

Cordoba, 2013

**El problema de los
canceres secundarios;
trabajo de grupo ICRP/ICRU**

Jean-Marc Cosset
Institut Curie , Paris
ICRP Committee 3

Temas de Protección
Radiológica en técnicas
modernas de Radioterapia
(Título inicial)

Grupo de trabajo
del Comité 3 del ICRP / ICRU

Grupo de trabajo ICRP/ICRU

- **Presidentes:** JM Cosset,
- pues M.Baeza, pues ?? (C 3)
- **Miembros :**
- Luis Pinillos-Ashton (C 3)
- William Morgan (C 1)
- André Wambersie (ICRU)
- Lawrence Dauer (USA)
- Nirmal Gupta (UK)
- David Followill (USA)

Introducción

- Último documento existente de la ICRP sobre este tema: ICRP 44, publicado en 1985 ...
- Desde entonces han surgido numerosas técnicas nuevas,
- Algunas de las cuáles ya se han introducido (en mayor o menor grado) en la práctica diaria ...

Introducción

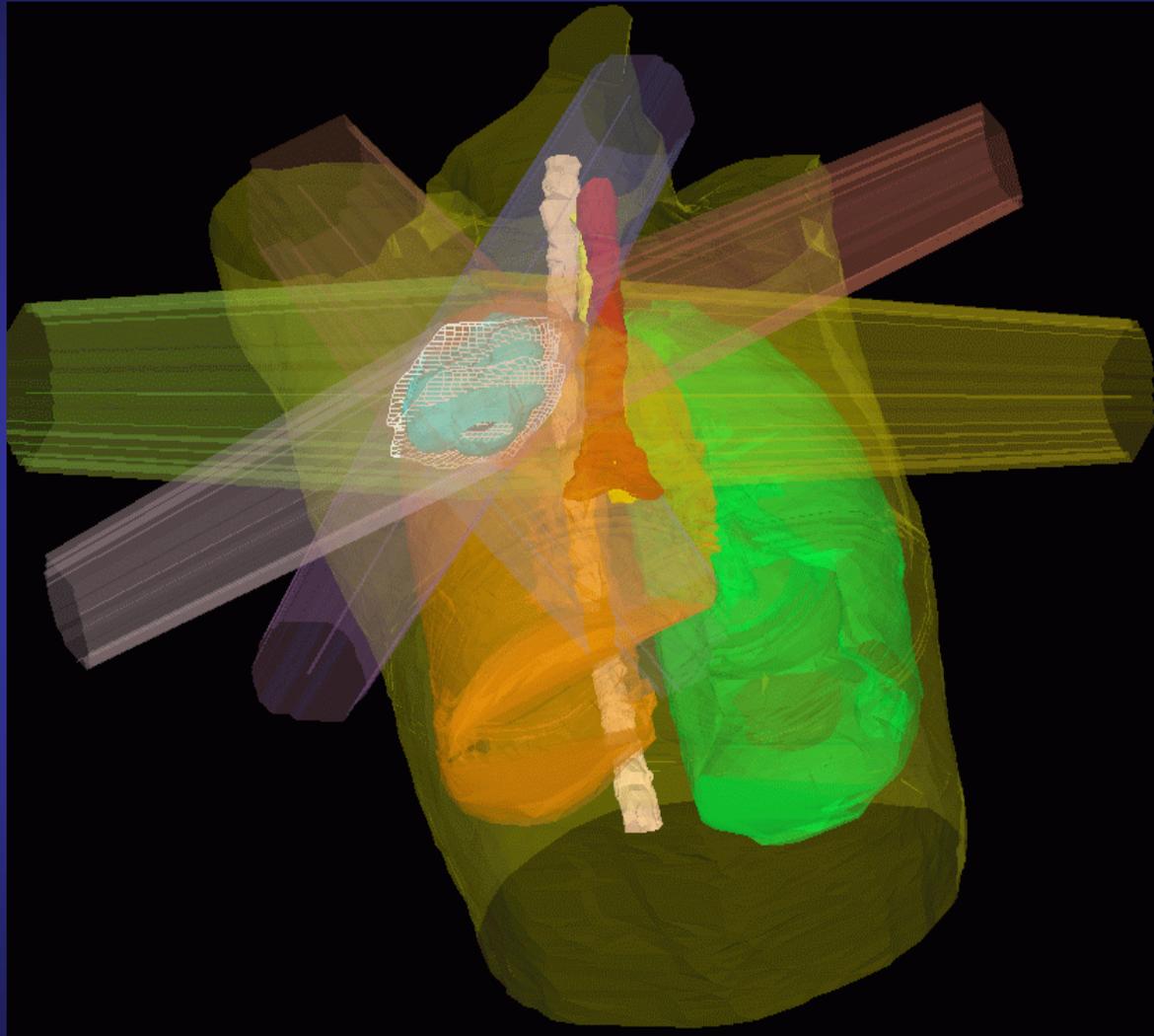
- La mayoría de estas nuevas técnicas o procedimientos de RT externa suscitan problemas nuevos y específicos.
- Por ello, en la reunión de 2004 en Beijing, la ICRP decidió unir competencias y experiencia de ICRP e ICRU (ambas interesadas en estos aspectos), y preparar recomendaciones adaptadas específicamente a los nuevos procedimientos.

Introducción

- La mayoría de estos procedimientos recientemente introducidos en radioterapia externa han sido diseñados para "conformar" que el volumen a irradiar se ajuste mejor a la forma precisa del tumor (de ahí el nombre de "radioterapia conformacional")
- Hay que reconocer que la mayoría de estas nuevas técnicas logran dicho objetivo ...

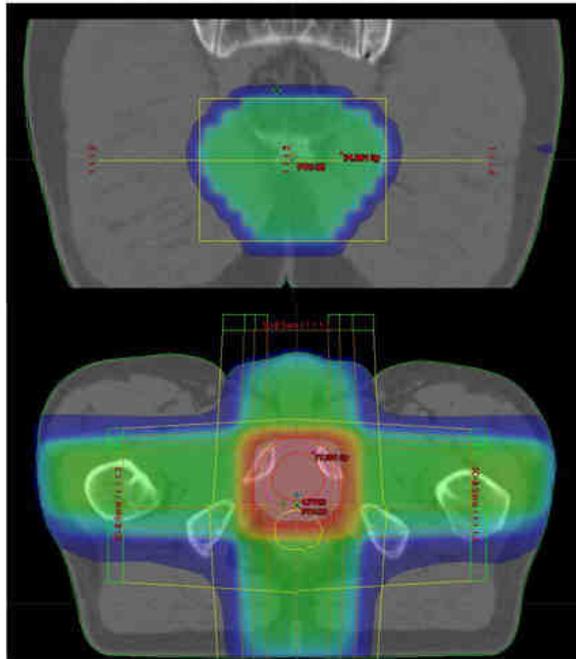
Introducción

- Sin embargo, para lograrlo, estos nuevos procedimientos utilizan a menudo un *número mayor de haces* ...
- Aumentando, por tanto, el volumen de tejidos y órganos sanos que reciben «bajas dosis» (utilizando el vocabulario de los radioterapeutas) ...

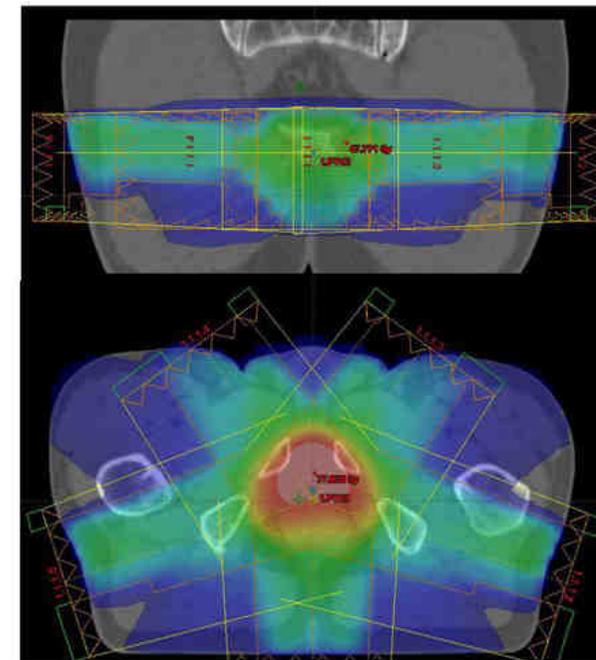


INTENSITY MODULATED RADIOTHERAPY (IMRT)

Conformal 3D irradiation



IMRT



- 1 Small volume with high dose
- 2 Beam-On-Time for sliding window (MUs)
(Prostate): IMRT = 2 x conformal 3D

Large volume with low dose

(Head and neck): IMRT = 3 x conformal 3D



TRIEMLI
HOSPITAL
ZÜRICH

MEDICAL PHYSICS
RADIATION ONCOLOGY
NUCLEAR MEDICINE

- Recordemos: ¿qué es lo que un radioterapeuta entiende por «baja dosis»?
- Para alguien que da entre 70 y 80 Gy a su volumen blanco, el volumen encerrado en la isodosis del 5% se le considera que recibe una dosis «baja» ...
- Sin embargo, esta dosis es de **3.5 a 4 Gy !**

- Por tanto, el uso de ciertas nuevas técnicas de radioterapia moderna podría aumentar el riesgo de inducir un "segundo cáncer"
- El riesgo depende mucho del tipo de técnica utilizada y de cómo se utiliza esta técnica específica,
- Teniendo en cuenta que el riesgo de inducir un segundo cancer varía entre ser mayor que con las técnicas convencionales y ser igual (o incluso menor en algunas situaciones específicas (?))

- Si realmente se confirma la hipótesis de que el riesgo se duplica (Hall 2003 y Kry 2005)
- Incluso en esta situación, se pueden **considerar tres situaciones diferentes en la práctica clínica.**

Introducción

- 1) En algunas situaciones específicas, las ventajas obvias que aportan las nuevas técnicas,
- Tanto el aumento del control de tumor como la "protección" de tejidos normales,
- Compensan con creces al aumento casi despreciable (y teórico?) de riesgo de cáncer secundario, lo cual reduce la cuestión y la hace irrelevante

Introducción

- 2) En otros casos, si bien el riesgo de segundo cáncer no puede servir de argumento para rechazar la(s) nueva(s) técnica(s),
- **Hay que tener en cuenta el riesgo carcinogénico al diseñar el protocolo,**
- Y particularmente al definir la población a tratar (niños +++...).

Introduction

- 3) No se pueden eliminar completamente algunos casos específicos para los cuales las nuevas técnicas no aportan nada mejor que los procedimientos utilizados con anterioridad,
- Dados sus elevados costes (en cuanto a financieros y de recursos humanos...)
- ¿Para qué aumentar el riesgo de segundos tumores?? ...

- En la reunión del Comité 3 de la ICRP en Ginebra en 2005 se presentó un primer borrador que provocó una intensa discusión, involucrando incluso miembros del Comité 1 de la ICRP (Radiobiología)
- Tras la reunión del Grupo de Trabajo en Nueva York (Abril 18-19, 2006) se fué preparando un segundo borrador

Discusión sobre un nuevo título:

- El título inicial debería haber incluido:
- El riesgo de segundo cáncer
- Pero también el *riesgo de accidentes asociado a los nuevos procedimientos ...*(P.Ortiz López)
- Propuestas al Comité 3 :
 - Respecto de los accidentes: se debe actualizar la ICRP 86 ...**Sera la ICRP 112 ...**
 - Propuesta de nuevo título; *“Evaluación y gestión del riesgo de segundo cáncer en radioterapia”*.

Contenido previsto

- I) Introducción
- II) Datos clínicos
- III) Aspectos físicos de las distribuciones de dosis
- IV) Modelos de riesgo y aspectos radiobiológicos
- V) Síntesis y recomendaciones

Datos clínicos

- Se dispone actualmente de una gran cantidad de datos clínicos, por ejemplo:
- **Sobre la enfermedad de Hodgkin:**
- La base de datos internacional contiene 14,000 pacientes (1990)
- 32,591 casos en la cohorte de Dores (2002)
- Y un gran número de artículos sobre el problema de los niños (Bathia 1996 and 2003 ...)

Datos clínicos

- **Sobre el cáncer de mama:**
- 32,800 pacientes en el EBCTCG (2005)
- Sólo en el Instituto Curie, 16,705 pacientes
- **Sobre el cáncer de próstata:**
- 141,761 pacientes en la cohorte de Neugut 1997
- 122,153 pacientes en el estudio de Brenner 2000
- 237,775 pacientes en el estudio de Kendall 2006

Datos clínicos

- **Sobre cáncer de testículo:**
 - 40,576 pacientes (Travis 2006)
- **Sobre cáncer cérvicouterino;**
 - 86,193 pacientes (Kleineremann 1995)
- **Sobre cáncer de ovario:**
 - 32,251 pacientes (Travis 1996)
- **Radioterapia en todas las localizaciones:**
 - Más de 31,000 pacientes (Dörr 2002)
 - *Solo por mencionar algunos*

Datos clínicos

- La revisión de los datos recientes de segundo cáncer tras radioterapia confirma realmente la experiencia clínica habitual,
- Según la cual *“la mayoría de casos de segundo cáncer que ocurre, tiene lugar en la zona de alta dosis del volumen de tratamiento o en la proximidad de la misma”* (Hall, IJRO 2006).

Datos clínicos

- Debe tomarse en consideración este importante aspecto al comparar diferentes técnicas de irradiación;
- Si bien es ciertamente relevante intentar calcular los riesgos debidos a la irradiación a baja dosis de grandes volúmenes situados lejos del haz
- *Parece igualmente importante prestar atención a las zonas que reciben dosis "apreciables" (MP Little, IJRB 2001), en la proximidad de los campos irradiados.*

Datos clínicos

Estos datos clínicos resaltan también el papel que juega la edad, siendo los ***niños mucho más sensibles*** que los adultos a los efectos cancerígenos de la radiación ionizante

Datos clínicos

- Otro punto importante es que el *“riesgo tiende a ser menor en las series médicas que en los supervivientes de las bombas atómicas”* (MP Little, 2001).
- Preston (2002) and Rubino (2003) han hecho observaciones similares.
- El fraccionamiento o prostracción de la mayoría de las irradiaciones terapéuticas, contrasta claramente con la extrema brevedad de irradiación asociada a las bombas atómicas, lo cual podría explicar, al menos en parte, dicha discrepancia.

Aspectos físicos y distribuciones de dosis

- Este capítulo va a concentrarse en las distribuciones de dosis conseguidas con las diversas técnicas disponibles; la radioterapia convencional (RT) (tomada como referencia), y mayormente la RT conformacional en 3D, la IMRT, la RT con protones (y con iones de carbono?) ,
- Con algunos subcapítulos complementarios específicos sobre tomoterapia y las nuevas técnicas estereotácticas tales como el Cyberknife.

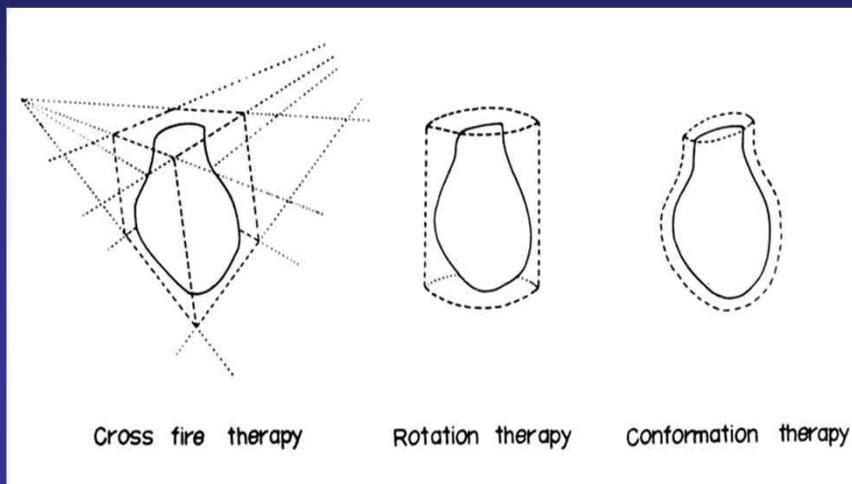
Radioterapia con intensidad modulada (IMRT)

- La **IMRT** aporta a la RT conformacional lo siguiente:
- La posibilidad de modular la fluencia dentro de cada haz durante la irradiación
- Gracias a sofisticados programas de computador y al control por computador de las hojas en los colimadores multi-hojas

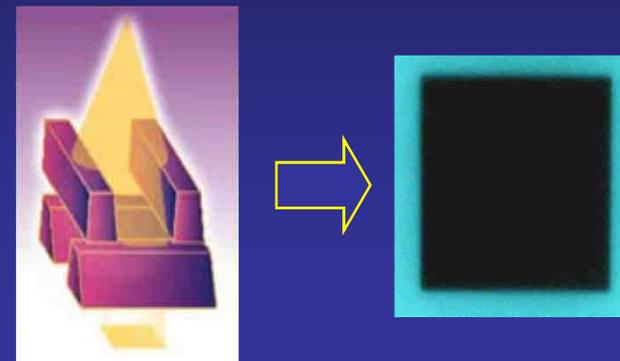


La modulation d'intensité (RCMI)

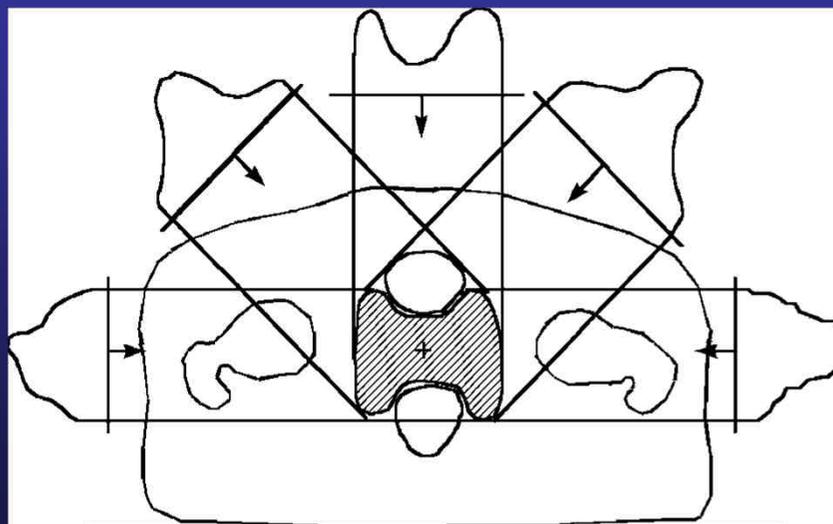
RT3D



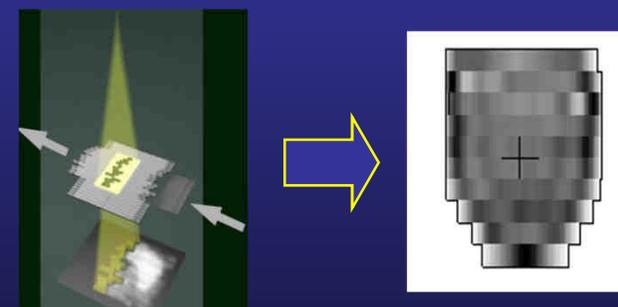
Collimation classique

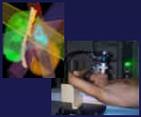


RCMI

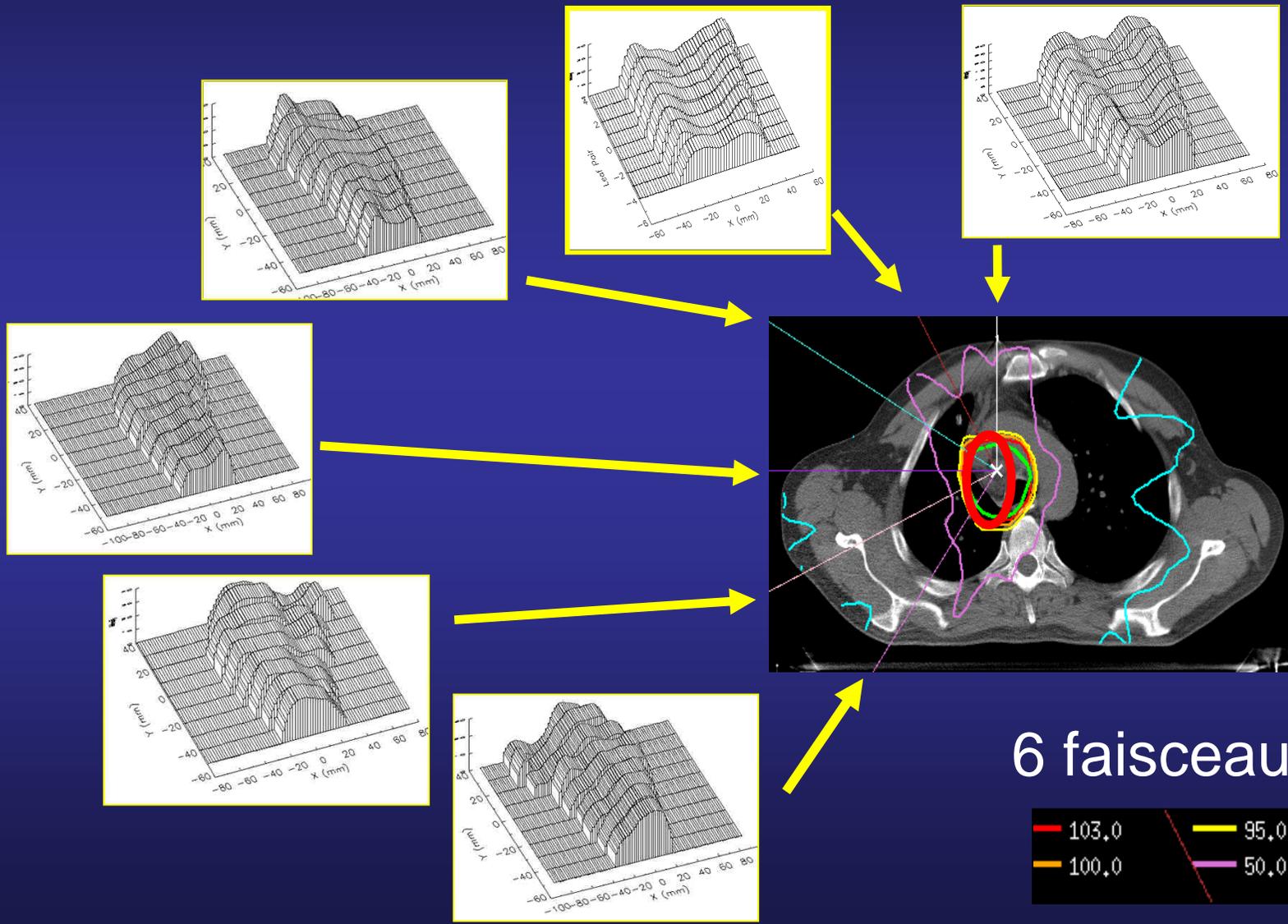


Collimation dynamique





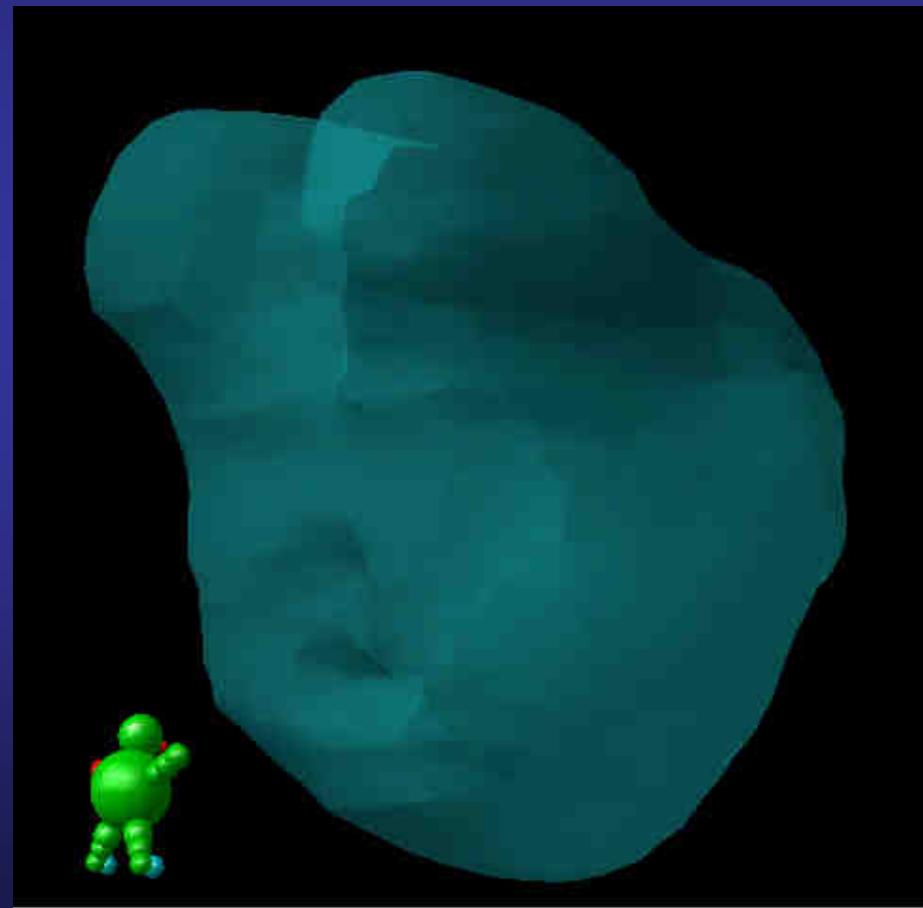
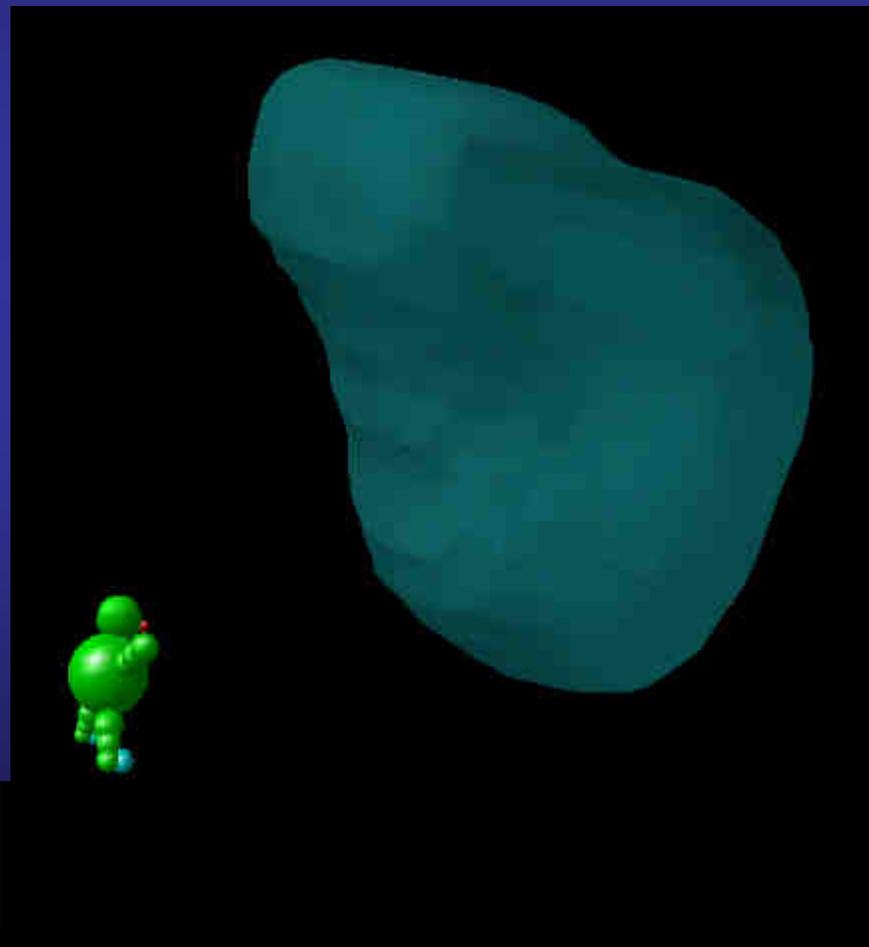
Profils d'intensité

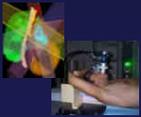


6 faisceaux RCMI

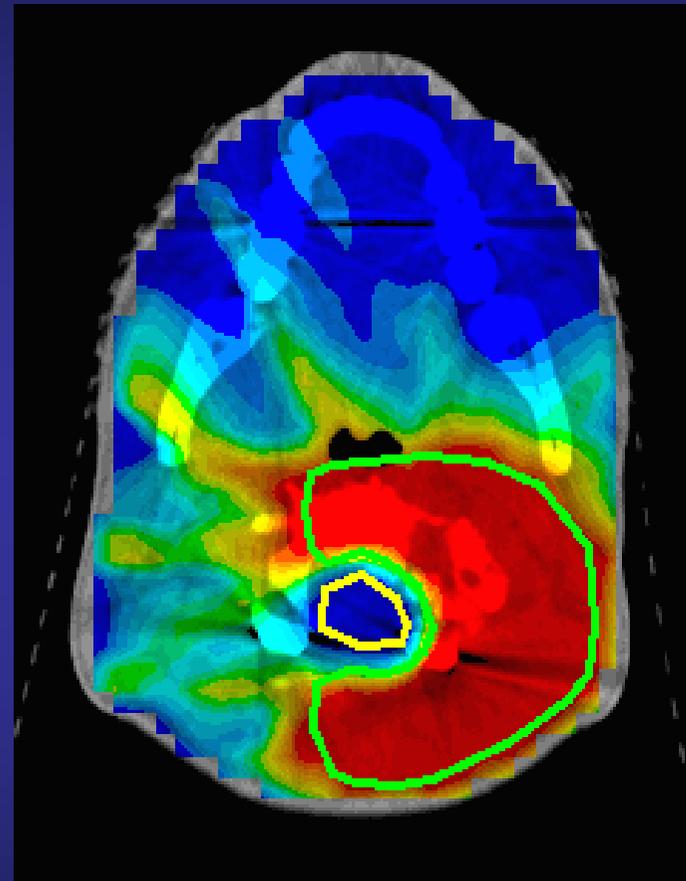
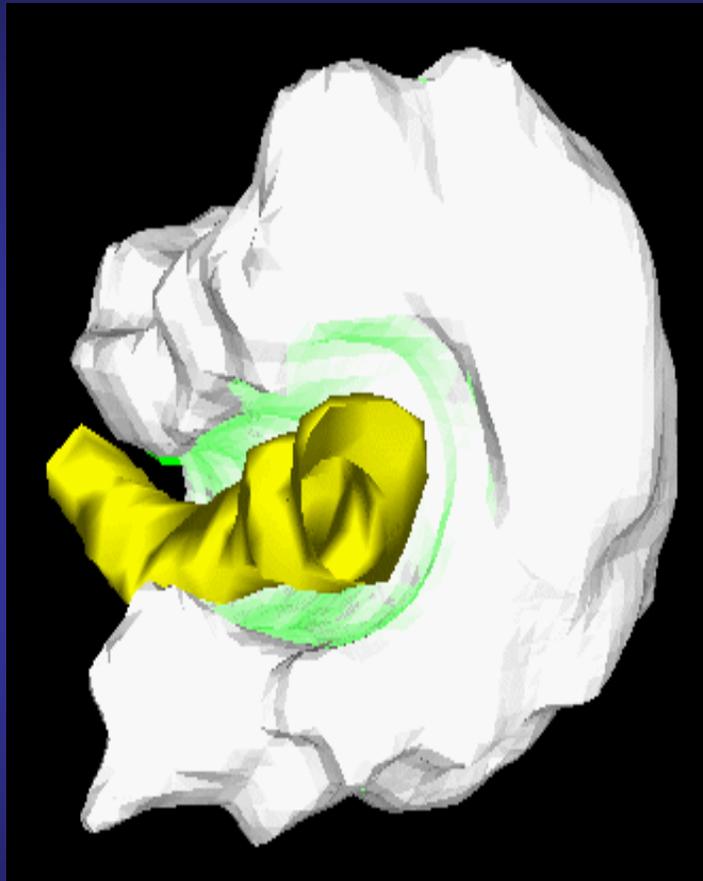
103,0	95,0	10,0
100,0	50,0	

Avec La possibilité d'introduire
des concavités ...



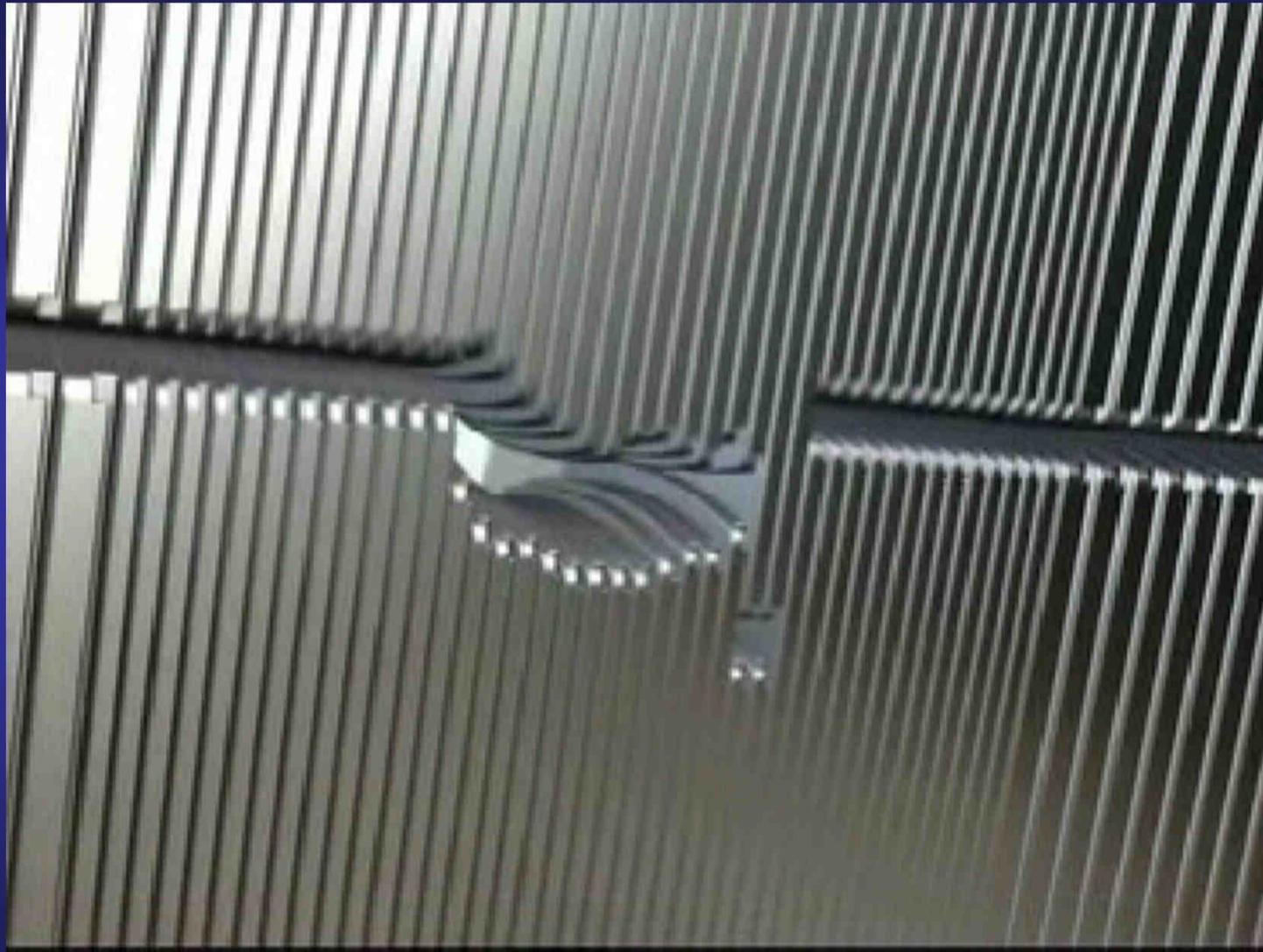


Osteosarcome de C2



■ $\leq 50\%$ ■ 60-80% ■ $\geq 100\%$

— Tumeur — Moelle



IMRT

- **Los riesgos?**
- Hall (2003) informa que « en términos globales, *es probable que la IMRT duplique la incidencia de segundas malignidades comparada con la RT convencional,..... Estas cifras pueden ser aún mayores en pacientes con supervivencia mayor (o en pacientes más jóvenes) »*
- Hall confirma este punto en un artículo posterior de 2006 ... También lo confirma un artículo de Houston 2005 (Kry et al.)
- Sin embargo, hay discrepancia entre varios modelos (véase a continuación)...

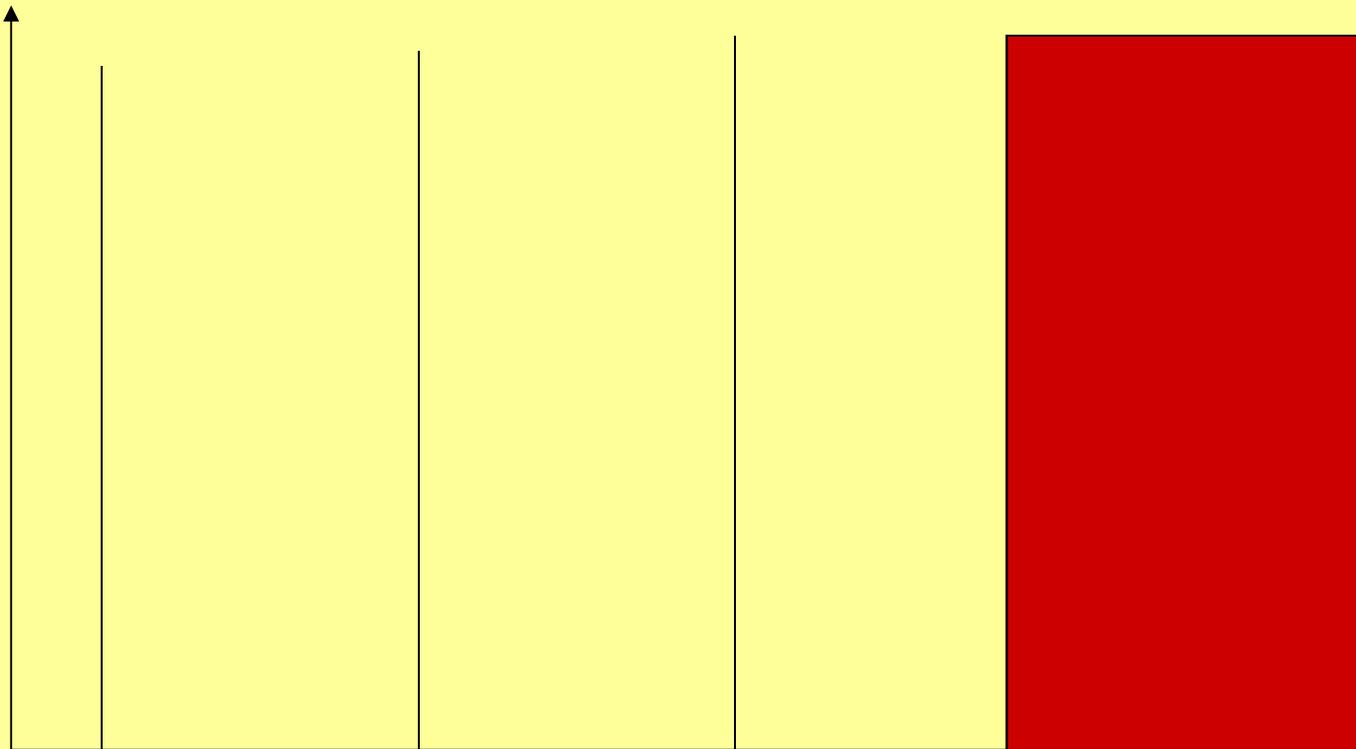
Desde un punto de vista dosimétrico y balístico

- Debería ser bastante fácil alcanzar un consenso,
- Basándose en la evaluación mediante los histogramas de dosis-volumen (DVH) y de la estimación de los volúmenes irradiados a «altas» y «bajas» dosis, para las diferentes técnicas
- Y manteniendo en mente las recomendaciones de la ICRP 73 (y la Directiva Europea 97/43);

El principio de « optimización »: ICRP 73 y Directiva Europea 97/43

- *« A fines radioterapéuticos, se deben planificar individualmente las exposiciones de los volúmenes blancos, de manera que las dosis a los volúmenes y tejidos fuera del blanco sean tan bajas como sea posible, consistentes con la finalidad terapéutica deseada »*

Irradiated volume
outside the beam



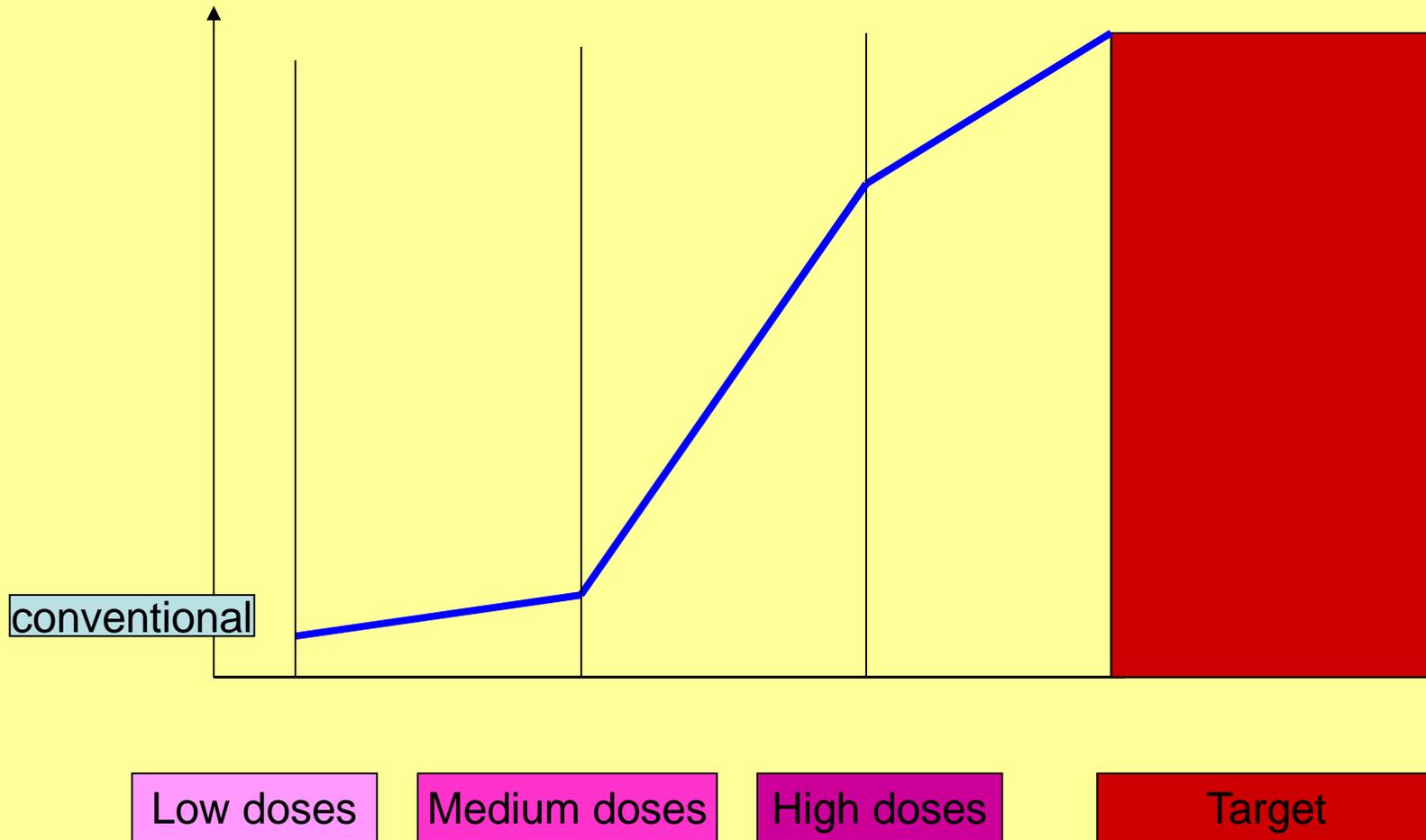
Low doses

Medium doses

High doses

Target

Irradiated volume
outside the beam



conventional

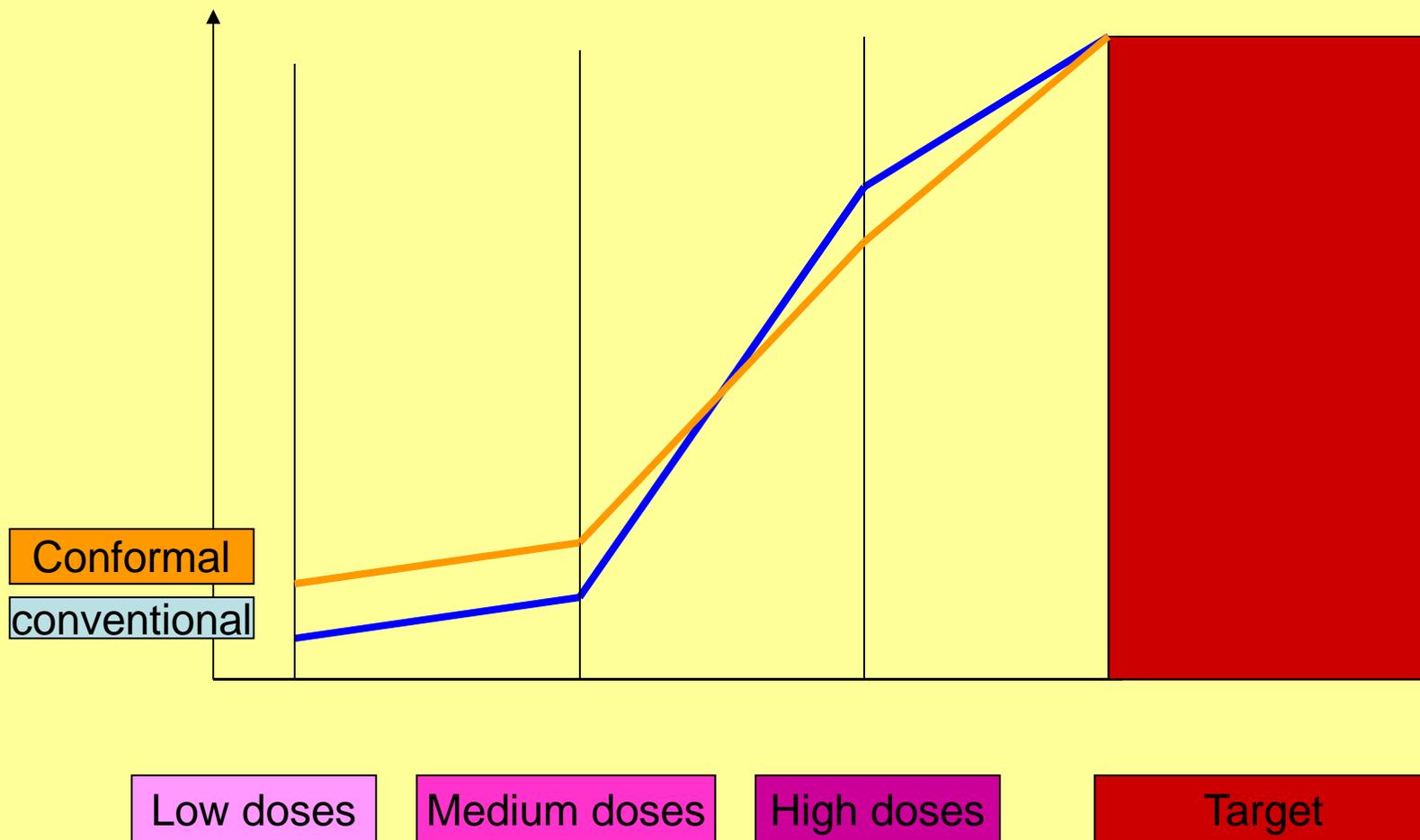
Low doses

Medium doses

High doses

Target

Irradiated volume
outside the beam



Conformal
conventional

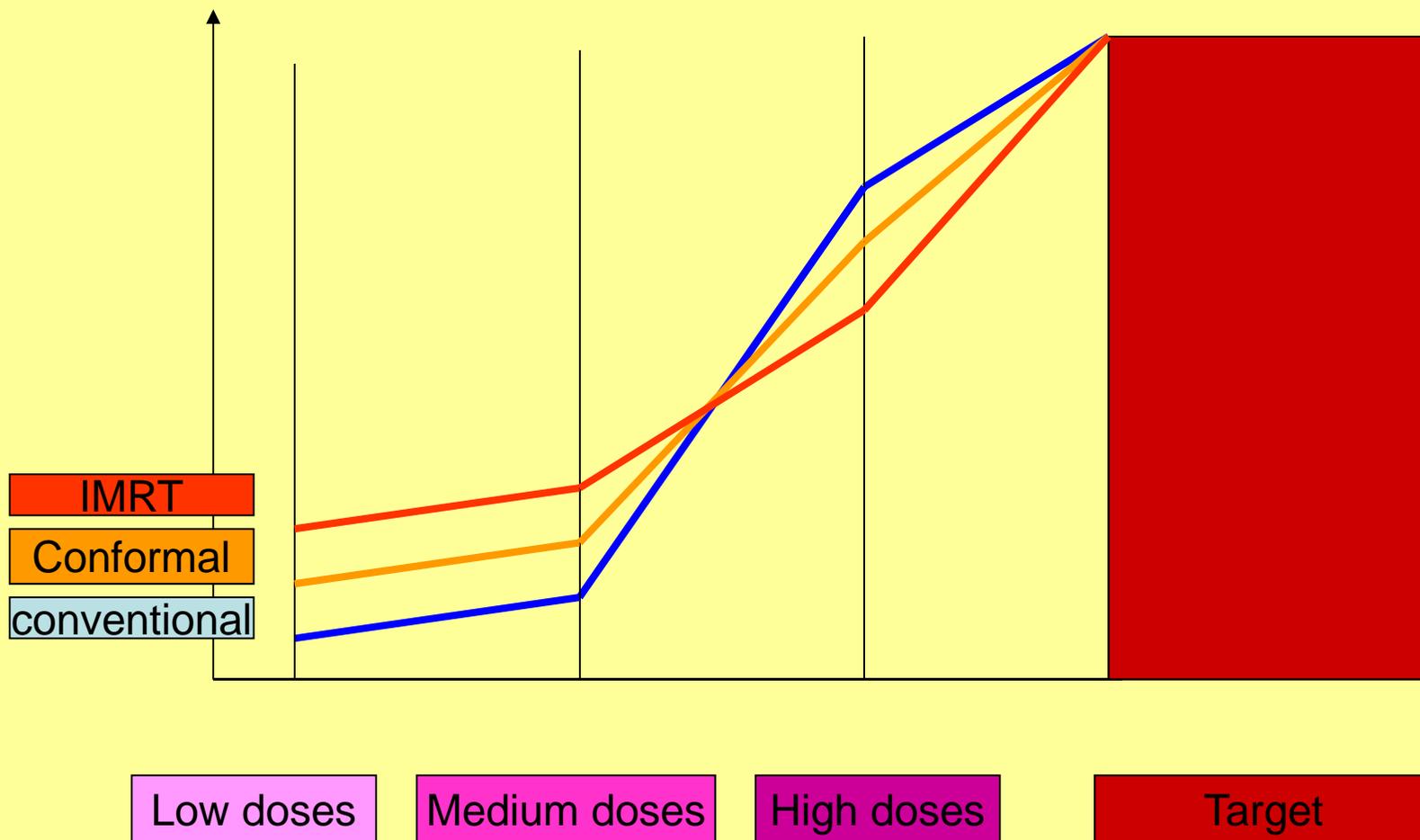
Low doses

Medium doses

High doses

Target

Irradiated volume
outside the beam



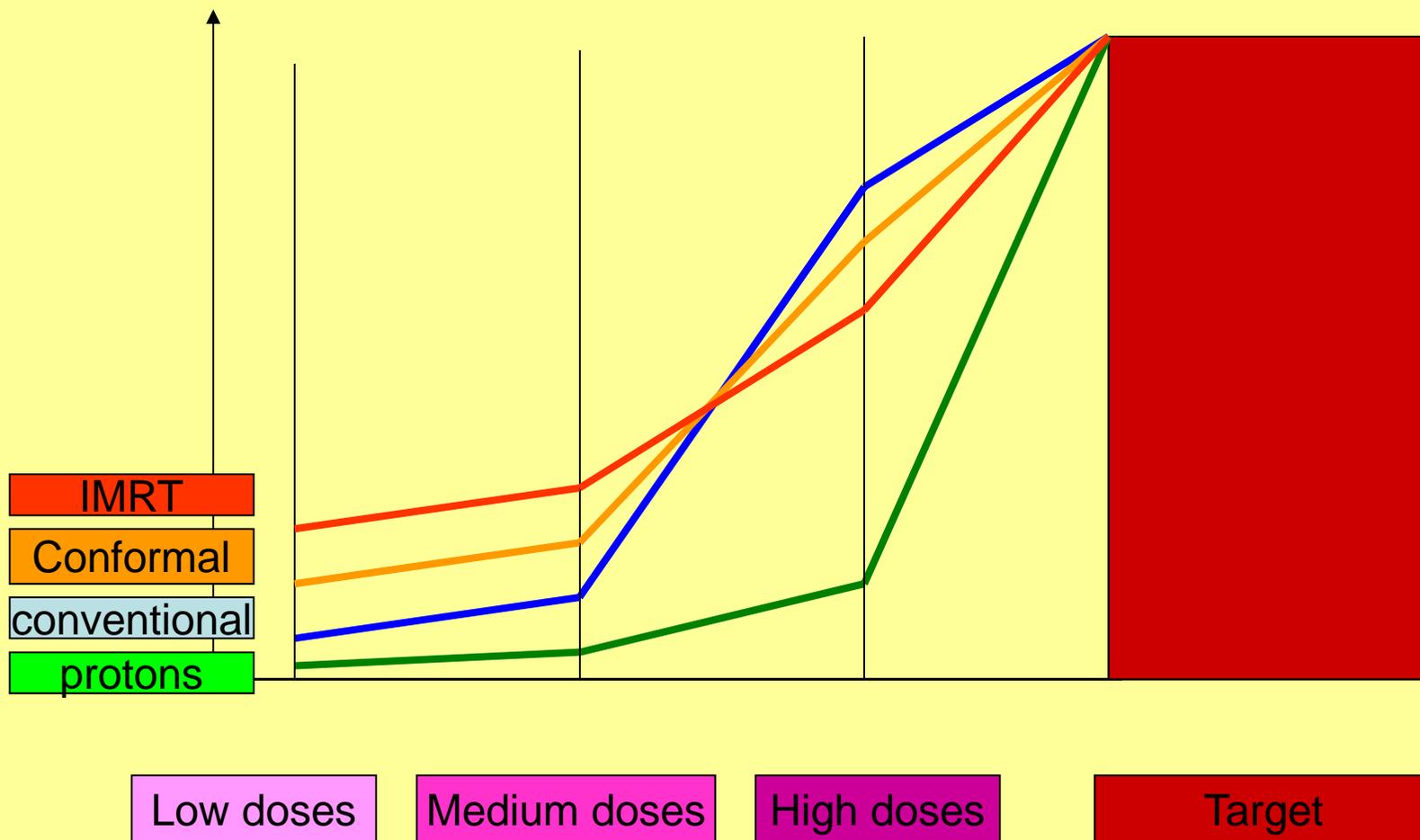
Low doses

Medium doses

High doses

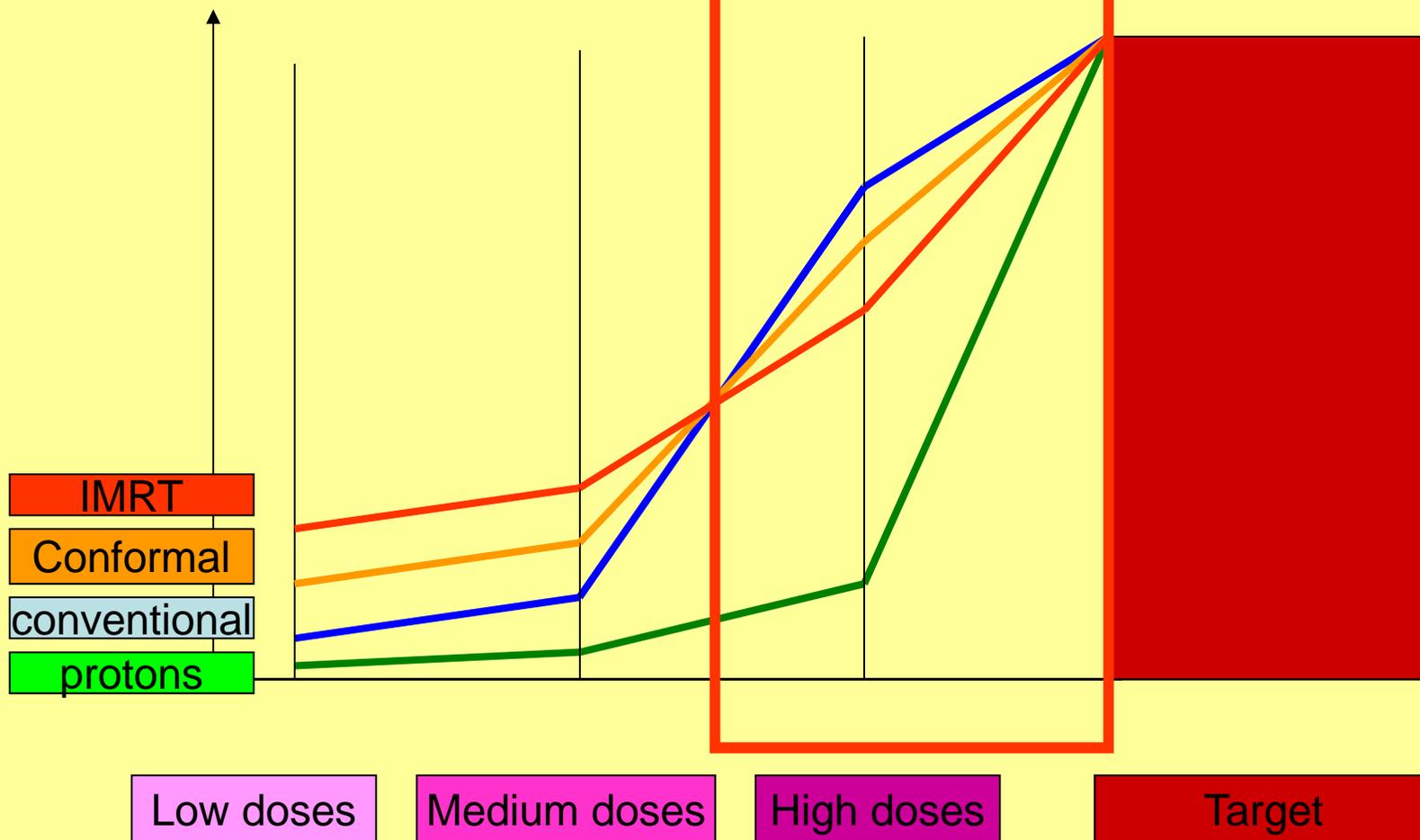
Target

Irradiated volume
outside the beam



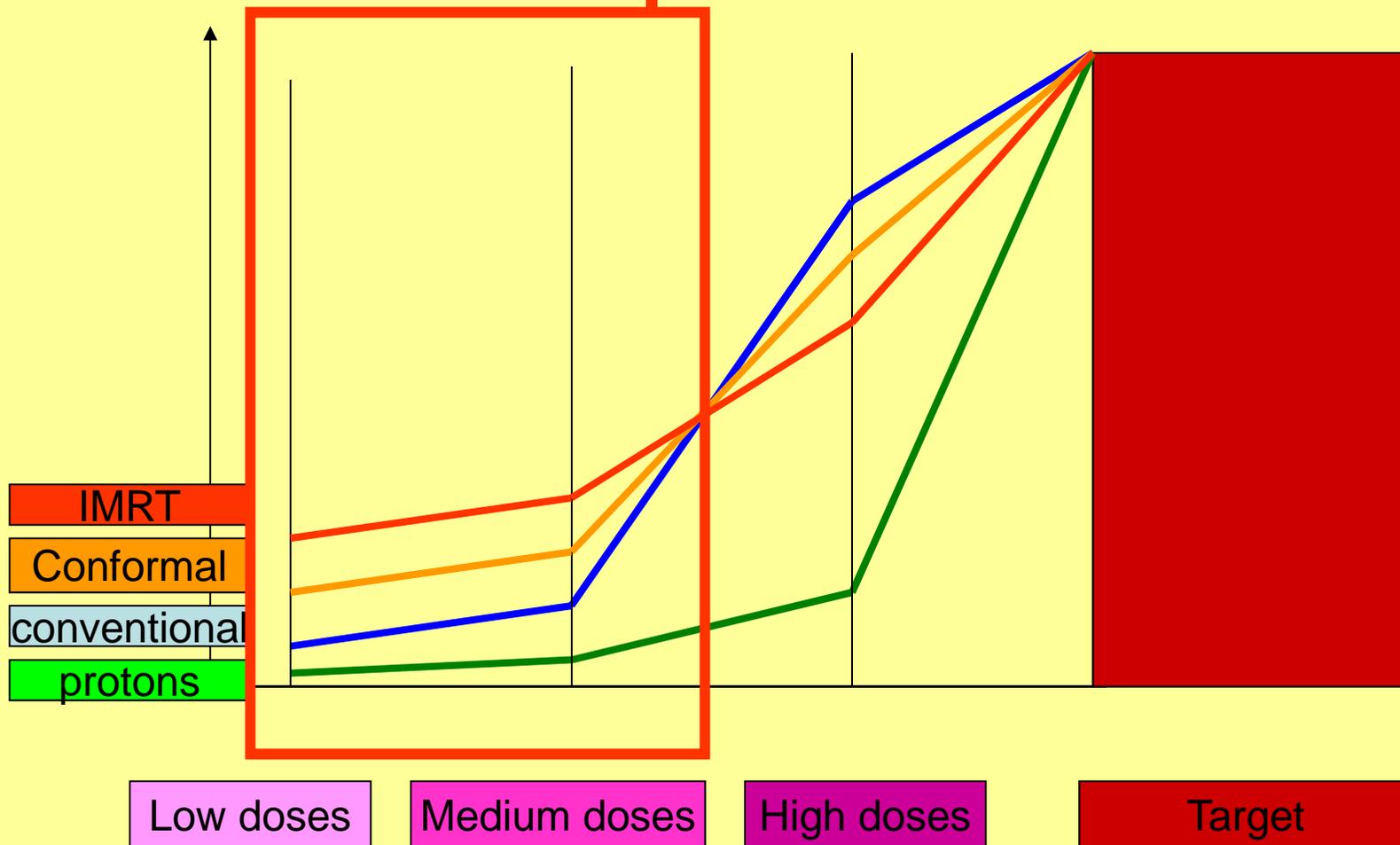
Irradiated volume
outside the beam

High doses ; protons > IMRT > Conformal > Conventional



Irradiated volume
outside the beam

Medium-low doses;
Protons > conformal > conventional > IMRT



Desde el punto de vista radiobiológico

- ***Se puede prever que las cosas son más complejas ...***

The competition models

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

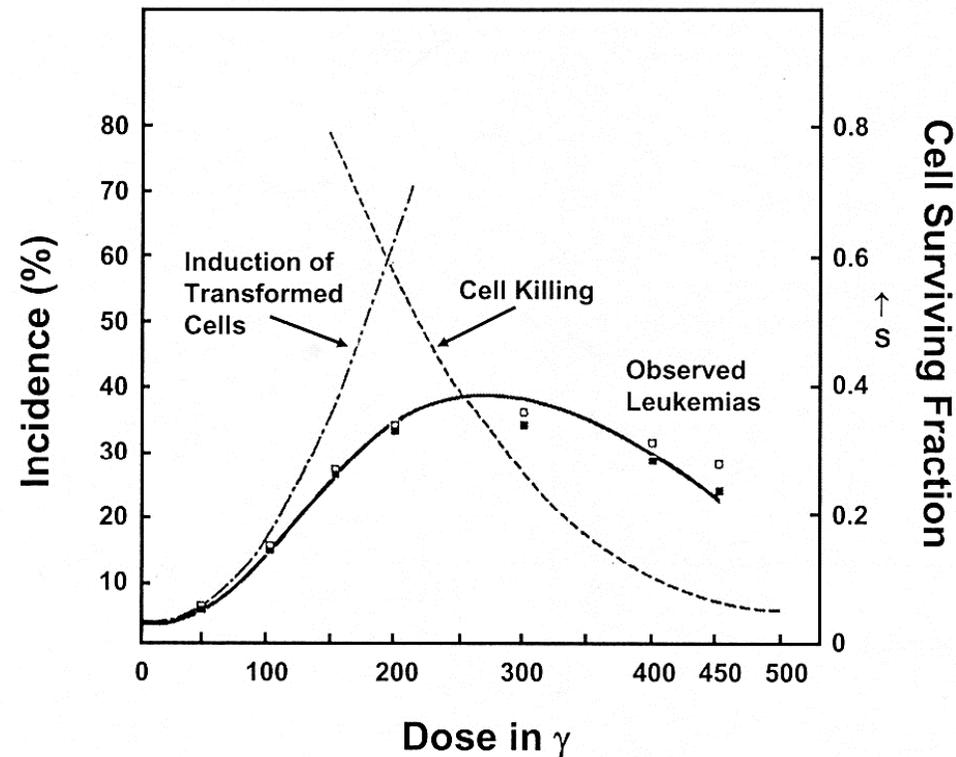


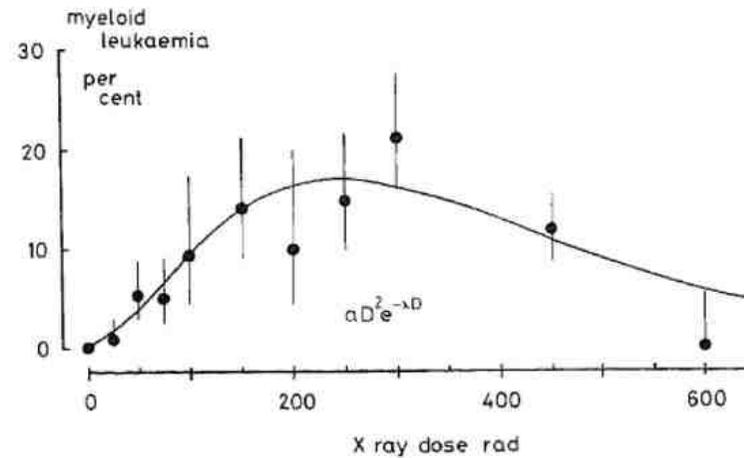
Fig. 3. Illustration of the concept, introduced by Gray, that the incidence of radiation-induced cancer follows a “bell” shape because of the balance between the induction of transformed cells and cell killing. The figure is adapted from Gray (12).

Shape of the dose-response relationship (Thanks to André Wambersie)

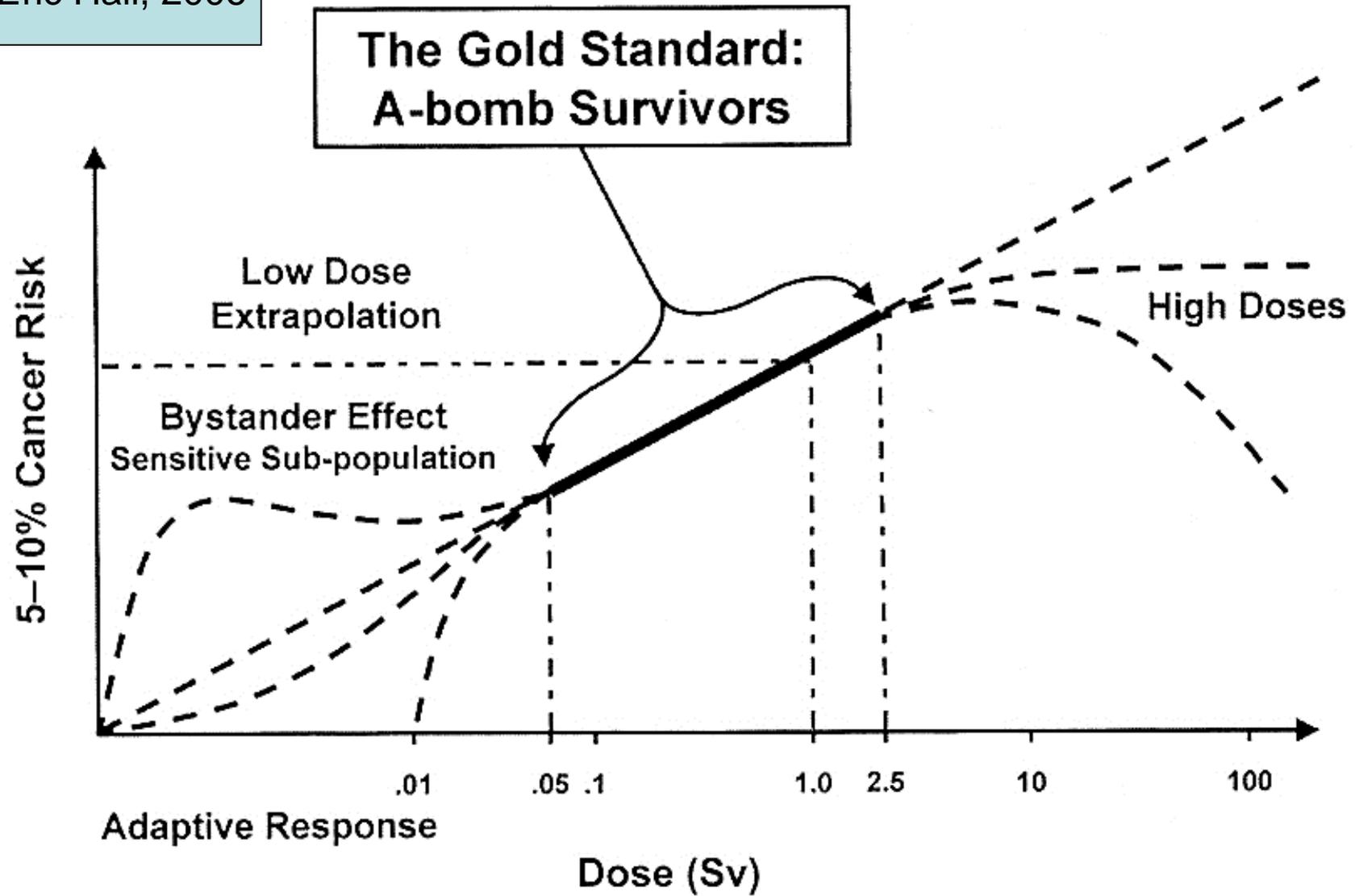
From animal experiments:

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.



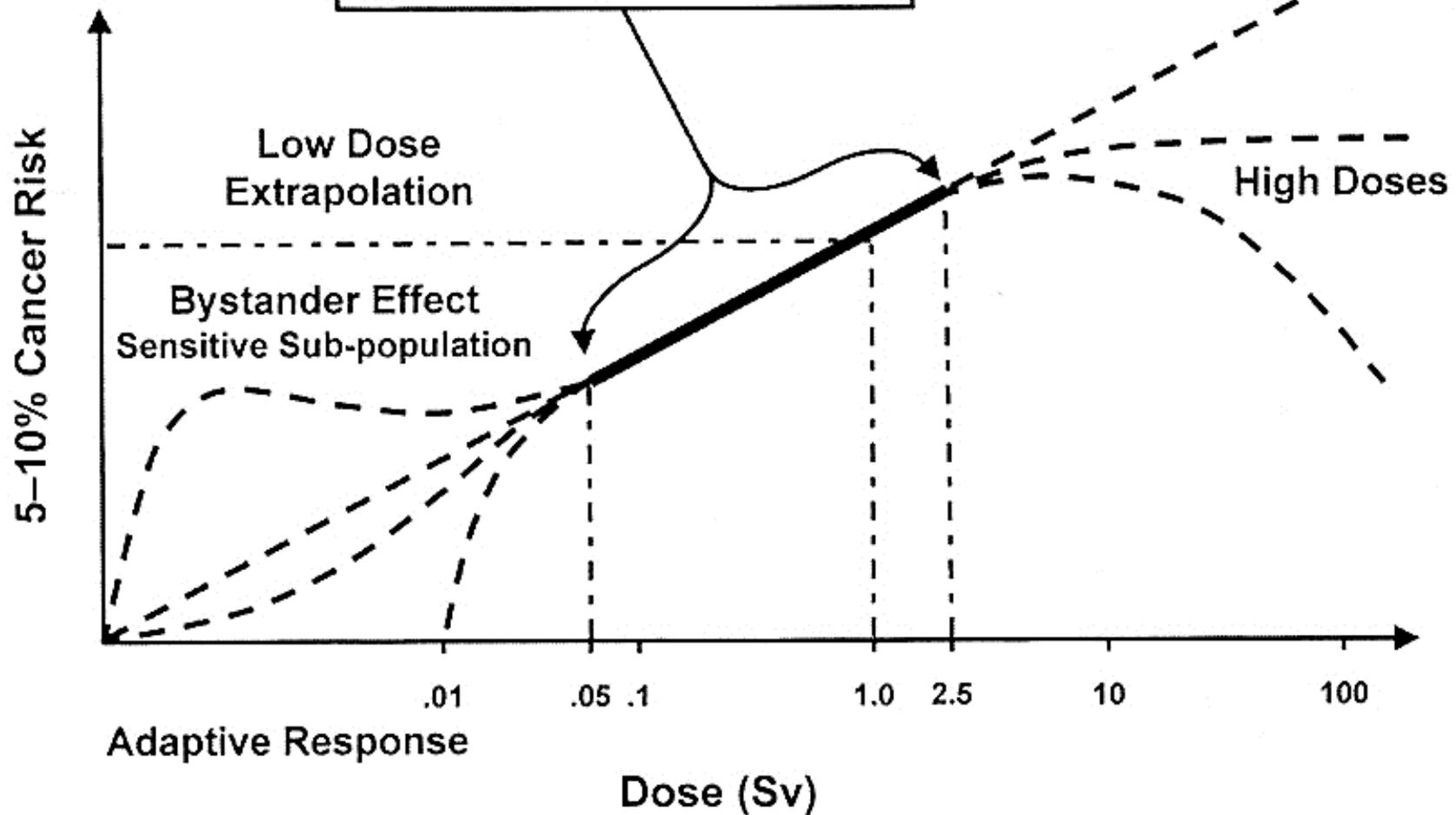
Eric Hall, 2006



Cual es la curva correcta ??

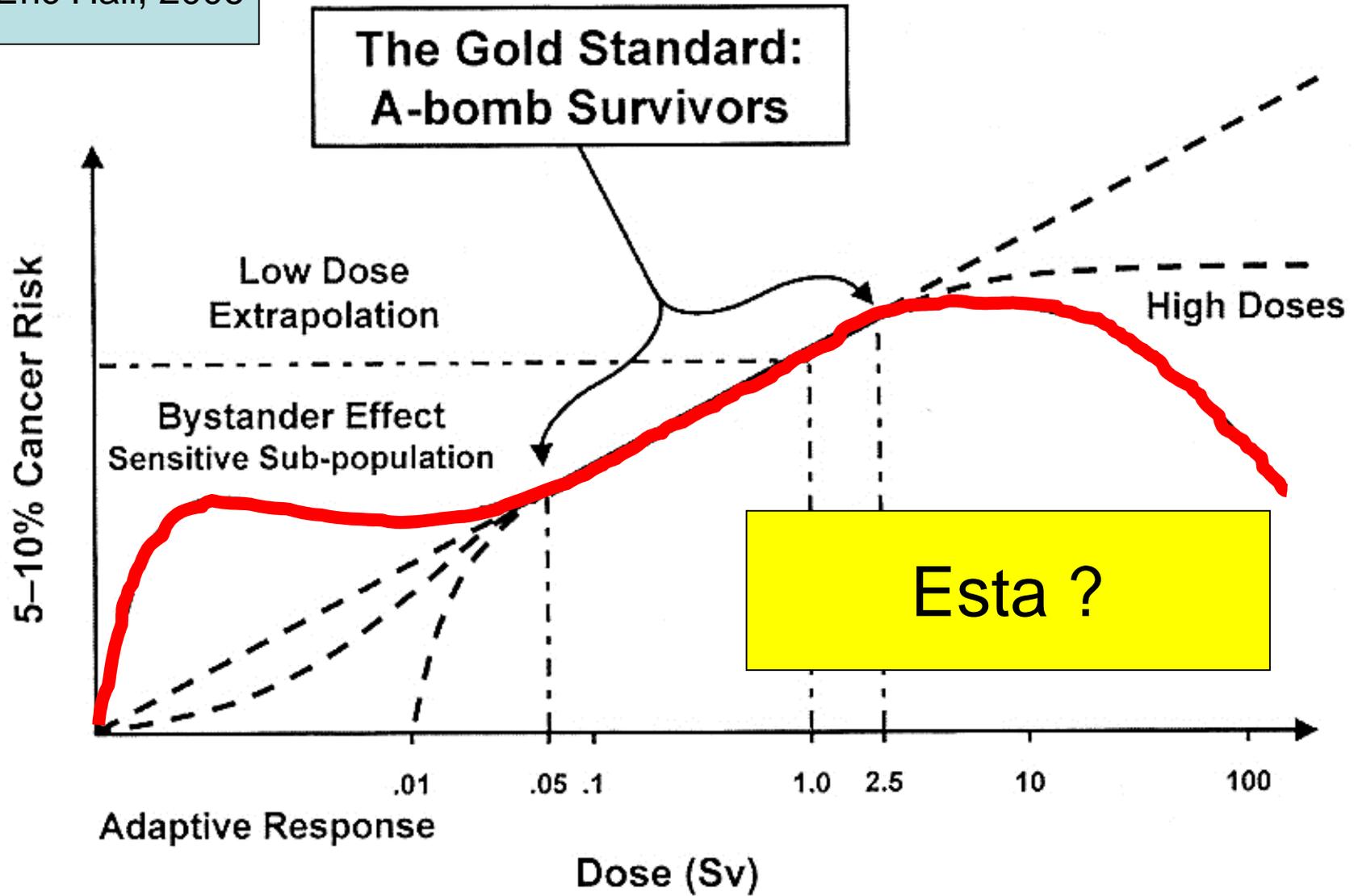
Eric Hall, 2006

The Gold Standard:
A-bomb Survivors



Eric Hall, 2006

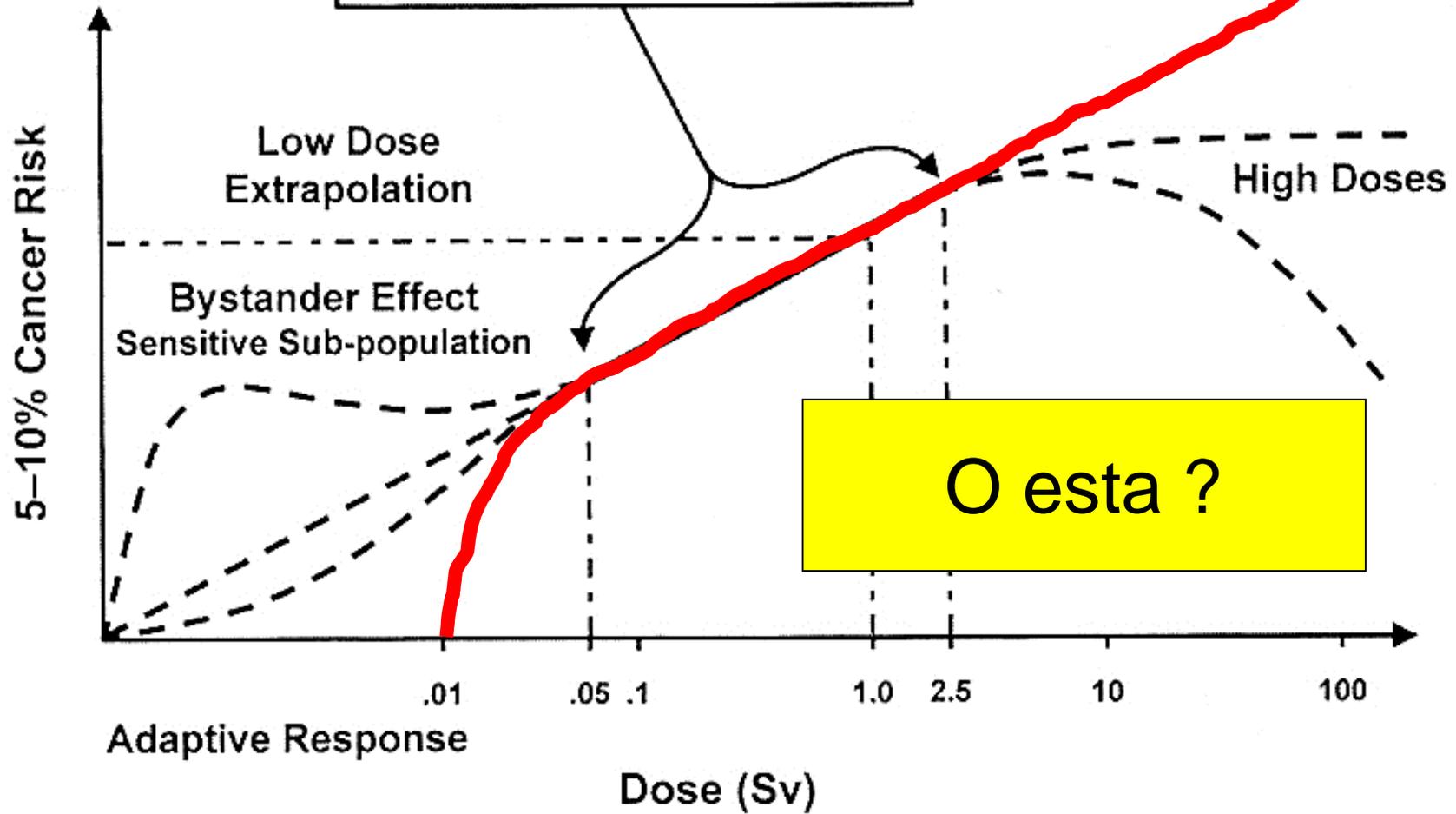
Cual es la curva correcta ??



Eric Hall, 2006

Cual es la curva correcta ??

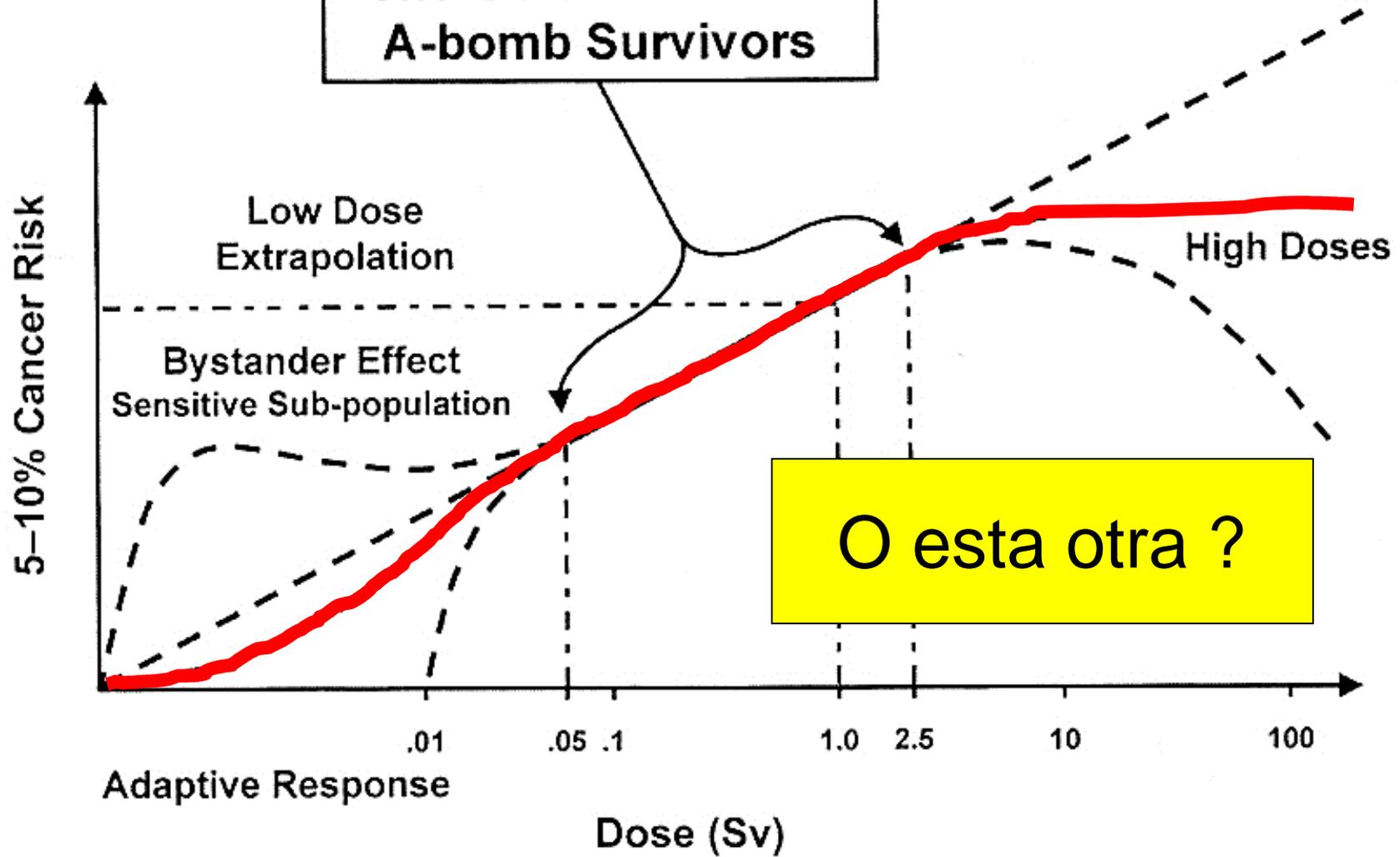
The Gold Standard:
A-bomb Survivors



Eric Hall, 2006

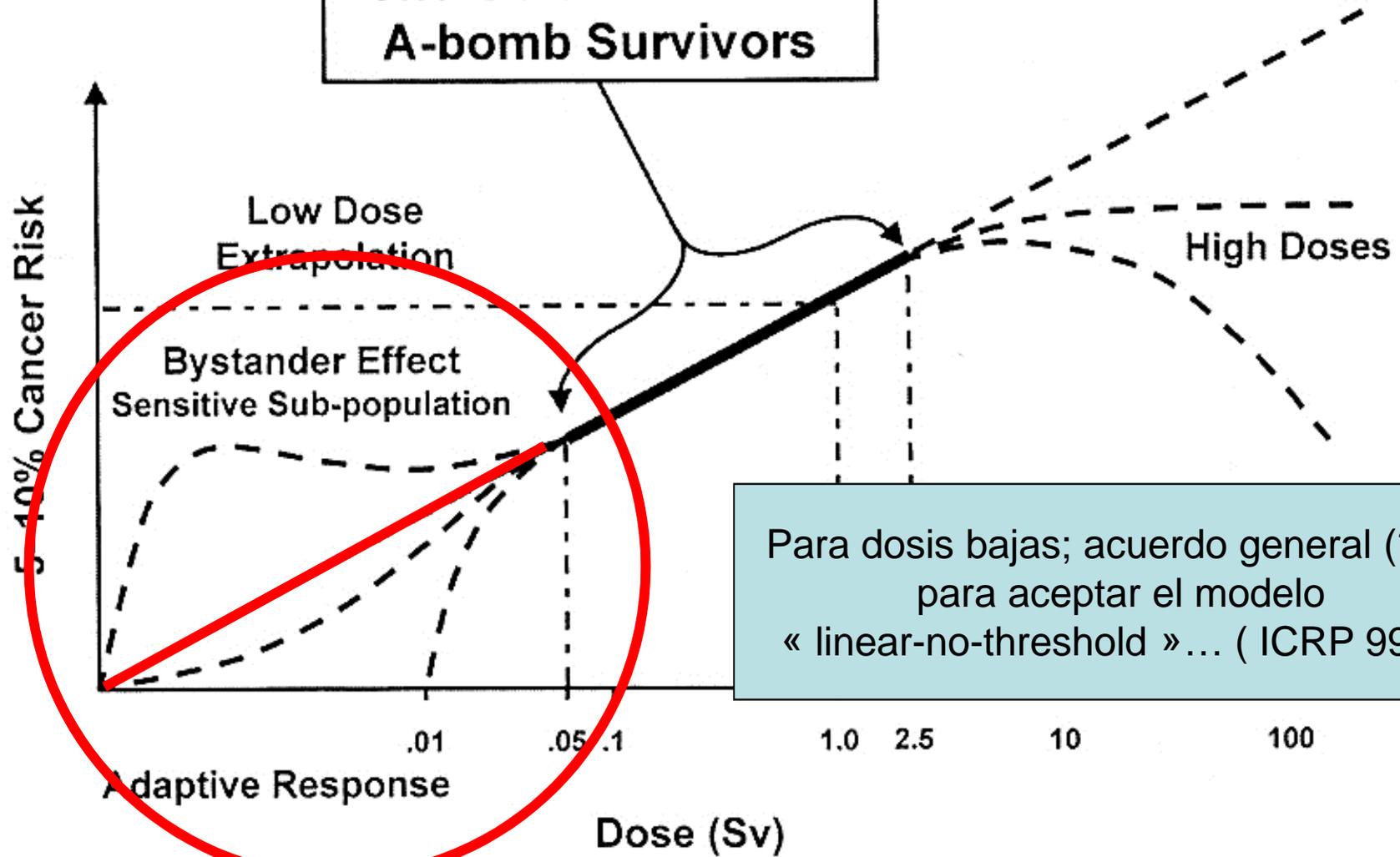
Cual es la curva correcta ??

The Gold Standard:
A-bomb Survivors



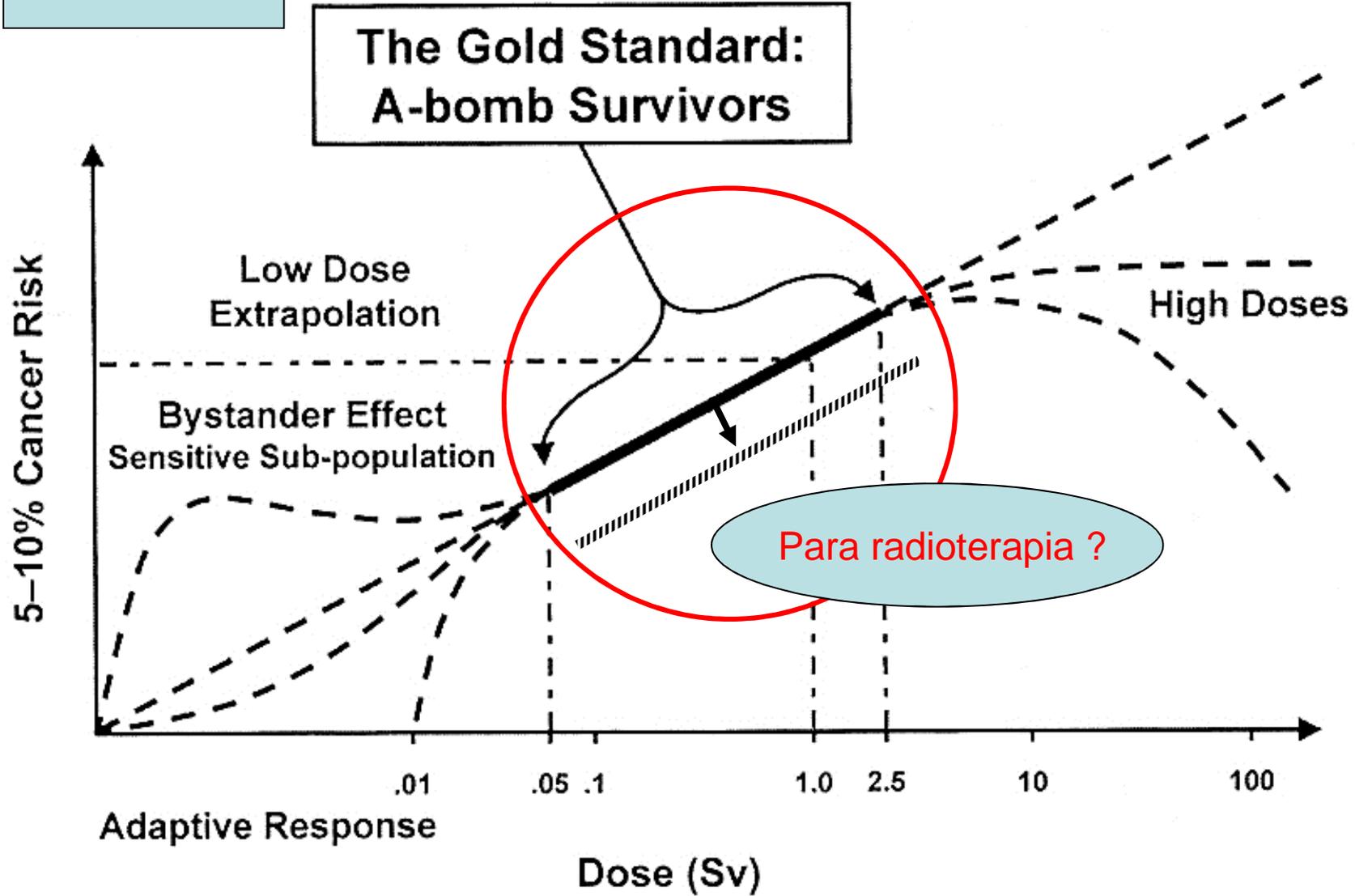
Eric Hall, 2006

The Gold Standard: A-bomb Survivors

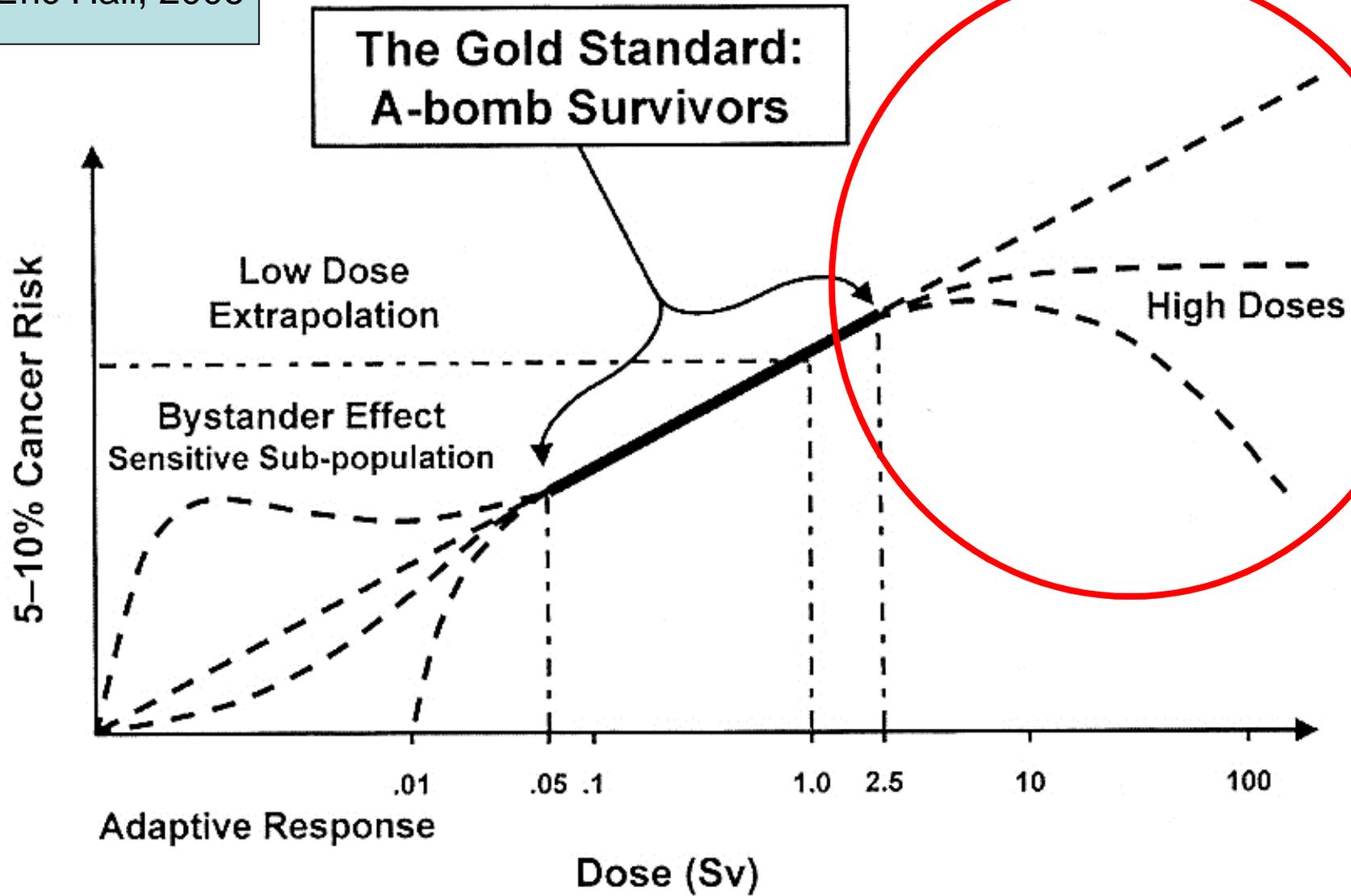


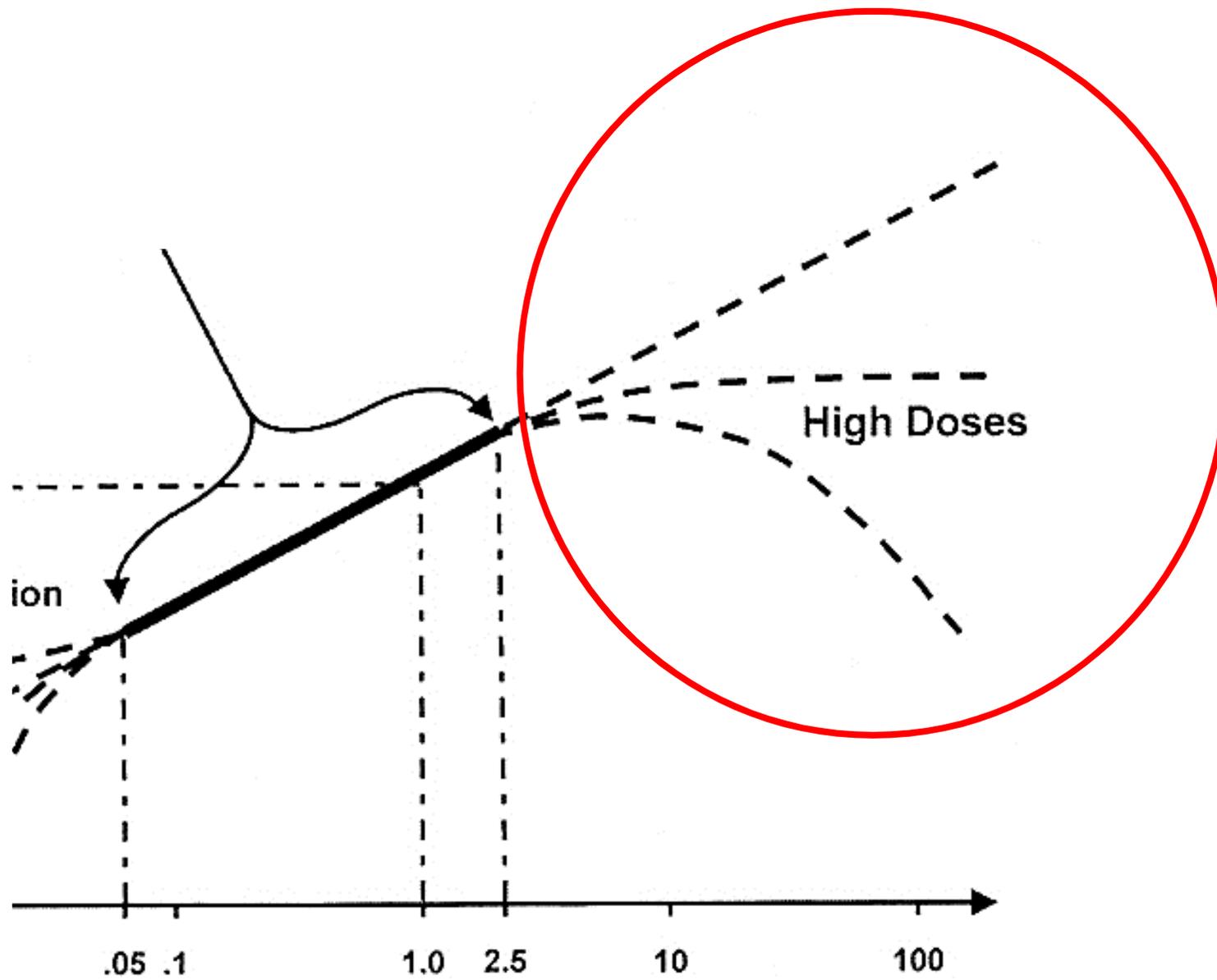
Para dosis bajas; acuerdo general (?)
para aceptar el modelo
« linear-no-threshold »... (ICRP 99)

Eric Hall, 2006

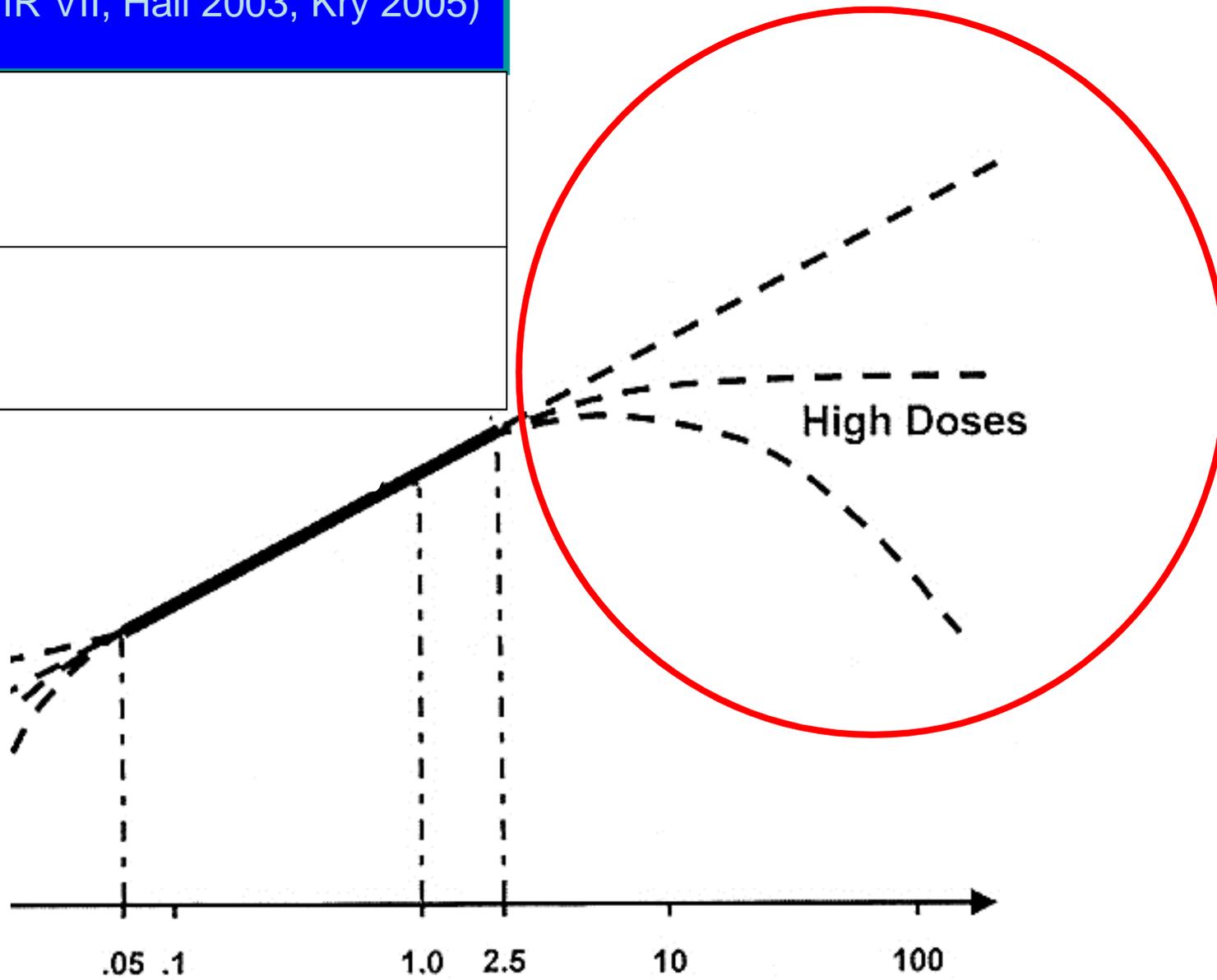


Eric Hall, 2006

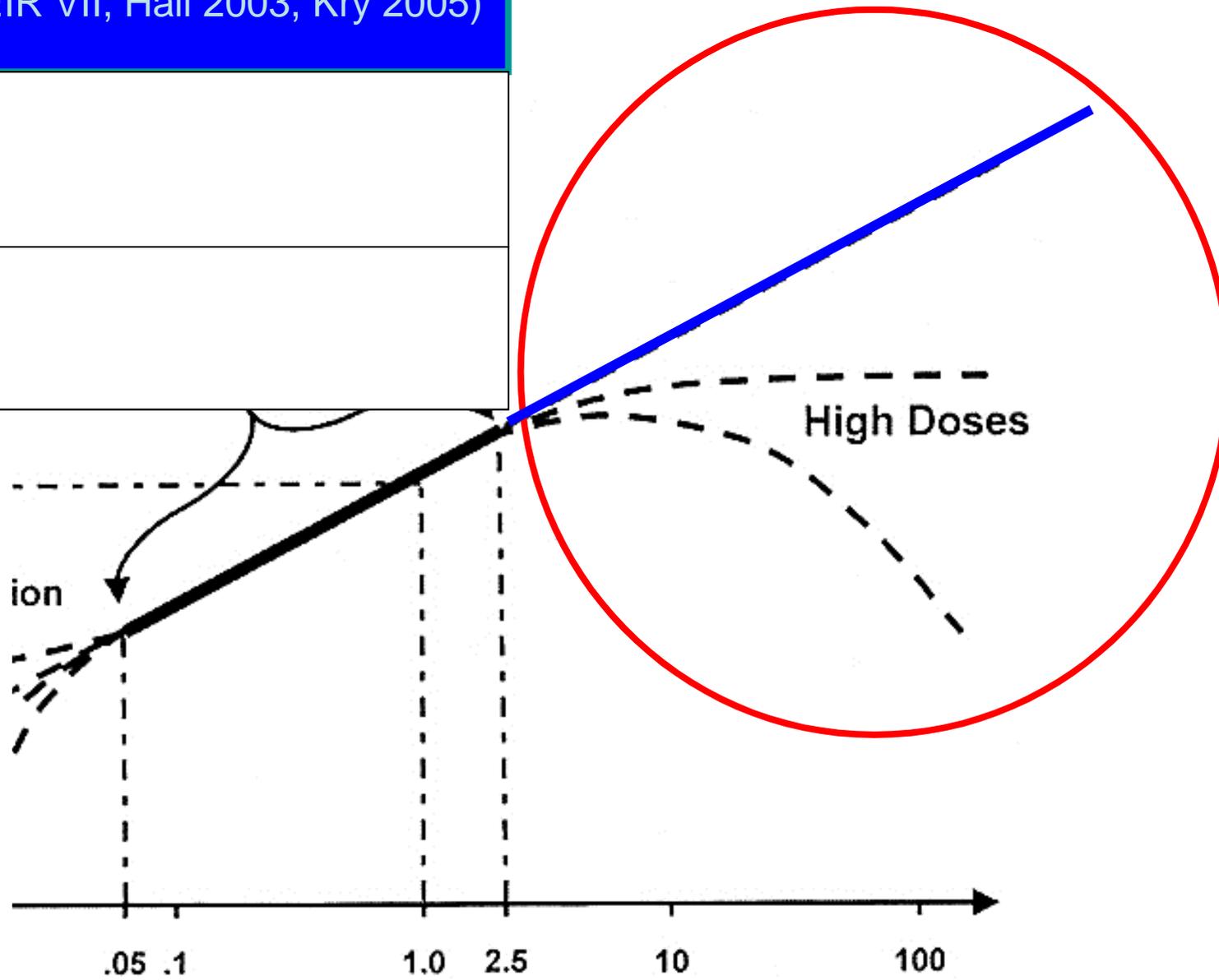




Linear-no-threshold model
(BEIR VII, Hall 2003, Kry 2005)

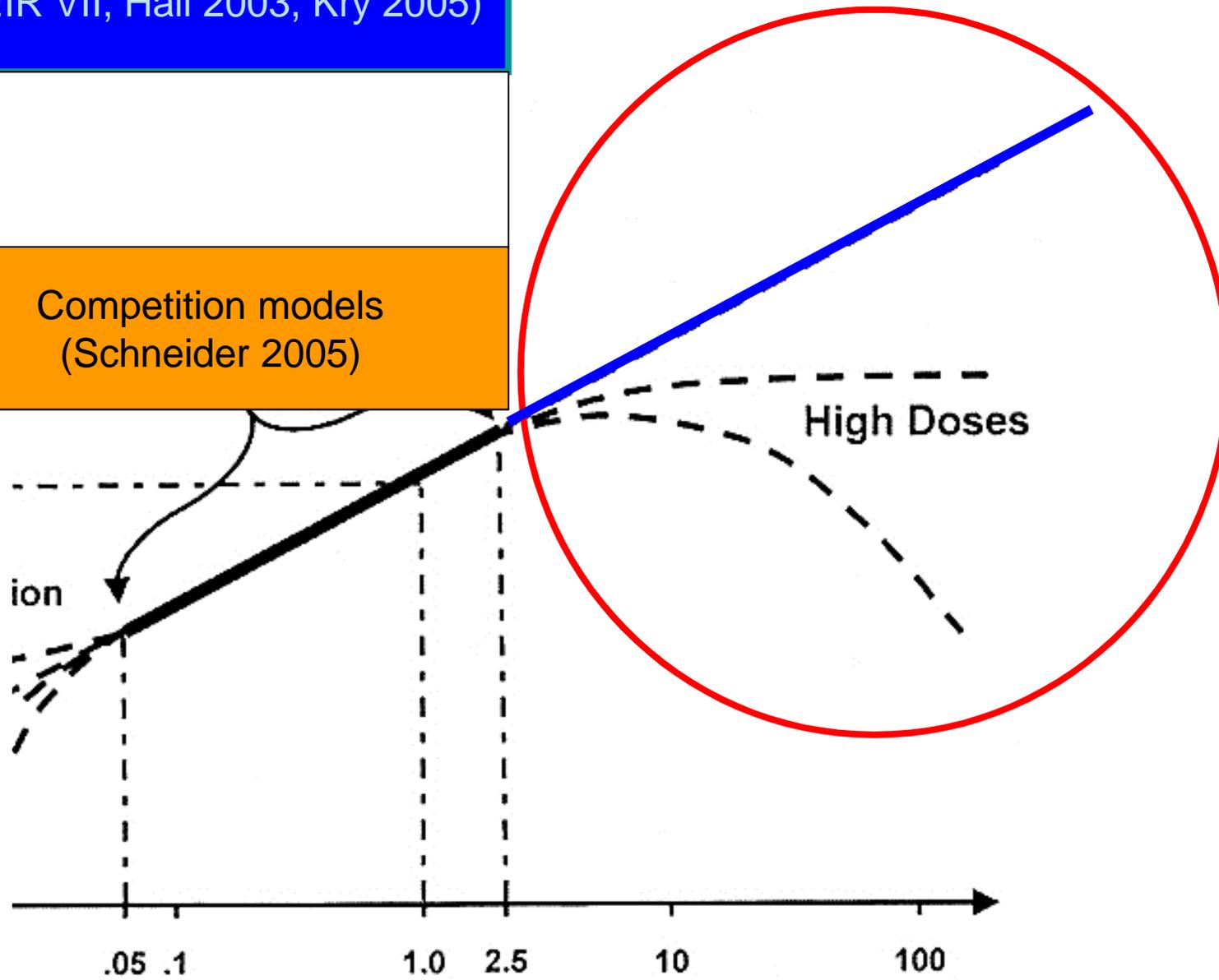


Linear-no-threshold model
(BEIR VII, Hall 2003, Kry 2005)



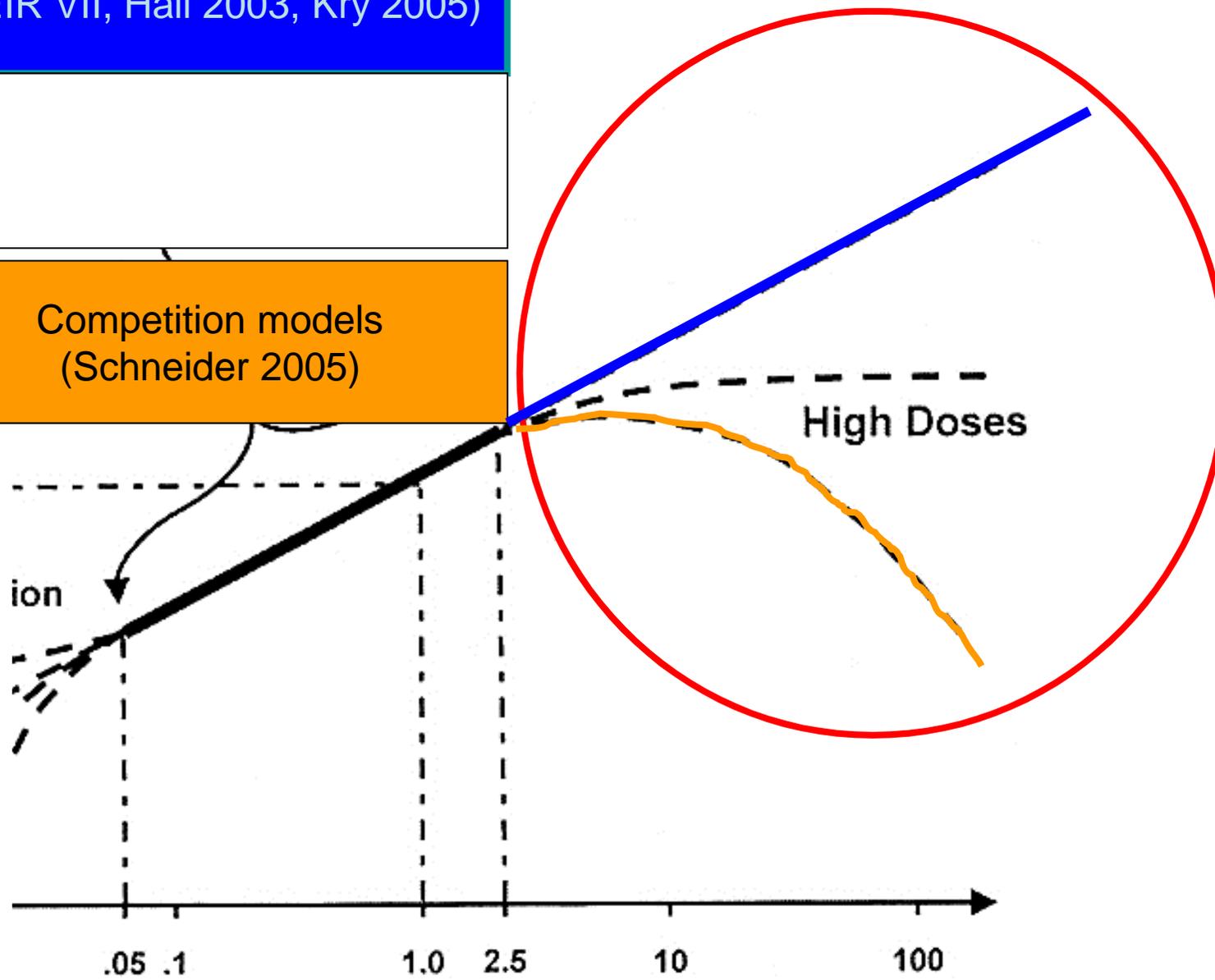
Linear-no-threshold models
(BEIR VII, Hall 2003, Kry 2005)

Competition models
(Schneider 2005)



Linear-no-threshold models
(BEIR VII, Hall 2003, Kry 2005)

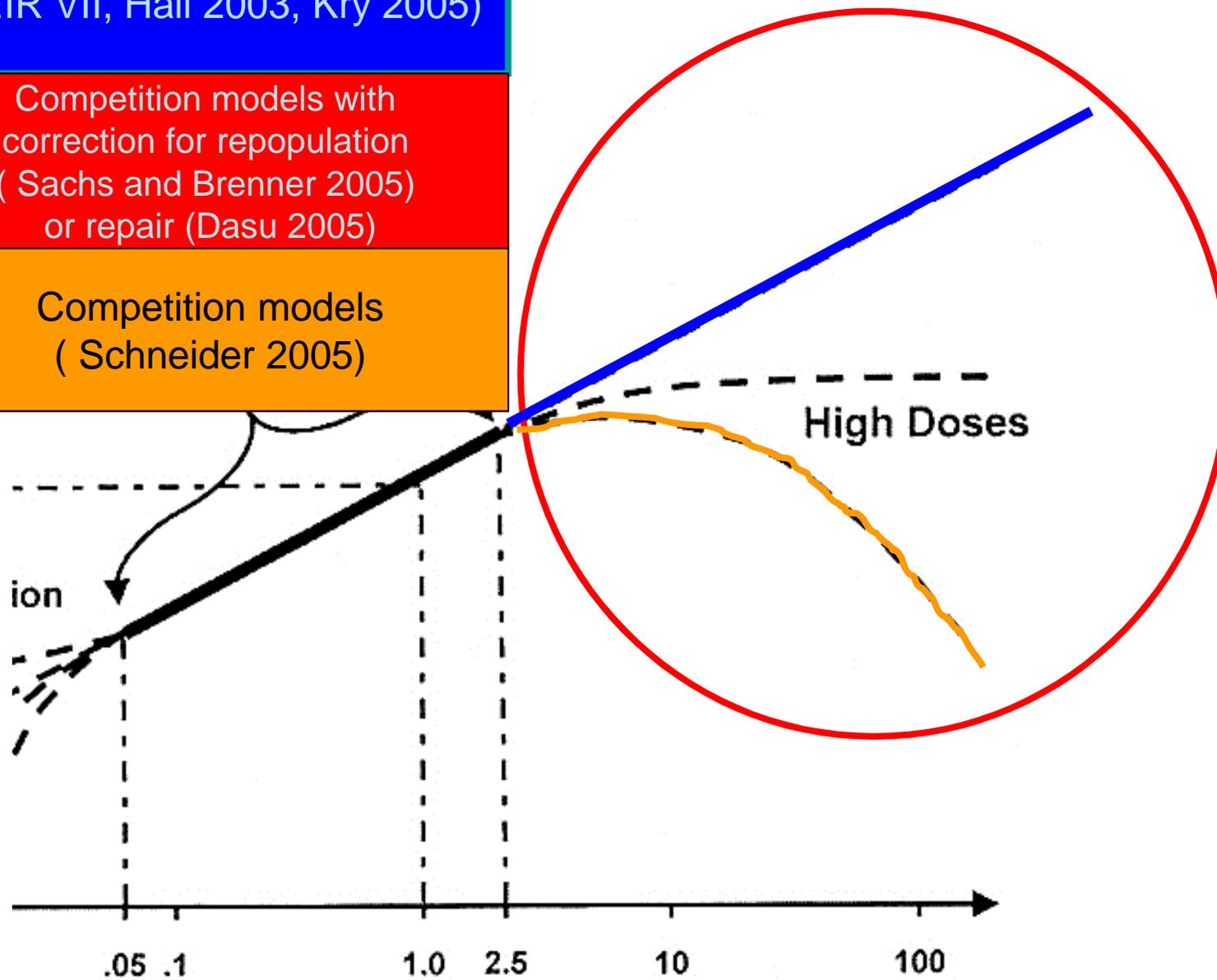
Competition models
(Schneider 2005)



Linear-no-threshold models
(BEIR VII, Hall 2003, Kry 2005)

Competition models with
correction for repopulation
(Sachs and Brenner 2005)
or repair (Dasu 2005)

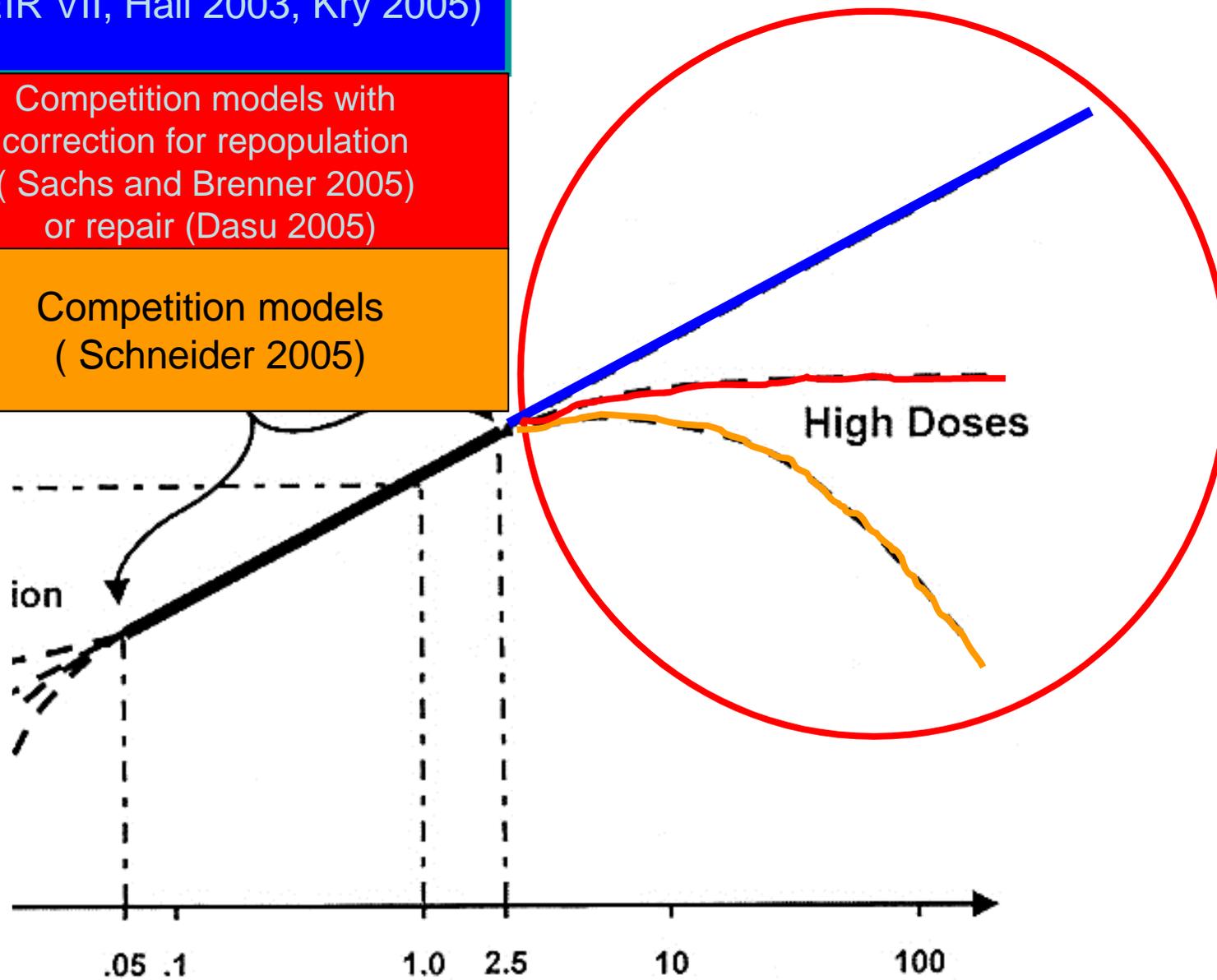
Competition models
(Schneider 2005)



Linear-no-threshold models
(BEIR VII, Hall 2003, Kry 2005)

Competition models with
correction for repopulation
(Sachs and Brenner 2005)
or repair (Dasu 2005)

Competition models
(Schneider 2005)



Modelos de riesgo y aspectos radiobiológicos

- Los resultados de este tipo de análisis de son bastante confusos ...
- Brenner menciona adecuadamente en su último artículo de 2006 “*Las grandes discrepancias entre los modelos estándar actuales ... y los datos de segundo cáncer*”...

Modelos de riesgo y aspectos radiobiológicos

- Esta confusión ha culminado con un intercambio de cartas en el “Red Journal” (2006), con los grupos utilizando el modelo BEIR VII que predicen* *+-* que el *riesgo de segundo cancer es el doble con IMRT*,
- Mientras que el modelo de Schneider *no encuentra ningún aumento*, utilizando un modelo de competición...

Modelos de riesgo y aspectos radiobiológicos

- Una serie de cuestiones pendientes:
- ¿Deberíamos incluir la edad?
- ¿Deberíamos incluir la «muerte celular» a altas dosis?
- ¿Deberíamos incluir el fraccionamiento?
- ¿Deberíamos incluir la repoblación ?
- ¿Deberíamos incluir la susceptibilidad genética?
- La respuesta es probablemente « sí » para cada una de las preguntas,
- Pero, ¿cómo??

- Si acumulamos las grandes incertidumbres asociadas a estos modelos
- Todo parece indicar que se pueden (y probablemente se deben) utilizar modelos para arrojar alguna luz y generar discusiones e hipótesis,
- Pero, probablemente, no es razonable esperar de ningún modelo ***una estimación fiable y precisa del riesgo de segundo cáncer*** para una irradiación determinada a un paciente determinado (o quizá con grandes intervalos de confianza ??).

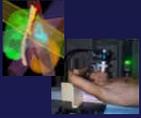
**Recomendaciones practicas para
minimizar el riesgo de enfermedad
secundaria después de la radioterapia**

VII.1 : Adaptación de la técnica de irradiación :

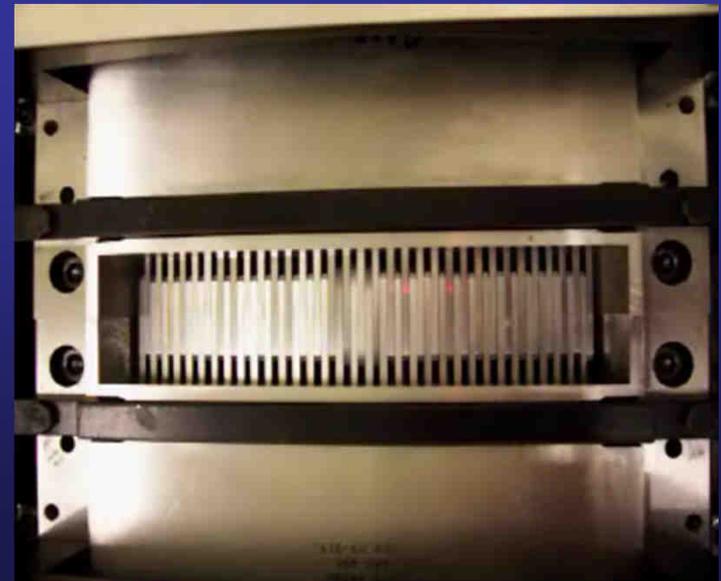
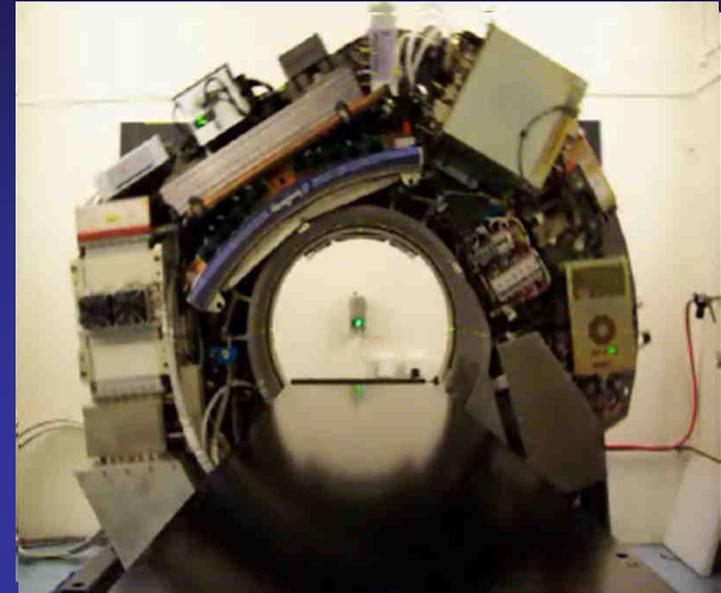
- La recomendación básica debería siempre enfatizarse en torno de la publicación del ICRP 73, seguida de la Directiva Europea 97/43 ;
- « *En propuestas radioterapéuticas, exposiciones de volúmenes blanco deberían estar planificados individualmente, tomándose en cuenta que dosis en volúmenes no-blanco o tejido sano, serian bajas y aceptables relacionando al beneficio del tratamiento.* »

- **IMRT :**
- Con una adecuada adaptación y retirando las cuñas, la IMRT, en casos concretos, *podría disminuir el riesgo de cáncer secundario a distancia*, en contraste con algunos informes reportados anteriormente.
- Además, considerando la fuga en el cabezal, que es uno de los principales responsables de dispersión de la dosis a distancia con IMRT, se solicita a las empresas de diseño y construcción de los aceleradores lineales de *trabajar en el rediseño de sus cabezales a fin de reducir esta fuga*

- **Tomoterapia:**
- Ofrece precisamente la posibilidad de "conformar" el volumen irradiado a formas complejas; de nuevo, la dosis dada a los tejidos sanos circundantes se debe calcular (sobre todo con una visualización de isodosis de "dosis bajas").
- Al mismo tiempo, refuerza la protección del cabezal capaz de reducir la fuga.



Tomothérapie



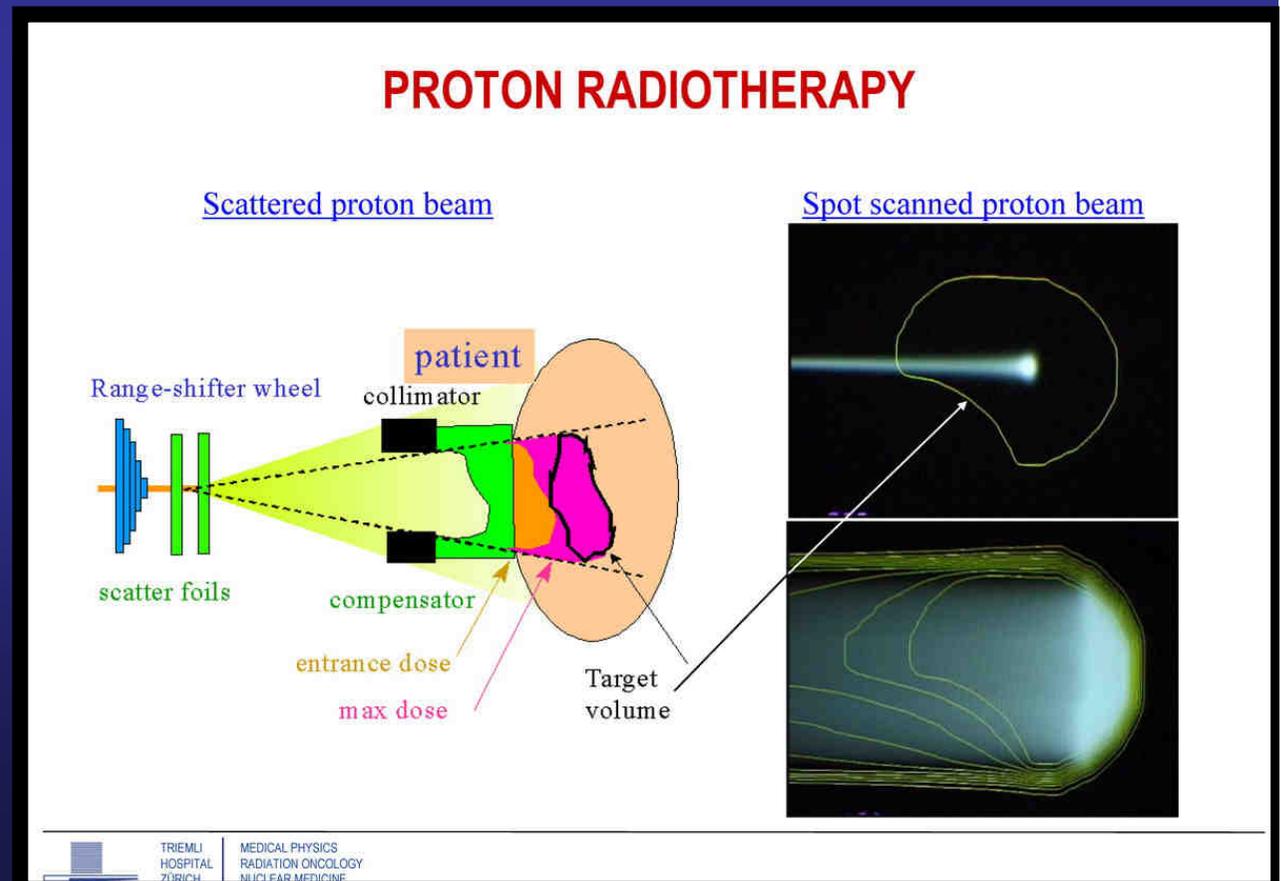
- **Con el Cyberknife**
- El volumen irradiado de los tejidos sanos podría esperarse que sea pequeño en la mayoría de casos, debido al pequeño tamaño de campos, pero la fuga del cabezal parecía ser más importante que con otras técnicas (Petti 2006).
- Cambio reciente de cabezal para reducir la dosis.

- **Protones (1)**

- Con su capacidad para suministrar la dosis sobre todo en profundidad, son probablemente la mejor técnica de acercarse al "ideal" de la radioterapia.....

- **Protones (2)**

- Sin embargo, el tipo de producción de protones podría influir en la dosis a distancia, con dosis más altas recibidas de los neutrones dispersados cuando se utiliza una técnica con bobinas de dispersión (Hall 2006), que con el “scanned beam”



- Nuevos diseños de colimadores podrían reducir la dosis integral pasivamente dispersa de neutrones, en radioterapia con protones (Brenner 2009).

- Por último, en lo posible, la **braquiterapia** probablemente debe ser considerada como el procedimiento más seguro en términos de la inducción de cáncer secundario.
- Hay por lo menos dos razones para esta suposición:
- la *distribución de dosis*, que conduce en la mayoría de los casos a la mejor "conformación" (con dosis reducidas a distancia), y la *baja tasa de dosis* (si se utiliza), podría, según algunos datos radiobiológicos, llevar una protección suplementaria contra el cáncer secundario radio-inducido.

VII.2 : Adaptación a la edad del paciente.

- **La edad** es uno de los principales parámetros radio-oncológicos a tener en cuenta al momento de elegir una determinada técnica de irradiación, evaluando el riesgo de cáncer secundario.
- Como hemos visto en capítulos anteriores, los niños (hasta 15 años de edad) están más predispuestos que los adultos a desarrollar un cáncer radio-inducido después de una determinada dosis de irradiación.

- No hay un "corte" para el riesgo según la edad: el riesgo, que es muy alto para el recién nacido, disminuye progresivamente con la edad.
- ICRP 60 y Hall (Hall 2006) informaron que para una población femenina, el riesgo en tiempo (% por sievert) es de 15% para el recién nacido, el 10% para una niña de 10 años, 5% para una mujer de 30, 2% a los de 60 años, y casi nula después de 80 años.

- **Estas cifras se debe a varias causas revisados en el capítulo IV.1: incluyen :**
- **una alta radio-sensibilidad "general" de los niños,**
- **síndromes genéticos frecuentes relacionadas con una mayor susceptibilidad a la irradiación a esa edad (Véase CIPR 79),**
- **y un mayor impacto de la dosis dispersa debido al tamaño más pequeño del cuerpo de los niños (Hall 2006).**

VII.3 : Reduciendo el volumen irradiado

- Cuanto mayor sea el volumen irradiado, mayor es el riesgo de un cáncer secundario radio-inducido. Esto se ha demostrado desde 1990 mediante el análisis de la base de datos internacional en enfermedad de Hodgkin (HD) (Somers 1990).
- En este cohorte de cerca de 14.000 pacientes, ***el riesgo de un tumor sólido secundario se asoció significativamente a la extensión del campo de irradiación***

- Este hallazgo desencadenó una serie de mejoras en el diseño de los esquemas terapéuticos para HD.
- Hoy en día, el campo clásico manto o infra-diafragmática "Y invertida" casi han desaparecido, sustituidos por otros campos más limitados (casi siempre en combinación con quimioterapia).
- ***Estos cambios técnicos ya han dado lugar a una reducción significativa en el riesgo de cáncer secundario ! (Koh, 2007, Hodgson 2007, De Bruin 2009, Tubiana 2009).***

- Hay otros intentos de reducir (o incluso eliminar) algunos volúmenes irradiados, con el doble objetivo de reducir los efectos determinísticos y los cancerígenos.
- En esta línea se pueden mencionar los trabajos en curso sobre la evaluación de la utilidad de la irradiación de la cadena mamaria interna para el cáncer de mama (en particular la gran ensayo EORTC N ° 22922/10925).

- En el cáncer de próstata, la irradiación pelviana con el objetivo de "profilaxis" del tratamiento de los ganglios linfáticos de la pelvis, ha sido cuestionada (Wang 2008, Chapet 2009).
- Los ensayos actuales sugieren la no-utilidad de este tipo de radiación para pacientes *seleccionados*, permitiendo una reducción significativa de los volúmenes irradiados, con consecuencia directa en una reducción del riesgo teórico de cáncer secundario.

- **Para los cáncer de testículo, el riesgo de cáncer secundario ha disminuido después de 1975, probablemente debido a una menor irradiación y un menor volumen irradiado...**

VII.4; Adaptación a órganos específicos

- Todos los órganos *no son iguales* ante el riesgo de un tumor secundario radio-inducido.
- Algunos de ellos, como el intestino delgado, y también la piel (Tubiana 2006) son poco sensibles al cáncer radio-inducido, mientras que la mama y tiroides son los mejores ejemplos de órganos sensibles, característica muy amplificada por el factor de la edad y con una susceptibilidad muy alta en niños.

VII.5; Uso razonable de la IGRT

- La IGRT se utiliza casi obligatoriamente cuando se emplean nuevas tecnologías de alta precisión (Williamson 2008), sin embargo, *aporta una dosis adicional a un gran volumen y por lo general no puede ser ignorada.*
- Sobredosis accidentales de hasta 8 -10% se han reportado con un sistema de imagen portal diario defectuoso (Peiffert 2007).
- ***Los radio-oncólogos deben ser conscientes de las dosis administradas por la IGRT que están usando, y que adaptar el número de controles para el caso de cada paciente.***

Síntesis y recomendaciones

- En esta parte, el riesgo de segundo cáncer en zonas de bajas dosis, que fue la inquietud inicial, ha de ponerse en perspectiva y poner en la balanza frente a una serie de aspectos positivos
- La actualmente reconocida ***eficacia anti-cáncer de algunas nuevas técnicas***
- La posible disminución del riesgo de segundo cáncer en las [reducidas] regiones de alta dosis
- ***La disminución de toxicidad asociada a estas nuevas técnicas***

Síntesis y recomendaciones

- Una de las recomendaciones más importante debería ir orientada a *la gestión de pacientes pediátricos*, para quienes el riesgo de segundo cáncer podría resultar subestimado (porque no se toma en cuenta de manera suficiente la susceptibilidad?),
- Este tipo de discusión *podría ser irrelevante para los ancianos*, puesto que éstos son menos proclives a desarrollar un cáncer radioinducido y porque un gran porcentaje de ellos no vivirá lo suficiente como para poder observar su manifestación

Resumiendo :

- Tenemos que encontrar el correcto lugar entre dos extremos:
- *Posición injustificadamente optimista:*
“... olvídate de todo eso! No hay riesgo! “
- *... y también injustificadamente pesimista:*
- “estas técnicas modernas son horriblemente carcinógenicas! ”

Muchas Gracias !

