

MINARIO INTERNACIONAL SOBRE LOS EFECTOS BIOLÓGICOS DE LA RADIACIÓN-
VANDO LA DISTANCIA ENTRE RADIOBIOLOGÍA Y EL USO MÉDICO DE RADIACIÓN
IZANTE (BER, 2018)

OSAKA, MARZO 19-21, 2018

Cáncer Secundario después de Radioterapia

Jean-Marc Cosset

Professor and former Head, Radiotherapy Department, Institut Curie, Paris, France

Former vice-chairman of ICRP Committee 3

Medical Director, France Amethyst Group

ANTECEDENTES EN LA HISTORIA :

- El cáncer radio-inducido fue detectado a comienzos de la historia de la Radiología y la Radioterapia.
- Ya en 1902, Friebe informó un primer caso.
- Posteriormente, un número de pioneros pagaron un alto precio por trabajar con radiación, entre ellos, Marie Curie e Irène Joliot-Curie, cuyas muertes (por Aplasia Mieloblástica y Leucemia Mielode Crónica, respectivamente) estuvieron claramente relacionadas con toda una vida dedicada al estudio de las radiaciones.



France Dimanche
50 francs

LE MARTYRE D'IRÈNE JOLIOT-CURIE
tuée comme sa mère par la force mystérieuse dont elle cherchait le secret

- POURQUOI GRACE KELLY N'EST PAS COMME LES AUTRES
Le témoignage de Gary Cooper
Cary Grant, Alec Guinness, etc.
- BIGEARD, L'HOMME QUI A CHANGÉ LA GUERRE D'AFRIQUE
- Un reportage bouleversant:
LA MORT INTERROMPT L'INTERROGATOIRE

Un grand document
qui vous permettra de
comprendre ce quise passe

**L'HISTOIRE
DE LA
RÉVOLUTION
RUSSE**

Quatre pages illustrées
de photos saisissantes

- UN MANNEQUIN EXTRAVAGANT DE-
VIENT UNE JEUNE PREMIERE
- UNE GRANDE NOUVELLE: LE PICK-
POCKET, LE COLLIER ET L'AMOUR
- LES JEUX DU DIMANCHE

ET 4 PAGES DE DESSINS

- El “Monumento a los Mártires del Rayo-X y el Radio” inaugurado en Hamburgo, Alemania, en 1936, conmemora a aquellos que murieron por causa de su trabajo con radiación.
- Cuando se lo inauguró, el monumento incluía 169 nombres. En 1959 había ya 359, un número probablemente muy subestimado.



The Monument of the pioneers - victims of Radiation in San Georg Hospital in Hamburg.

- Las dramáticas consecuencias de las bombas sobre Hiroshima y Nagasaki en Agosto de 1945, lamentablemente confirmaron los riesgos carcinogénicos de altas dosis de las radiaciones ionizantes.



- A pesar de tal evidencia, durante años los radio-oncólogos no consideraron el riesgo carcinogénico de sus radioterapias como un verdadero tema de preocupación.
- **¿Por qué?**

Instituto Zúñino
Fundación Marie Curie

- La relativa falta de interés, durante años, de los radio-oncólogos con respecto al riesgo carcinogénico de la radioterapia, muy probablemente se debe a los pobres resultados de sobrevida con radioterapia en la primera mitad del siglo XX ...

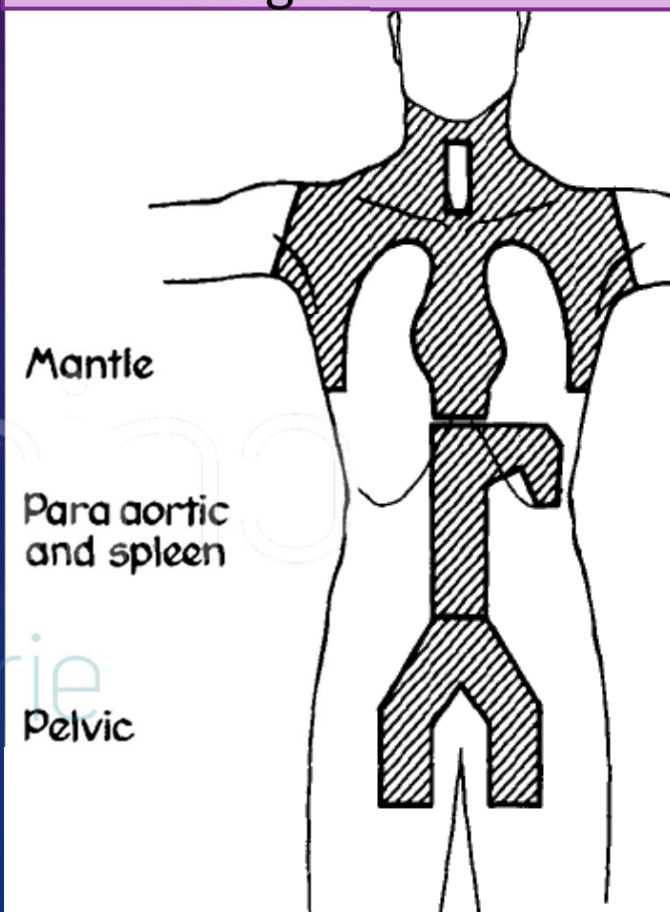
Instituto Zúñiga
Fundación Marie Curie

- Además, en esa época, generalmente se consideraba que un paciente que sobrevivía por más de 5 años estaba curado y se suspendía su seguimiento *(aunque ahora sabemos que la mayoría de los tipos de cáncer radioinducidos aparecen después de más de 5, e incluso 10-15 años de la irradiación).*

Fundación Marie Curie

Sólo mas recién en las décadas de los sesenta y setenta, algunos pioneros detectaron clínicamente algunos cánceres secundarios después de radioterapia. Las primeras observaciones surgieron principalmente de cohortes de **pacientes con enfermedad de Hodgkin**. Esto se debió, simplemente, a que los radioncólogos tenían acceso a grandes series de pacientes, con frecuencia jóvenes, curados por más de 5 años luego de irradiación a grandes volúmenes (campos del manto, Y invertida)

Grandes campos convencionales usados para enfermedad de Hodgkin en los 70



- En la década de los ochenta, se demostró la importancia del rol del **volumen irradiado**.
- Asimismo, también quedó de manifiesto el mayor riesgo de cáncer radio-inducido en **adultos jóvenes**, y aún más en **niños**.

Instituto Zuriño
Fundación Marie Curie

- Actualmente, en 2018, el riesgo carcinogénico de cualquier radioterapia es bien conocido
- ¡Pero con algunos interrogantes pendientes!

Instituto Zupino
Fundación Marie Curie

CÁNCER SECUNDARIO : ¿RADIO-INDUCIDO O NO ?

- Lamentablemente, el cáncer continúa siendo una patología frecuente y, evidentemente, el haber sido víctima de cáncer no “protege” de uno secundario.
- Además, la causa del primer cáncer (predisposición genética, o estilo de vida) puede permanecer y favorecer la aparición de un cáncer secundario.

- Por lo tanto, es difícil identificar casos de “cáncer secundario” que puedan ser considerados **radio-inducidos** de aquellos que no están **claramente relacionados con irradiación**.
- Hasta ahora, excepto en raros casos puntuales, no existe ninguna mutación genética específica que probaría la causa radiogénica de un “cáncer secundario”.

- En la amplia revisión de 2007 realizada por Suit, el riesgo relativo (RR) de un segundo cáncer primario en 11 cohortes de pacientes con cáncer llegó a 1.31, cuando se lo comparó con pacientes tratados con radioterapia (RT) y con la población general (GP) :
 $RR_{RT/GP} = 1.31$ (95% CI; 1.15 -1.49).

- **Por lo tanto, se desprende que los que sobreviven al cáncer tienen un mayor riesgo de desarrollar un “cáncer secundario”.**

- No obstante, este riesgo relativo de 1.31 **no parece ser sólo debido a la radiación**, dado que el RR para los pacientes de cáncer no irradiados es 1.12 (RR sin RT/GP).
- Por lo tanto, el riesgo real de cáncer secundario radio-inducido es mejor evaluado por el RR : **“RT/sin RT”, que compara los pacientes con cáncer que recibieron radiación con aquellos que no la recibieron**.

- En el estudio de Suit, este Riesgo Relativo RT/sin RT, es **1.08 (95% CI : 1.00-1.17)**, con el consiguiente intervalo de confianza de 95 % incluyendo el valor 1.00.
- Este último Riesgo Relativo “RT/sin RT” ofrece una mejor estimación del rol carcinogénico (significación estadísticamente marginal) de la radioterapia.

- En 2011, Berrington de Gonzalez analizó la proporción de cáncer secundario atribuible a radioterapia en adultos, en un vasto estudio de una cohorte de 647.672 pacientes con cáncer de los registros de la SEER de Estados Unidos.
- Llegó a la conclusión de que una proporción relativamente pequeña de cánceres secundarios (aproximadamente 8% de todos los “cánceres secundarios”) está relacionada con radioterapia en adultos, lo que sugiere que la mayoría se debe a otros factores, tales como estilo de vida o genética.

CÁNCER RADIO-INDUCIDO: ¿QUÉ LECCIONES SE APRENDEN DE LA LITERATURA ?

- En la actualidad es posible acceder a un gran número de revisiones en la literatura.
- De esta gran experiencia, se pueden extraer algunos puntos importantes :

- 1. Pacientes con cáncer tienen mayor riesgo de desarrollar un cáncer secundario que la población general, pero – ver más arriba – la radioterapia es sólo responsable de una (pequeña) proporción de segundas malignidades.

Instituto Zúñiga
Fundación Marie Curie

- 2. Los datos clínicos enfatizan el **rol de la edad**, siendo los niños muchos más sensibles a los efectos carcinogénicos de las radiaciones ionizantes que los adultos **(aumento de 3-6 veces)**

Instituto Zunino
Fundación Marie Curie

NA DE LAS RAZONES PARA AUMENTO DE RIESGO EN NIÑOS

Same Leakage for Adult RT vs. Pediatric RT — But in Pediatric RT Scatter from the Treatment Volume Is More Significant

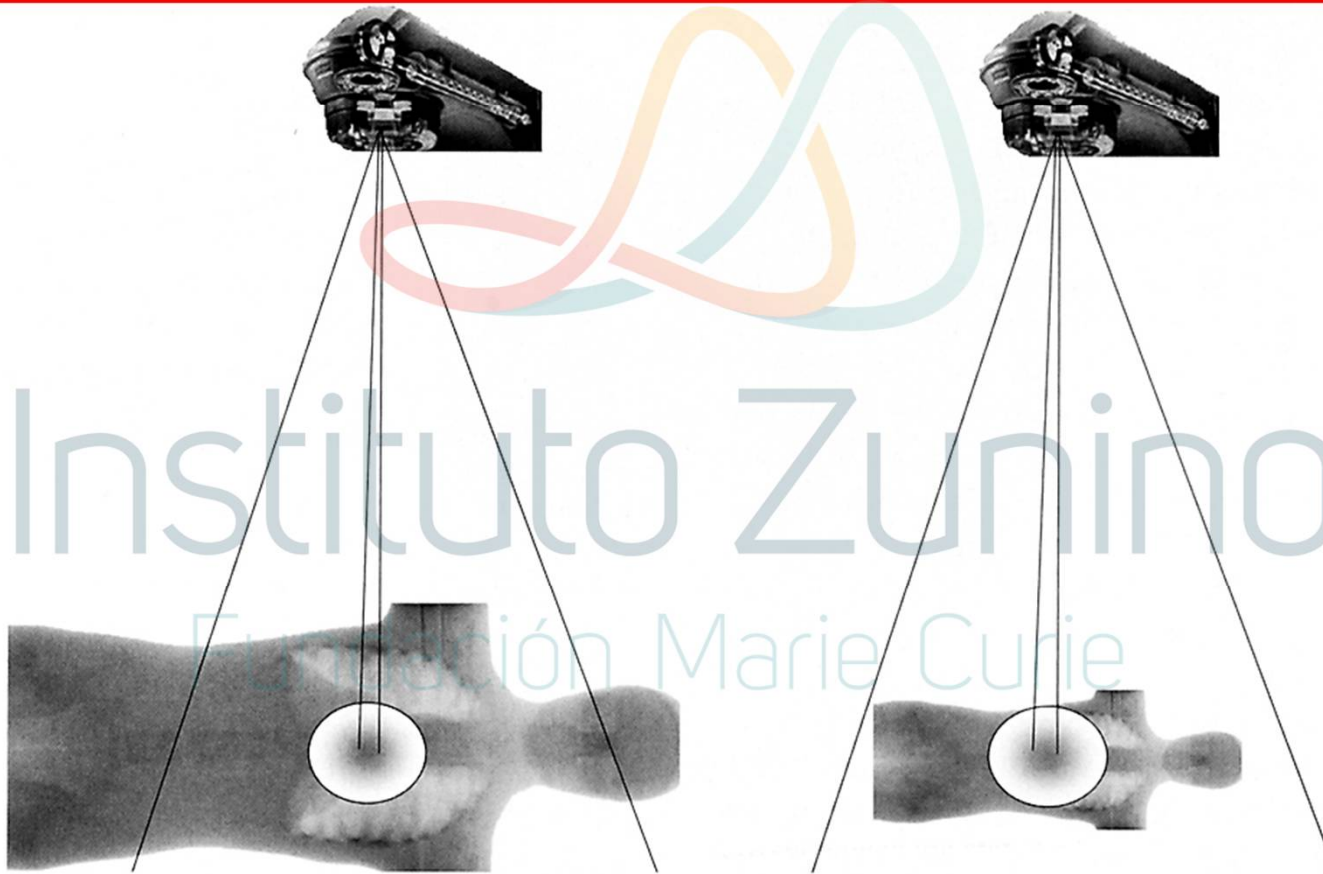


Fig. 7. When a primary tumor is treated with radiotherapy (RT) in a small child, nearby potentially radiogenic organs inevitably receive larger doses of radiation than when a comparable treatment is delivered to an adult, simply because of the closer proximity of organs in a child.

- 3. Las revisiones de datos disponibles confirman la experiencia clínica, según la cual la **mayoría de cánceres secundarios inducidos ocurren dentro o muy cerca del volumen de tratamiento con alta dosis.**

Instituto Zúñiga
Fundación Marie Curie

- 4. El riesgo relativo parece ser **diferente para los diversos órganos**, siendo la **tiroides** probablemente el mejor ejemplo de un órgano muy sensible a los efectos carcinogénicos de la radiación, sobre todo en niños.

Instituto Zuminio
Fundación Marie Curie

- 5. Los riesgos relativos del cáncer radio-inducido tienden a ser más bajos en los estudios médicos de cohortes que en los estudios de japoneses sobrevivientes a la bomba A (Little, 2001). El fraccionamiento /protracción de la mayoría de las radiaciones terapéuticas, así como los datos del componente de neutrón en la bomba A pueden justificar esta diferencia.

- 6. **Varios co-factores** explican el riesgo de cáncer inducido por radiación. Estos incluyen estilo de vida (por ej: hábito de fumar), susceptibilidad individual, así como agentes quimioterapéuticos (en particular agentes alquilantes).

Instituto Zunino

Fundación Marie Curie

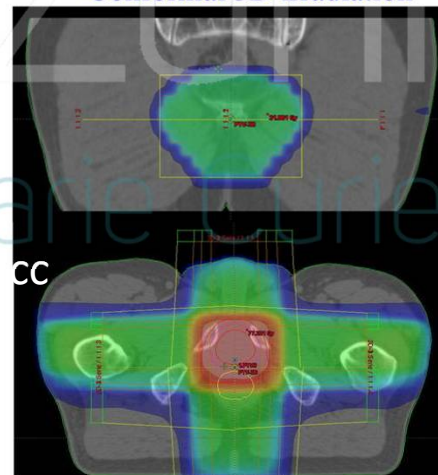
7. Se ha señalado (Eric Hall y otros, 2006) que las nuevas tecnologías, tal como IMRT, **podrían ser responsables de mayores dosis recibidas fuera del campo** debido a rayos múltiples y a un aumento de dosis dispersa vinculada al incremento necesario de unidades de monitor , con el consiguiente aumento en el riesgo de cáncer radio-inducido .

Instituto

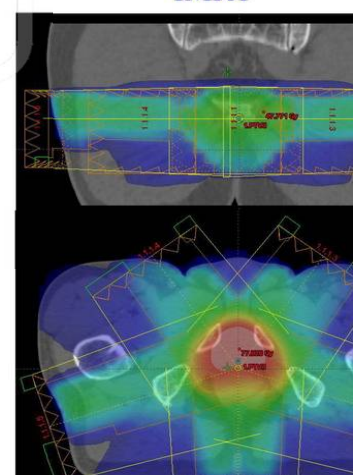
Fundación Marie Curie

INTENSITY MODULATED RADIOTHERAPY (IMRT)

Conformal 3D irradiation

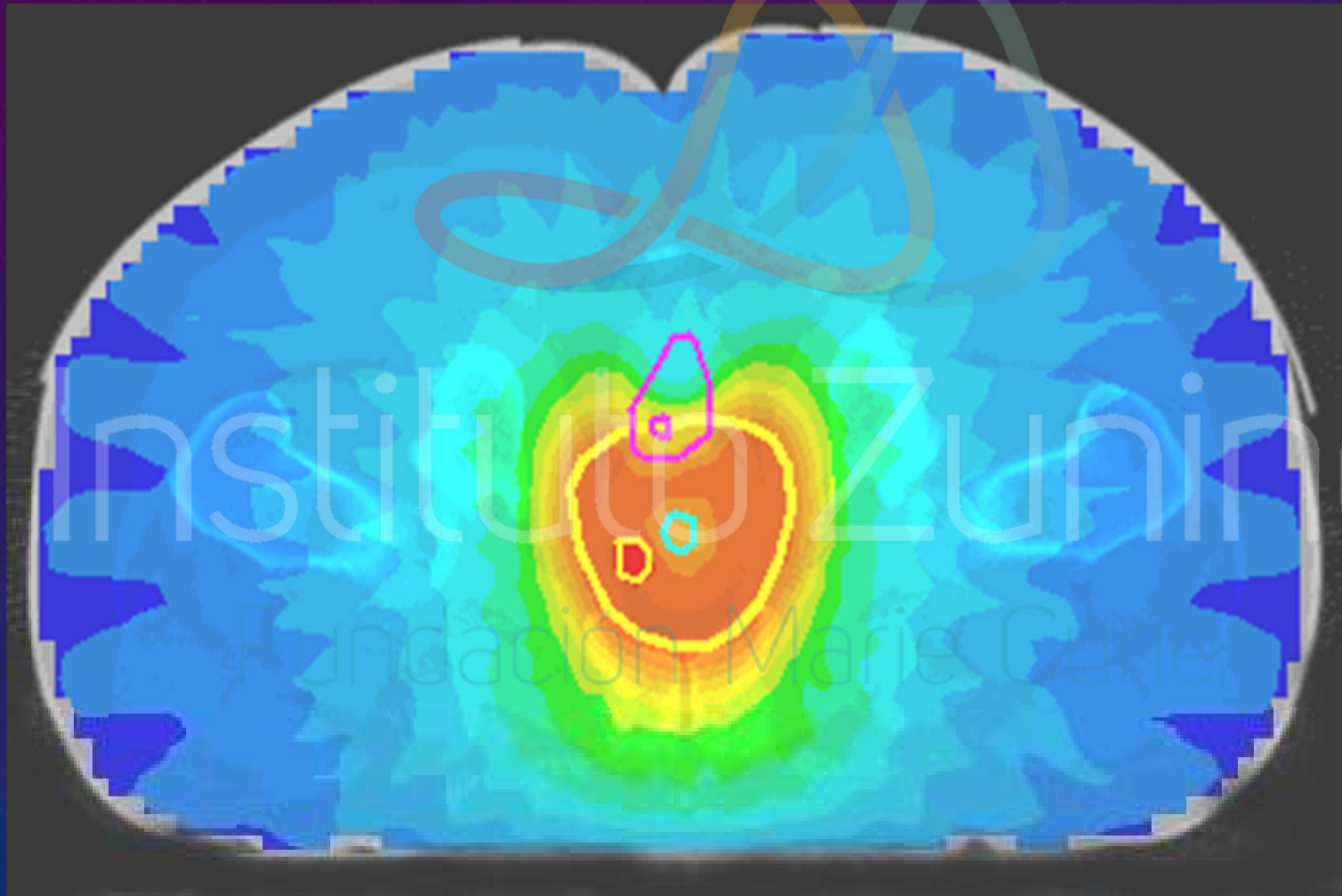


IMRT



- 1 Small volume with high dose → Large volume with low dose
- 2 Beam-On-Time for sliding window (MUs)

JEMPLO EXTREMO; «DOSE PAINTING»



No obstante, afortunadamente se ha demostrado que ese aumento de dosis a distancia es en gran medida compensado por la reducción significativa de las áreas que reciben altas dosis (áreas donde el riesgo de radiocarcinogénesis es mucho mayor).

Además, las tecnologías más recientes (VMAT – Volumetric Modulated Arc Therapy- and “FFF” – Flattening Filter Free-technique) permiten reducir el número de Unidades de Monitor, y así disminuir las bajas dosis fuera del volumen blanco.

¿CUÁL MODELO RADIOBIOLÓGICO?

- La forma exacta de dosis/efecto a usarse continúa siendo, en 2018, un tema candente e interminable.

Instituto Zanino
Fundación Marie Curie

1957 : El modelo de competición de Gray.
¡El riesgo carcinogénico **disminuye** con altas dosis !

« *Because of the balance between the induction of transformed cells and cell killing* »

Leukemia from Whole Body Irradiation of Mice (Gray, 1957)

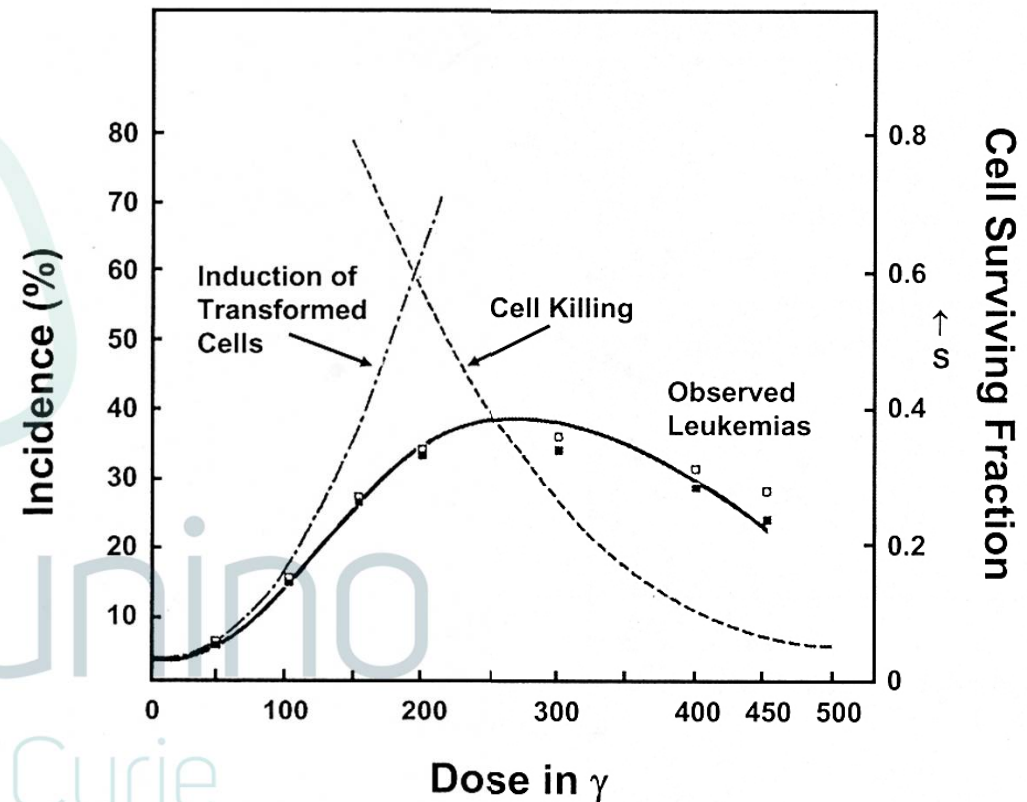


Fig. 3. Illustration of the concept, introduced by Gray, that the incidence of radiation-induced cancer follows a “bell” shape because of the balance between the induction of transformed cells and cell killing. The figure is adapted from Gray (12).

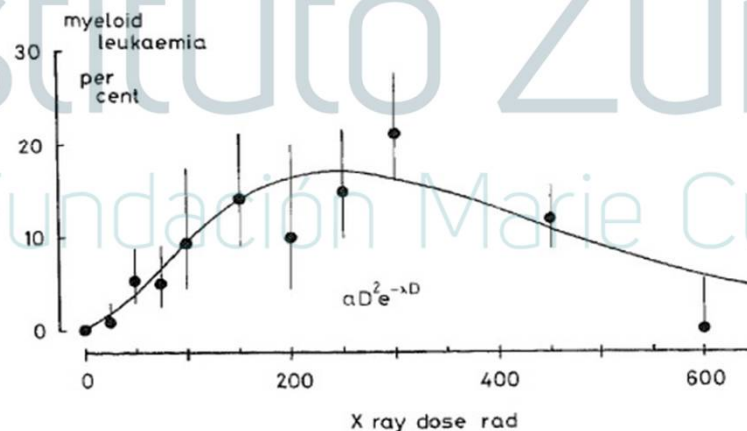
Confirmado por mayores datos en animales

Forma de la relación dosis-respuesta

From animal experiments:

Mole RH. Dose response relationships. In: Radiation carcinogenesis: epidemiology and biological significance. ed. Boice JD, Fraumeni JF, Raven press, New York, 403-420, 1984.

Broerse JJ. Radiation induced cancer in animals. In: Fundamentals for the assessment of risk from environmental radiation. ed. Baumstark-Khan et al. Kluwer academic publishers, Netherlands, 379-388, 1999.



TRIUMF
HOSPITAL
ZÜRICH

MEDICAL PHYSICS
RADIATION ONCOLOGY
NUCLEAR MEDICINE

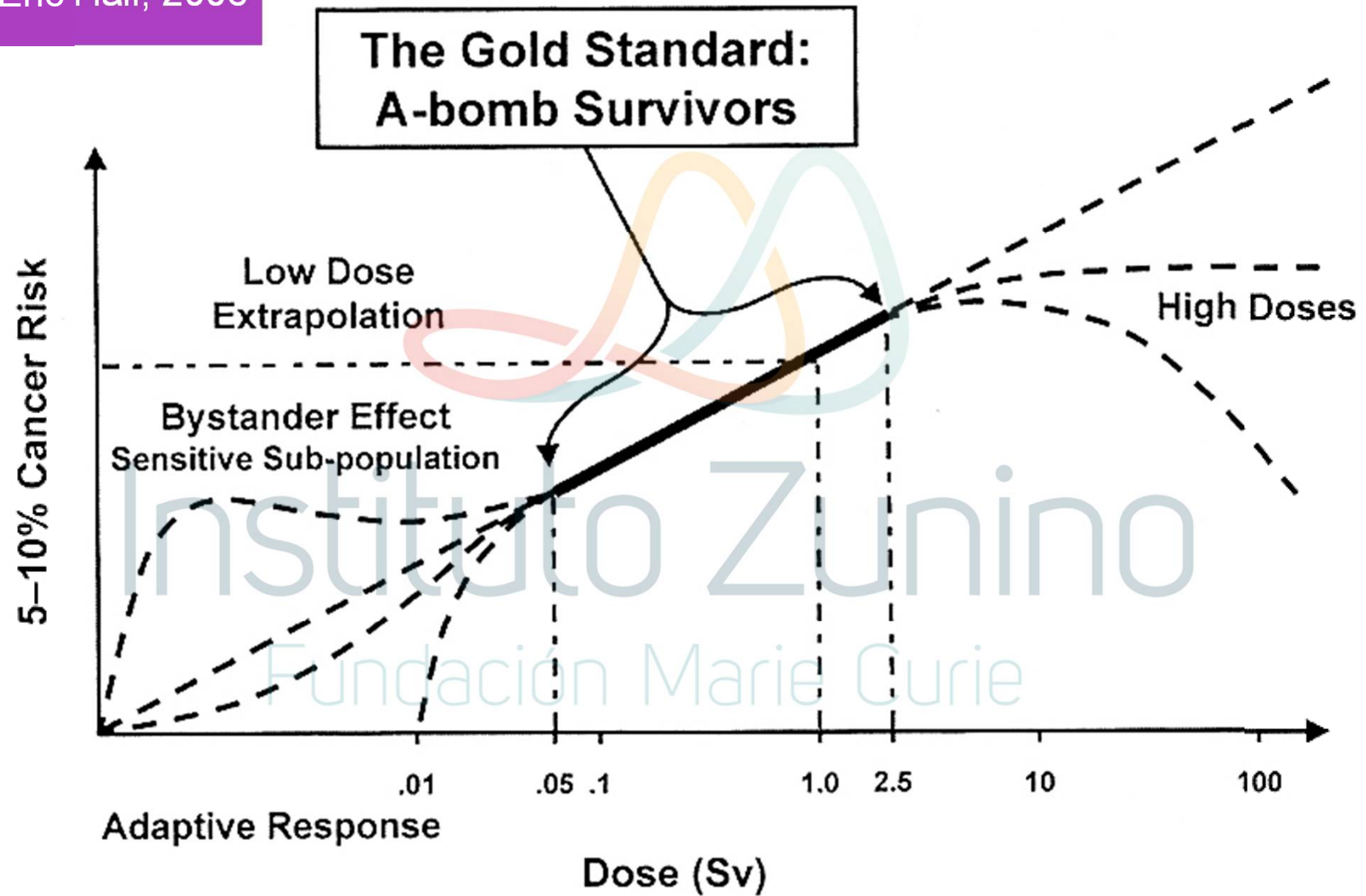
EL DOGMA « LNT »

- Un número de autores se ajustan al **modelo “Linear-No-Threshold” (LNT)**, cualquiera sea la dosis; de aquí que hay una relación lineal, desde cero Gy hasta las grandes dosis de 70-80 Gy de radioterapia.
- El modelo LNT derivó principalmente de los datos observados después de Hiroshima y Nagasaki, **datos que mostraron una clara relación lineal entre 0.5 y algunas grays**. Esto es a menudo considerado como el «*Gold Standard*»

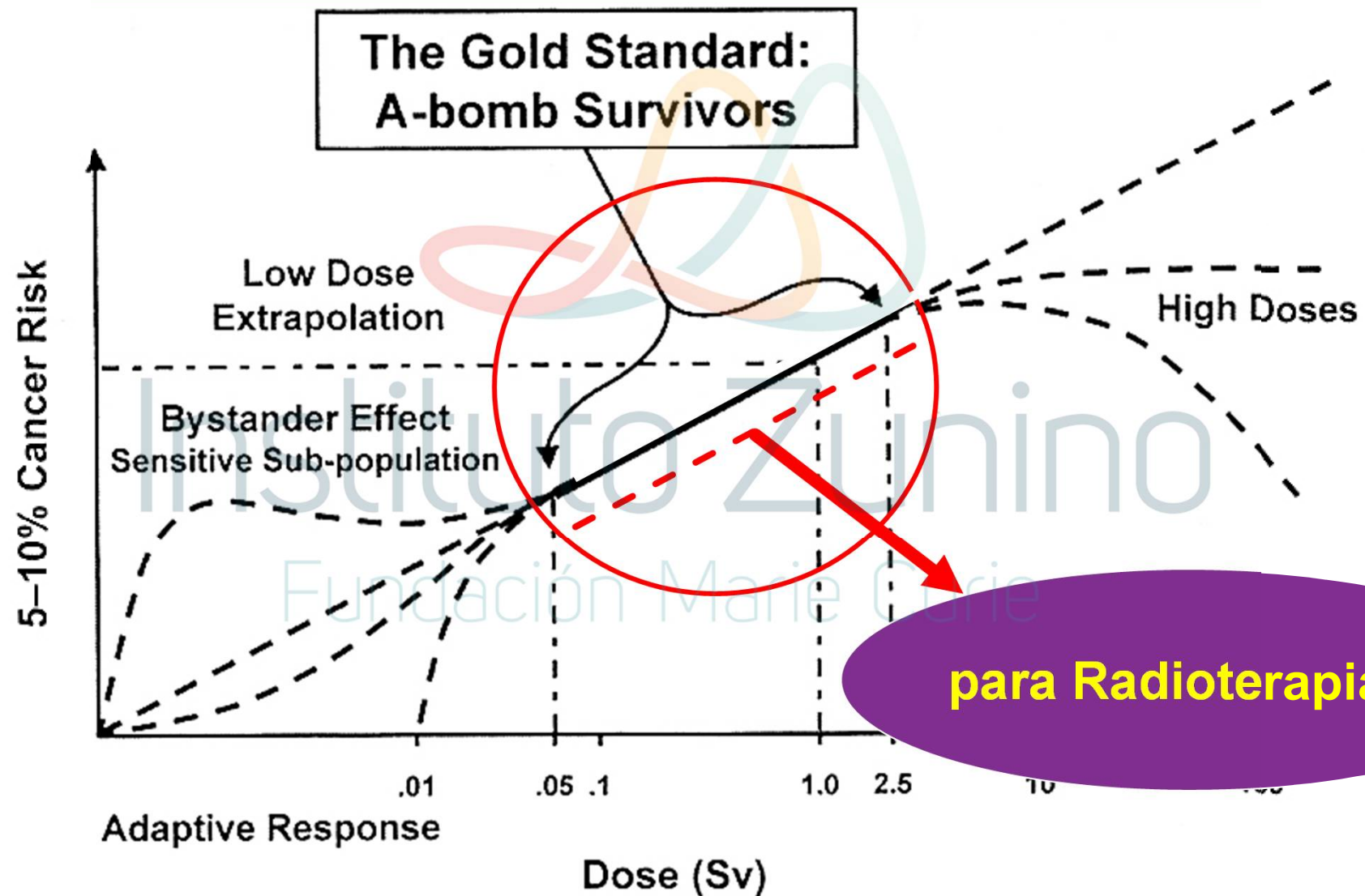
PERO :

- 1. ¿Está el «Gold Standard» adaptado a las series médicas?
- 2. ¿Qué sucede con las dosis **INFERIORES** al «Gold Standard »?
- 3 ¿Qué sucede con las dosis **SUPERIORES** al «Gold Standard»?
- El problema fue presentado claramente por Eric Hall en 2006 .

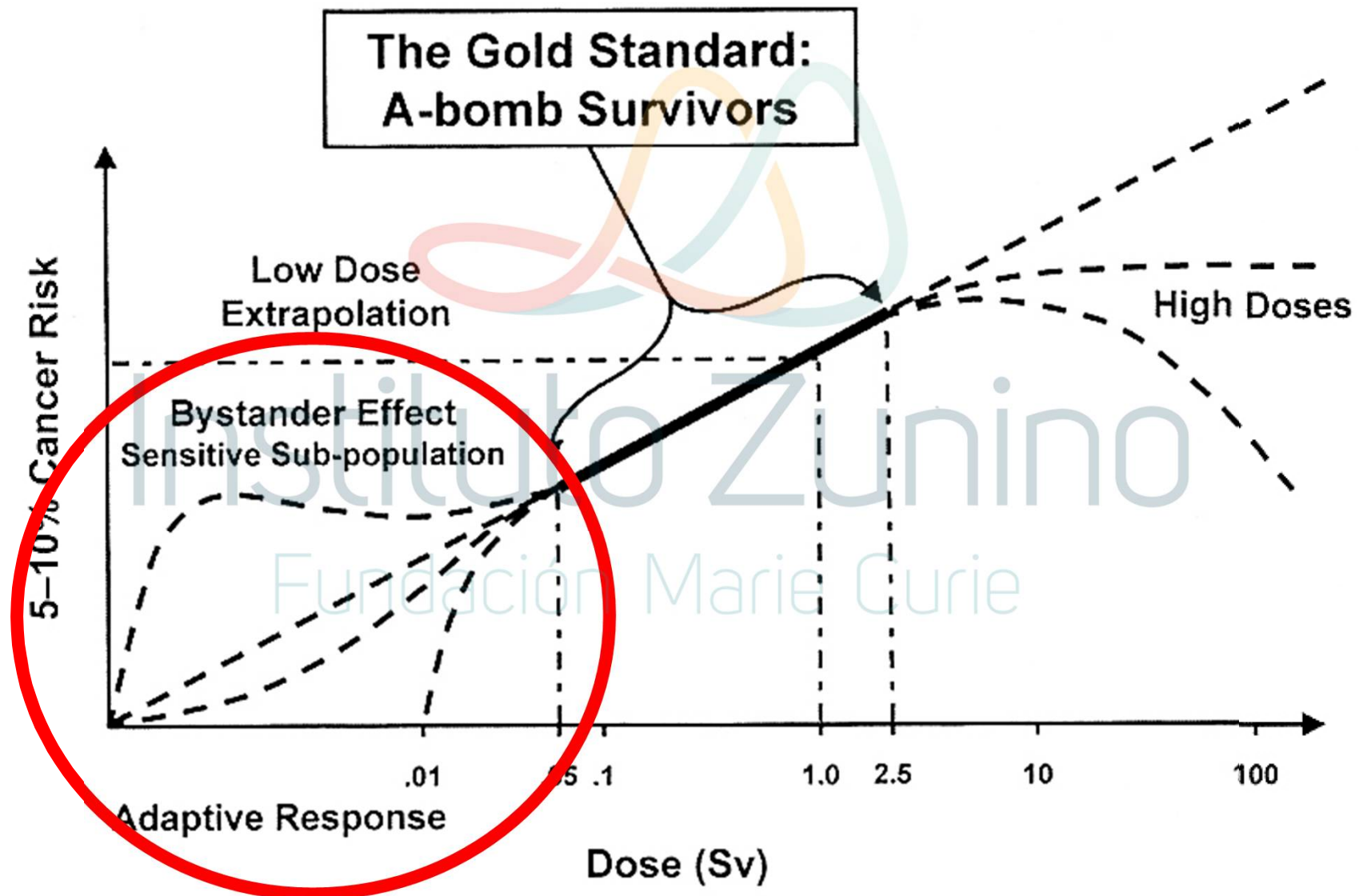
Eric Hall, 2006



1. ¿Está el «Gold Standard» adaptado a las series médicas ? Ver Little (2001)

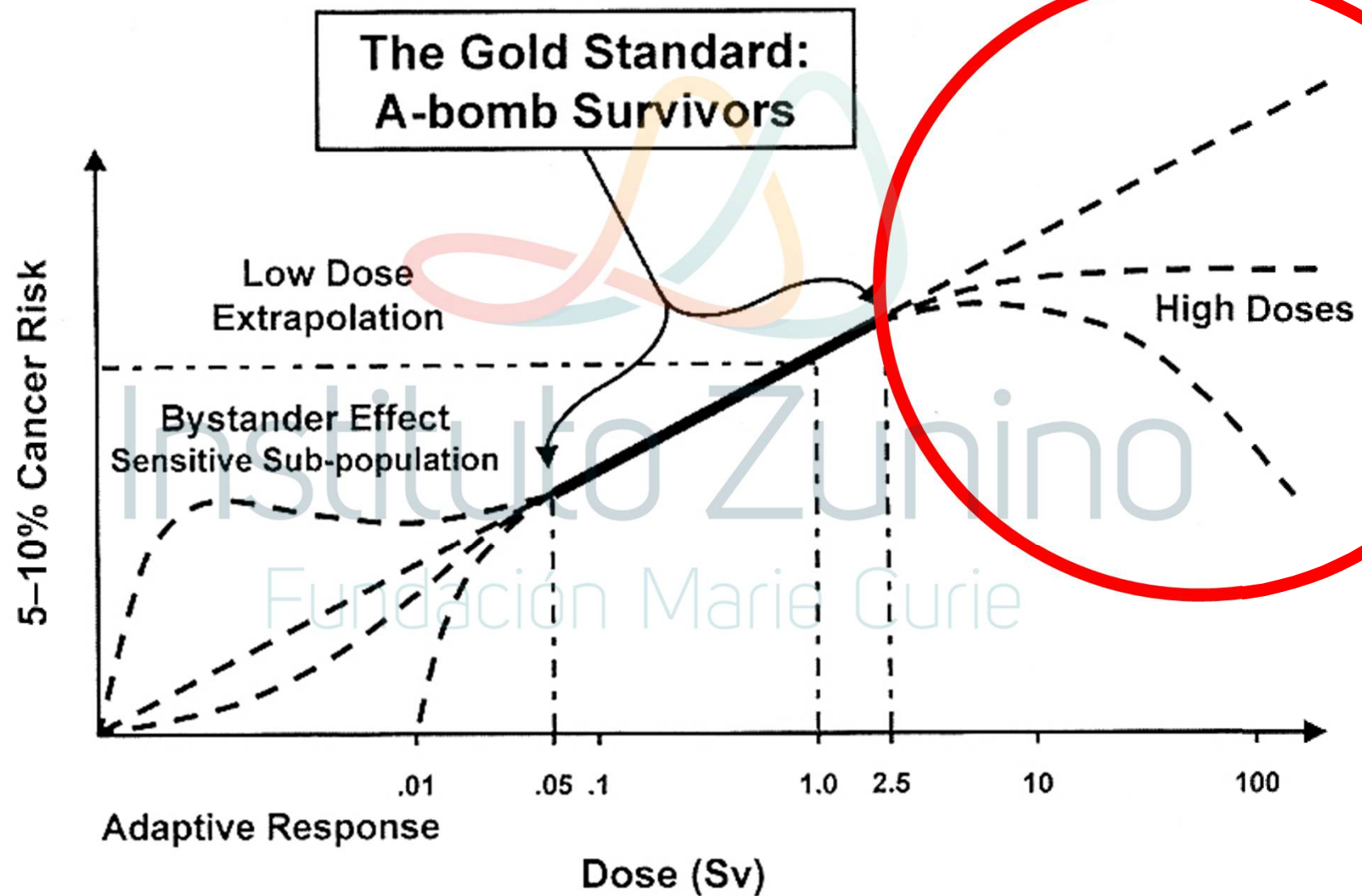


¿Qué sucede con las dosis **INFERIORES** al «Gold Standard»?



- Los radiobiólogos aún están debatiendo con respecto a las bajas dosis (menos de 0.5 Gy). Algunos de ellos se ajustan al modelo LNT, otros proponen un umbral (o al menos un umbral “práctico”, generalmente cerca de 100 mSv) y, finalmente, otros apoyan una subestimación del riesgo con el modelo LNT (particularmente debido a algún “efecto bystander”)

3. ¿Qué sucede con las dosis **SUPERIORES AL** “Gold standard”?



- Para “altas dosis” (por encima de algunos grays, pero con grandes variaciones de un estudio a otro) compiten tres modelos:
- el LNT (sugeriría un riesgo muy alto, ¿no realista? en altas dosis de radioterapia);
- el modelo “acampanado”, teniendo en cuenta información que data desde 1957 del mismo Gray, [ver más arriba], que muestra una *disminución* del riesgo con altas dosis;
- y varios modelos “plateau”, donde el riesgo se “aplana” luego de una cierta dosis .

MODELOS DE RIESGO:

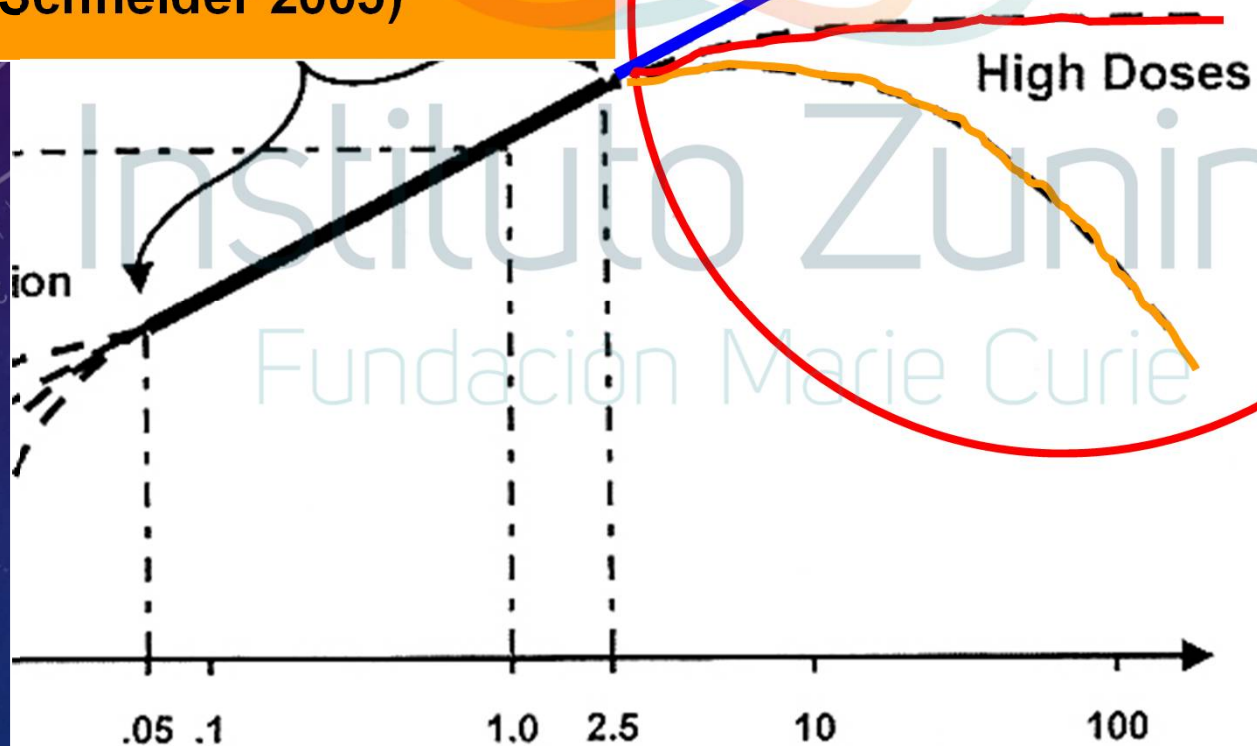
- El riesgo calculado obviamente depende del modelo elegido.
- Para las altas dosis de radioterapia, la elección del Modelo Lineal-Sin-Umbrales conduce a un cálculo de riesgo **mucho más alto** que si se usa un modelo «plateau» o «acampanado».
- Algunos datos clínicos parecen apoyar el modelo «plateau», pero con algunas incertidumbres con respecto al punto de **inflección** (ver más arriba)

- Los modelos “plateau”: el nivel de dosis exacto del **punto de inflección** (*¿algunos gray o hasta 40 Gy?*) siguen siendo objeto de debate en 2018 y podría depender del **órgano en riesgo** objeto de consideración .
- Por ejemplo, algunos datos indican una marcada disminución del riesgo con altas dosis para **la tiroides**.

**Modelos Lineal-sin-umbral
(BEIR VII, Hall 2003, Kry 2005)**

**Modelos de Competicion con
corrección para repoblación
(Sachs y Brenner 2005)
o para reparación (Dasu 2005)**

**Modelos de Competicion
(Schneider 2005)**



¿QUÉ RECOMENDACIONES EN 2018 ?

- Un número de artículos,
- un documento del grupo ICRP/ICRU (sin publicar hasta la fecha)
- y un documento reciente AAPM (AAPM TG 158, dado a conocer en Octubre 2017)
- propusieron recomendaciones para tratar y reducir el riesgo de cáncer secundario radio-inducido después de radioterapia.

- Actualmente, es imperativo que los profesionales evalúen la magnitud de los niveles de dosis **fuera del volumen tratado** y conozcan los posibles métodos para administrarlos.
- **¡Las dosis bajas fuera de los volúmenes blanco han sido ignoradas por mucho tiempo!**
- En realidad, este punto había adquirido relevancia en la publicación ICRP 73 en ICRP, seguida por las Directivas Europeas 97/43 y 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.»**

RESUMEN DE LAS PRINCIPALES RECOMENDACIONES PARA REDUCIR EL RIESGO DE CÁNCER RADIO-INDUCIDO DESPUÉS DE RADIOTERAPIA

Instituto Zunino
Fundación Marie Curie

Adaptación de la técnica de irradiación:

AAPM TG 158 subrayó la compensación de tratamientos con IMRT moderna (Radioterapia de Intensidad Modulada), en relación a 3D CRT.

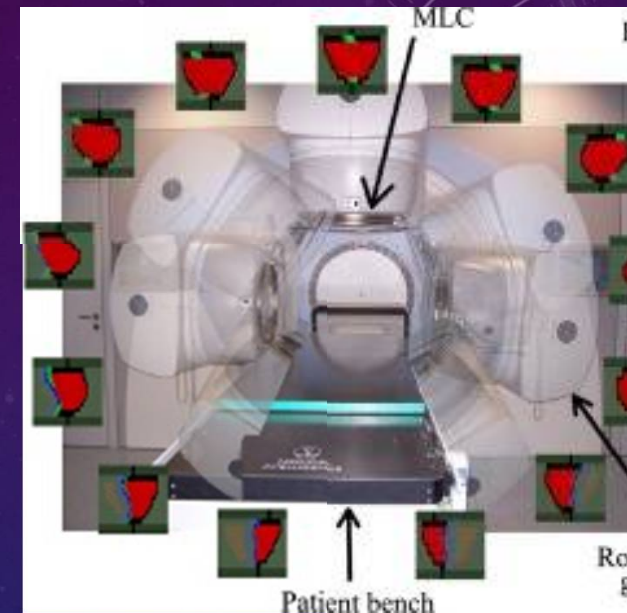
IMRT permite la disminución del volumen irradiado a través del aumento de conformidad, es decir, la reducción del volumen de tejido que recibe una alta dosis.

No obstante, esto se realiza a costa de un aumento de la fuga del cabezal a partir de un mayor número de unidades de monitor (MUs), lo cual incrementa las dosis más alejadas del blanco, y así la “dosis integral”.



la técnica **VMAT** más reciente (Terapia Volumétrica de Arco Modulada) está usando menos UMs y, por lo tanto, permite reducir la dosis integral.

ya sea para IMRT como para procedimientos estereotácticos, la dosis fuera de campo se reduce cuando se extrae el filtro aplanador de la línea del haz, de manera que **la entrega con FFF (Flattening Filter Free) es un avance** en términos de reducción de la dosis integral.



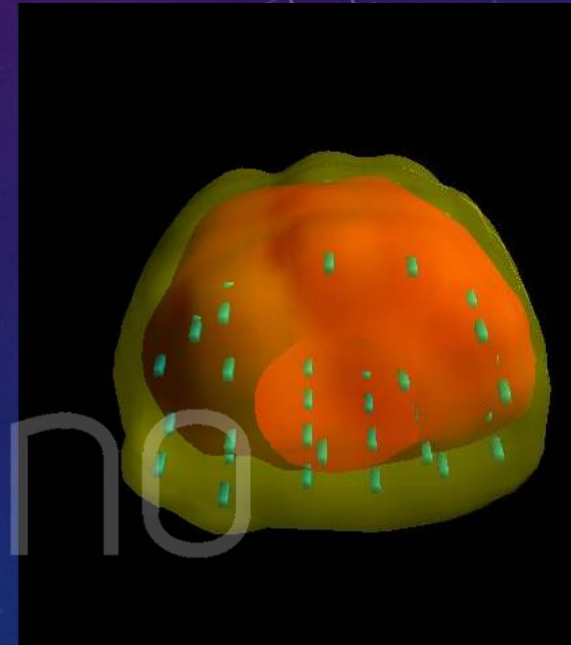
- **Energía de los fotones:** nuevamente aquí el radio oncólogo debe enfrentar una compensación entre tratamientos de baja y alta energía.
- La terapia de alta energía está asociada con una producción de neutrones (afortunadamente baja).
- La terapia de fotones de baja energía da como resultado una dosis más alta de fotones no calculados debido al mayor número de MUs requerido.
- Aunque difícil de cuantificar con precisión, la contaminación adicional por neutrones con alta energía parece estar compensada por la dosis adicional del fotón no calculado con baja energía.
- **Para AAPM TG 158, la energía óptima podría ser una intermedia, tal como 10 MV.**

- **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 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.

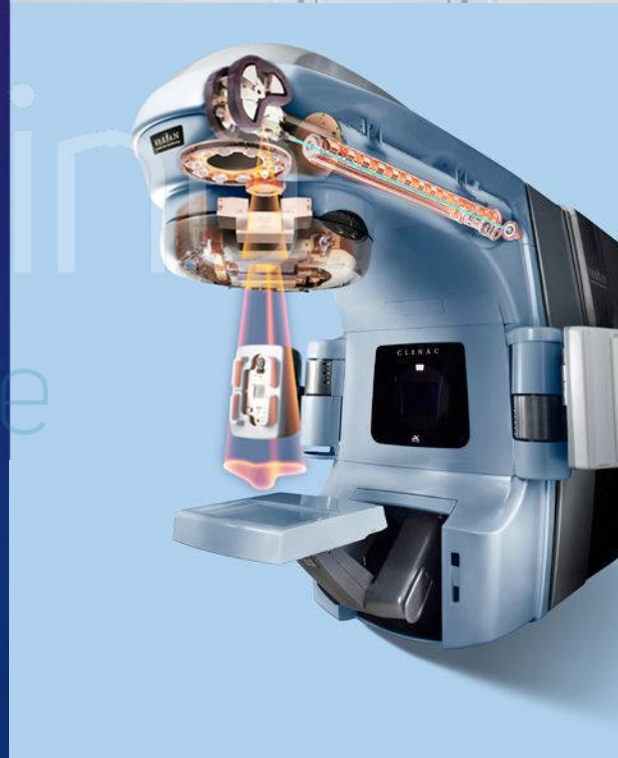
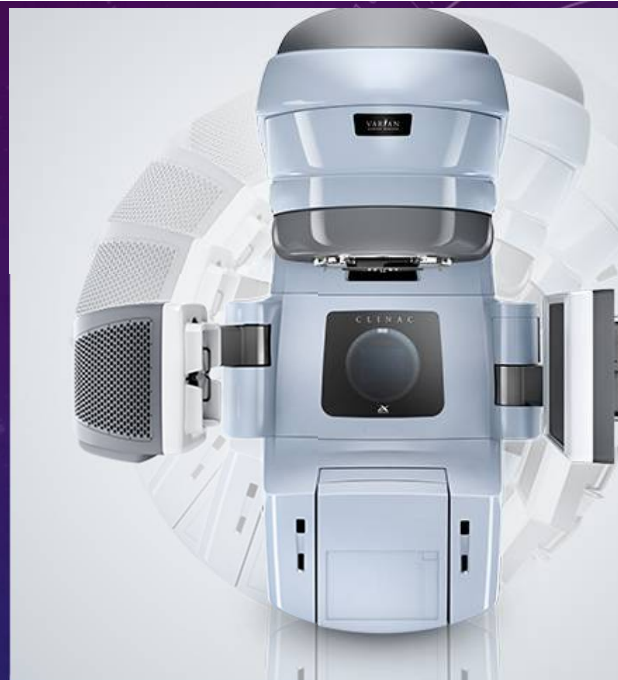


- **2. Reducción de volúmenes blanco**
- Cuanto más grande el volumen irradiado, mayor el riesgo de cáncer secundario.
- Lo anterior se demostró ya en 1990 al analizar los datos de la Base de Datos Internacional para enfermedad de Hodgkin.
- Reducir el tamaño del CTV o PTV puede ser una de las opciones más efectivas para disminuir la dosis a estructuras que no son blanco.

Hoy, los radio-oncólogos y físicos son conscientes de **las ventajas de reducir los volúmenes irradiados a altas dosis** con técnicas cada vez más sofisticadas (IMRT, VMAT, FFF, Gating and tracking, IGRT).

Esta reducción se hizo principalmente para disminuir la incidencia y severidad de los **efectos determinísticos**.

Al mismo tiempo estas nuevas técnicas **disminuirán el riesgo de cáncer secundario radio-inducido** en las áreas que reciban altas dosis de radiación.



3. Adaptación a la edad del paciente

- Como se demostró previamente, los niños son mucho más propensos que los adultos a desarrollar cáncer secundario radio-inducido luego de una dosis de radiación.

No “desaparece” el riesgo según la edad; es muy alto para el neonato y disminuye progresivamente con la edad.

- En este marco, cada vez más se propone la terapia de protones. Es evidente que las ventajas balísticas de protones *«may far outweigh the still hypothetical second cancer risk from particle radiotherapy in pediatric radiotherapy»* (Trott 2017).

4. Adaptación a órganos específicos

- No todos los órganos demuestran un riesgo igual de cáncer secundario radio-inducido.
- Algunos de ellos, como el intestino delgado, son menos sensibles al cáncer por radio-inducción, mientras que la **tiroides y la mama** son ejemplos de órganos altamente sensibles a la radiocarcinogénesis, una característica muy acentuada por el factor edad (con alta susceptibilidad en los niños).

- **5. Administración de la dosis por imagen.**
- La IGRT (Radioterapia Guiada por Imagen) se ha hecho obligatoria al disponer de nuevas tecnologías de alta precisión para tratamientos.
- No obstante, implica una dosis adicional que no debería ignorarse.
- Se han informado sobredosis accidentales de hasta 8 -10 % con sistemas de imágenes portales no adaptadas.
- **Los radio-oncólogos deben estar atentos a la dosis que usan entregada por la IGRT y adaptar el número y el tipo de imágenes de control a cada paciente.**

CONCLUSIONES

- El cáncer radio-inducido después de radioterapia es raro, y probablemente representa **no más del 8-10 % de todos los tipos de cáncer secundario** observados luego de radiación terapéutica.
- La mayoría de los cánceres secundarios están vinculados a la genética, a factores exógenos o al estilo de vida .
- **¡Sin embargo, esta no es una razón para ignorarlos o descuidarlos !!**

- *La radioterapia moderna exige realizar esfuerzos permanentes para reducir las dosis fuera de campo entregadas a los pacientes, como una estrategia de continuo progreso en el tratamiento.* De este modo, se siguen las recomendaciones anteriores de la ICPR con respecto a la optimización.

- **La Edad es uno de los parámetros clave** que impactan en el riesgo de malignidades secundarias radio-inducidas.
- Los niños podrían ser aproximadamente 3 a 6 veces más sensibles al efecto carcinogénico de la radiación que los adultos.
- *En consecuencia, se deben hacer todos los esfuerzos posibles para reducir el riesgo en los niños (y en los adultos jóvenes).*

- **En cambio**, el riesgo de cáncer secundario es mucho menor, o incluso nulo, en los ancianos.
- En una franja intermedia, aunque a menudo el riesgo de cáncer secundario radio-inducido es bajo, se debería tener en cuenta al diseñar esquemas terapéuticos y/o al prescribir cualquier irradiación específica.

¡MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCIÓN!