Córdoba 2018

Las bajas dosis: ¿un problema con las técnicas modernas ?

(IMRT, VMAT, FFF, IGRT, CBCT, SBRT ...)

Instituto Zurbano
Fundación Marie Curie

JM Cosset

¿Qué significa una «baja dosis» ?

- **Muy diferente** para :
- Un radioterapeuta
- Un radioproteccionista

Instituto Zunino
Fundación Marie Curie

- **Para el radioproteccionista :**
- **Dosis de algunos millisieverts**
- **Hasta alrededor de 100 mSv (siempre considerado como un «umbral» para la carcinogénesis)**
- **Representan «bajas dosis» …**

Instituto Zunino
Fundación Marie Curie

- **Para el radioterapeuta:**
- **Las dosis a distancia del volumen blanco por debajo de las isodosis 5 a 10 % , están usualmente consideradas como «bajas dosis»,**
- ***¡Pero representan algunos Gy !***
- **¡Dosis enormes para los radioproteccionistas!**

Instituto Zunino
Fundación Marie Curie

- ¿Qué consecuencia ?
- Las «bajas dosis» de la radioterapia deben, en todos los casos, ser consideradas como posiblemente carcinogénicas,
- Porque constantemente son (muy) superiores al «umbral» de 100 mSv
- ¡Luego, deben ser tomadas en cuenta (+++) !

Instituto Zunino
Fundación Marie Curie

¿Que dice la ley ?

- ***La Directiva Europea 97/43 pues la 2013/59:***
- *« For radiotherapeutic purposes, exposures of target volumes shall be individually planned ; taking into account that* ***doses of non-target volumes and tissues shall be as low as reasonably achievable*** *and consistent with the intended radiotherapeutic purpose of the exposure. »*

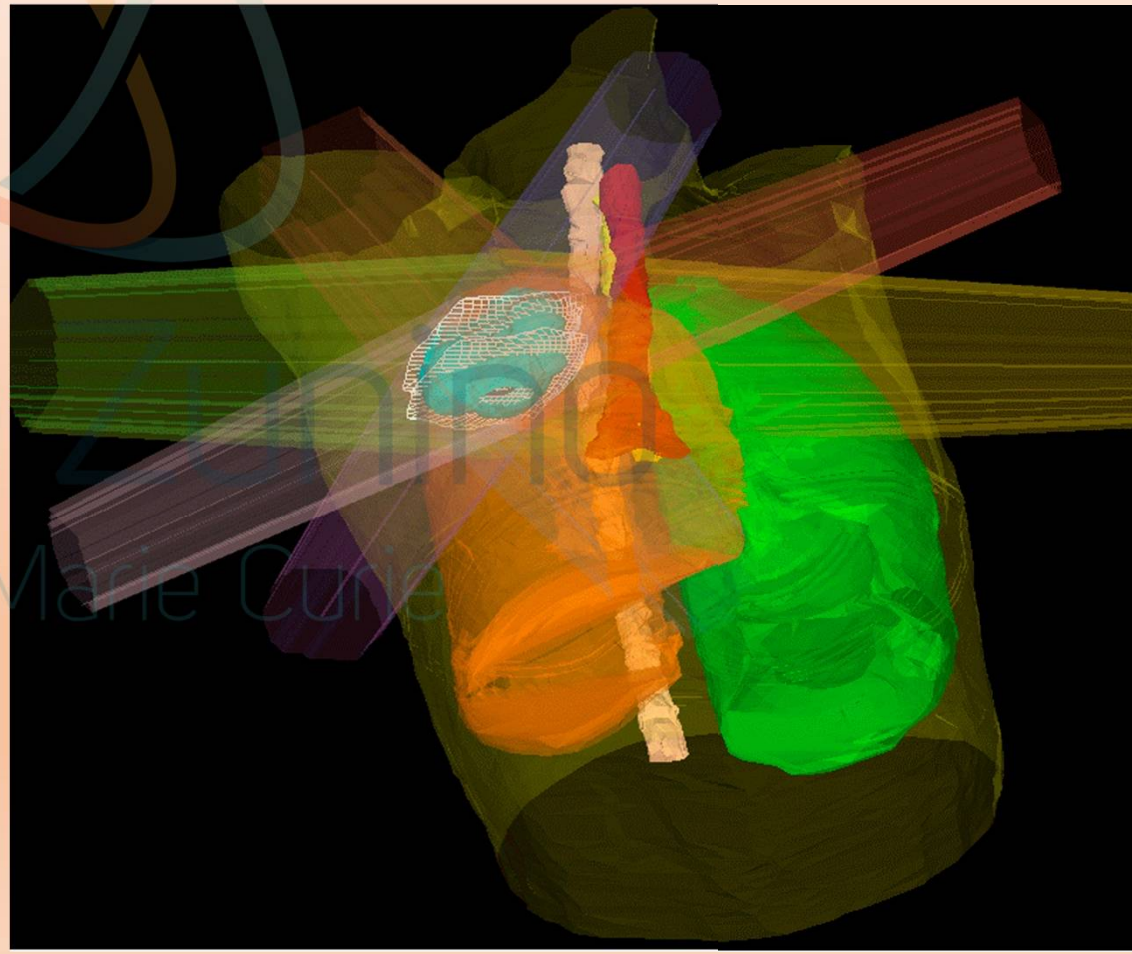
- **¿Cómo definir estas bajas dosis?**
- **Usualmente la dosis fuera del «PTV» se llama “non-target dose.” (dosis fuera del volumen blanco)**

Instituto Zunino
Fundación Marie Curie

- Esta dosis fuera del volumen blanco puede ser subdividida en **dos categorías**:
- (a) **"dosis al volumen que no es el blanco pero dentro del campo"** —, dosis fuera del volumen blanco que está dentro del borde del campo primario, tal como dosis de entrada y salida a lo largo del camino del haz.
- (b) **"dosis al volumen que no es el blanco fuera del campo"** — dosis que no sólo está fuera del PTV sino también fuera de cualquier borde del campo primario

Instituto Zunino
Fundación Marie Curie

a. “ dosis fuera del volumen blanco dentro del campo” : entradas y salidas de los haces

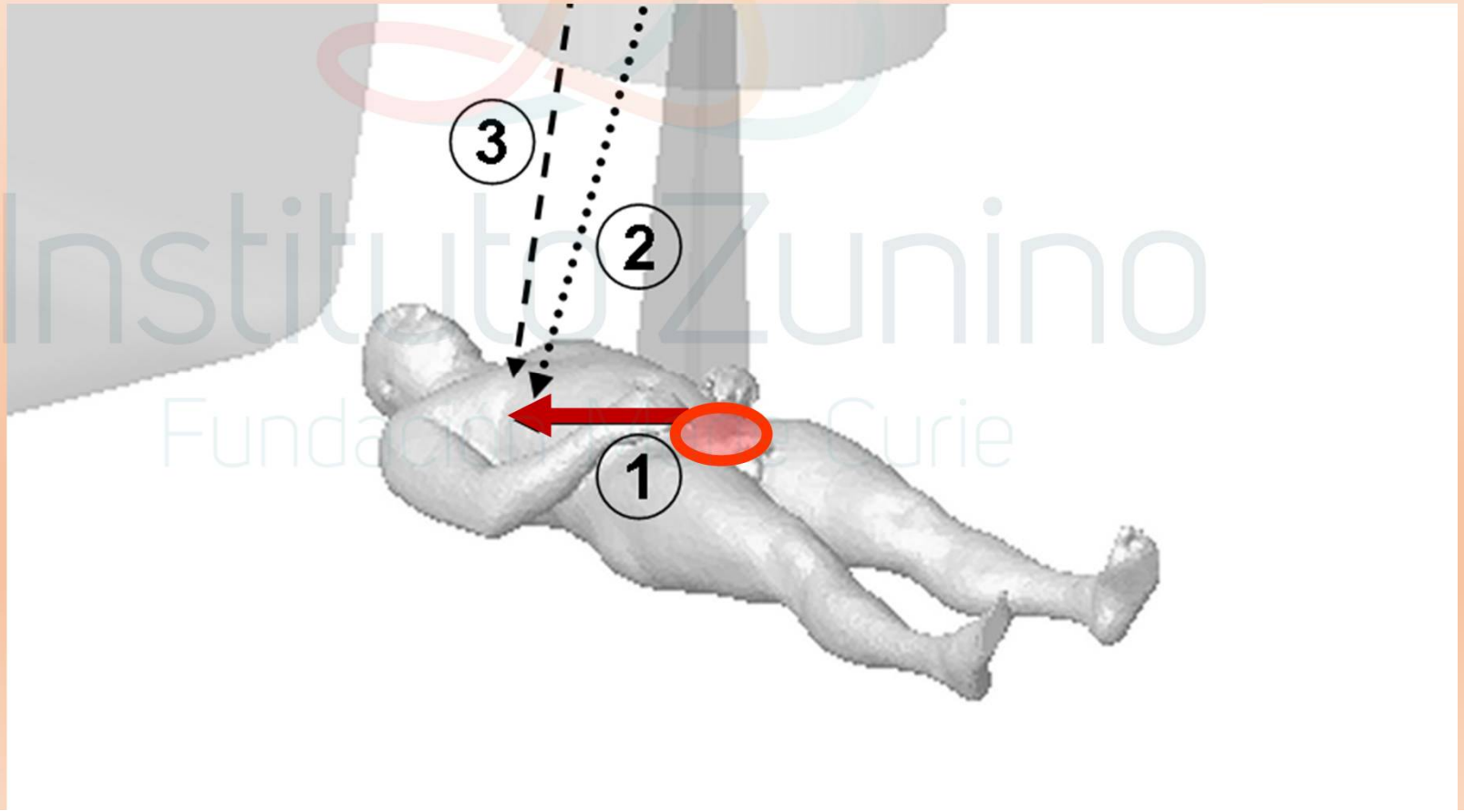


b. **“dosis al volumen que no es blanco fuera del campo”**

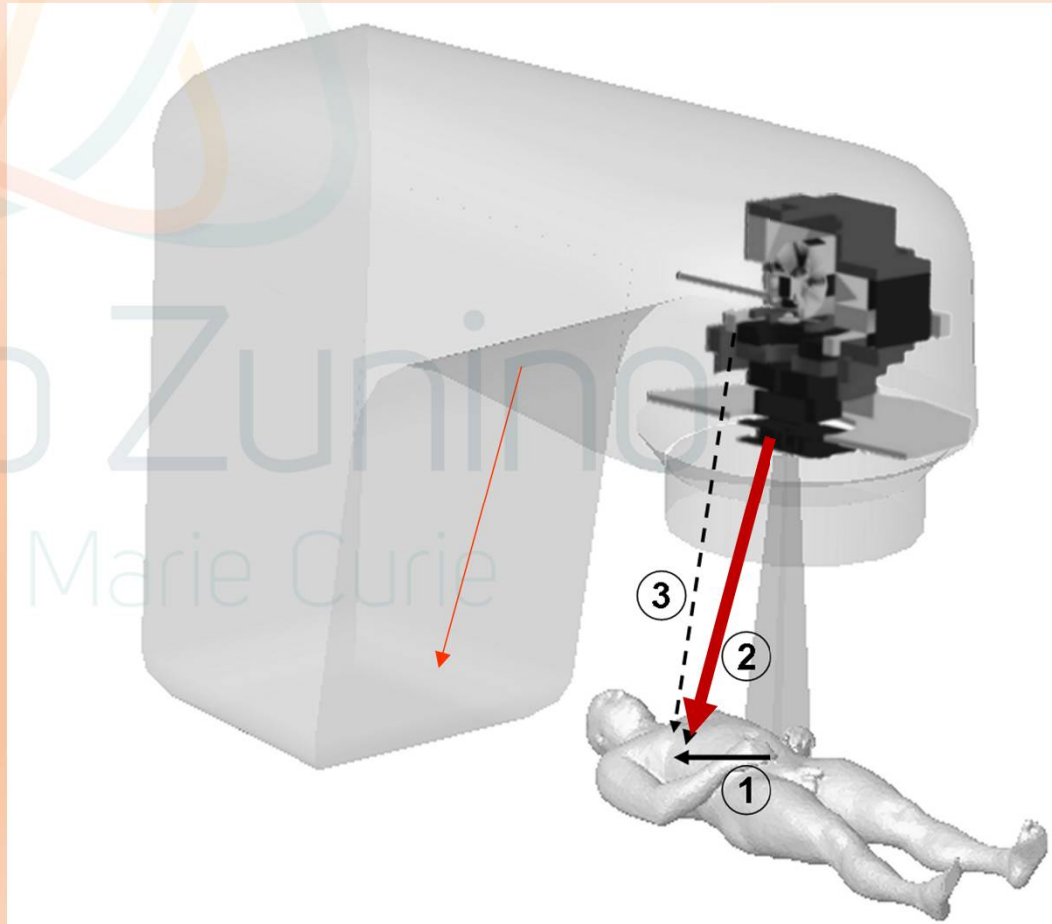
¡Depende de muchas causas !

Instituto Zunino
Fundación Marie Curie

Causa 1 : la dosis «scattered» (dosis dispersa) que viene del paciente : «1» en el dibujo ; *en rojo: el volumen tratado .*

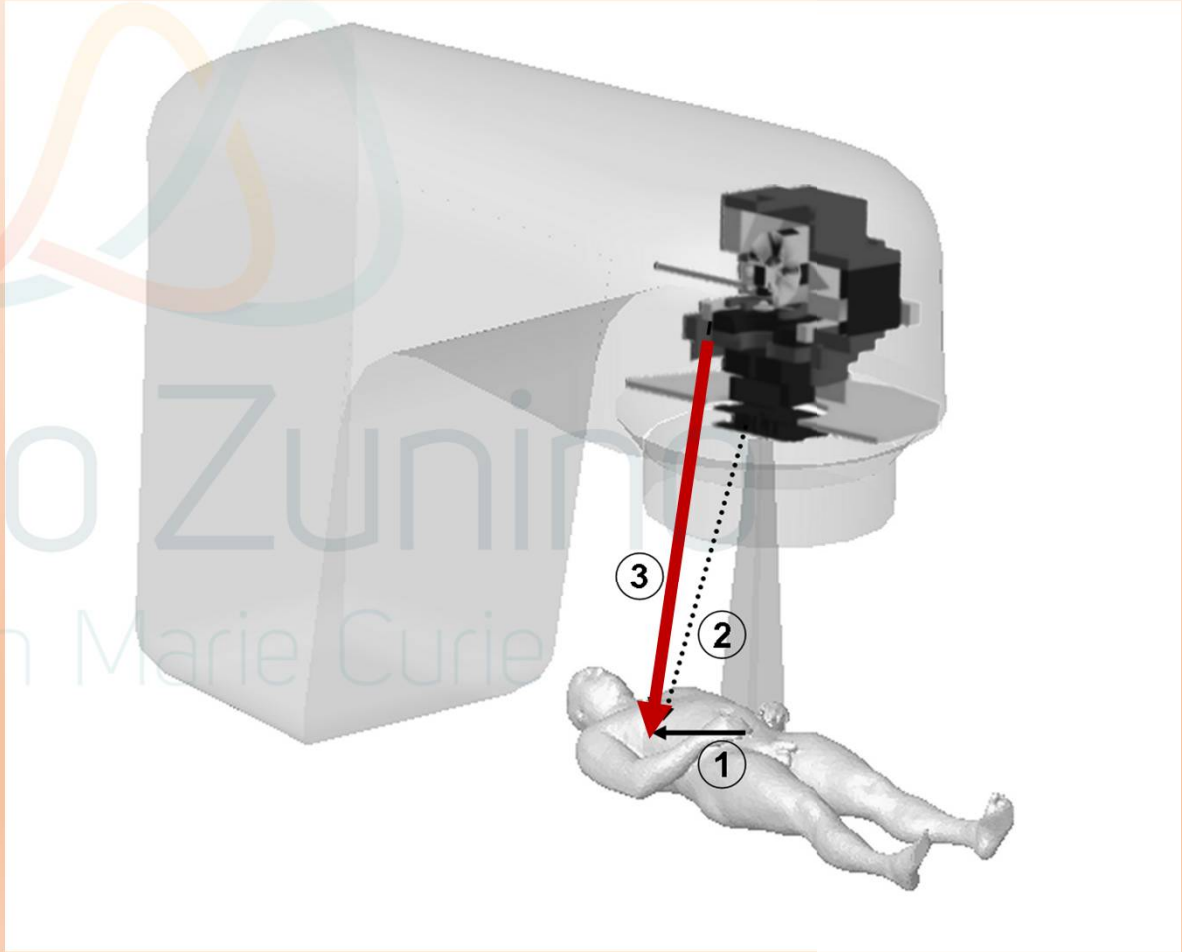


Causa 2 : la dosis «scattered» (dispersa) que viene del colimador : «2» del dibujo.



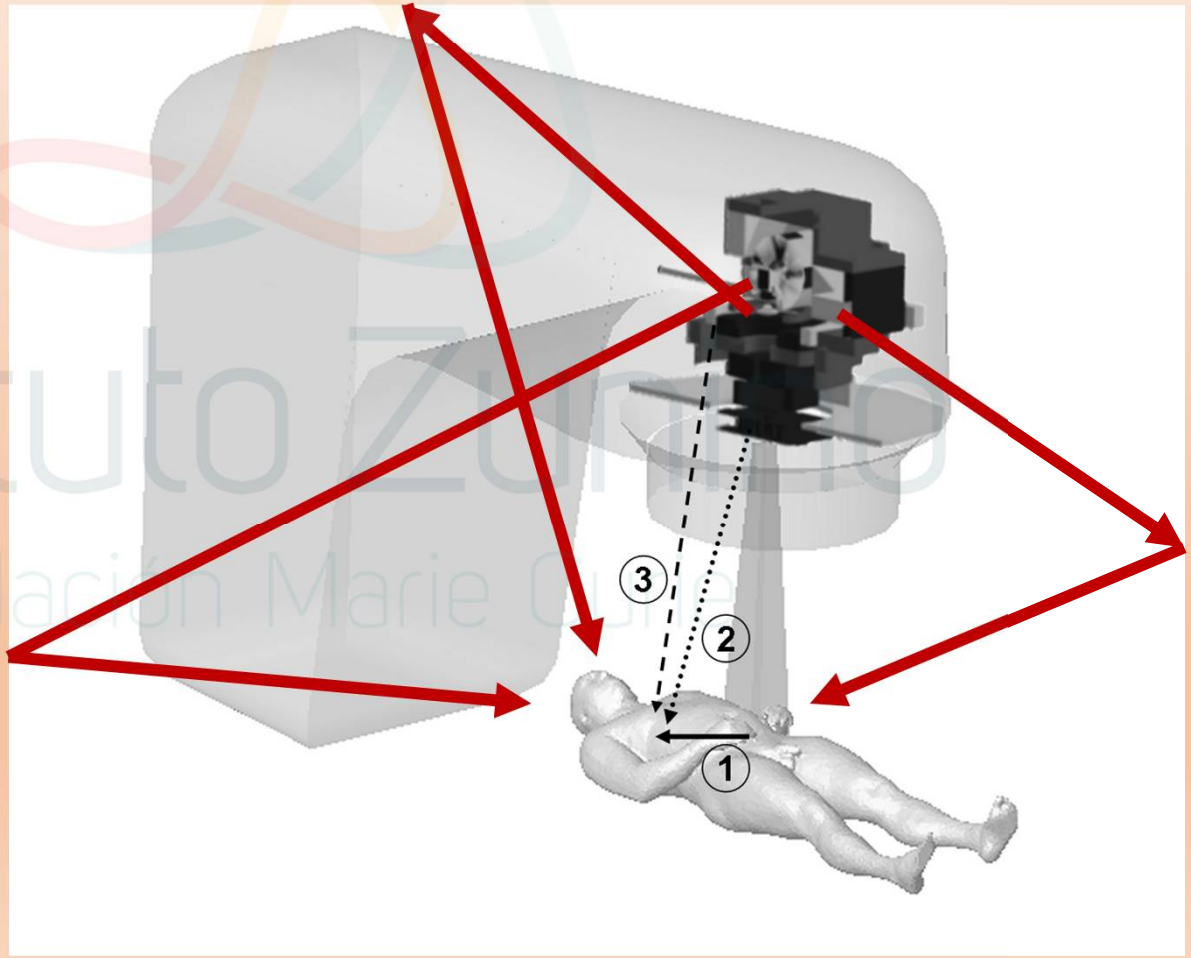
Instituto Zunino
Fundación Marie Curie

Causa 3 : la dosis «scattered» que viene del cabezal de la máquina («leakage» o rayos de fuga): «3» del dibujo.



Instituto Zunino
Fundación Marie Curie

- **Causa 4 : la dosis «scattered» que viene de las paredes y del techo de la sala de tratamiento.**



- **¿Cómo se pueden evaluar las bajas dosis en radioterapia ?**

Instituto Zunino
Fundación Marie Curie

- Utilizamos el término de «Integral dose»(ID):
- Volumen de tejidos irradiados x (multiplicado por) la dosis absorbida. Se puede tambien evaluar esta dosis con el DVH (Dose-volume Histogram) «total body»
- Consideramos cada vez más la **"Non-tumor integral dose (NTID)" que corresponde a la dosis media recibida multiplicada por el volumen de tejidos sanos fuera del PTV.**
- **Es otra manera de considerar el volumen de tejidos sanos que recibe dosis de 1 a 5 Gy.**

Instituto Zunino
Fundación Marie Curie

- La dosis fuera del volumen blanco puede ser clasificada de acuerdo con **tres niveles de dosis aproximados**.
- **Altas dosis** (> 30 Gy o > 50% de la dosis prescripta): son directamente optimizadas durante el proceso de planificación.
- **Dosis intermedias** (3–30 Gy o 5–50% de la dosis prescripta) son a menudo consideradas durante la optimización pero, por lo general, no son el foco del plan de tratamiento.
- **Bajas dosis** (< 3 Gy o < 5% de la dosis prescripta) generalmente no son tenidas en cuenta durante la planificación del tratamiento.

Instituto Zunino
Fundación Marie Curie

- **¿Cuáles son los principales parámetros técnicos responsables de la «NTID» ?**
- **¡Numerosos !**

Instituto Zunino
Fundación Marie Curie

Parámetros principales de la «dosis integral»

- El número de Unidades de Monitor –Mus- (+++) que aumenta los « rayos de fuga »
- El número y los ángulos de los haces , que aumentan la “in-field nontarget dose”(dosis al volumen fuera del blanco dentro del campo)
- El volumen tratado
- La energía de los fotones
- El tipo de máquina (fuga del cabezal, producción de neutrones …)
- El tipo de bunker (más neutrones recibidos por el paciente si el bunker es pequeño)
- El uso de la Arcoterapia (VMAT) : menos MUs, por lo tanto menos ID.
- El uso del «flattening filter», que aumenta los MUs y la producción de neutrones.

Instituto Zunino
Fundación Marie Curie

¿Dosis Integral y técnicas ?

- Considerando las causas precedentes,
- algunas técnicas modernas fueron consideradas responsables **de aumentar la dosis integral**
- y por consiguiente de aumentar el riesgo de cáncer secundario
- Con la hipótesis de que el riesgo se podria duplicar (Hall 2003 y Kry 2005) !

Instituto Zunino
Fundación Marie Curie

¿Que situación en 2018 ?

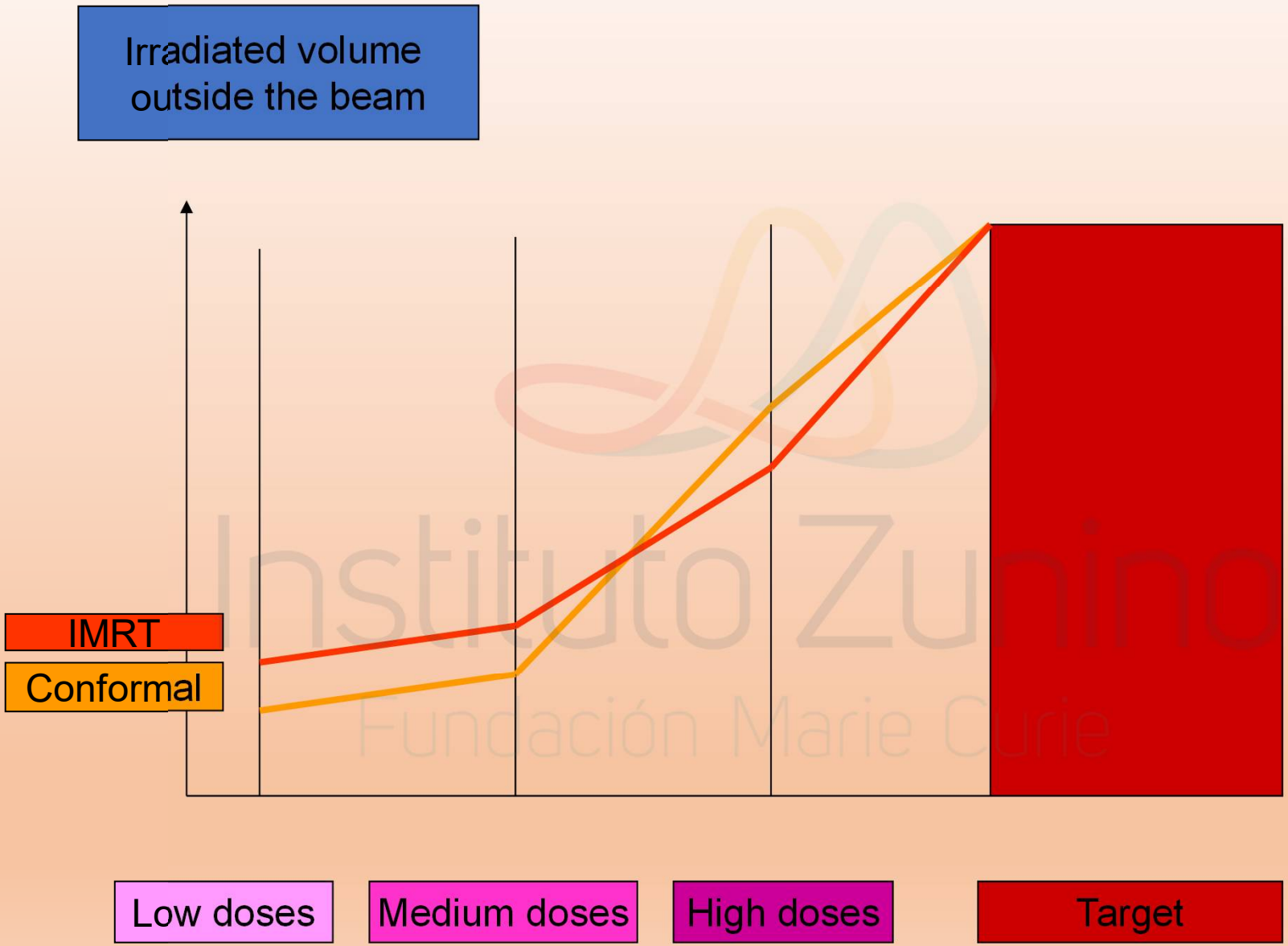
- Muchos artículos publicados
- Un trabajo (no publicado) de la ICRP y de la ICRU
- Y un documento importante de 2017 de la AAPM:
- **AAPM TG 158: Measurement and calculation of doses outside the treated volume from external-beam radiation therapy**
- **Stephen F. Kry et al.**
- Medical Physics, Volume 44, 10 October 2017 ,Pages e391–e429

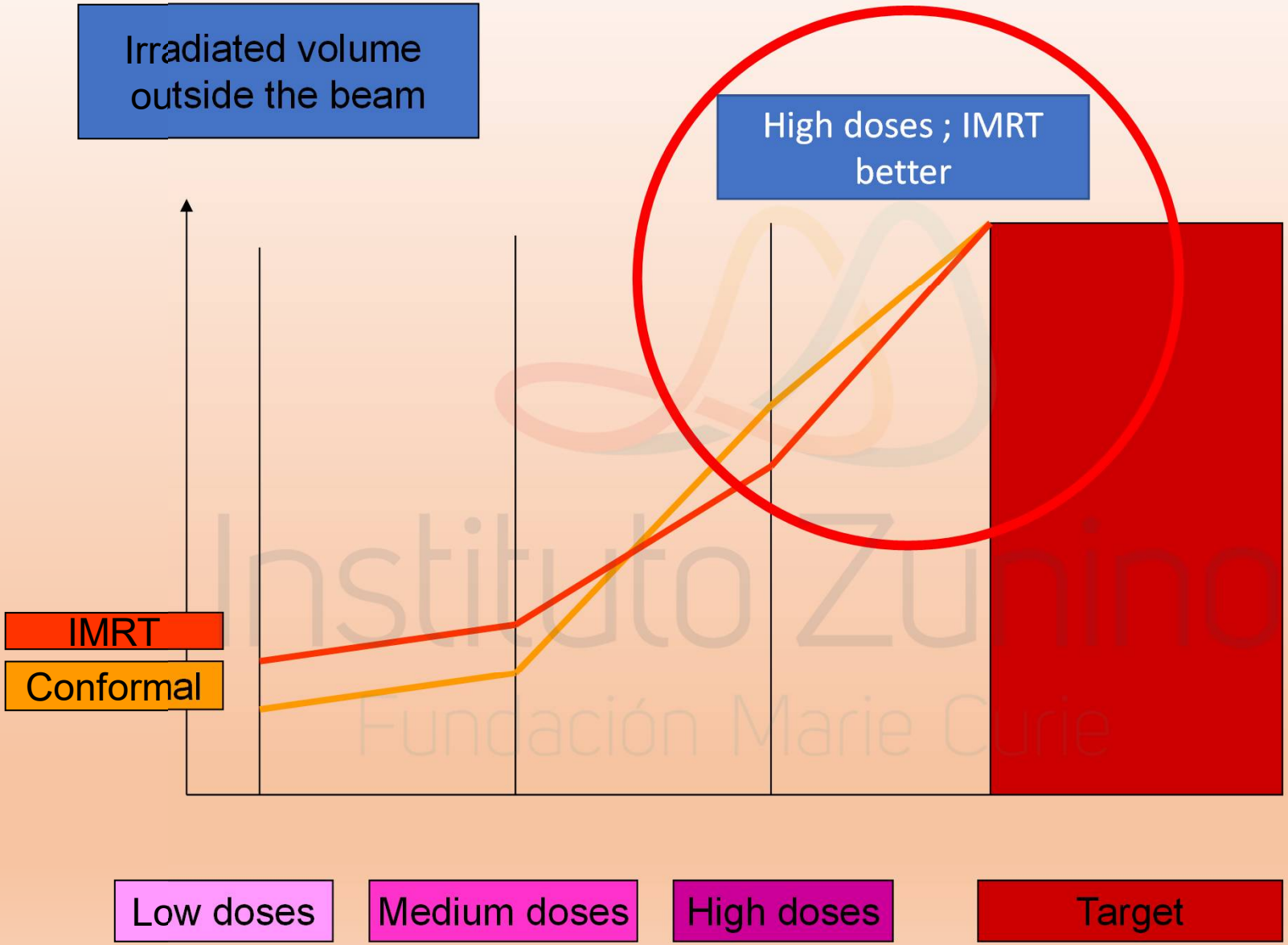
Instituto Zunino
Fundación Marie Curie

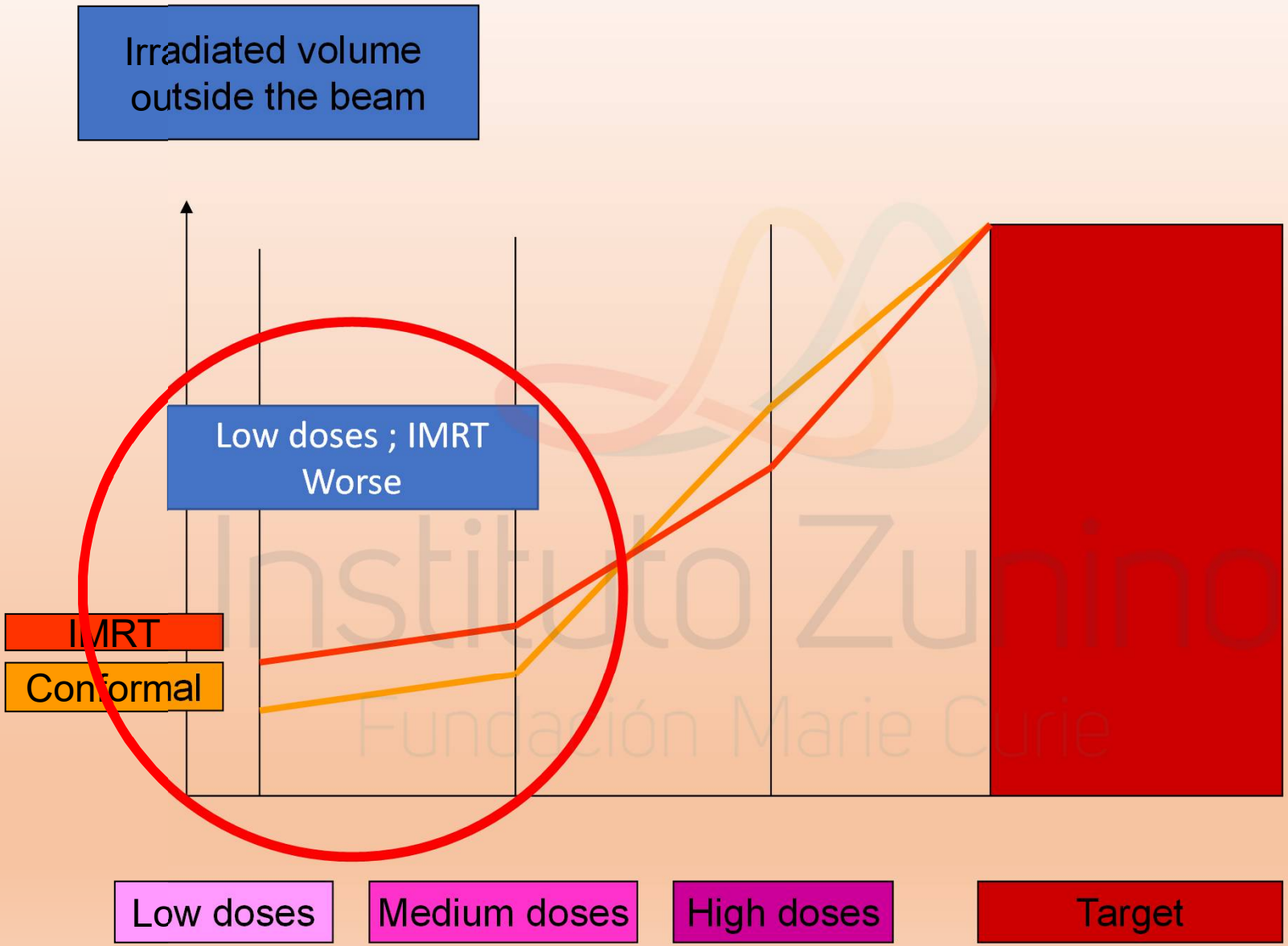
IMRT

- **AAPM 2017 :**
- **Comparada con tratamientos 3D CRT, la IMRT tiene ventajas y desventajas con respecto a la dosis al volumen fuera del blanco.**
- **Los tratamientos con IMRT típicamente tienen dosis más bajas cerca del borde del campo de tratamiento pero más altas lejos del campo de tratamiento.**

Instituto Zunino
Fundación Marie Curie


Irradiated volume outside the beam
IMRT
Conformal
Low doses
Medium doses
High doses
Target


Irradiated volume outside the beam
High doses ; IMRT better
IMRT
Conformal
Low doses
Medium doses
High doses
Target


Irradiated volume outside the beam
Low doses ; IMRT Worse
IMRT
Conformal
Low doses
Medium doses
High doses
Target

IMRT : ¿mejor o peor que Radioterapia Conformada?

- **Las dosis más bajas cerca del borde del campo de tratamiento constituyen una clara ventaja**
- **dado que en 2018 es bien sabido que la mayoría de los cánceres secundarios aparecieron en órganos cerca del campo de tratamiento** y no en órganos fuera del campo, lo que indica la importancia de la región de alta dosis.

Instituto Zunino
Fundación Marie Curie

¿Qué energía para fotones en IMRT ?

- AAPM 2017 :
- *« There is a trade-off between high- and low-energy treatments.*
- ***High-energy therapy is associated with neutron production.***
- ***Low-energy therapy results in higher stray photon dose because of the greater number of MUs required. »***

Instituto Zunino
Fundación Marie Curie

Energía de los fotones

- AAPM :
- Las evaluaciones más recientes de estos valores sugieren que en realidad hay poca diferencia en dosis equivalente fuera del campo como una función de la energía del tratamiento.
- ***« The added neutron contamination at high energy is offset by the added stray photon dose at low energy.***
- **The optimal energy is likely an intermediate such as 10 MV.»**

VMAT :

- La Terapia de arco simple típicamente tiene menos MUs que la IMRT tradicional.
- (El tratamiento con arcos múltiples tendrá más MUs que la terapia con arco simple).
- **Para tratamientos de próstata, se ha informado que las MUs son 16–39% más bajas para VMAT que para IMRT «step-and-shoot » (paso y disparo) y 42–68% más bajas que para IMRT con «sliding window » (ventana deslizante).**

Instituto Zunino
Fundación Marie Curie

FFF: «Flattening Filter Free»

- Independientemente de la implementación de FFF para tratamientos de campos pequeños (como el usado en SRS/SBRT) y tratamientos con IMRT, **las dosis son consecuentemente más bajas para las entregas con FFF.**
- Los haces de FFF producen dosis similares o ligeramente reducidas cerca del volumen tratado, y dosis considerablemente reducidas más lejos del volumen tratado.
- Incluso para haces de fotones de mayor energía, **la producción de neutrones en modo FFF se reduce hasta un 70%** sobre los haces convencionales aplanados debido a la entrega más eficiente y a la eliminación del filtro aplanador como fuente de neutrones.

Instituto Zunino
Fundación Made Cude

Tomoterapia

- AAPM : Se han evaluado la dosis fuera de campo asociada con diversas formas de tomoterapia, incluyendo tomoterapia serial y sistemas helicoidales más modernos.
- Mientras la dosis varía con la complejidad del volumen blanco(target) y el número total de Mus entregadas,
- en general, **la magnitud y distribución de las dosis fuera de campo de la tomoterapia son similares a los de IMRT**

Instituto Zunino
Fundación Marie Curie

Cyberknife

- Se ha visto que las unidades del Cyberknife original tenian muy altas dosis fuera del campo con respecto a otras modalidades (Petti 2006, ICRP/ICRU, AAPM 2017), debido en gran parte a *radiación de fuga de cabezal …*

Instituto Zunino
Fundación Marie Curie

Cyberknife :

- El sistema CyberKnife fue más tarde actualizado con un colimador adicional de tungsteno, *el que reducía las dosis al volumen fuera del blanco dentro de 30 cms del borde del campo a niveles comparables con los de otras modalidades.*
- **Para distancias mayores a 30 cms desde el borde del campo, las dosis con CyberKnife al volumen fuera del blanco permanecen altas con respecto a otras modalidades de tratamiento.**
- Además, algunos tratamientos con CyberKnife requieren **más MUs que otras modalidades,** y la ubicación robótica del acelerador puede colocar la fuente de radiación de fuga **muy cercana al paciente**, contribuyendo ésto a dosis más altas al volumen fuera del blanco.

Radiocirugía Estereotáctica/ Radioterapia Estereotáctica Corporal (SRS/SBRT)

- Además de los linacs tradicionales que usan MLCs o conos, la terapia de radiación estereotáctica puede ser administrada con dispositivos especiales tales como CyberKnife y GammaKnife.
- Estos diferentes dispositivos y diferentes modificadores de haz pueden crear distribuciones de dosis únicas al volumen fuera del blanco. Es importante destacar que la flexibilidad en la dirección del haz durante muchos tratamientos con SRS/SBRT aumenta la dependencia en **los haces nocoplanares** comparada con terapias tradicionales.

Instituto Zunino
Fundación Marie Curie

Radiocirugía Estereotáctica/ Radioterapia Estereotáctica Corporal (SRS/SBRT)

- **Campos altamente noncoplanares, particularmente campos del vertex**, pueden incrementar la dosis a través del paciente de manera sustancial, a medida que el haz primario desciende por el eje del paciente.(AAPM)

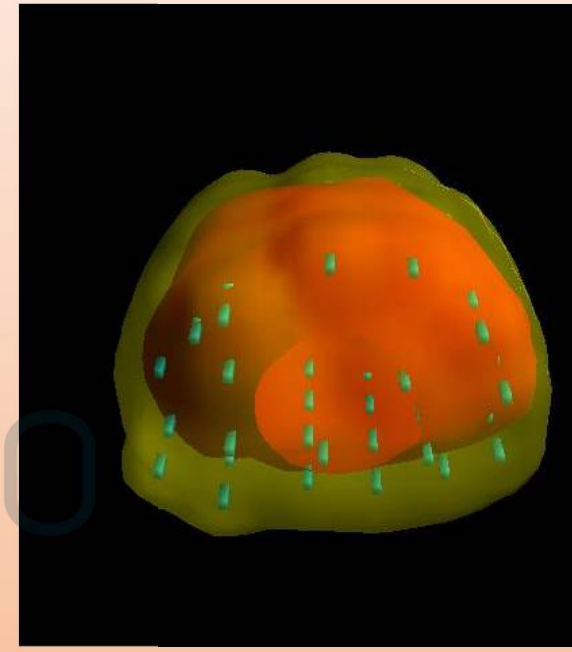
Instituto Zunino
Fundación Marie Curie

- **La terapia de protones :**
- permite una importante reducción de dosis distal al blanco, lo que da como resultado una dosis integral reducida (típicamente por un factor de 2–3 comparado con IMRT). La ventaja dosimétrica para el paciente es aún mayor cuando se emplea terapia de *protones con barrido (scanned beam protontherapy)*

.

La Braquiterapia :

es probablemente la mejor modalidad de irradiación para minimizar la dosis integral y el riesgo de un cáncer secundario.



Comparada con las técnicas IMRT, los volúmenes que reciben dosis entre bajas a intermedias disminuyen al igual que el riesgo teórico de cáncer secundario fuera de los campos de radiación.

Instituto Zunino
Fundación Marie Curie

¿Qué sucede con CBCT ?

- **¿Más dosis dispersa que la esperada?**

Instituto Zunino
Fundación Marie Curie

osis a partir de Imagen

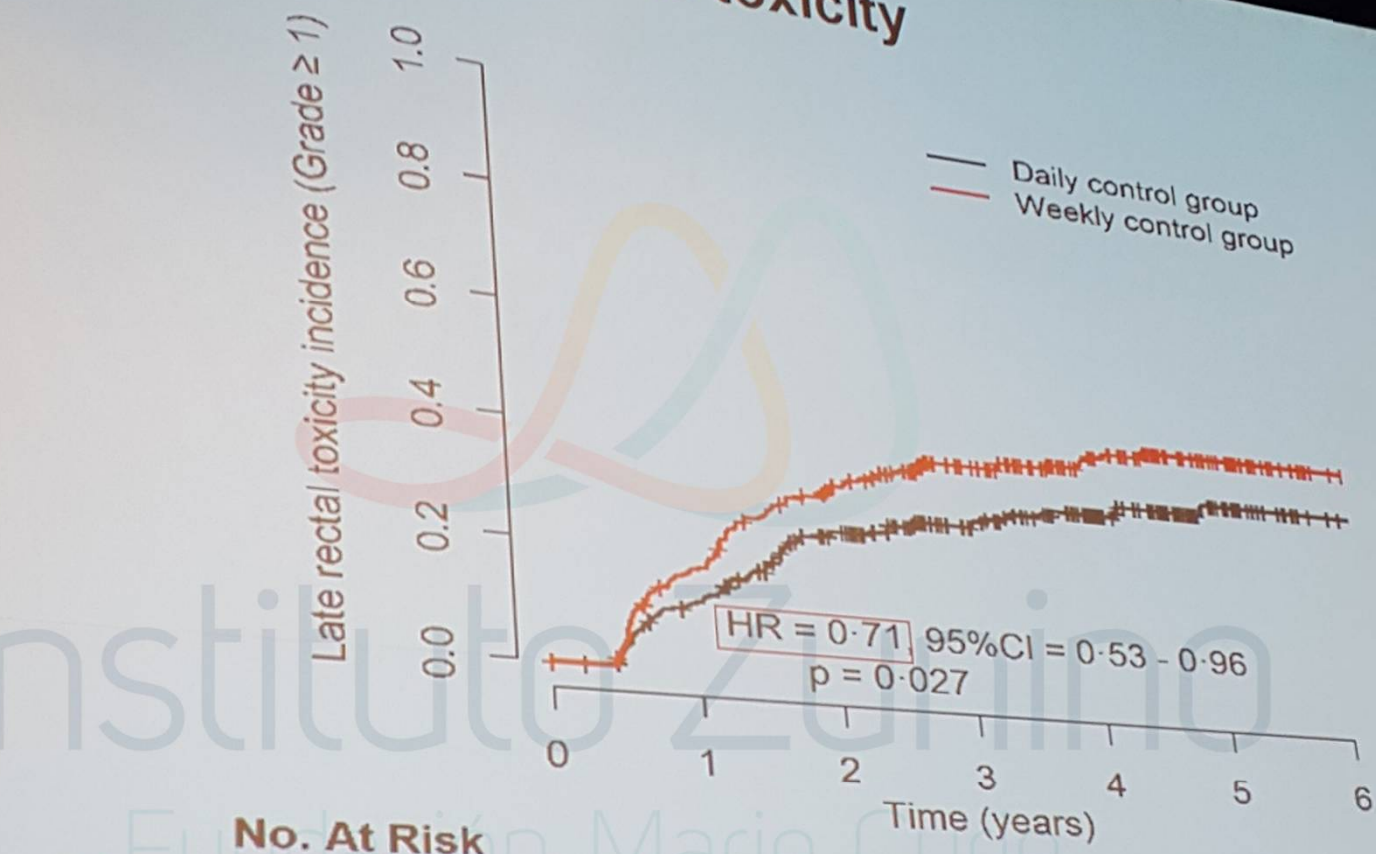
- AAPM : La relativa contribución de las dosis calculadas por imagen fuera del volumen tratado (nontarget) comparada con las dosis terapéuticas fuera del volumen blanco, fue evaluada por Halg y col.
- Considerando todas las estructuras fuera del volumen tratado,se encontró que la dosis efectiva era dominada por la dosis terapéutica…
- Pero la dosis por imagen(suponiendo la imagen una vez por fracción) **puede contribuir hasta un 30% de la dosis efectiva fuera del volumen blanco**, pero dependerá directamente del tipo de imagen usada.

SFRO 2017

- **Presentación oral (sin ningún artículo o abstract (??)) por Renaud De Crevoisier :**
- **Estudio Nacional «STIC» *(«Soutien aux Techniques et Innovations Couteuses»)***
- **Comparó**
- **CBCT diaria y semanal (Cancer de prostata)**

Instituto Zaninio
Fundación Marie Curie

Late toxicity



No. At Risk

Daily control group	236	206	161	123	84	31	5
Weekly control group	234	191	150	108	73	39	5

5-year rectal toxicity rates (Grade ≥2) = 10% in daily group and 13% in control group (p=0·261)

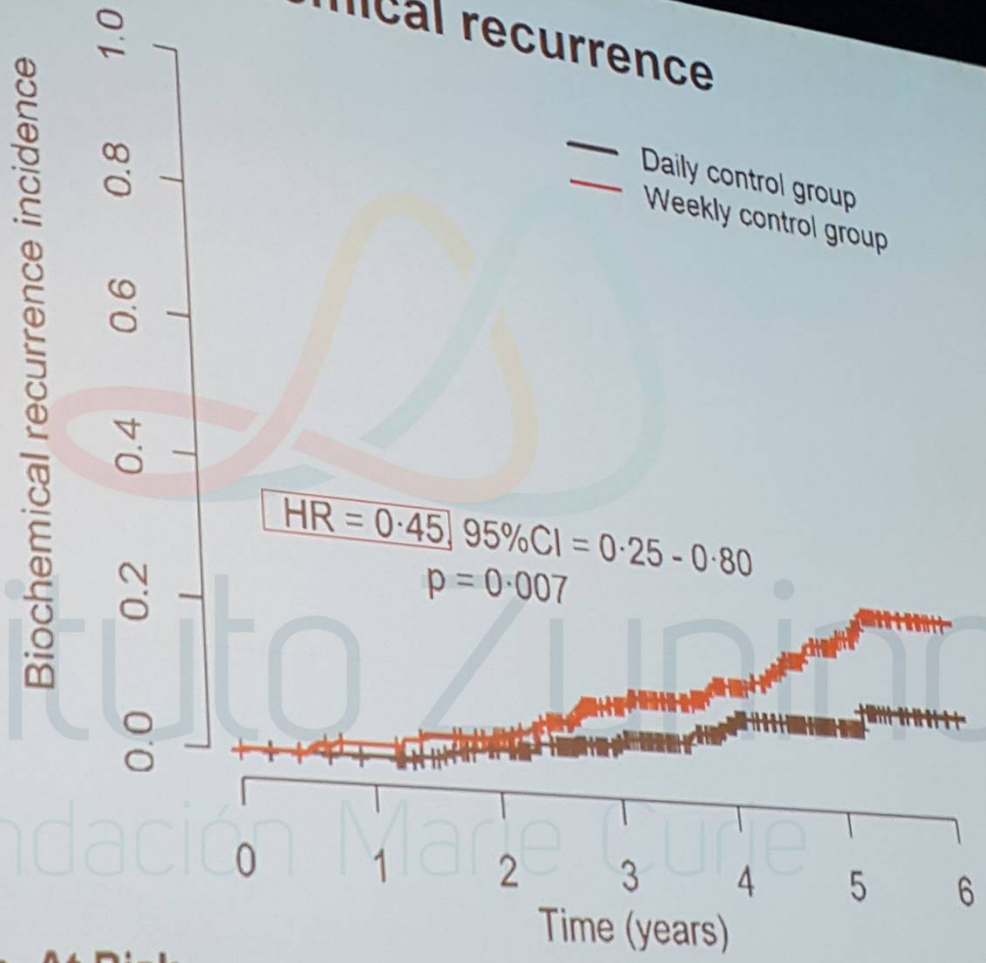
Institute Zamino
Fundación Marie Curie

Late toxicity (5 year rate)

		Daily control group (N=236)	Weekly control group (N=234)	HR	p
Rectal					
	Diarrhea	37% [30 – 45]	46% [39 – 53]	0·71 [0·53 – 0·96]	0·027
	Flatulence	9% [6 – 14]	9% [5 – 13]	1·18 [0·64 – 2·19]	0·592
	Hemorrhoids	6% [4 – 11]	7% [4 – 11]	0·81 [0·39 – 1·68]	0·567
	Incontinence	11% [7 – 17]	7% [4 – 11]	1·71 [0·86 – 3·42]	0·128
	Proctitis	7% [4 – 12]	4% [2 – 7]	1·41 [0·57 – 3·51]	0·456
	Bleeding	11% [7 – 16]	21% [16 – 27]	0·51 [0·31 – 0·84]	0·008
Bladder		23% [17 – 31]	31% [25 – 38]	0·62 [0·42 – 0·92]	0·016
	Hematuria	65% [58 – 71]	63% [56 – 70]	1·06 [0·84 – 1·34]	0·640
	Infection	8% [5 – 13]	12% [9 – 18]	0·60 [0·32 – 1·12]	0·107
		4% [2 – 10]	3% [1 – 6]	0·90 [0·30 – 2·68]	0·849
	Cystitis	27% [21 – 34]	24% [18 – 30]	1·19 [0·81 – 1·73]	0·382
	Incontinence	15% [10 – 22]	13% [9 – 18]	0·95 [0·55 – 1·66]	0·867
	Pollakiuria	52% [45 – 59]	57% [49 – 64]	0·97 [0·75 – 1·26]	0·818

Instituto Zunino
Fundación Marie Curie

Biochemical recurrence

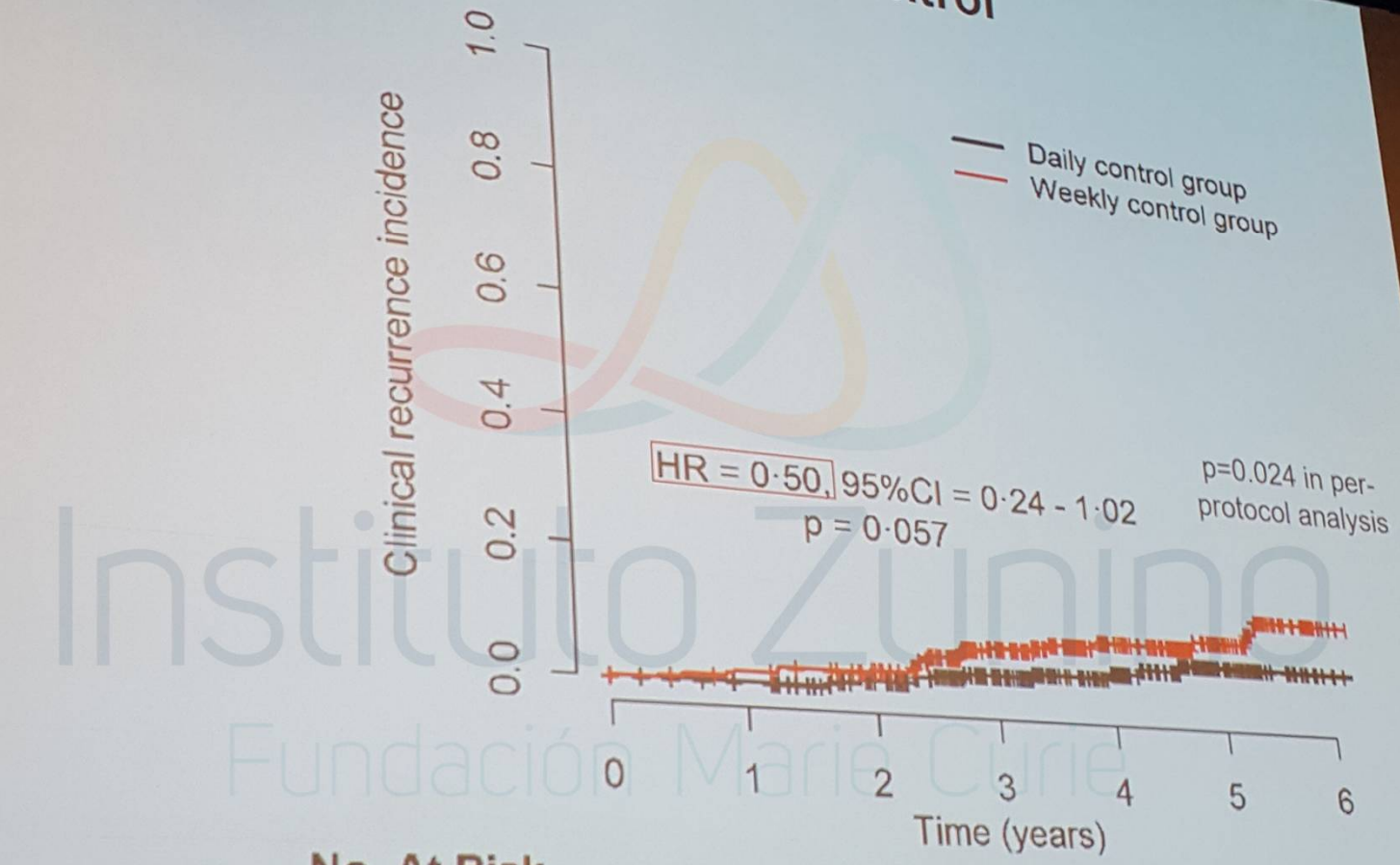


No. At Risk

Daily control group	236	232	207	164	108	46	8
Weekly control group	234	226	213	164	105	54	8

Instituto Zunino
Fundación Marie Curie

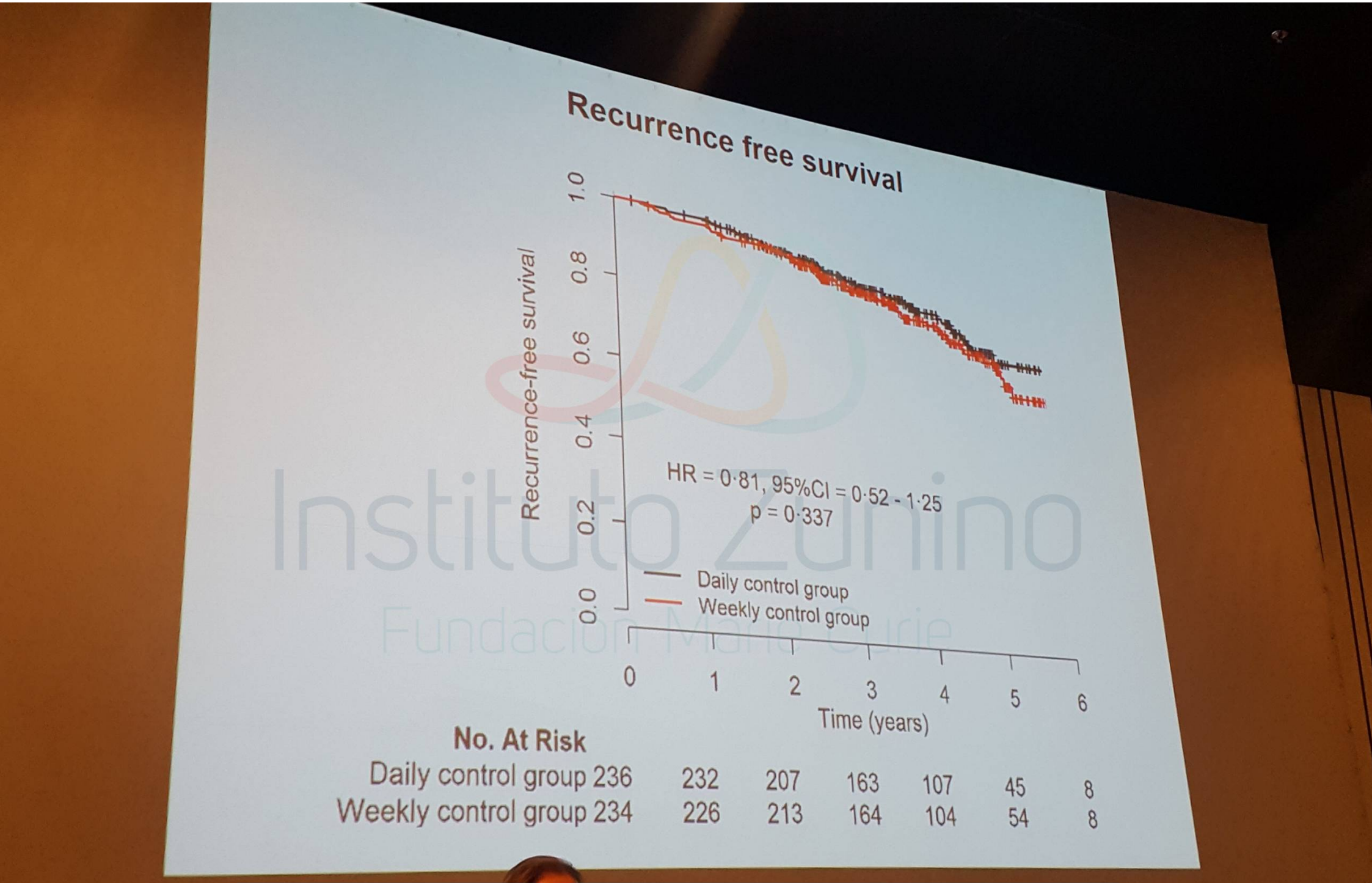
Clinical control



No. At Risk

Daily control group	236	232	209	165	112	47	9
Weekly control group	234	227	216	167	108	57	9

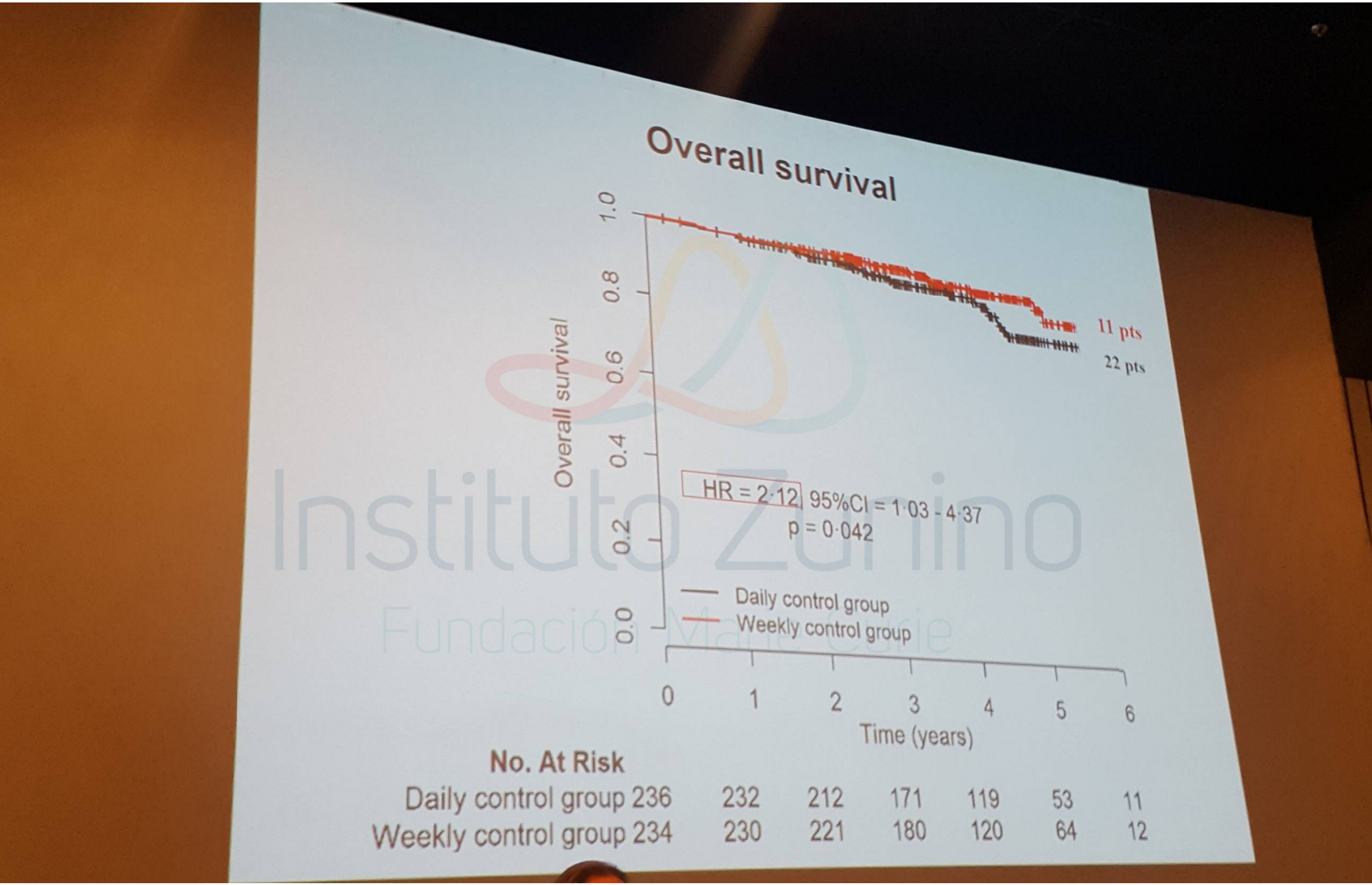
Instituto Zunino
Fundación Marie Curie

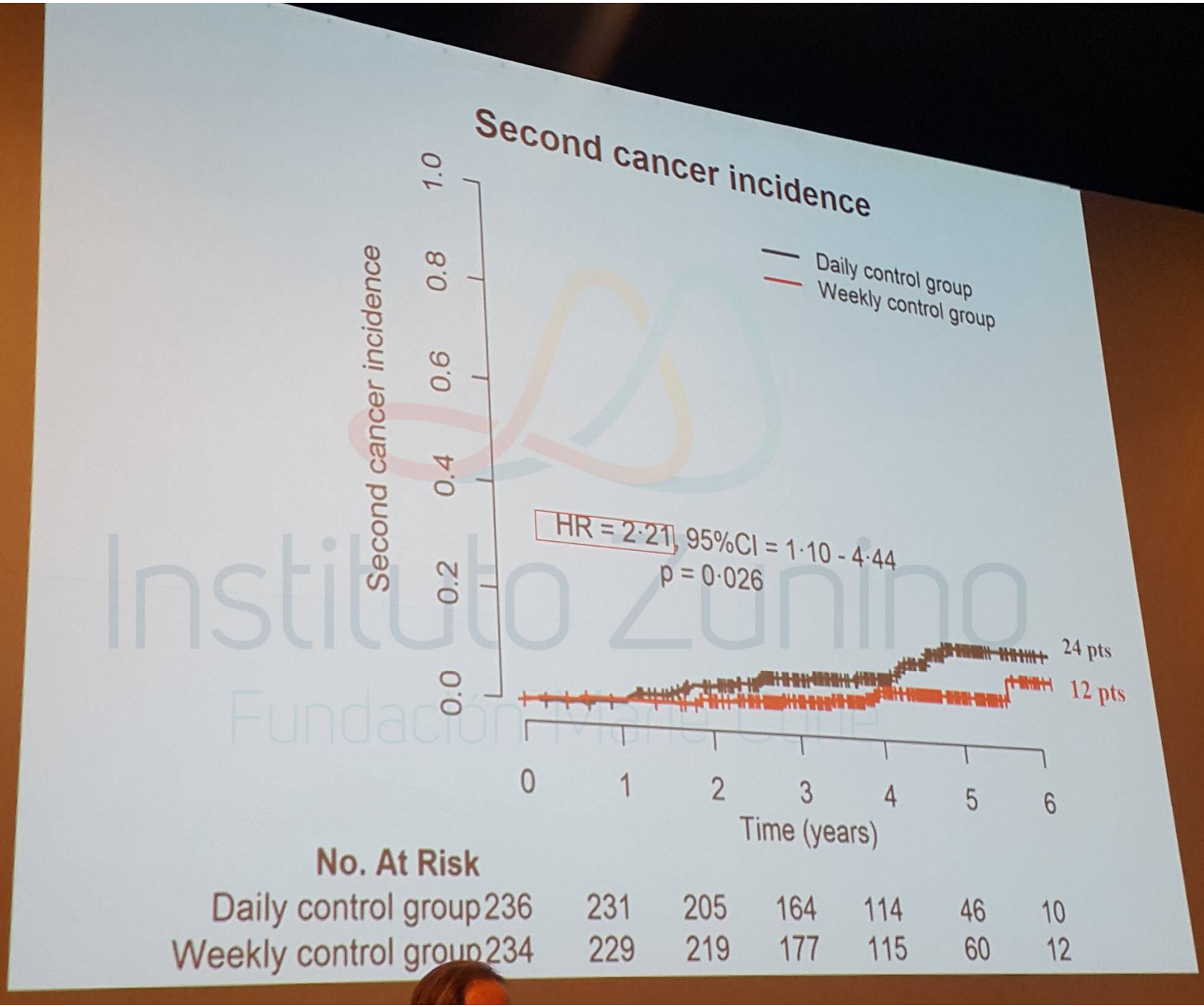

Recurrence free survival
Recurrence-free survival
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
HR = 0·81, 95%CI = 0·52 - 1·25
p = 0·337
Daily control group
Weekly control group
0
1
2
3
4
5
6
Time (years)
No. At Risk
Daily control group 236 232 207 163 107 45 8
Weekly control group 234 226 213 164 104 54 8

Bad news !

En défaveur du contrôle journalier

Instituto Zunino
Fundación Marie Curie


Overall survival
Overall survival
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
11 pts
22 pts
HR = 2·12 95%CI = 1·03 - 4·37
p = 0·042
Daily control group
Weekly control group
0
1
2
3
4
5
6
Time (years)
No. At Risk
Daily control group 236 232 212 171 119 53 11
Weekly control group 234 230 221 180 120 64 12


Second cancer incidence
Daily control group
Weekly control group
Second cancer incidence
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
HR = 2·21, 95%CI = 1·10 - 4·44
p = 0·026
24 pts
12 pts
0
1
2
3
4
5
6
Time (years)
No. At Risk
Daily control group 236 231 205 164 114 46 10
Weekly control group 234 229 219 177 115 60 12

Second cancer occurence

- **5-year second cancer incidence rate:**
  19% in daily control group and 6% in weekly control group (p=0.02)

- **Time from randomization:** median of 31 months (range: 2-80 months)

- **Localization:**
  - pelvis (18%): 15% in daily control group and 21% in weekly control group
  - abdomen (33%)
  - lung (13%)
  - head and neck and brain (10%), blood (13%), and skin (8%),unknown (5%)

Instituto Zunino
Fundación Marie Curie

Conclusion

Bénéfice du contrôle journalier/hebdomadaire:

- diminution toxicité rectale aigue et tardive (grade ≥ 1) (HR=0,7)
- diminution de la récidive biologique (HR=0,5)
- diminution de la récidive clinique (HR=0,5)

→ Recommandations (RECORAD, NCCN): IGRT prostatique quotidienne

Instituto Zunino
Fundación Marie Curie

- CBCT diaria:
- Toxicidad significativamente menor y menos recidivas: lógicamente esperada…
- PERO ;
- **¡¡Sobrevida significativamente inferior !!**
- ¿¿Aparentemente vinculada a duplicación del riesgo de cáncer secundario con CBCT diaria ?? !!

Instituto Zunino
Fundación Marie Curie

- **¿Cáncer radio-inducido debido a dosis entregadas con CBCT diaria?**
- **Sorprendente** porque:
- 1. Hallazgo temprano: seguimiento medio de 3 años …
- 2. Se espera que las dosis fuera de los volúmenes irradiados usando CBCT sean bajas.
- 3.Pacientes ancianos…
- Hoy ; No hay explicación clara!

Instituto Zunino
Fundación Marie Curie

- Mientras se espera la explicación :
- Favorecer las semillas fiduciales de oro!
- Con CBCT semanal
- Y al mismo tiempo tratar de evaluar mejor las dosis dadas por CBCT (zonas periféricas y no sólo en el centro del volumen blanco como se ha hecho hasta ahora); trabajo en curso en el CEA France (Commissariat à l'énergie atomique).

Instituto Zunino
Fundación Marie Curie

Conclusiones

- **En 2018, siempre se deben tener en cuenta las bajas dosis (fuera del blanco).**
- **Porque posiblemente sean responsables de cánceres secundarios (ver la próxima conferencia), *y de otras toxicidades* ??**
- **A escala mundial, las técnicas *modernas no parecen ser responsables* de más dosis integrales que las técnicas convencionales anteriores.**

Instituto Zunino
Fundación Marie Curie

Conclusiones :

- **No obstante, en algunos casos, la dosis integral puede ser alta y debe limitársela tanto como sea posible;**
- **Selección de la mejor energia de fotones,**
- **Prudencia con la IMRT de múltiples haces.**
- **Cyberknife : tener en mente la fuga de cabezal y el riesgo de cabezal ubicado muy cerca del cuerpo del paciente.**
- **Prudencia con estereotaxia si altamente no coplanar**
- **Prudencia con radioterapia guiada por imagen en algunas condiciones (¿CBCT diaria?)**

Instituto Zunino
Fundación Marie Curie

¡Muchas gracias!