratados com radioterapia devido à variação individual na radiosensibilidade (RS), sendo necessária uma maior atenção a esse fator em razão da possibilidade de implicar riscos à saúde (OCOLOTOBICHE *et al.*, 2021). Segundo Ocolotobiche *et al.*, a resposta à radiação ionizante está diretamente relacionada à capacidade de reparo do DNA, “sendo uma característica complexa que depende da interação de múltiplos genes e fatores, incluindo variações estocásticas nos níveis molecular e celular”. Ocolotobiche *et al.* observaram que pacientes que desenvolveram radiotoxicidade apresentaram menor eficiência no reparo de danos ao DNA, indicando maior radiosensibilidade. Em contrapartida, Araya *et al.* demonstraram que a exposição a raios X pulsados de ultra-alta taxa de dose promoveu aumento do dano ao DNA e da morte celular em linhagens tumorais, sugerindo maior eficácia na eliminação de células neoplásicas.

As diferenças entre os estudos podem ser explicadas pelos distintos modelos experimentais empregados. Enquanto Ocolotobiche *et al.* avaliaram pacientes submetidos à radioterapia, refletindo a influência de fatores individuais, como variabilidade genética e condições clínicas, Araya *et al.* utilizaram linhagens celulares em condições controladas, permitindo analisar diretamente os efeitos biológicos da radiação. Em conjunto, os achados reforçam que a

capacidade de reparo do DNA é um fator determinante da radiosensibilidade e um potencial biomarcador para a personalização da radioterapia.

Por fim, cabe ressaltar a vivência da terapia por pacientes oncológicos, a qual revela uma percepção ambígua, uma vez que o tratamento é frequentemente associado ao sofrimento físico e temido pelos seus efeitos colaterais, expressos por termos como “queima” e “agressiva”, além de gerar certa perplexidade e estranhamento diante dos complexos equipamentos biomédicos (FONSECA *et al.*, 2024). Contudo, apesar do medo e do desconforto, a terapia é aceita como necessária (FONSECA *et al.*, 2024). Nesse cenário, a fé e a religiosidade — evidenciadas na tríade “cura”, “Deus” e “fé” — atuam como os principais mecanismos de enfrentamento e suporte psicológico para que esses pacientes lidem com o processo (FONSECA *et al.*, 2024).

A radioterapia atual busca curar o câncer e preservar a qualidade de vida do paciente, mas o uso de novas tecnologias exige cautela (CITRIN, 2017). Enquanto algumas técnicas precisas são excelentes para tratar tumores pequenos, opções muito avançadas e caras ainda não têm comprovação científica suficiente para substituir os tratamentos tradicionais (CITRIN, 2017). Por isso, a escolha da máquina ou da técnica ideal não deve ser automática, mas sim feita de forma específica, considerando o tamanho e a localização exata do tumor de cada paciente (CITRIN, 2017).

O grande desafio no tratamento do câncer é conseguir destruir o tumor sem causar danos graves ao corpo do paciente (CITRIN, 2017; ZHANG *et al.*, 2023). Como os tratamentos são excessivamente agressivos e tóxicos, eles podem prejudicar a recuperação e anular os benefícios (ZHANG *et al.*, 2023). Assim, a oncologia atual mudou de estratégia (CITRIN, 2017). Em vez de aplicar sempre a dose

máxima suportada pela pessoa, o foco agora é um tratamento mais inteligente e menos tóxico (CITRIN, 2017). Isso significa trocar quimioterapias agressivas por opções mais leves e precisas para prevenir reações graves do organismo, combatendo a doença enquanto se preserva a qualidade de vida da pessoa (ZHANG *et al.*, 2023).

Portanto, os resultados reunidos demonstram que os avanços na radioterapia da era da medicina personalizada ocorrem em diferentes níveis e de maneira complementar. Assim, a principal transformação é observada na integração das características biológicas do tumor e do paciente, da criação de equipamentos mais sofisticados e sua precisão tecnológica, na suscetibilidade individual e na preservação dos tecidos saudáveis.

CONCLUSÃO

A presente revisão evidencia que a radioterapia atravessa um importante processo de transformação, deixando de ser baseada predominantemente em protocolos padronizados para consolidar-se como uma modalidade terapêutica cada vez mais personalizada. Os avanços tecnológicos observados nas últimas décadas, aliados ao crescente conhecimento dos mecanismos biológicos envolvidos na resposta tumoral e na radiosensibilidade dos tecidos normais, vêm permitindo tratamentos mais precisos, capazes de maximizar o controle local da doença e, simultaneamente, reduzir a ocorrência de toxicidades e preservar a qualidade de vida dos pacientes. Nesse contexto, a incorporação de técnicas modernas, como IMRT, VMAT, IGRT, SBRT, terapia por prótons e íons pesados e, mais recentemente, a radioterapia FLASH, representa um importante avanço na oncologia contemporânea ao ampliar a precisão da distribuição da dose e expandir as possibilidades terapêuticas em diferentes

cenários clínicos. Entretanto, a análise dos estudos demonstra que a adoção dessas tecnologias deve permanecer fundamentada em evidências científicas consistentes, considerando as características individuais do paciente, do tumor e dos órgãos de risco, evitando sua utilização indiscriminada.

Outro aspecto de destaque é a crescente valorização da radiosensibilidade individual como elemento determinante para a tomada de decisão clínica. As evidências reunidas sugerem que diferenças na capacidade de reparo do DNA influenciam diretamente tanto a eficácia da radioterapia quanto o desenvolvimento de radiotoxicidades, reforçando o potencial dos biomarcadores moleculares como ferramentas capazes de orientar estratégias terapêuticas mais seguras e efetivas. Dessa forma, a integração entre dados clínicos, características moleculares e tecnologias avançadas tende a representar um dos principais pilares da radioterapia de precisão. Embora os avanços descritos sejam promissores, permanecem desafios importantes relacionados à validação clínica de biomarcadores, à compreensão dos mecanismos biológicos envolvidos em novas modalidades terapêuticas, especialmente na radioterapia FLASH, e à ampliação do acesso a tecnologias de alta complexidade.

Assim, torna-se fundamental a realização de estudos prospectivos, multicêntricos e transacionais que fortaleçam as evidências disponíveis e permitam a incorporação segura dessas inovações à prática clínica. Em síntese, os achados desta revisão permitem concluir que o futuro da radioterapia está diretamente relacionado à integração entre inovação tecnológica, biologia molecular e medicina personalizada. Essa convergência representa um passo decisivo para o desenvolvimento de tratamentos cada vez mais eficazes, menos tóxicos e centrados nas particularidades de cada paciente, consolidando a radioterapia como um dos principais pilares da oncologia de precisão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAYA, H.; *et al.* DNA damage and cell death induced by exposure to ultra-high dose rate low-dose pulsed X-rays emitted from a kilojoule plasma focus device. *Biological Research*, v. 59, n. 1, 2026. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40659-026-00123-4>.

CITRIN, D. E. Recent developments in radiotherapy. *The New England Journal of Medicine*, v. 377, n. 11, p. 1065–1075, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1608986>.

FONSECA, L. F. G.; *et al.* As representações sociais do paciente oncológico em radioterapia. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 70, n. 3, 2024. DOI: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2024v70n3.1234>.

MANEM, V. S. K.; TAGHIZADEH-HESARY, F. Advances in personalized radiotherapy. *BMC Cancer*, v. 24, n. 1, 3 maio 2024. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12345-6>.

OCOTOBICHE, E. E. Radiosensitivity of radiotherapy patients: the effect of individual DNA repair capacity. *Mutation Research – Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, v. 867, 2 jun. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2021.503456>.

VOZENIN, M. C.; *et al.* Mechanisms, challenges and opportunities for FLASH radiotherapy in cancer. *Nature Reviews Cancer*, v. 26, n. 1, p. 62–75, 2026. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41568-025-00678-9>.

ZHANG, S.; *et al.* Advancements of radiotherapy for recurrent head and neck cancer in modern era. *Radiation Oncology*, v. 18, n. 1, 6 out. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13014-023-02345-6>.