



Centro de
Radioterapia

Radioprotección del Paciente Pediátrico. Dosis Total y Dosis Limitante en Tejidos Sanos

Nicholas Reñé

Centro de Radioterapia
Rosario, Argentina

Radiación Secundaria

Como se genera ?

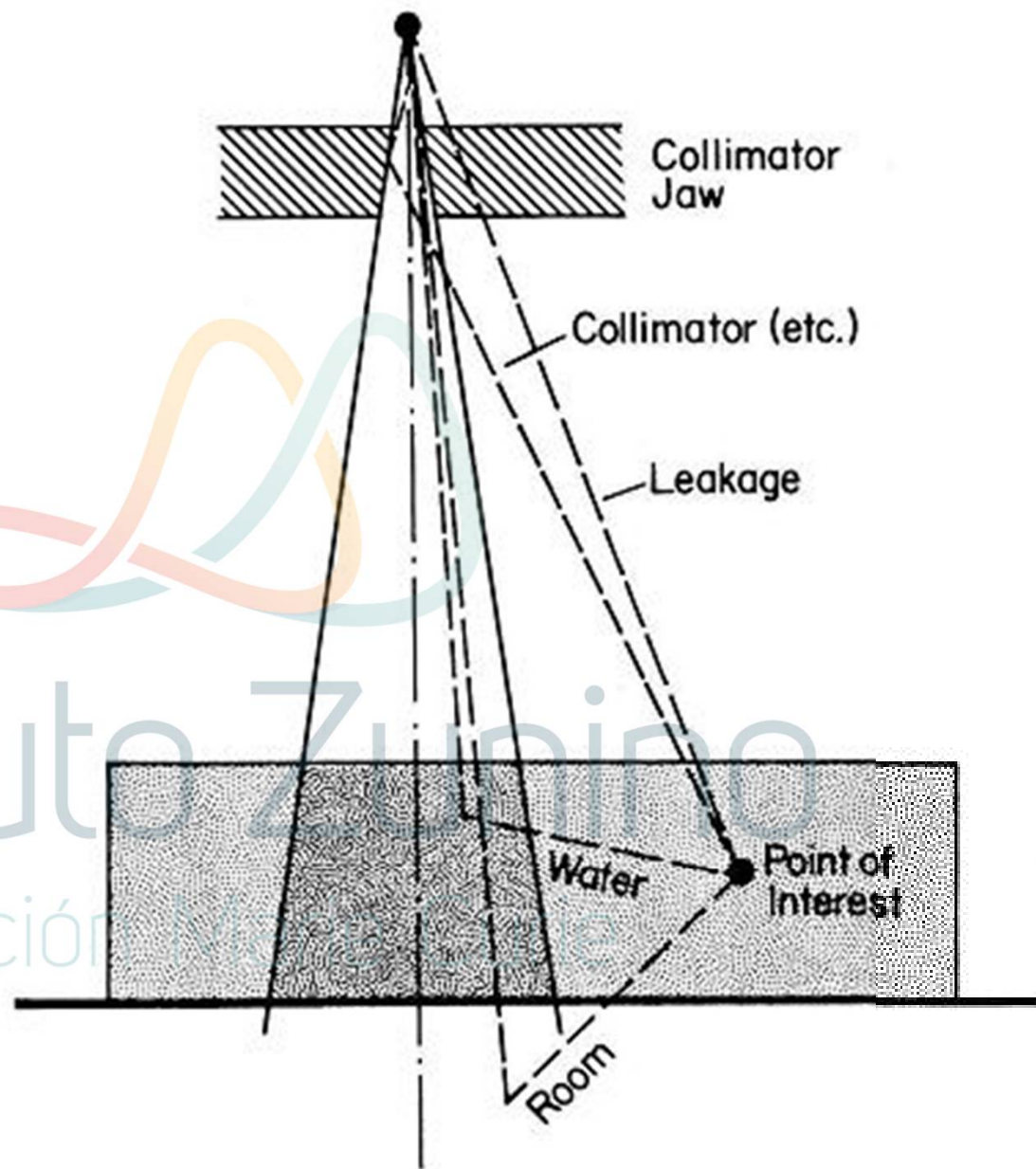


Fig. 1. Components of secondary radiation which contribute to the dose at a point outside the treatment field.



Centro de
Radioterapia

Neutrones Secundarios

Energia MV	Dosis mSv/Gy
10	0.02
15	0.72
18	1.50
20	1.78



IMRT - Dosis periférica

Efecto de la IMRT y de la Energía (MV)

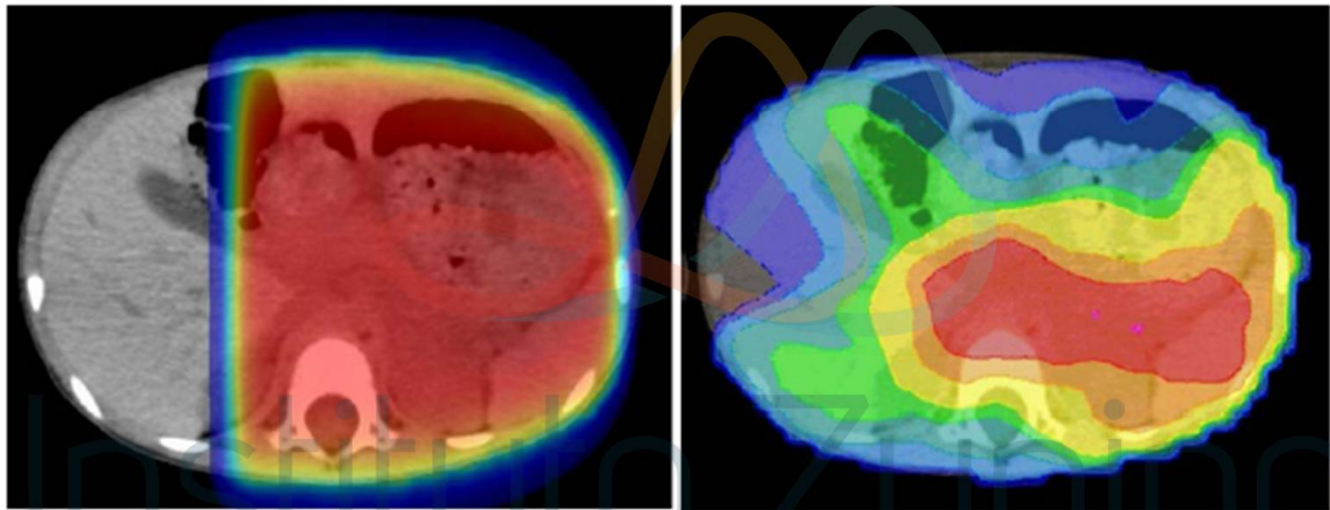


Table 3. The estimated total whole-body dose equivalent (mSv) from a total delivered dose of 70.00 Gy at isocenter

	6 MV		18 MV		25 MV	
	No wedges	Wedges	No wedges	Wedges	No wedges	Wedges
Conventional	67.	134.	326.	488.	602.	903.
MLC Modulated	190.	—	911.	—	1686.	—
Tomotherapy	543.	—	2637.	—	4876.	—



UMs – Eficiencia

3D

CyC

~200

IMRT con Filtros Comp.

~280

IMRT con MLCs

400 - 1000

VMAT (Rapidarc)

300 - 600



Centro de
Radioterapia

IMRT – que se logra ?

Mayor conformación

Mayor radioprotección en órganos determinados (optimizados)

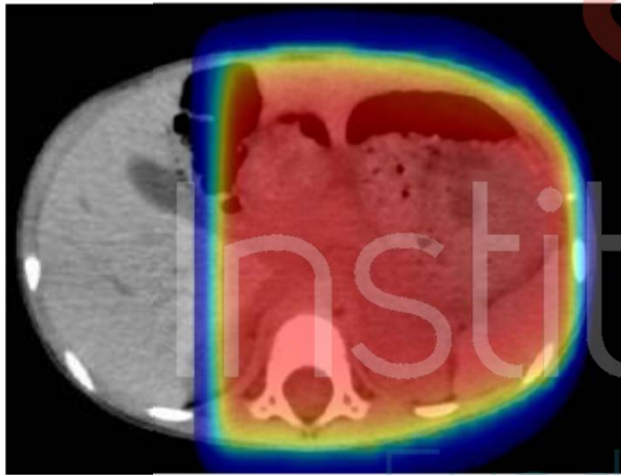
A Costa de

Mayor volumen de tejido sano irradiado a bajas dosis

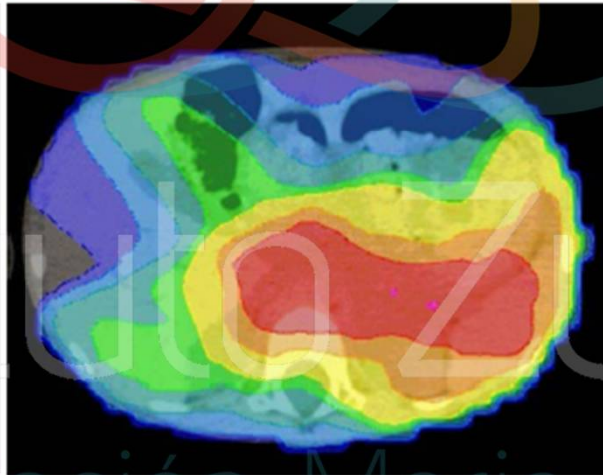
Mas UMs / cGy

Proton-terapia

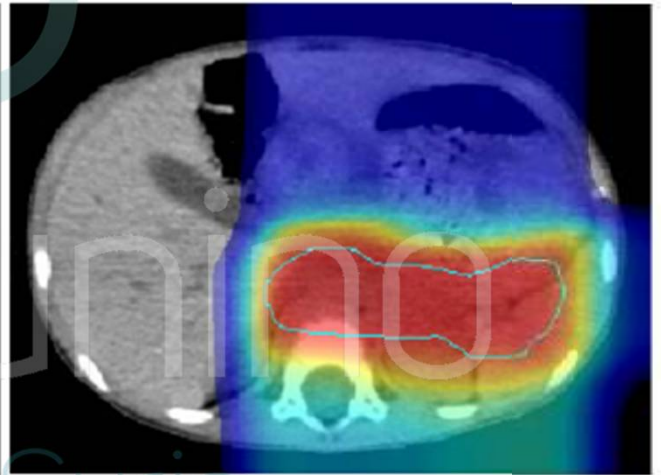
3D



IMRT



Protones

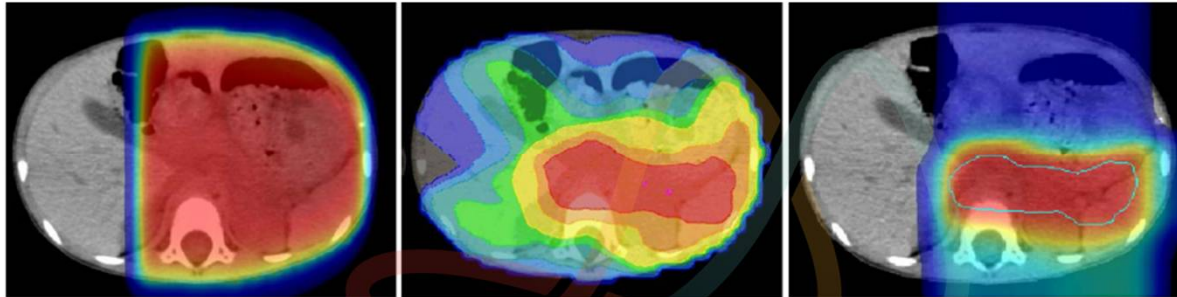


Fundación Marie Curie



Centro de
Radioterapia

Proton-terapia



Ventajas

Menor Volumen Irradiado

Menor Dosis Integral

Desventajas

Neutrones Secundarios (x scatter pasivo)

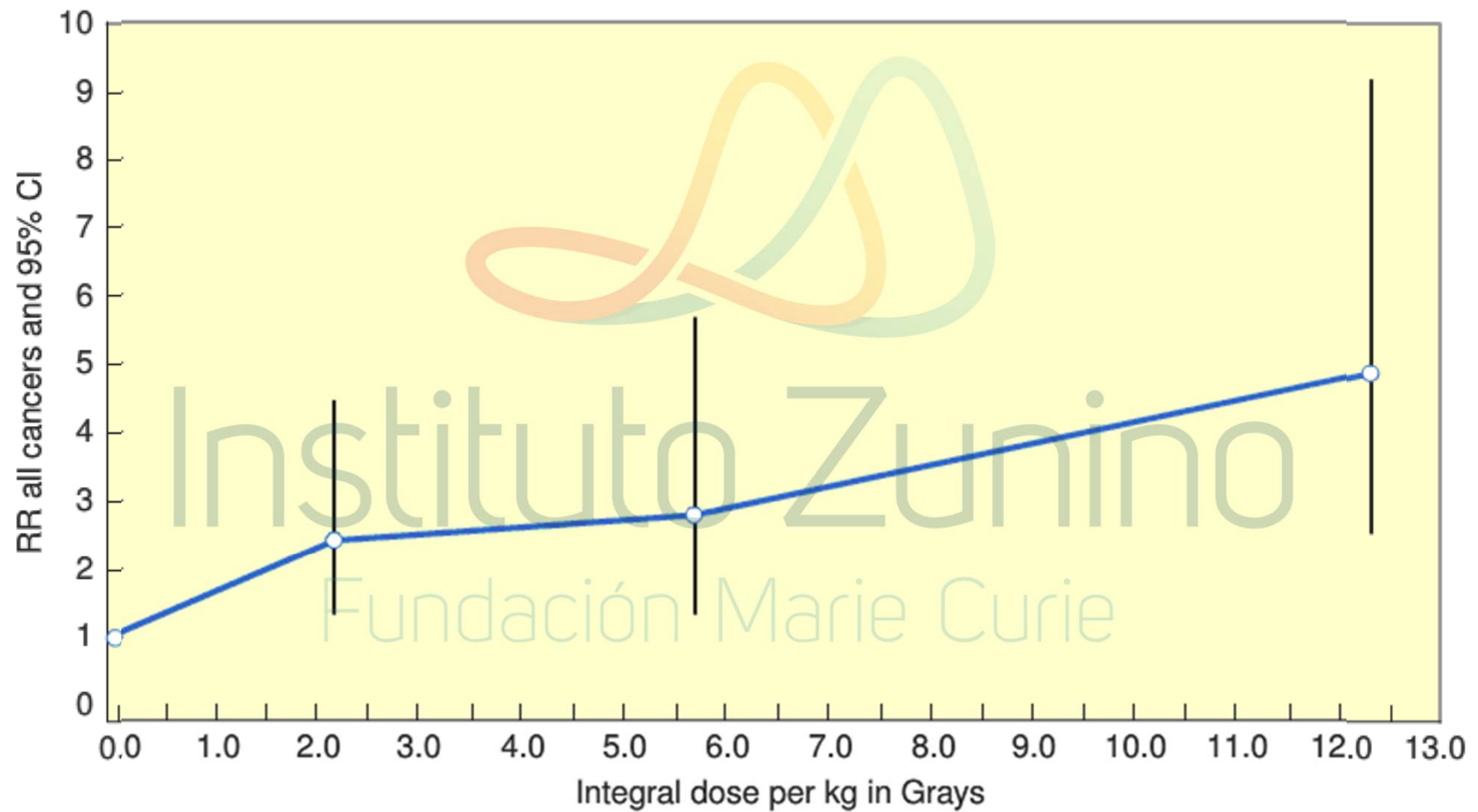


Centro de
Radioterapia

Newhauser, et al: Nat Rev Cancer 2011;11:438–448

Brenner, et al: Radiother Oncol 2008;86:165–170

Dosis Integral



Protones vs. IMRT

Estudio Clinico

558 pac. Protones

558 pac. Fotones (SEER Database)

Tumor Secundario: 5.2% vs. 7.5% (p0.009)

RR: 0.52



Oncología Pediátrica

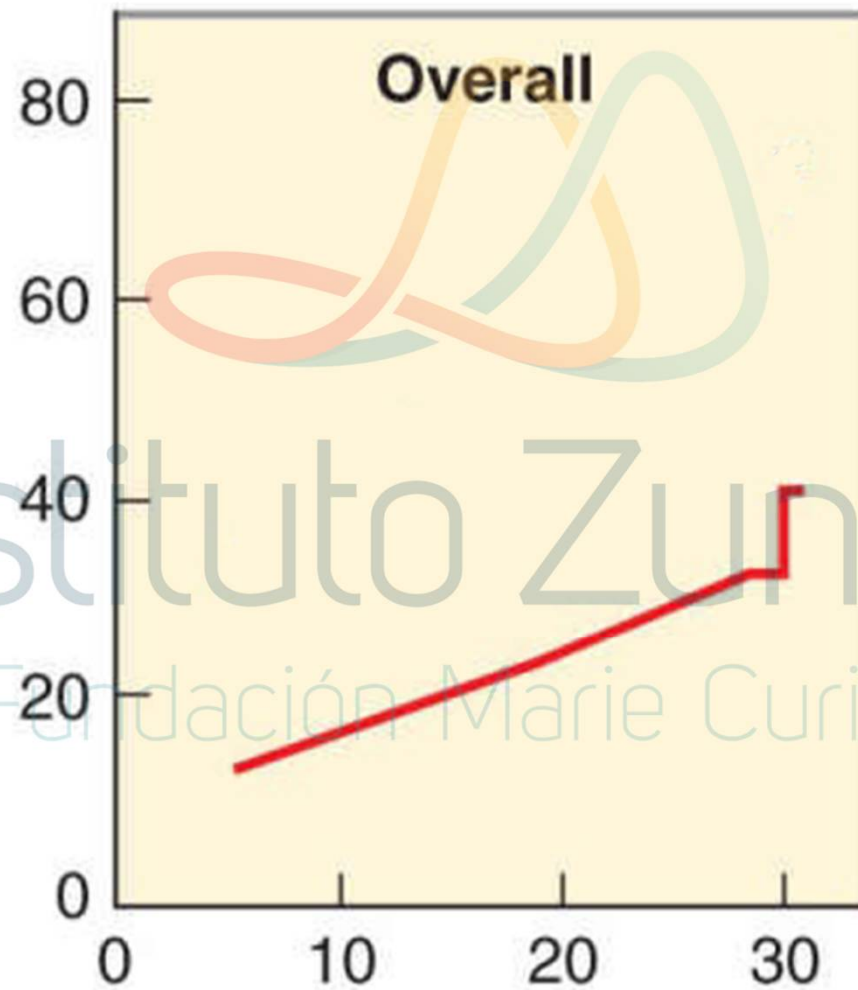
- Tasa de cura: 80%
- Muchos sobrevivientes a largo plazo a riesgo de sufrir consecuencias de los tratamientos



Centro de
Radioterapia

Childhood Cancer Survivor Study (CCSS)

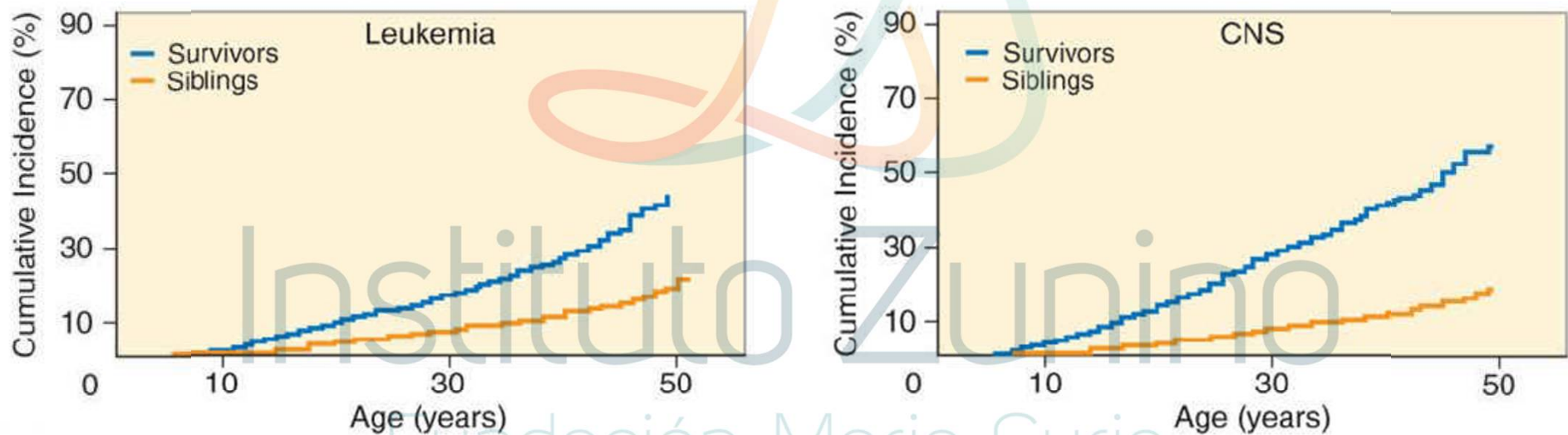
Incidencia condiciones severas (Grado 3-5)



Centro de
Radioterapia

Childhood Cancer Survivor Study (CCSS)

Incidencia condiciones severas (Grado 3-5)



Centro de
Radioterapia

Daño producido por la RT

- Daño directo sobre las células del parenquima del órgano
- Afectación de la vascularización (responsable del componente progresivo del daño)



Tolerancia de algunos organos

Dosis de tolerancia habitualmente reportadas
son SIN Quimioterapia concomitante.

La tolerancia a la RT puede
disminuir con Quimio.



Centro de
Radioterapia

Cerebro

- Maximo Crecimiento en volumen:
 - primeros 3 años.
 - Muy poco después de los 6
- Mec. Vascular: Necrosis
- Incapac. de reprod. Oligodendrocitos:
Desmielinizacion



Cerebro

- Necrosis: 0.1 – 5% con 50-60 Gy
- QUANTEC (irradiación parcial de cerebro):
 - 60-84 Gy 5%
 - 84-102 Gy 10%



Coeficiente Intelectual

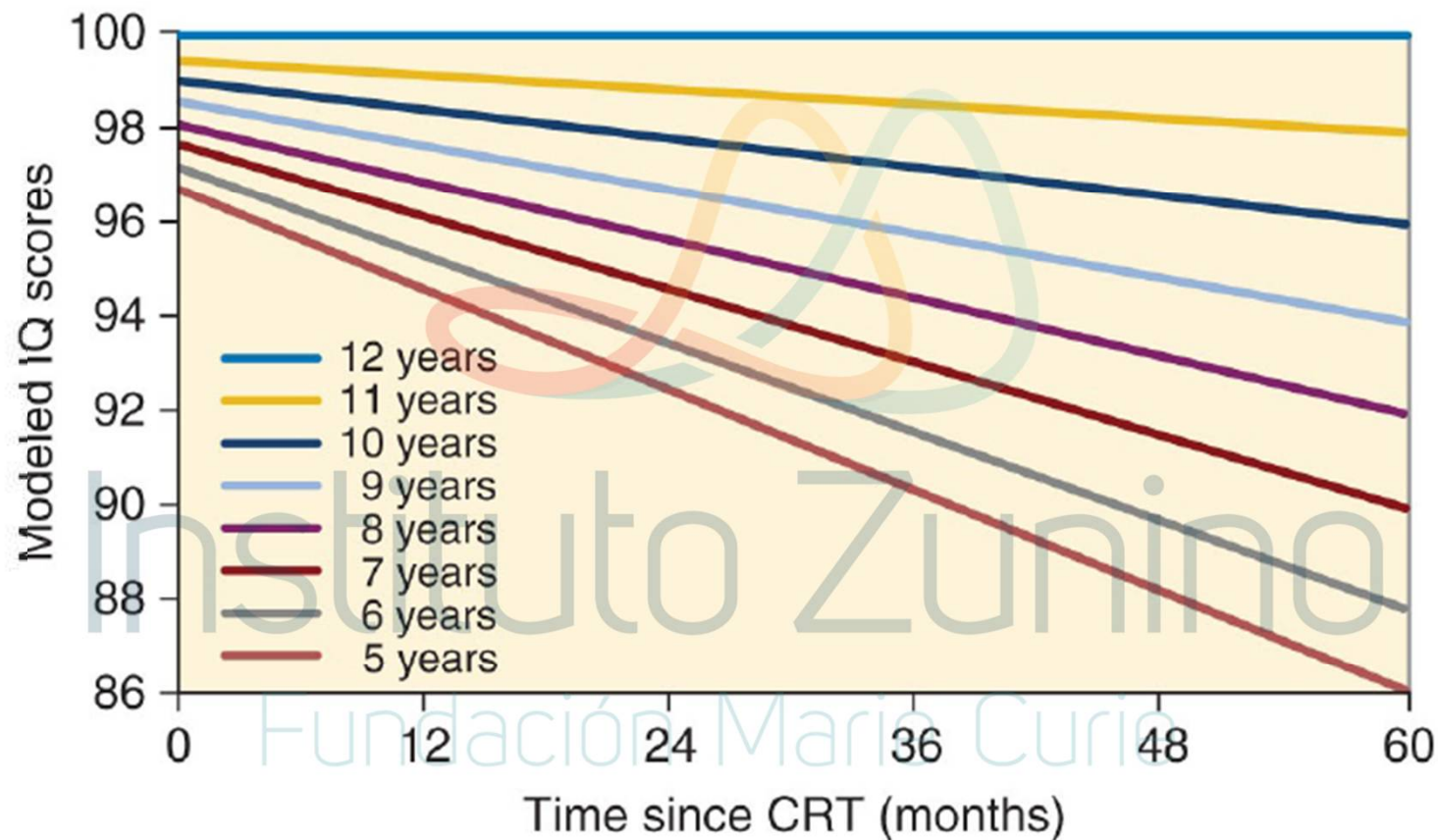


FIGURE 19.6 Intelligence quotient (IQ) scores after conformal radiotherapy in children with low-grade glioma. (From Merchant TE, Conklin HM, Wu S, et al. Late effects of conformal radiation therapy for pediatric patients with low-grade glioma: prospective evaluation of cognitive, endocrine, and hearing deficits. *J Clin Oncol.* 2009;27:3691–3697.)

Coeficiente Intelectual

- Irradiación Craneal Profiláctica en Leucemias
 - 24 Gy: Pérdida de 8-10 puntos de IQ
 - 18 Gy: menor afectación
 - 12 Gy: NO alteración?
- RT en Meduloblastoma:
 - 36 vs. 23.4 Gy: IQ 10-15 puntos menor



Tronco Encefálico

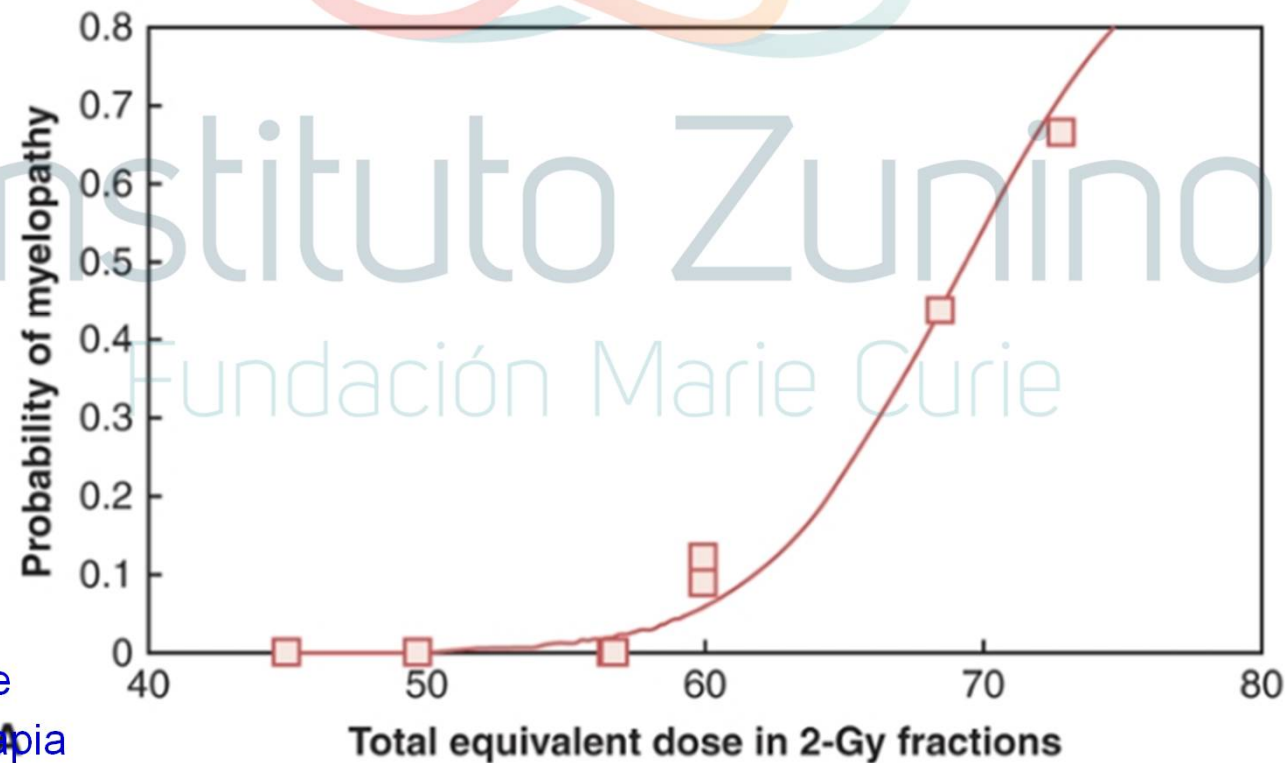
- Gliomas de tronco: 54-60 Gy. No se reporta toxicidad
- QUANTEC:
 - Tronco E. Completo: <54 Gy
 - Tronco E. Parcial (1-10 ml): <59 Gy (fracc. std.)



Médula Espinal

- Mielopatía
 - Transitoria: Sme. Lehrmitte
 - Mielitis crónica

Cervical spine



Médula Espinal

Médula en edad pediátrica
menos tolerancia ??????

Instituto Zunino

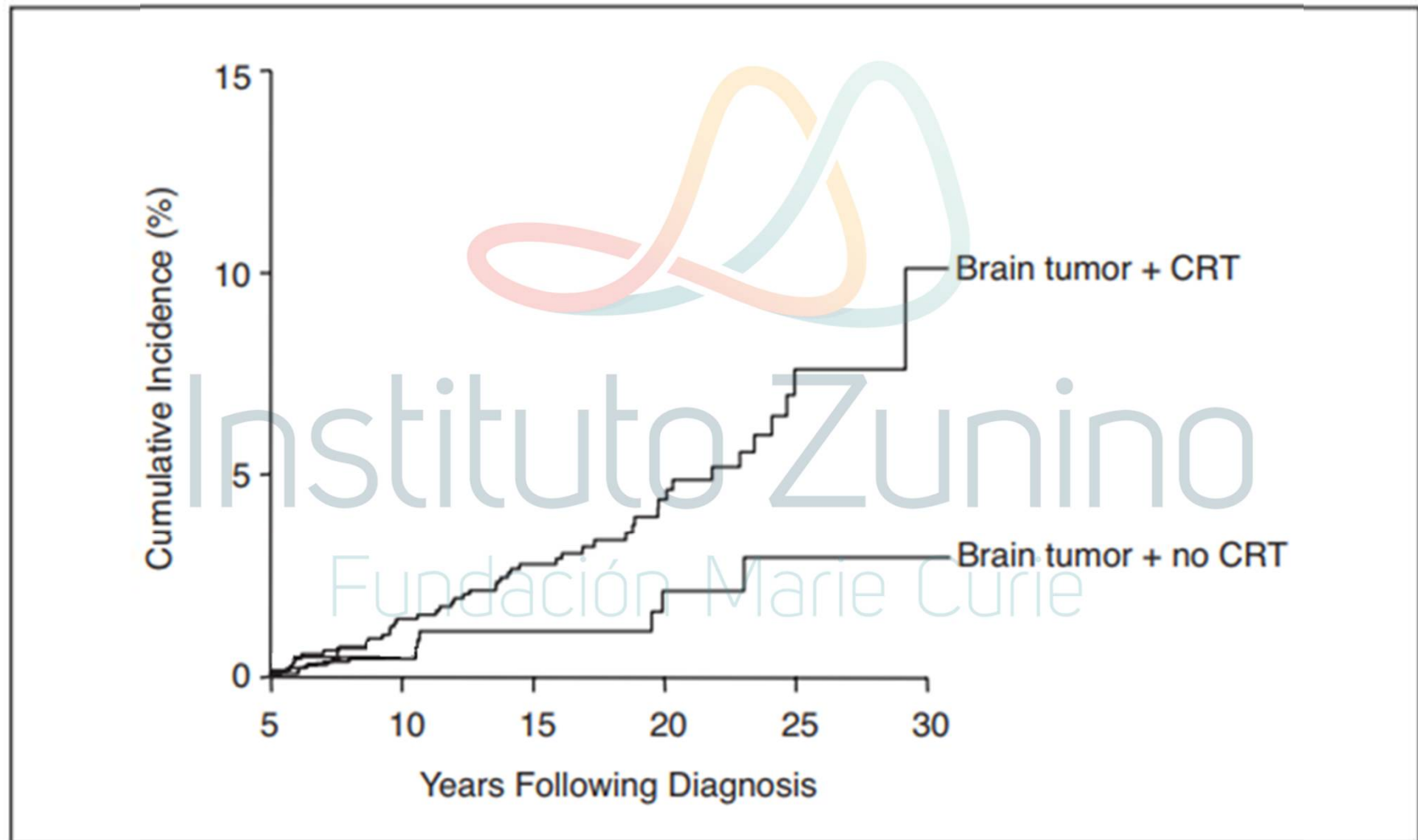
Fundación Marie Curie



Centro de
Radioterapia

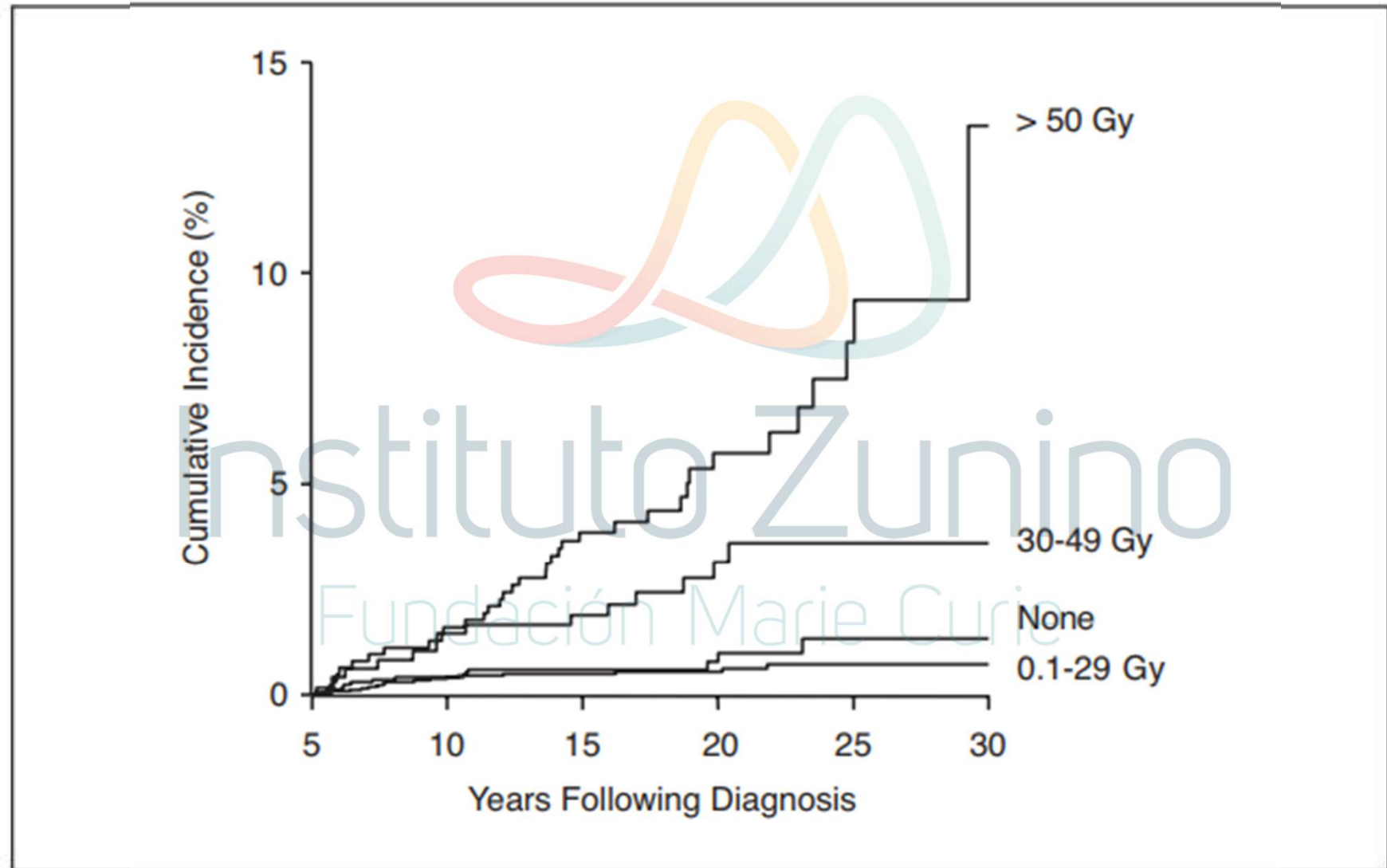
Ruifrok, et al: IJROBP 1994;29(1):73–79

Accidente Cerebro-Vascular (ACV)



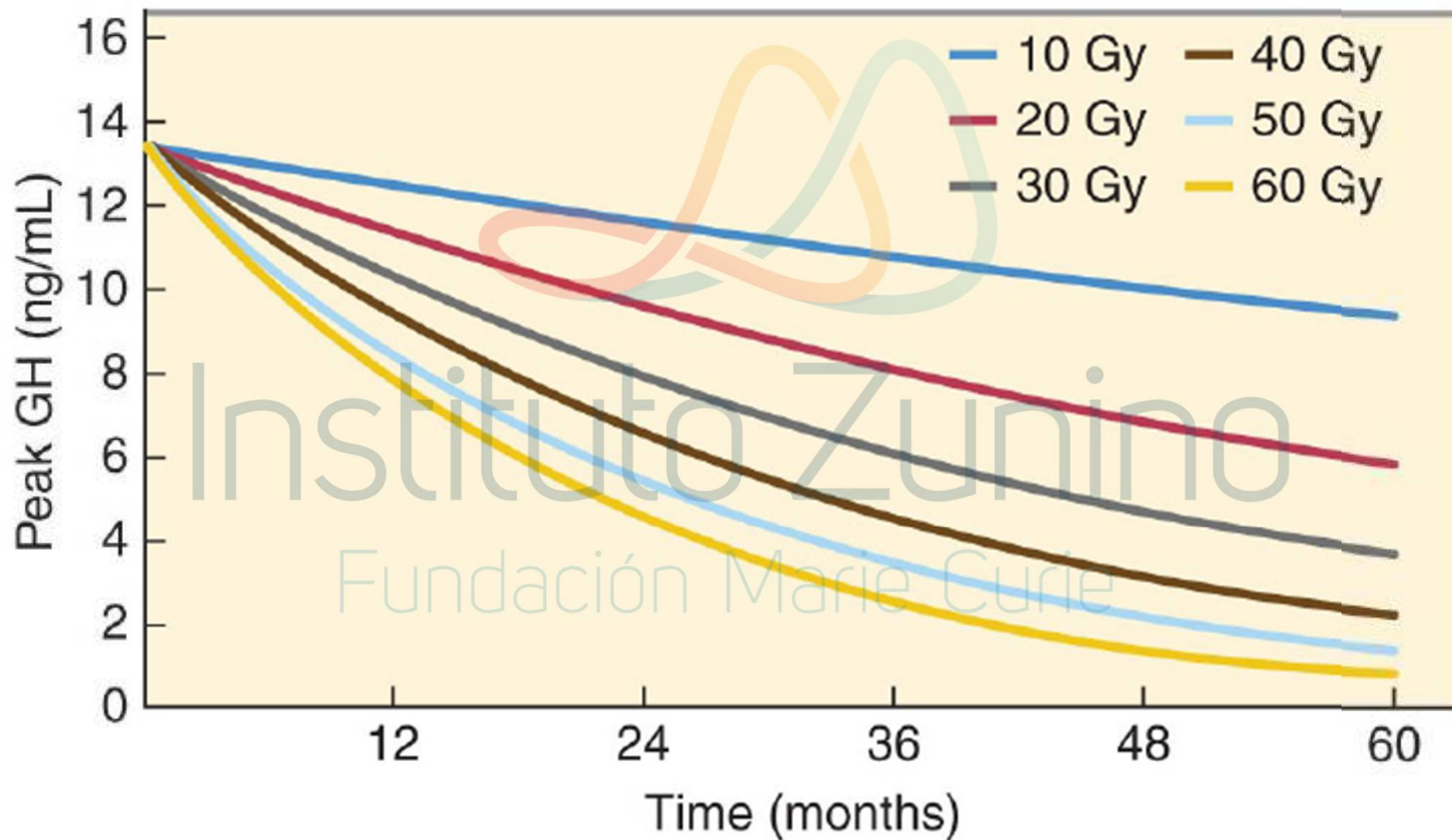
Bowers, et al: *JCO* 2006;24:5277–5282

Accidente Cerebro-Vascular (ACV)



Eje Hipotalamo-Hipofisario

Hormona de Crecimiento



Altura

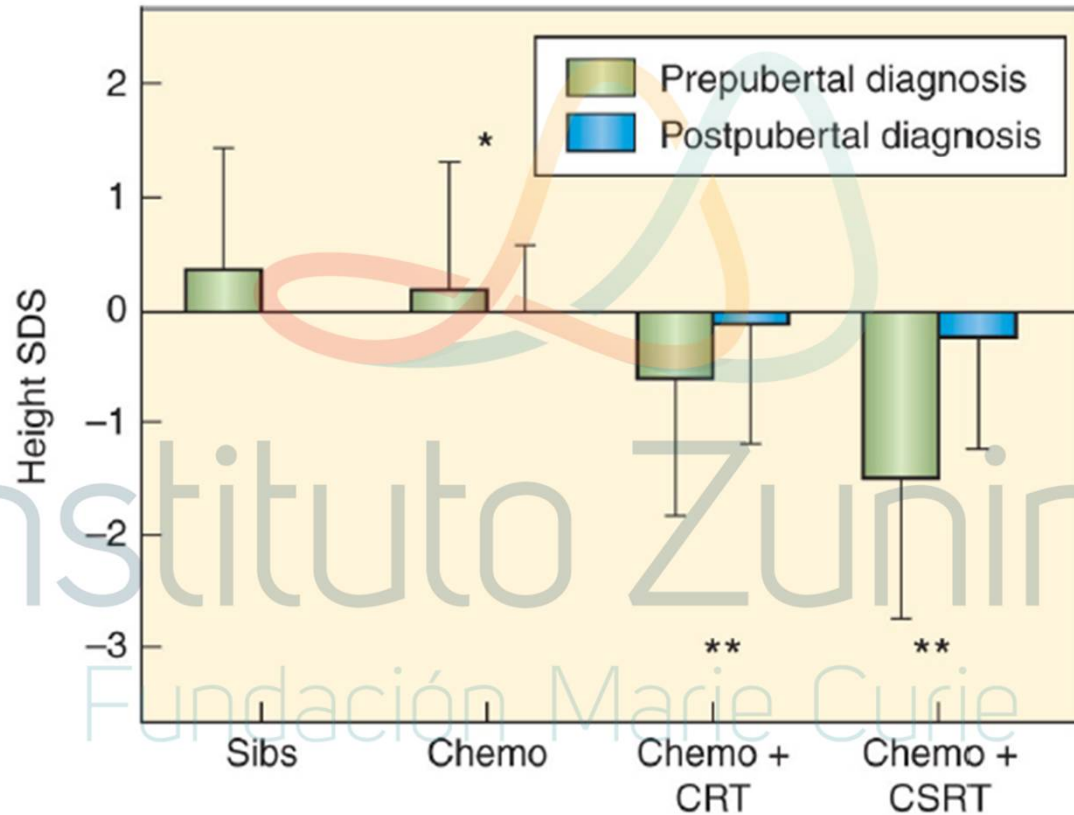


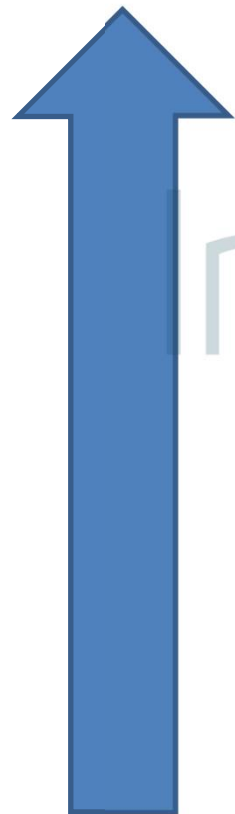
FIGURE 19.9 Height standard deviation scores (SDS) for ALL survivors, treated pre- or postpubertally with chemotherapy alone, cranial or craniospinal RT. (From Chow EJ, Friedman DL, Yasui Y, et al. Decreased adult height in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Pediatr*. 2007;150:370–375, with permission)

Eje Hipotalamo-Hipofisario

- Gonadotrofinas
 - 18-47 Gy: Pubertad Precoz
 - >50 Gy: Deficit de Gonadotrofinas
- Tirotrofina
 - hipotiroidismo central:
 - <42 Gy: 11%
 - >42 Gy: 44%
- Prolactina
 - Deficit de Prolactina: >50 Gy

Musculo-esquelético

- Huesos Largos: Deficit en largo
- Huesos Planos: Hipoplasia



50 Gy

Osteonecrosis

40 Gy

Fracturas patológicas

30 Gy

Hipoplasia muscular

20 Gy

Discrepancia largo de miembros
Cifosis-escoliosis evidente

10 Gy

Cifosis-escoliosis minima

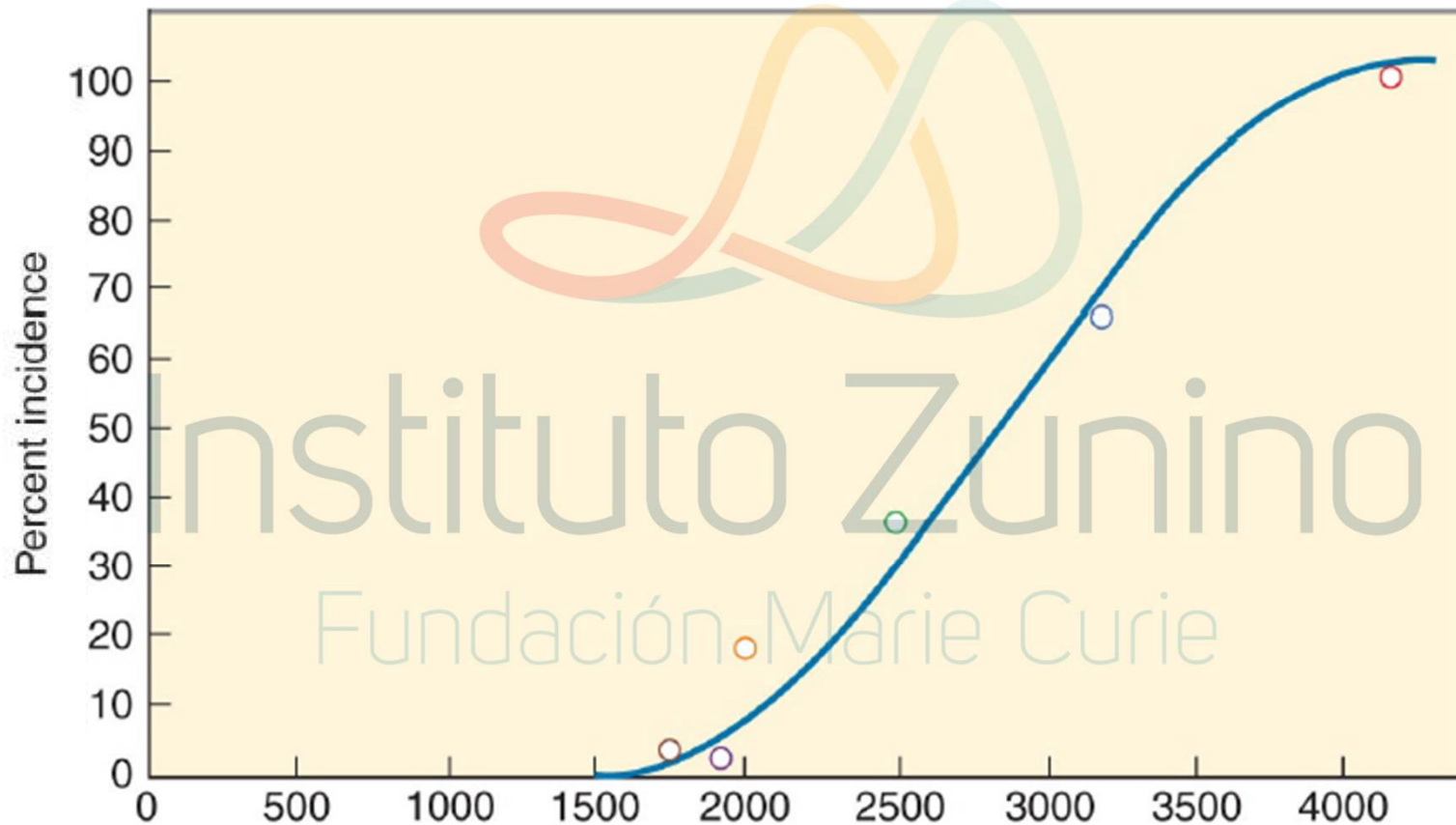
Musculo-esquelético

- Trat. de Tm. de Wilms:
 - Incluir todo el cuerpo vertebral.
 - RT <1 año:
 - 10 Gy: altura adulta 2.8 cm menos
 - > 10 Gy: 7.7 cm menos



Riñón

Nefropatía sintomática



Centro de
Radioterapia

Riñón

QUANTEC

- Irradiación parcial:
 - Dosis media a cada riñón $<18\text{Gy}$
- Irradiación total de riñones:
 - $<15 - 18\text{ Gy}$



Corazón

Enfermedades cardiacas

Son la causa mas frecuente de incapacidad
severa o muerte en sobrevivientes a
largo plazo de un cáncer infantil.

Fundación Marie Curie



Centro de
Radioterapia

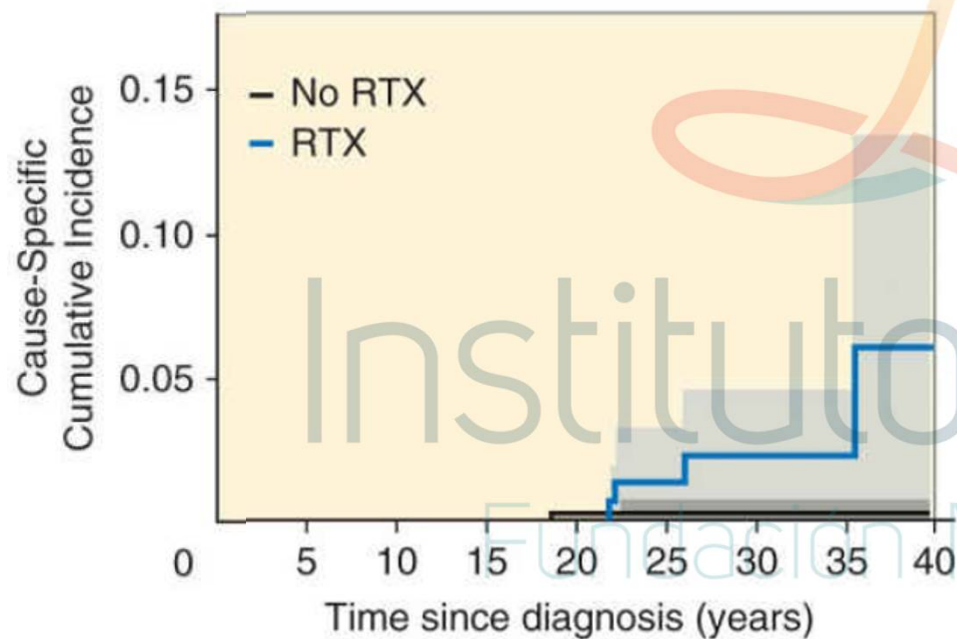
Corazón

- Pericarditis
- Miopatía
- Coronariopatía
- Valvulopatía
- Alteraciones de conducción
- Antraciclina....

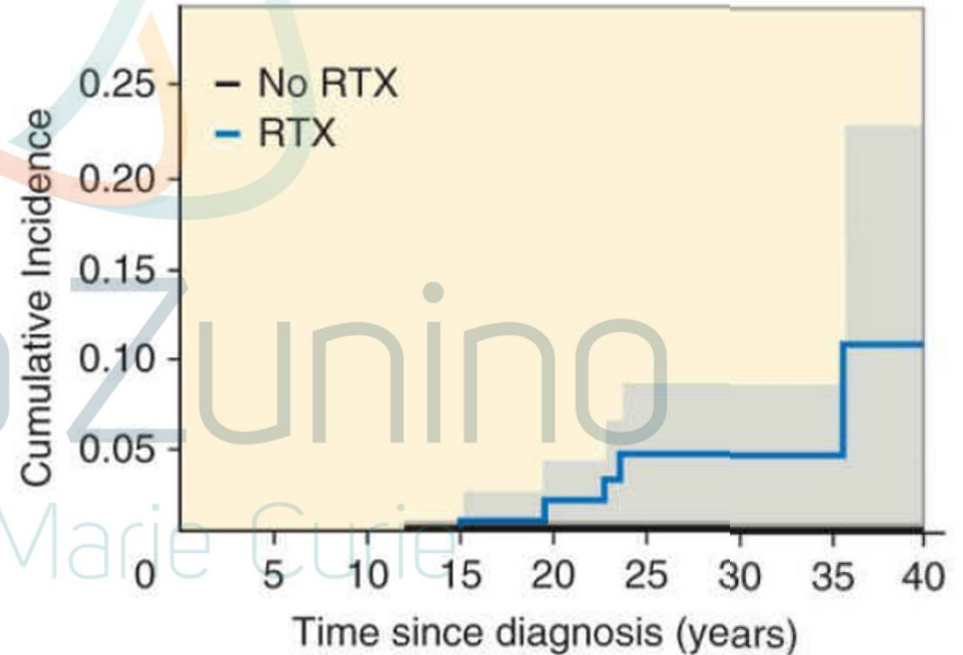


Corazón

Coronariopatía

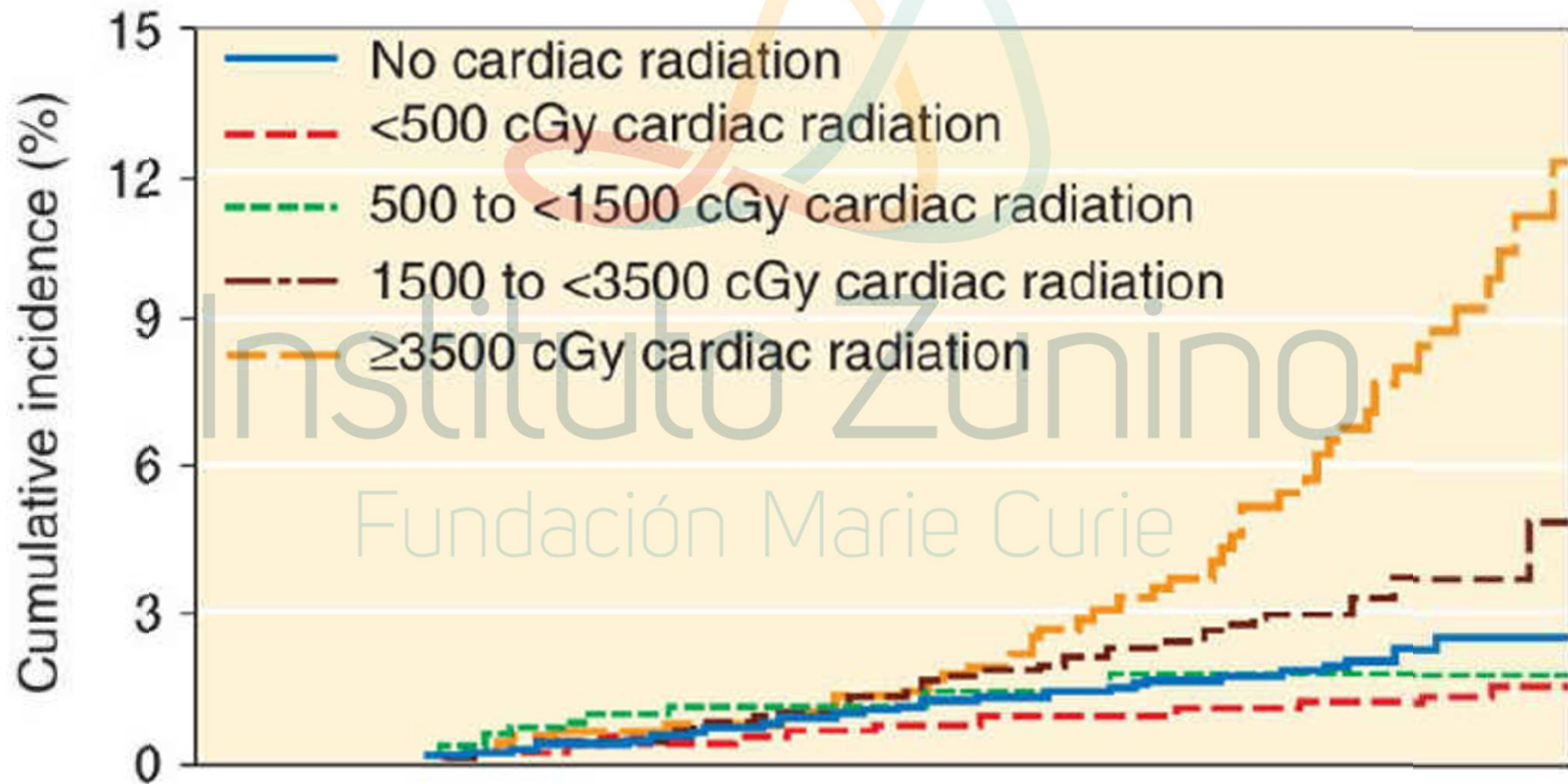


Valvulopatías



Corazón

Insuficiencia Cardiaca



Pulmón

- Neumonitis aguda: semanas a unos meses después de la RT.
- Fibrosis crónica: aprox a los 6 meses



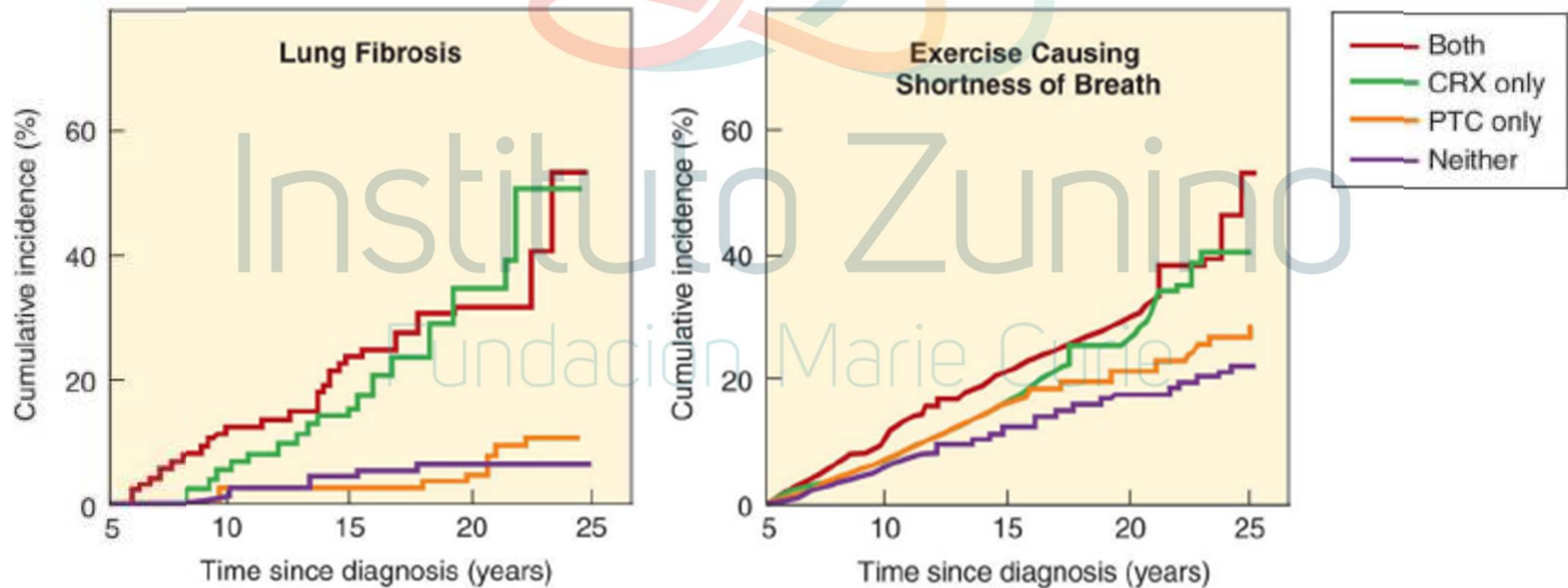
Pulmón

- Irradiación pulmonar total
- 10 – 14 Gy
- Cuanto mas chicos mas toxicidad crónica xq no solo produce alteración de la función pulmonar, sino también del desarrollo de la caja torácica.



Pulmón

- Toxicidad aditiva con QT con toxicidad pulmonar (ej. Bleomicina)



Pulmón

- Irradiación pulmonar total en 1 fracción (TBI)
- Neumonitis letal:
 - 8.2 Gy: 5%
 - 9.3 Gy: 50%
 - 11 Gy: 90%
- Importancia de la corrección por densidad de pulmón.



Higado

- Disfuncion hepática x RT: 2-4 meses post RT
- Dolor, hepatomegalia y ascitis, elevación enzimas, ictericia, encefalopatía



Higado

- Irradiación total:
 - 28-30 Gy con 2 Gy/día
 - 21 Gy con 3 Gy/día
- Irradiación parcial:
 - tolera altas dosis.
 - Dosis media <28-30Gy



Conclusiones

- Dosis integral
- Consecuencias tardías de los tratamientos
- Efecto aditivo de la Quimioterapia
- Cardiopatías: causa mas frecuente de morbilidad severa en sobrevivientes

GRACIAS

Ovarios

- Alteracion de la funcion reproductiva o endocrina
- Dependiente de:
 - Dosis total
 - Dosis fraccion
 - Edad
 - Desarrollo sexual

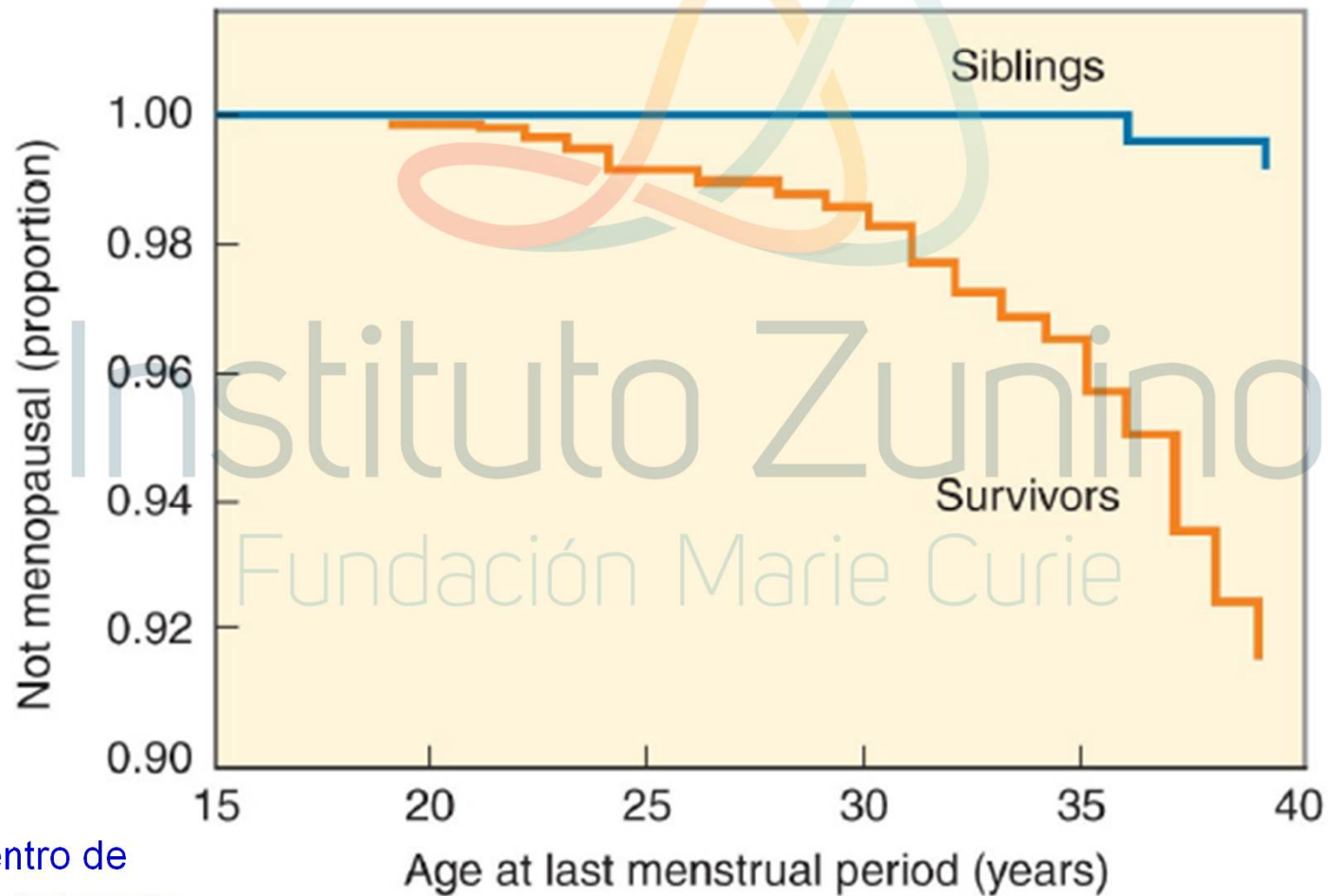


Ovarios

Effect of Fractionated Irradiation on Ovarian Function in Women of Reproductive Age	
Minimum Ovarian Dosage (Gy) ^a	Effect
0.6	<u>No deleterious effect</u>
1.5	<u>No deleterious effect in most young women. Some risk of sterilization especially in women age >40 years</u>
2.5–5.0	Variable. Age <u>15–40 years: about 60% sterilized permanently. Aged >40: 100% sterilized permanently</u>
5–8	Variable. Age 15–40 years: about 70% sterilized permanently, temporary amenorrhea in some of remainder
>8	<u>100% permanently sterilized</u>

Ovarios

Menopausia Precoz



Ovarios

Ooforopexia

- Medial: 8-10% de la dosis
- Lateral: 4-5% de la dosis



Testiculos

- Cel Leydig: Produccion de Testosterona
- Epitelio Germinal: Produccion de Espermatozoides. (muy sensible a RT)



Testiculos

Effect of Fractionated Testicular Irradiation on Spermatogenesis and Leydig Cell Function

Testicular Dosage (Gy)	Effect on Spermatogenesis	Effect on Leydig Cell Function
<0.1	No effect	No effect
0.1–0.3	Temporary oligospermia Complete recovery by 12 months	No effect
0.3–0.5	Temporary azoospermia at 4–12 months after RT 100% recovery by 48 months	Variable
0.5–1.0	100% temporary azoospermia for 3–17 months after RT Recovery beginning at 8–26 months	Transient rise in FSH with eventual normalization
1–2	100% azoospermia from 2 months to at least 9 months Recovery beginning at 11–20 months, with return of sperm counts at 30 months	Transient rise in FSH and LH
2–3	100% azoospermia beginning at 1–2 months. Some suffer permanent azoospermia; others show recovery starting at 12–14 months	Prolonged rise in FSH with some recovery. Slight increase in LH
3–4	Reduced testicular volume. 100% azoospermia. Rare that can take 4–5 years. All have reduced testicular volume	No change in testosterone Permanent elevation in FSH Transient rise in LH. Reduced testosterone response to HCG stimulation
12	Permanent azoospermia Reduced testicular volume	Elevated FSH and LH Low testosterone Decreased or absent testosterone response to HCG stimulation Testosterone replacement may be needed to ensure pubertal changes
>24	Permanent azoospermia Reduced testicular volume	Effects more severe and profound than at 12 Gy Prepubertal testes appear more sensitive to the effects of radiation Replacement hormone treatment probably needed in all prepubertal cases

Tiroides

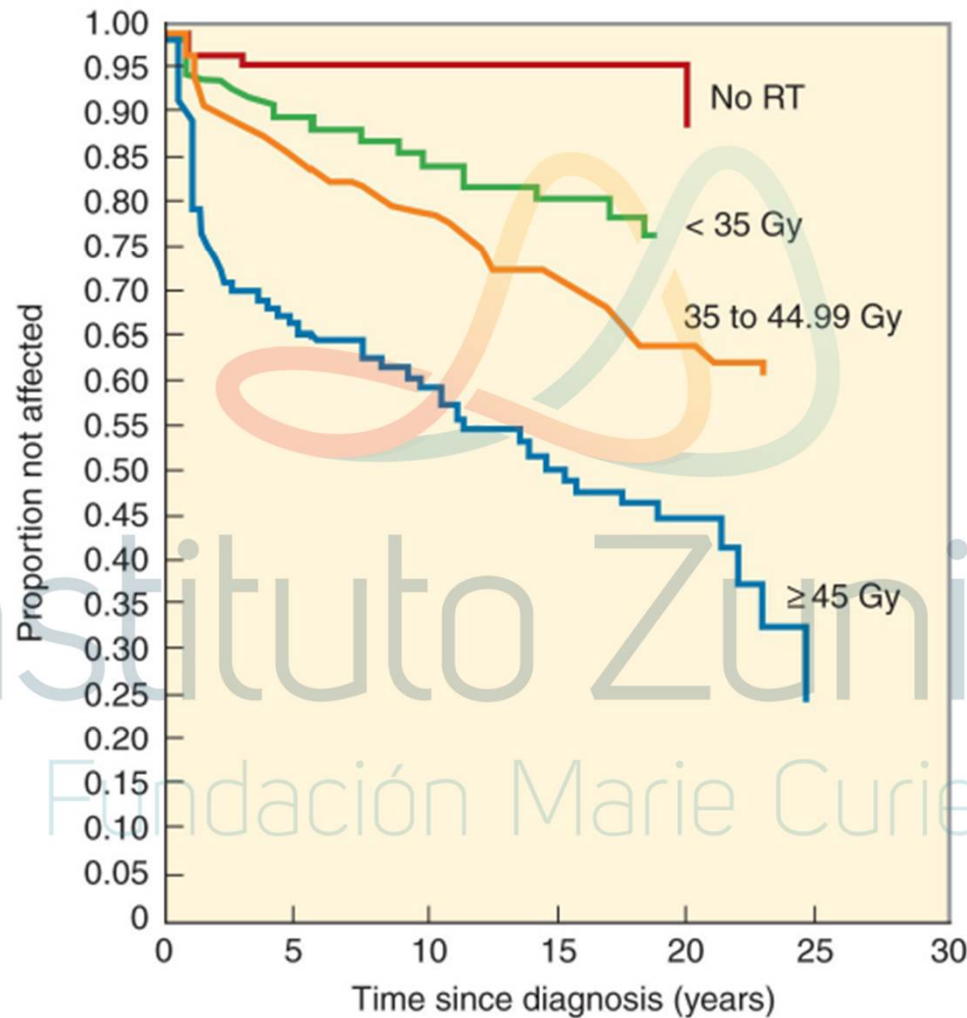
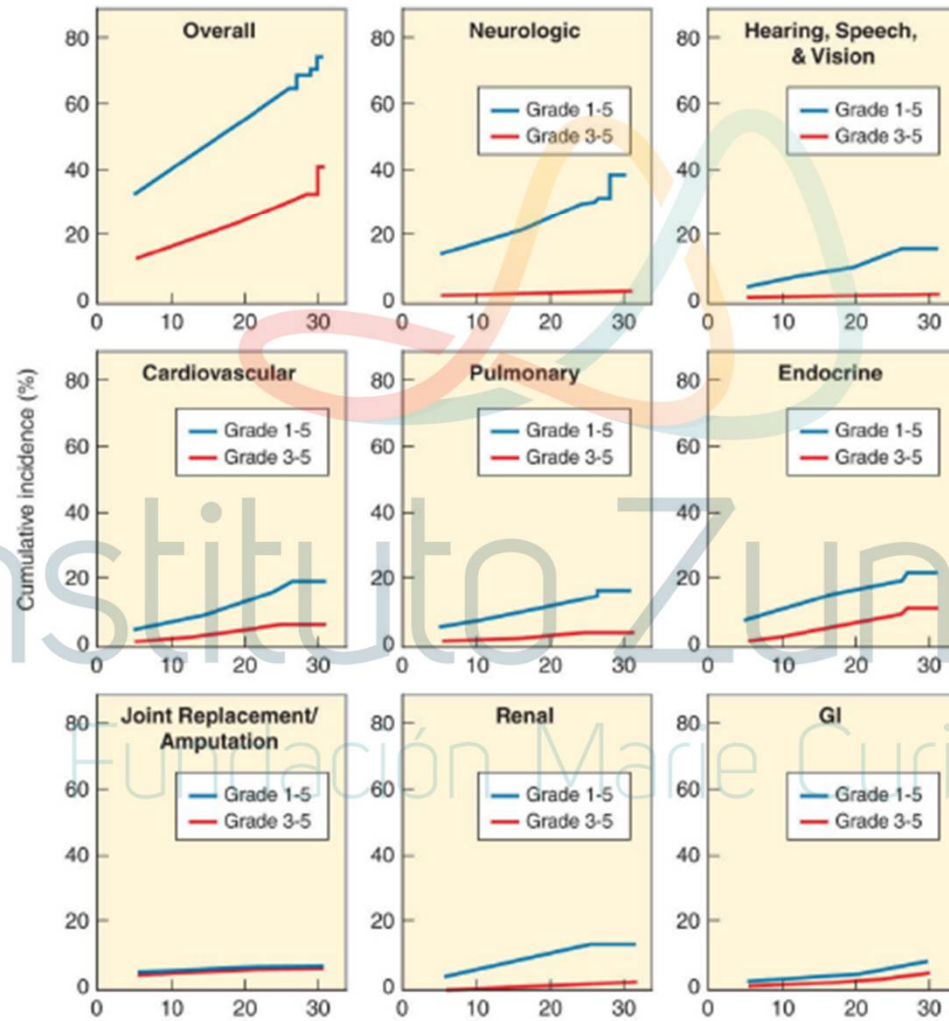
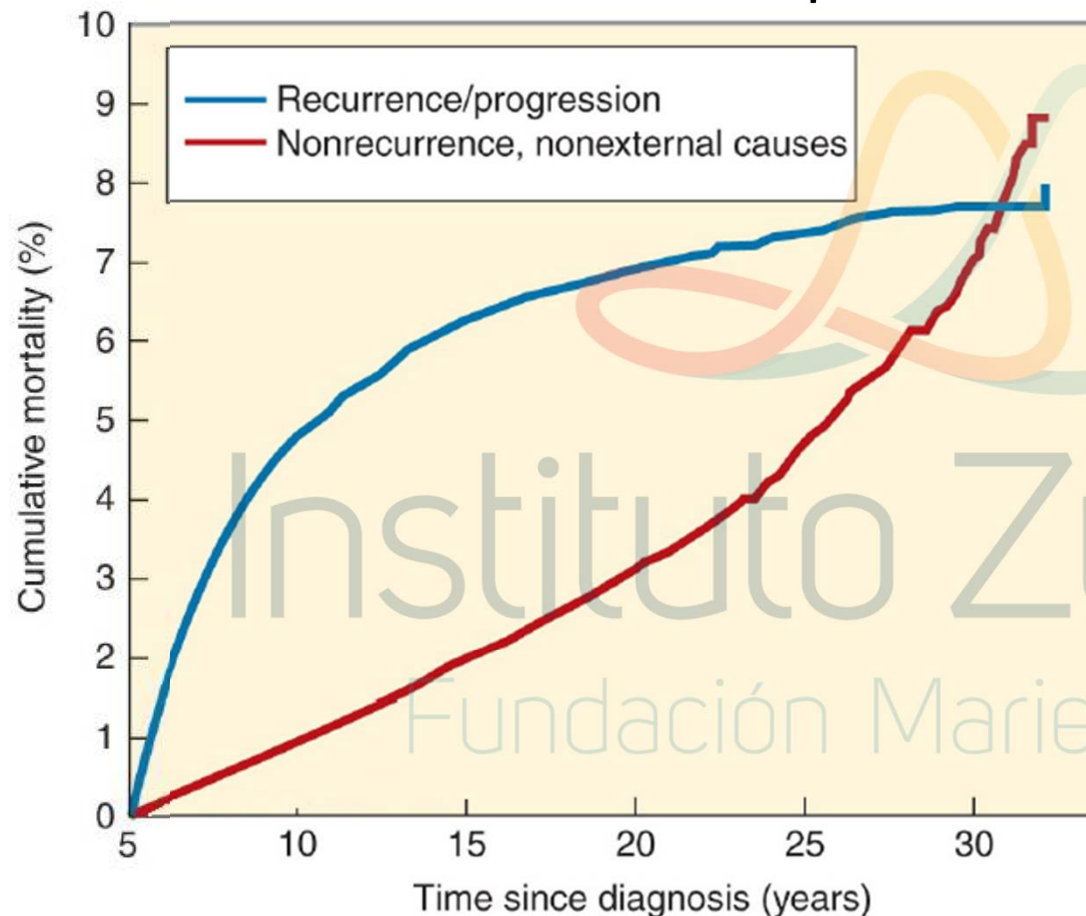


FIGURE 19.10 Probability of developing an underactive thyroid after diagnosis of the Hodgkin disease. (From Diller L, Chow EJ, Gurney JG, et al. Chronic disease in the Childhood Cancer Survivor Study Cohort: a review of published finding. *J Clin Oncol*. 2009;27:2339–2355.)



Childhood Cancer Survivor Study (CCSS)

Mortalidad Causa Especifica



Si hizo RT:
RR 2.2

FIGURE 19.3 Cumulative cause-specific mortality. (From Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, et al. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2009;27:2328–2338, with permission.)

Coeficiente Intelectual

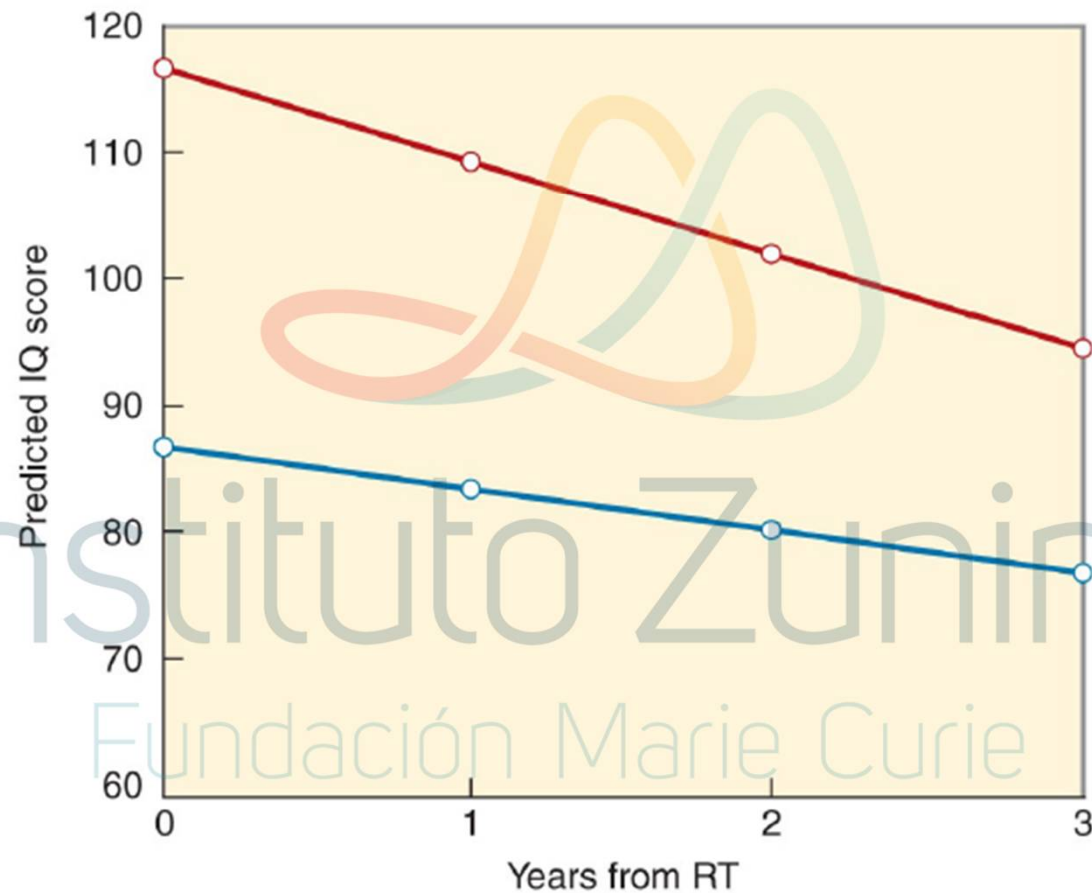


FIGURE 19.7 Full-scale IQ change by baseline intelligence. Blue, baseline IQ < 100; Red, baseline IQ > 100. (From Ris MD, Packer R, Goldwein J, et al. Intellectual outcome after reduced dose radiation therapy plus adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol.* 2001;19:3470–3476, with permission.)

Accidente Cerebro-Vascular (ACV)

- RR en sobrevivientes de Tm Cerebral: 29
- RR en sobrevivientes de Leucemia: 6.4

Instituto Zunino
Fundación Marie Curie



Centro de
Radioterapia

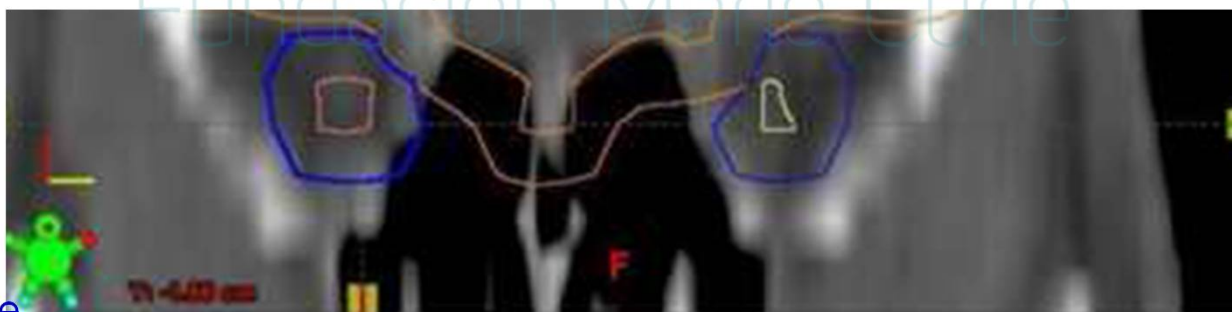
Bowers, et al: *JCO* 2006;24:5277–5282

Nuevas Tecnologías....

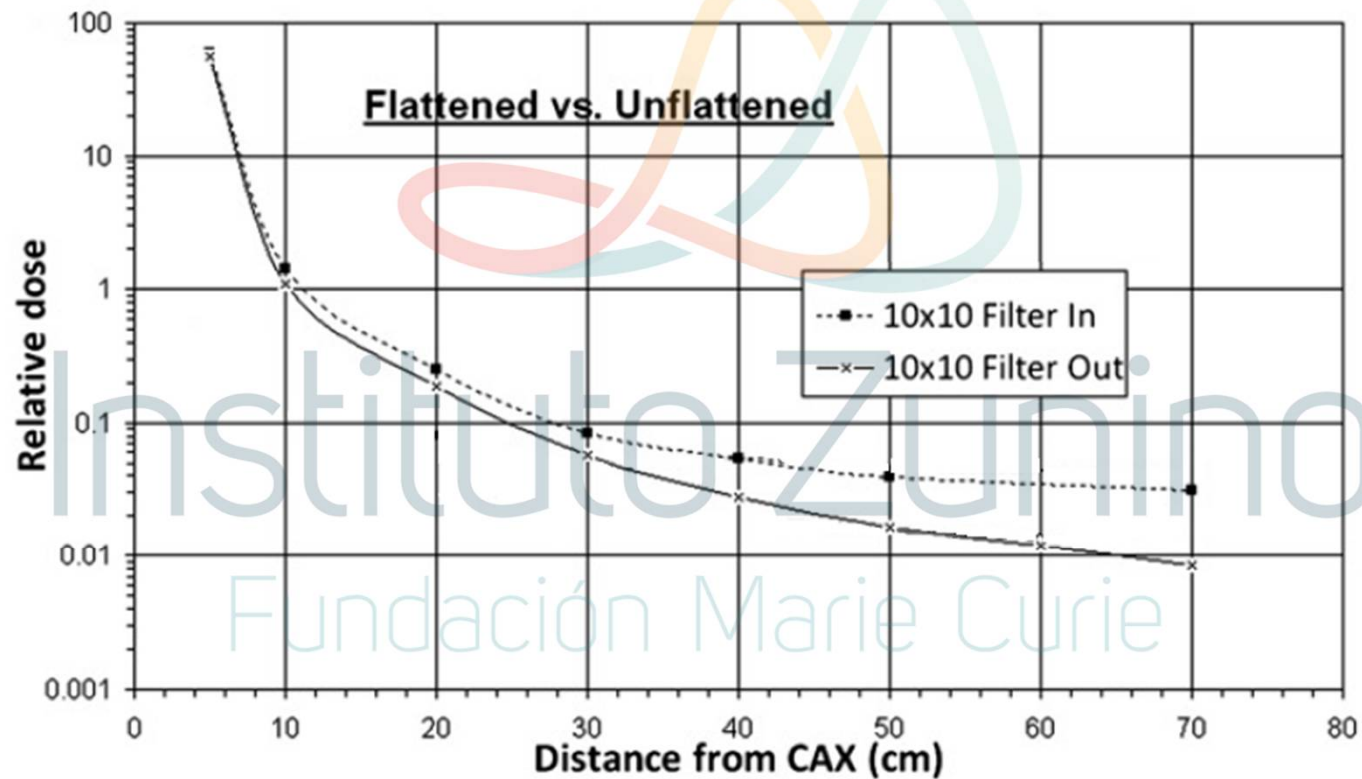


ON-PTV

	Min dose	Mean dose	V95%
Tomotherapy	84%	97%	81% (range 50–96%)
3D-CRT	95%	100%	99% (range 95–100%)

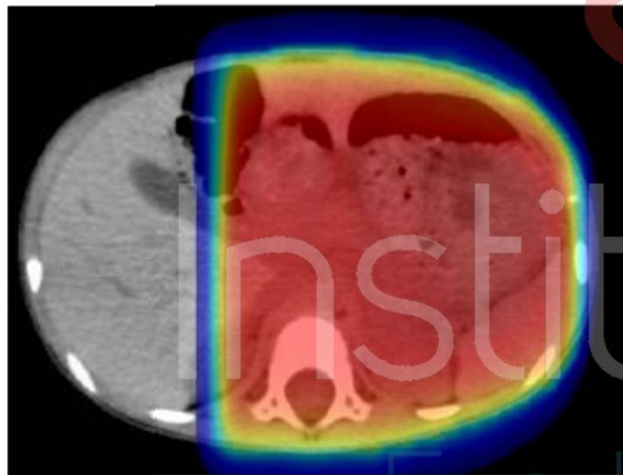


Efecto del Filtro Aplanador

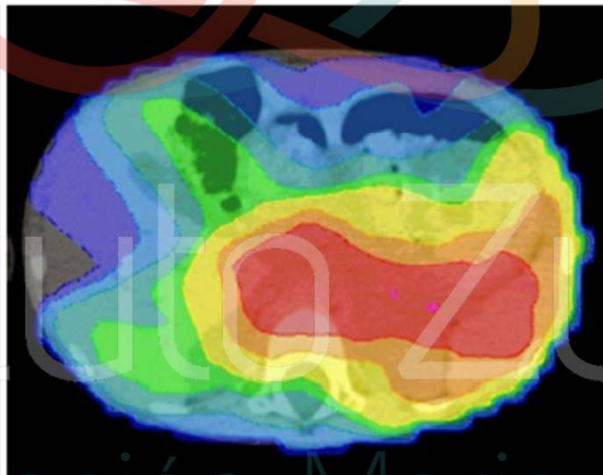


Técnica de Tratamiento

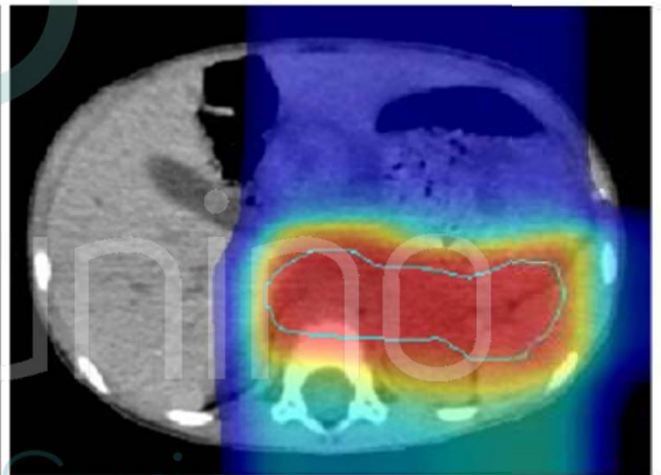
3D



IMRT



Protones



Centro de
Radioterapia

Riñón

Disfuncion Renal por RT – Arteriole-nefroesclerosis

- Etapa Aguda: $<6m$
 - Disminucion del FG. Raramente sintomática
- Etapa Subaguda: 6-12 m:
 - Retencion de liquidos, disnea, edemas, albuminuria
- Etapa Cronica: $>18 m.$
 - Insuf. Renal crónica
 - Hipertension

VMAT vs IMRT



UM

IMRT (5 campos)

1147 (+/- 107)

VMAT (2 arcos)

378 (+/- 46)



Centro de
Radioterapia

Lili Qiao, et al: Oncology Letters 2016;11:959–964

Corazón

