



HERO 2016
1st INTERNATIONAL CONFERENCE ON LONG-TERM EFFECTS OF
CHILDHOOD CANCER TREATMENT:
NEUROCOGNITIVE SIDE EFFECTS
Sevilla (Spain), November 24th-26th, 2016
(<http://hero2016.us.es>)

Radioterapia en los tumores cerebrales: Evolución de la técnica. Secuelas.

Patricia Cabrera Roldán
FEA Oncología Radioterápica
HU Virgen del Rocío (Sevilla)

INDICE

- Introducción
- ¿Que es la radioterapia?
- Función y modalidades de radioterapia.
Evolución de la técnica.
- Secuelas.
- Conclusiones.

INTRODUCCIÓN

- Los tumores del sistema nervioso central (SNC) son los tumores sólidos más frecuentes en la edad pediátrica
- Continúa siendo una de las principales causas de mortalidad y de morbilidad en la Oncología Pediátrica
- El progreso futuro en la supervivencia y calidad de vida de estos niños se debe a los avances en los tratamientos multimodales de cirugía, quimioterapia y radioterapia

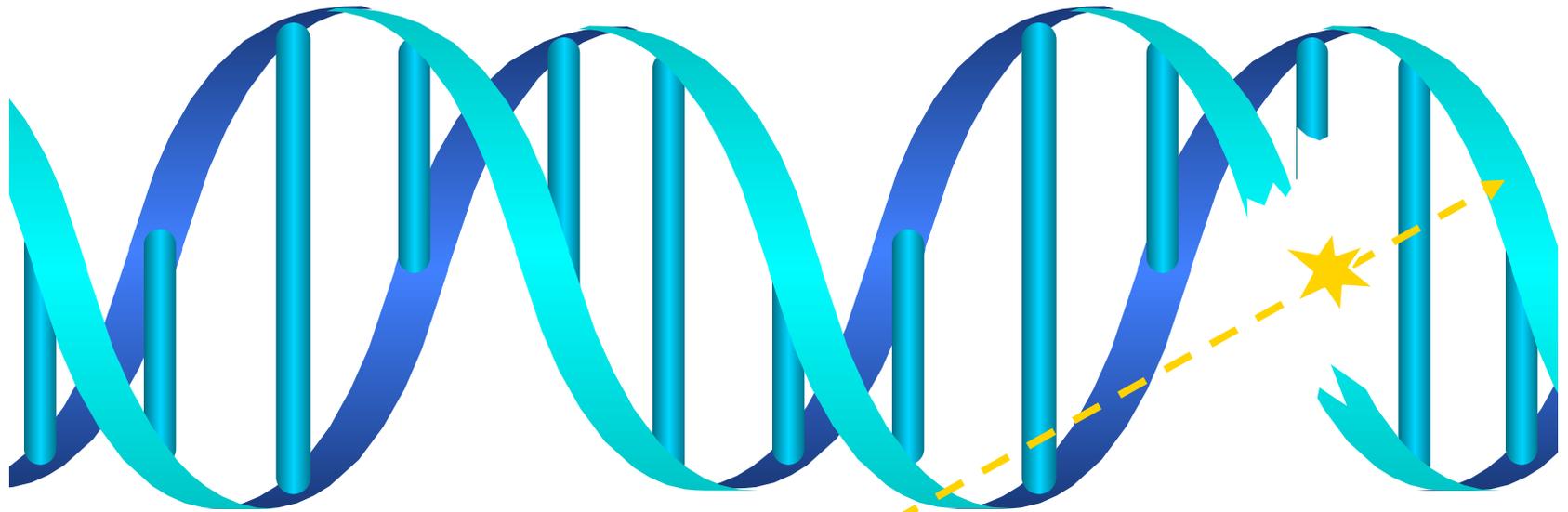
INTRODUCCIÓN

- Muchos de estos niños serán la población del futuro y por tanto, hemos de realizar un esfuerzo para disminuir las toxicidades.
- Importancia de los centros especializados de referencia y especialmente de las comisiones multidisciplinares.

¿QUÉ ES LA RADIOTERAPIA EXTERNA?

- Método de tratamiento del cáncer mediante el uso de las radiaciones ionizantes (RI).
- Las radiaciones son rayos X de alta energía con capacidad de actuar en profundidad para erradicar las células malignas.
- Las radiaciones se producen en aparatos llamados Aceleradores Lineales.
- Los efectos biológicos de las RI más importantes son las roturas de las cadenas de ADN, por la acción directa o indirecta.

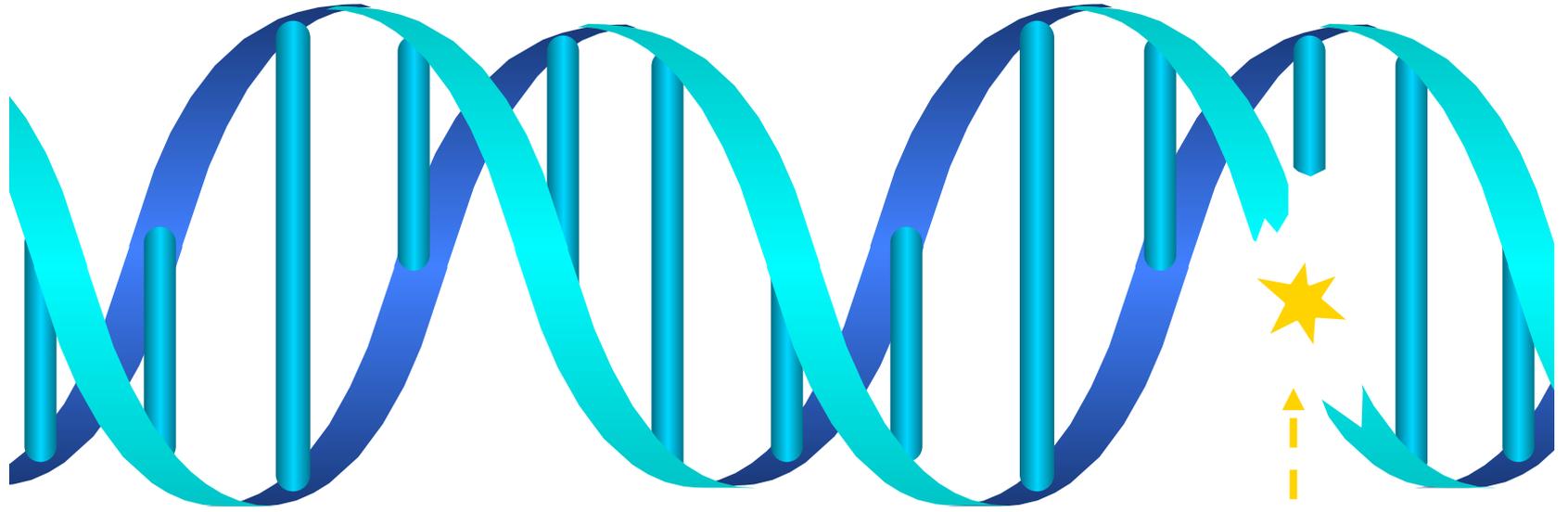
Tipos de daño celular (acción directa)



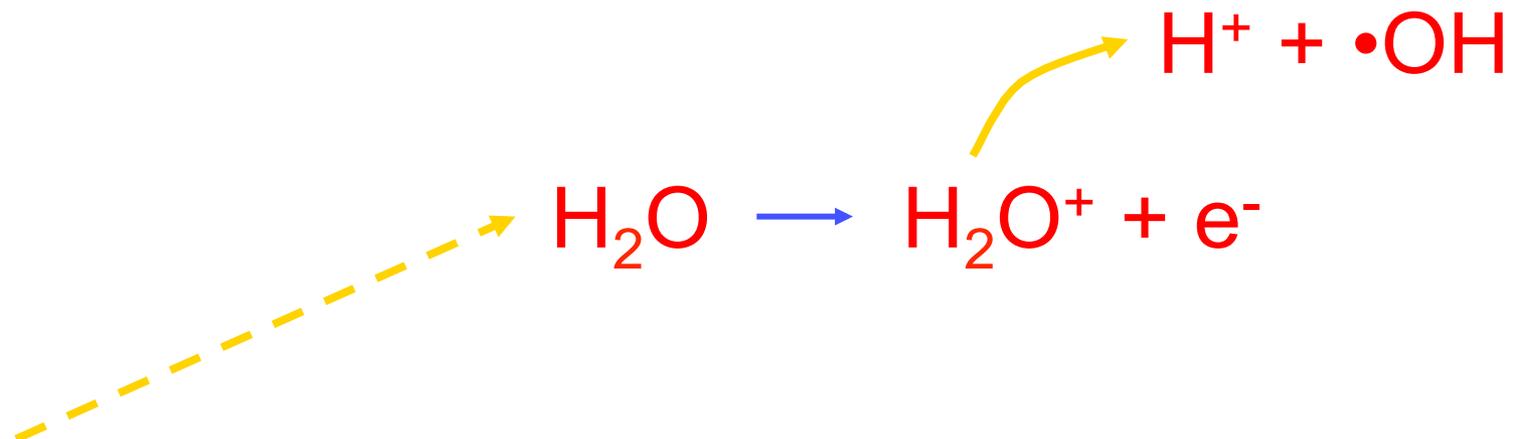
- Rotura simple

fotón

Tipos de daño celular (acción indirecta)



Daño al ADN por radicales libres



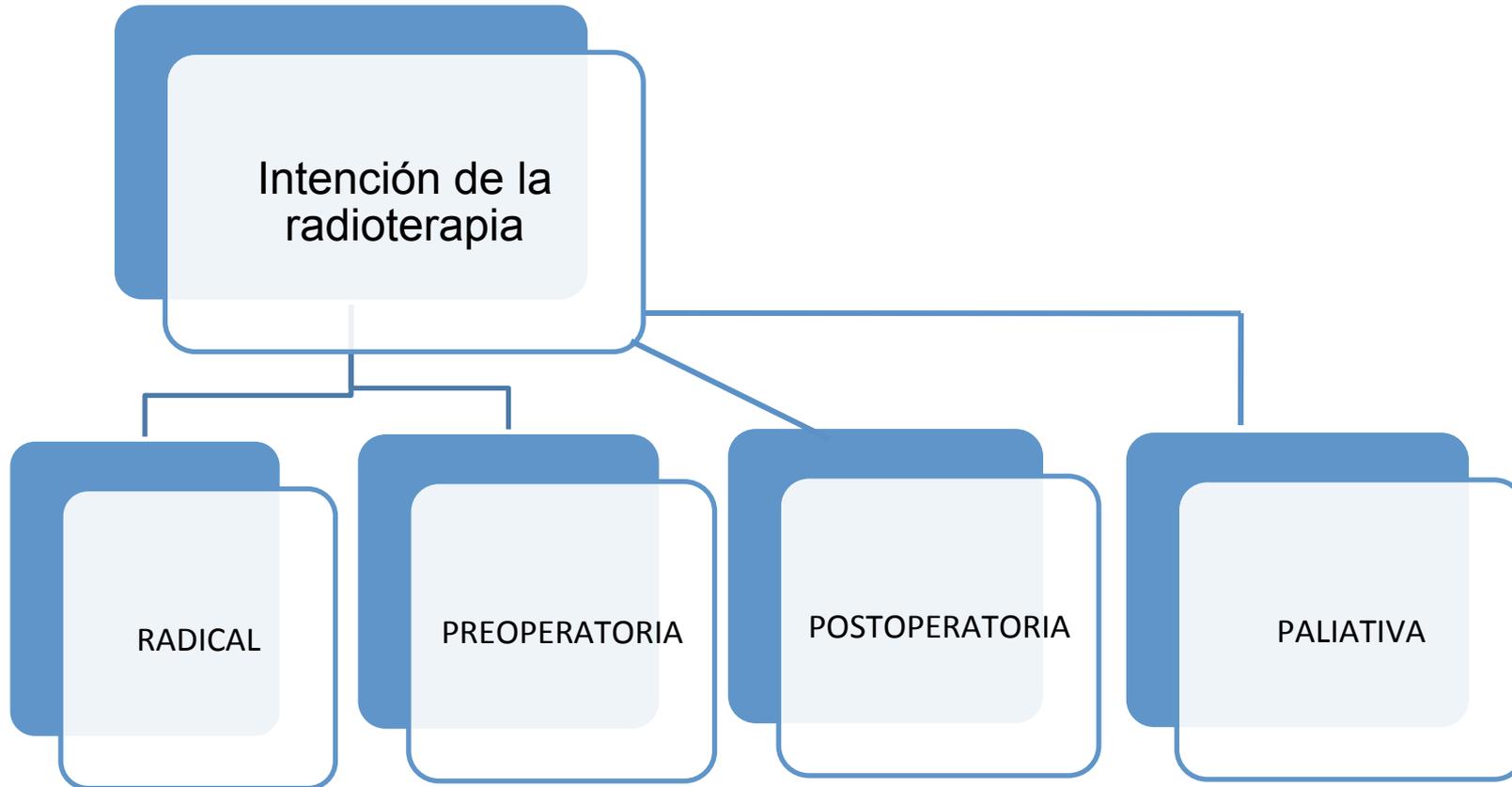
OBJETIVO DE LA RADIOTERAPIA

- El objetivo es la irradiación de la zona tumoral o del área anatómica de interés, evitando en lo posible los órganos críticos. La elección del volumen de irradiación, la dosis total al tumor, fraccionamiento...., constituyen la base de la planificación en Radioterapia.

OBJETIVO DE LA RADIOTERAPIA

- Permite el **control local** de la enfermedad, con posibilidad de administrarla en todas las fases de la enfermedad.
- Tratamiento ambulatorio, que se administra diariamente, de unos 15-20 minutos cada día
- El número total de días oscila entre los distintos tratamientos (1- 35 días)

INTENCIÓN DE LA RADIOTERAPIA



Tipos de Radioterapia

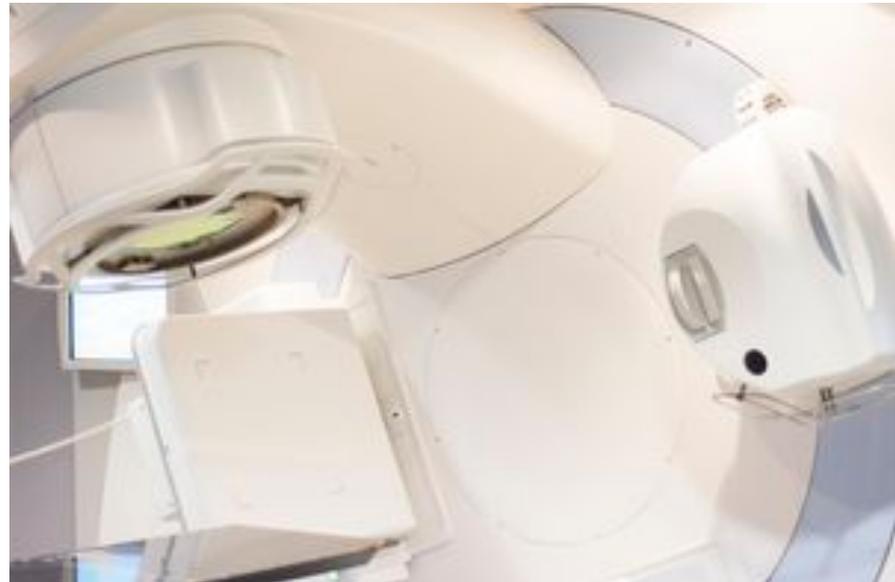
Modalidades de Radioterapia

- Radioterapia externa (RTE)
 - Radiocirugía
 - RT esteroatáxica hipofraccionada

Equipos utilizados en RT externa

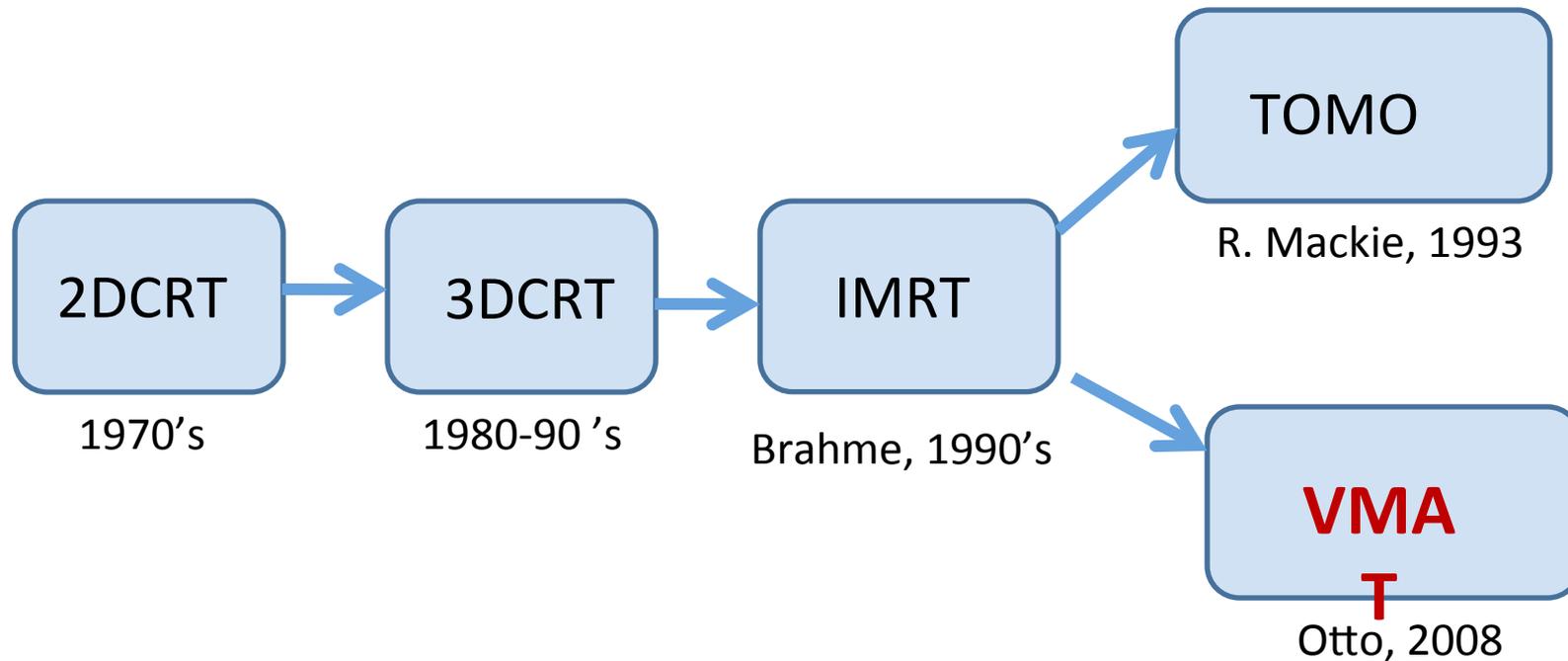
- Aceleradores lineales
- Tomoterapia
- Protonterapia

RADIOTERAPIA EXTERNA



Tratamiento con Radioterapia externa

EVOLUCIÓN DE LA TÉCNICA

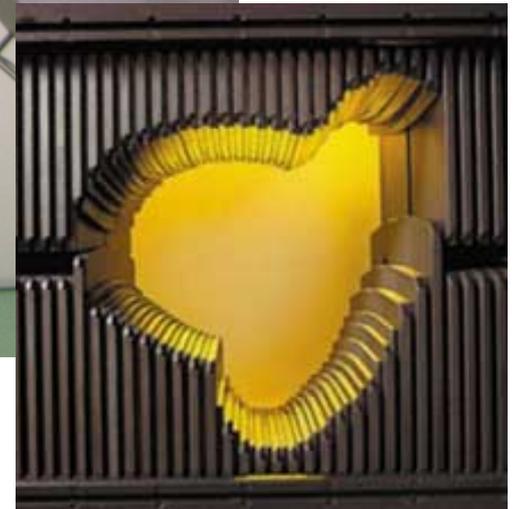
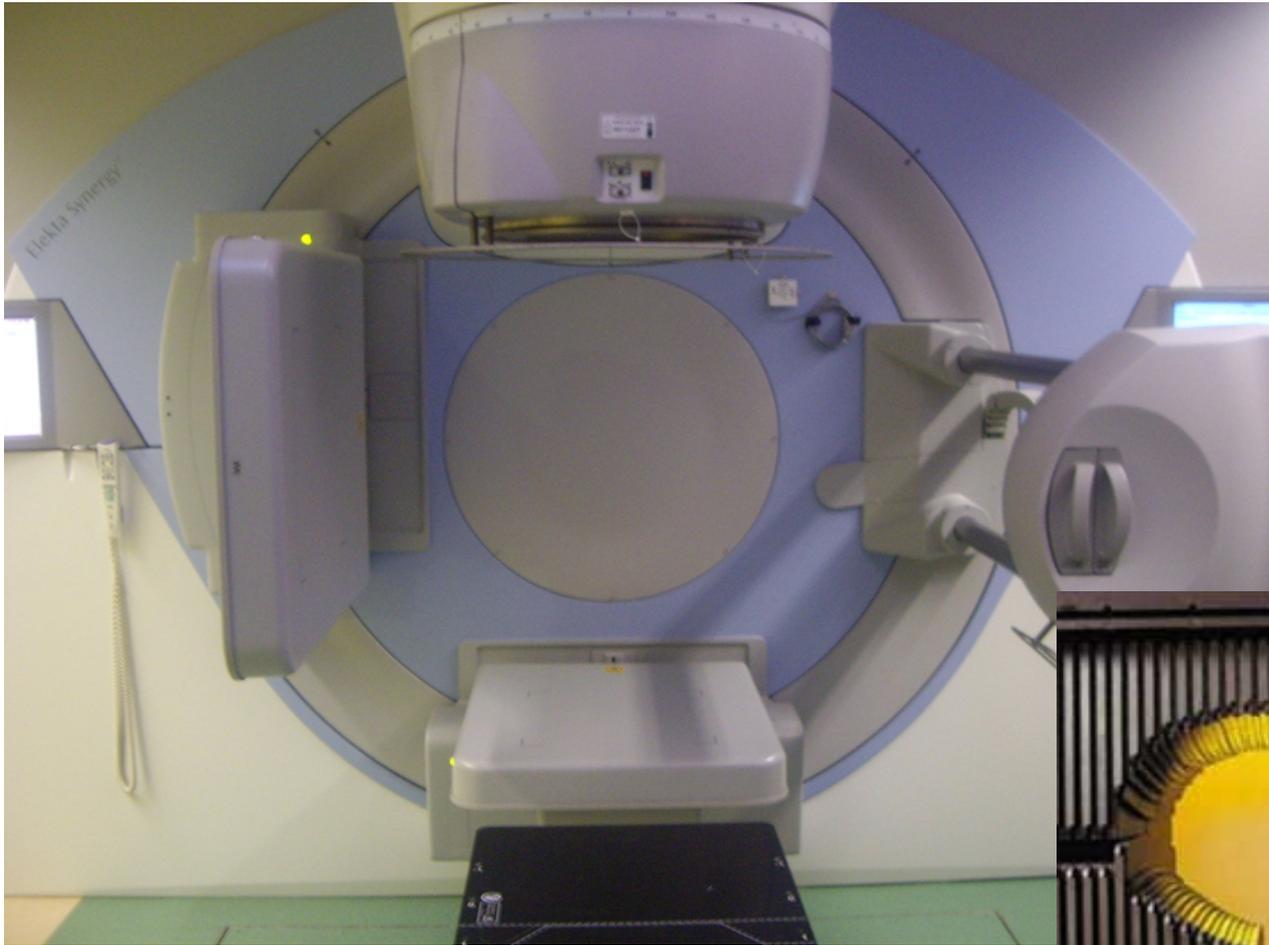


- Importante desarrollo tecnológico en los últimos años:
 - Aumento del índice de curación
 - Optimización de la dosis administrada a los tejidos sanos circundantes

Ortovoltaje; Cobalto; 1970



ACELERADOR LINEAL



Tratamiento con radioterapia externa (RTE)

Radioterapia de intensidad modulada (IMRT)

- Técnica avanzada capaz de impartir la dosis de radiación casi exclusivamente en el tumor, minimizando la aportada a los órganos sanos circundantes.
- Utiliza múltiples haces de radiación ajustado al tumor y desde diversas angulaciones del cabezal de tratamiento.
- Permite aumentar con seguridad la dosis de irradiación al tumor, reduciendo significativamente el riesgo de toxicidad en los órganos de riesgo sanos.

Tratamiento con radioterapia externa (RTE)

Arcoterapia volumétrica de intensidad modulada: VMAT

- Tratamiento en el que el cabezal de tratamiento gira alrededor del paciente, variando de forma automática los siguientes parámetros:
 - *Intensidad del haz de radiación*
 - *Velocidad angular del cabezal*
 - *Tamaño (apertura) del haz de tratamiento*
- Permite llevar a cabo tratamientos de alta conformación (similar a IMRT) pero en tiempos muy cortos (1.5 min)
- Implantada en tratamientos de tumores infantiles en HUVR desde el 2010

Tratamiento con radioterapia externa (RTE)

Radioterapia guiada por la imagen: IGRT

- Realización un TAC al paciente en la mesa de tratamiento
- Comparación de este TAC con el de Planificación inicial (matching)
- Determinación de errores de posicionamiento
- Corrección automática del posicionamiento del paciente
- Alta seguridad
- La IGRT aporta precisión porque podemos ver en cada sesión de tratamiento la zona anatómica a tratar y los OR adyacentes

Acelerador de Protones



- Radioterapia con partículas pesadas
- Ningún acelerador en España
- A día de hoy no podemos considerarlo como estándar en los tumores pediátricos
- Faltan estudios que comparen protones vs fotones con alta tecnología (VMAT)
- Alternativa muy prometedora

Tratamiento con radioterapia externa (RTE)

Proceso Radioterápico

Adquisición datos

Definición Volúmenes

Dosimetría Clínica+Verificación

Comprobación posición paciente

Ejecución del tratamiento

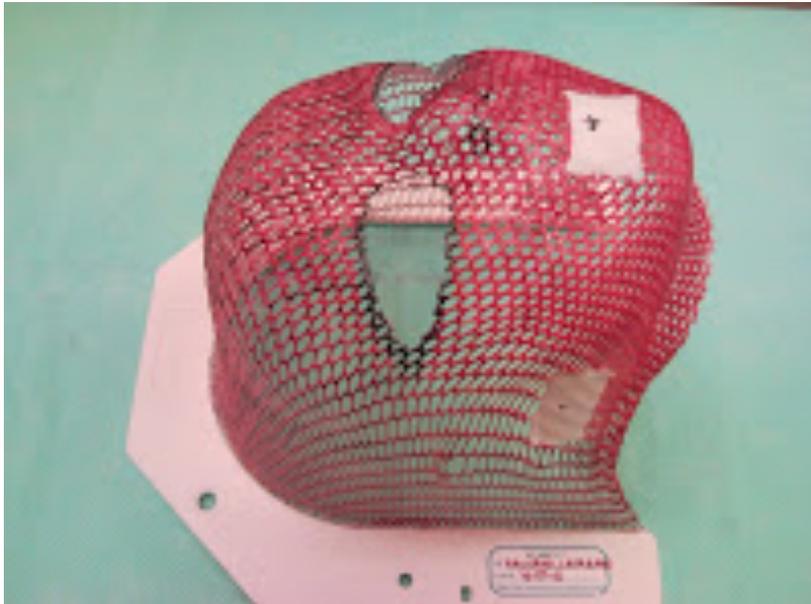
Seguimiento del tratamiento



PLANIFICACIÓN DE UN TRATAMIENTO RT

1. ADQUISICIÓN DE DATOS

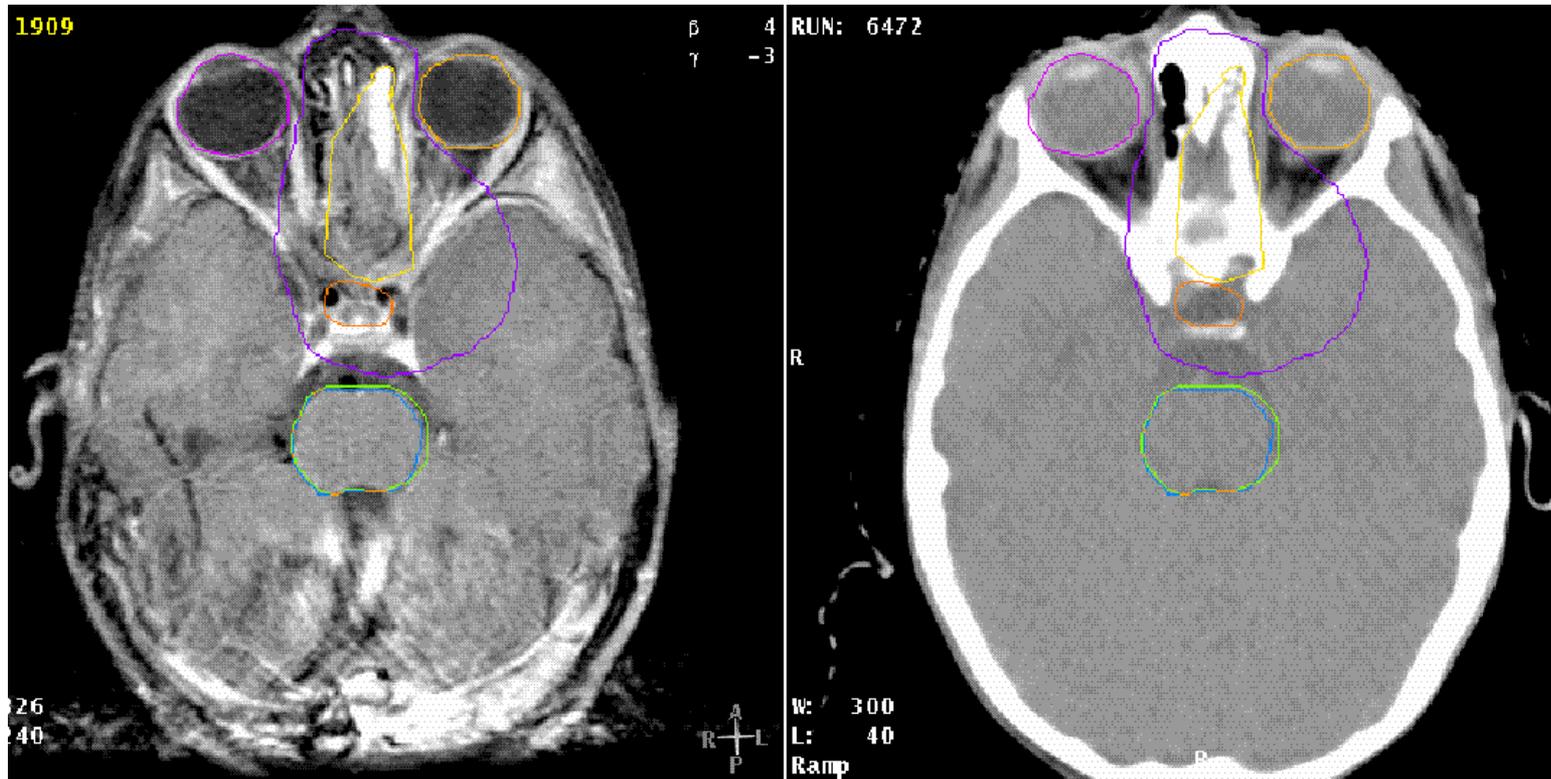
- Inmovilización y Posicionamiento
- Realización de TAC/RMN de planificación (fusión de imágenes)



PLANIFICACIÓN DE UN TRATAMIENTO RT

2. DEFINICIÓN DE VOLÚMENES Y PRESCRIPCIÓN DE DOSIS:

➤ Individualizados para cada paciente y patología tumoral, según protocolos vigentes.

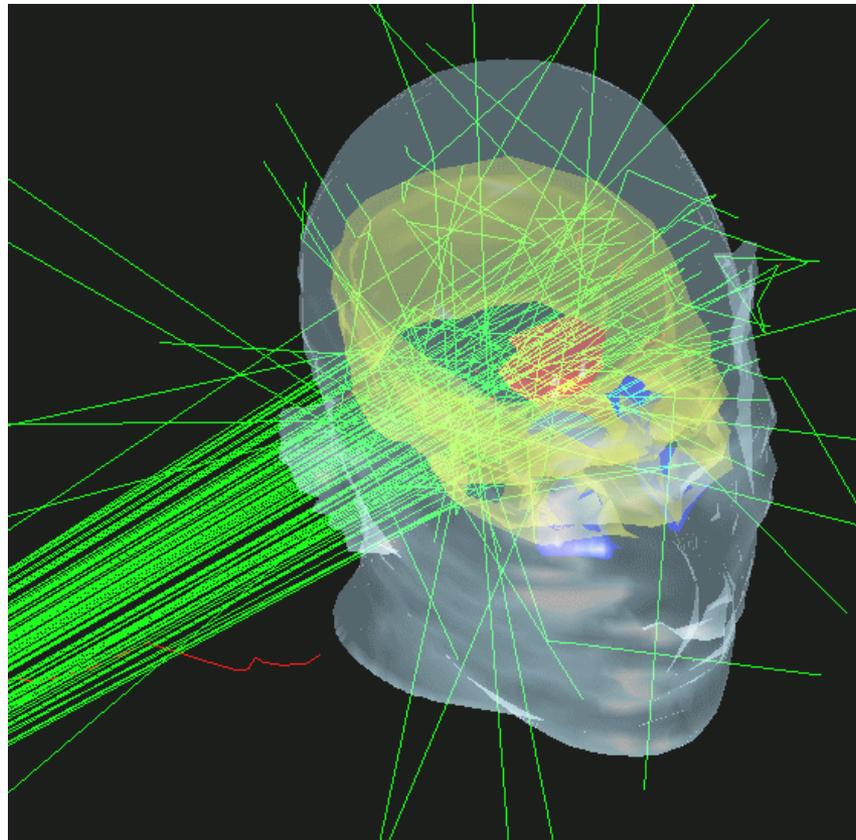


- Volumen tumoral
- Órganos críticos adyacentes

PLANIFICACIÓN DE UN TRATAMIENTO RT

3. DOSIMETRÍA CLÍNICA (RADIOFÍSICA).

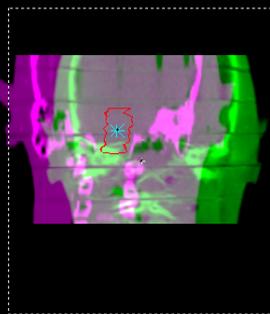
- Aplicación de haces de radiación
- Cálculo de dosis en la zona a tratar y órganos de riesgo adyacentes



4. VERIFICACIÓN DE POSICIÓN DEL PACIENTE EN LA UNIDAD DE TRATAMIENTO (IGRT)

Registro de VolumeView: ID paciente: 0000001RF Nomb [REDACTED]
 Archivo Ayuda

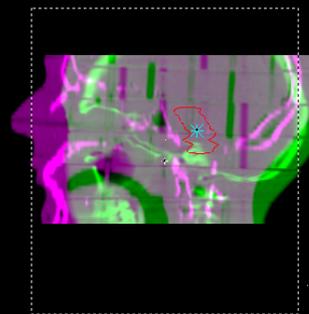
Coronal



Punto referencia corrección = centro de estructura

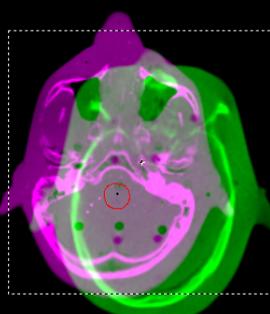
Corte 158 de 270

Sagital



Corte 116 de 270

Transversal



Corte 56 de 128

Imagen

Num. de cortes: 9 cortes

Modo present: Verde-morado

Ir a...

Ajustes pred. ref.

TAC

Recuadro alin.

Estructuras...

Alineación

Automático

Reiniciar

Convertir para corregir

Error posición

Traslación (cm)		Rotación (gr)	
X	0.00	X	0.0
Y	0.00	Y	0.0
Z	0.00	Z	0.0

Corrección mesa (cm)

Lateral -

Longitudinal -

Vertical -

15.09.2010 16:39:19.343 Tiempo adquisición: 03.09.2010 20:13:06.000

Descartar Aceptar

Tratamiento: 4:3453 Fecha plan: 15.09.2010 14:21:41.000 Descripción de plan: def.0: def

Necesidad de sedación en menores de 3 años



Tratamiento con radioterapia externa (RTE)

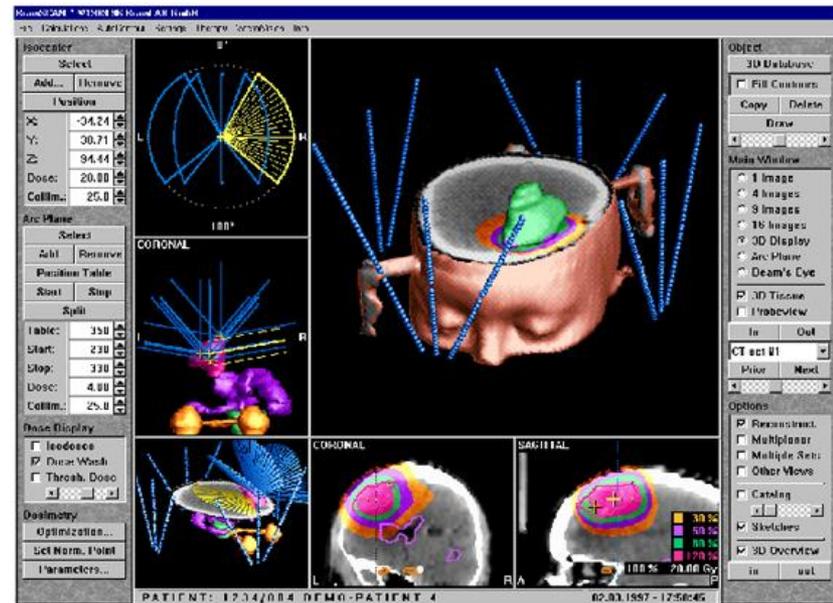


VMAT en tumores pediátricos

11041 Comparison of RapidArc and IMRT for Pediatric Patients
P Nitsch *, P Zygmanski, K Marcus,
Dana Farber-Brigham & Women's Cancer Institute, Boston, MA

Conclusions: RapidArc provides two advantages for children: lower MU, meaning less scatter dose to out of field critical structures where the risk of secondary cancers is of concern, and significantly shorter beam time (2 min) which is a great benefit for children who require anesthesia. IMRT is advantageous if the dose heterogeneity is a concern for the child. For example, heterogeneous dose across a growing bone or growth plate will result in growth asymmetry, which could cause significant deformity.

Radiocirugía/Radioterapia estereotáxica hipofraccionada

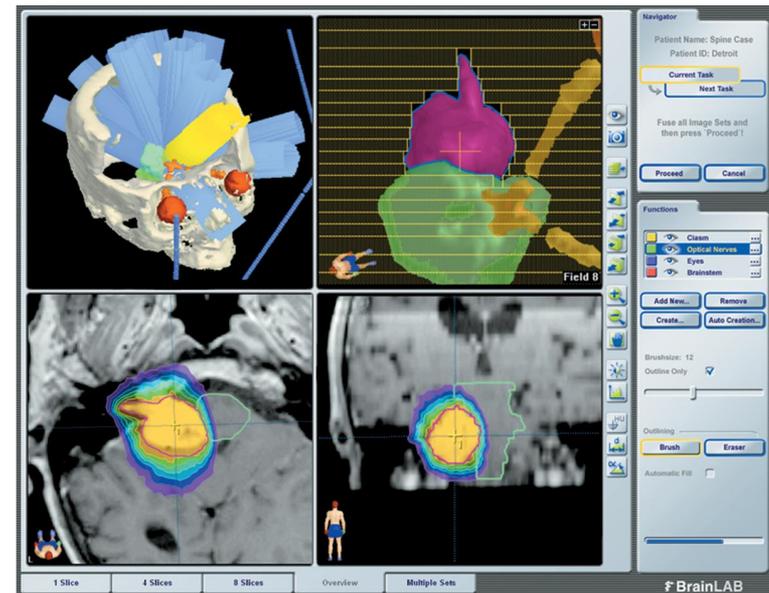


Radiocirugía

- La Radiocirugía es una modalidad de tratamiento basada en la administración de altas dosis de radiación en tumores pequeños.
- Estricto sistema de inmovilización
- Permite concentrar la dosis sobre el volumen de tratamiento siendo insignificante el tejidos sanos vecinos
- Se administra en dosis única o número muy reducido de sesiones.
- Indicaciones en pacientes pediátricos poco precisas

Radioterapia estereotáxica hipofraccionada

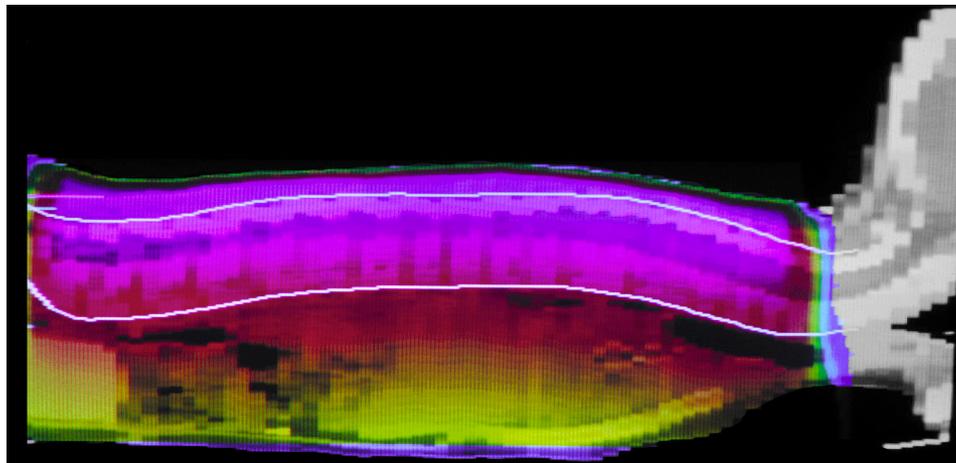
- Dosis más bajas por fracción (más sesiones)
- Similar precisión
- Sistema de inmovilización menos invasivo
- Misma finalidad y precisión que radiocirugía con técnicas modernas (VMAT e IGRT)





Toxicidad del tratamiento

- Daño producido por la radiación sobre los tejidos no tumorales



Toxicidad del tratamiento

- Los efectos pueden ser **agudos** (<90 días) y **tardíos** (>90 días)
- Actualmente aceptado proceso continuo desde el inicio del tratamiento
- Las complicaciones tardías continúan siendo la principal limitación, pese al avance de la tecnología
- Pueden limitar su calidad de vida adulta

Toxicidad del tratamiento

Factores que influyen:

- Dosis total.
- Volumen irradiado.
- Fraccionamiento.
- Técnica.
- Energía radiación.
- Tiempo total del tratamiento.

Toxicidad del tratamiento

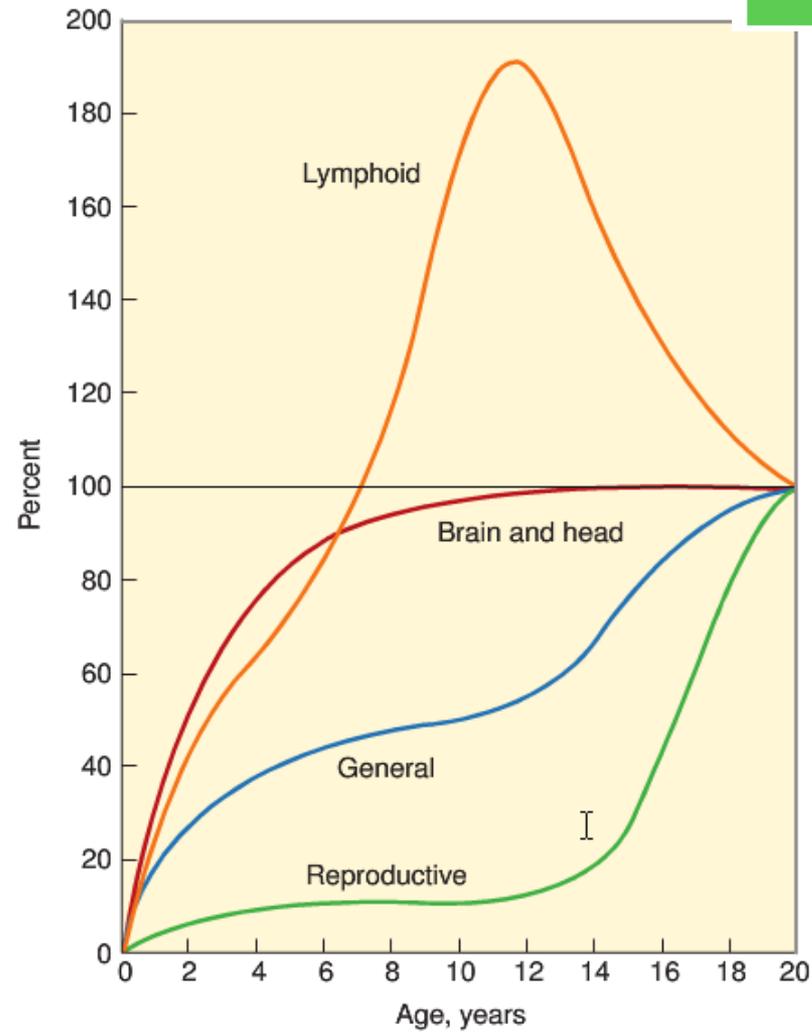
Otros factores:

- Edad del niño
- Uso de otros tratamientos oncológicos como la quimioterapia.

Toxicidad del tratamiento

Edad: características diferenciales del niño

- Tolera bien la toxicidad aguda.
- Sus tejidos son inmaduros y están en crecimiento: vulnerabilidad.
- Muchos años de vida potenciales:
 - Tiempo para la aparición de efectos tardíos.
 - Pueden limitar su vida adulta.



Growth curves of different tissues. (From TannerJM. Growth at Adolescence).

Toxicidad aguda

- Aparición inmediata.
- Se recupera íntegramente por repoblación.
- Afecta a tejidos en permanente renovación:
 - Epitelios de revestimiento.
 - Tejido hematopoyético.

Toxicidad aguda

- Sistémicos:
 - Náuseas
 - Vómitos
 - Cefaleas
 - Febrícula
 - Astenia
 - Anorexia
 - Insomnio
- Orgánicos:
 - Mucosa oral: dolor, sequedad.
 - Piel: prurito, enrojecimiento

Toxicidad tardía

- Meses o años después de finalizar Tto.
- Debida a:
 - Pérdida de células de parénquima:
 - Neuronas
 - Daño vascular: fibrosis arteriocapilar.

Toxicidad Tardía: Patogénesis

- Expresión de citoquinas proinflamatorias y profibróticas (IL-1, IL-6...) que facilitarán el establecimiento de la fibrosis
- Reclutamiento de células del sistema inmune
- Producción de radicales libres
- Muerte celular
- Alteración expresión genética
- Si QT concomitante: muerte adicional de las células madre e inducción de efectos subclínicos.

Clasificación de la toxicidad

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Version 4.0

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
National Institutes of Health
National Cancer Institute

Grade 1 Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.

Grade 2 Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL*.

Grade 3 Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL**.

Grade 4 Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.

Grade 5 Death related to AE.

Toxicidad: manifestaciones clínicas

Sistema Nervioso Central

- El cerebro se desarrolla rápidamente en los 3 o 4 primeros años de vida.
- La irradiación produce daño importante en los primeros años de vida.

Toxicidad: manifestaciones clínicas

- **Necrosis**

- 1 a 3 años tras la RT
- Causada por daño a células vasculares, conllevando una oclusión vascular, necrosis focal y desmielinización de la zona.
- Localización adyacente al lugar original del tumor que recibe la dosis más alta.
- Porcentaje de aparición 0,1-5% con dosis de 50-60 Gy
- Clínica: cefalea y derivados del efecto masa. Difícil D. dif con la recidiva

Toxicidad: manifestaciones clínicas

- Secuelas neurocognitivas:
 - Alteraciones intelectuales, en la atención y en la memoria, problemas en el lenguaje...
 - 40-100% de los pacientes
 - Factor más importante es la edad, a < edad > déficit neurocognitivo (desarrollo inadecuado de la sustancia blanca): disminución del coeficiente intelectual, capacidad de atención y memoria
 - Irradiación cráneoespinal (ICE) mayor incidencia de discapacidad severa que sólo RT local (71% vs 24%) *J Clin Oncol. 2001; 19: 3470-6.*
 - Explica la **no RT cráneo espinal en < 3 años o posponer la RT.**

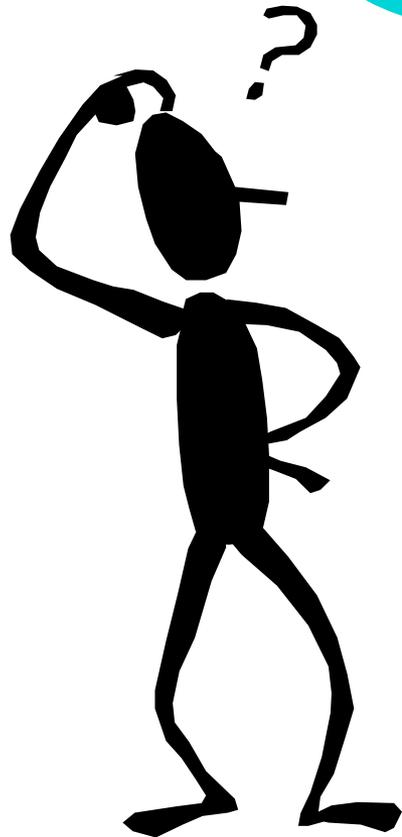
Toxicidad: manifestaciones clínicas

- Secuelas neuroendocrinas:
 - Afectación hipotálamo-hipofisaria, así como daño en órganos periféricos como el tiroides o gónadas.
 - Muy frecuentes, aprox. 80 % de los pacientes.
 - La complicación endocrina más frecuente: déficit de hormona del crecimiento: **alteraciones en desarrollo y crecimiento infantil.**
 - Otras: alteración función tiroidea , obesidad..

Toxicidad: manifestaciones clínicas

- Secuelas motoras y sensoriales:
 - Distintos grados de déficits motores (ataxia...)
 - Déficits auditivos
 - Pérdida de audición meses o años tras RT, por daño neurosensorial
 - Conlleva retrasos en el aprendizaje y problemas de comunicación.
 - En mayor porcentaje si QT (Cisplatino) con efecto aditivo.
 - Recomendable monitorización auditiva
 - Déficits visuales

¿Debemos suprimir la irradiación?



Requiere una cautela en su ejecución.

Recursos humanos y materiales especializados.

Aplicación del progreso tecnológico:

IMRT / VMAT

RT estereotáxica

Protones

Investigación en RADIOBIOLOGÍA



VMAT en tumores pediátricos



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Radiotherapy and Oncology

journal homepage: www.thegreenjournal.com



Volume modulated arc therapy

Cranio-spinal irradiation with volumetric modulated arc therapy: A multi-institutional treatment experience

Antonella Fogliata^{a,*}, Stefan Bergström^b, Ines Cafaro^c, Alessandro Clivio^a, Luca Cozzi^a,
Giovanna Dipasquale^d, Per Hällström^b, Pietro Mancosu^e, Piera Navarria^e, Giorgia Nicolini^a,
Emanuela Parietti^c, Gianfranco A. Pesce^a, Antonella Richetti^a, Marta Scorsetti^e, Eugenio Vanetti^a,
Damien C. Weber^d

^aOncology Institute of Southern Switzerland, Bellinzona, Switzerland; ^bRadio-Oncology Department, Gävle Hospital, Gävle, Sweden; ^cRadio-Oncology Department, Istituti Ospitalieri Cremona, Cremona, Italy; ^dRadiation Oncology Department, Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland; ^eRadio-Oncology Department, Istituto Clinico Humanitas, IRCCS, Milan (Rozzano), Italy



ELSEVIER

Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 82, No. 2, pp. e299–e304, 2012
Copyright © 2012 Elsevier Inc.
Printed in the USA. All rights reserved
0360-3016/\$ - see front matter

doi:10.1016/j.ijrobp.2010.11.024

PHYSICS CONTRIBUTION

INTENSITY-MODULATED ARC THERAPY FOR PEDIATRIC POSTERIOR FOSSA TUMORS

CHRIS BELTRAN, PH.D., JONATHAN GRAY, M.S., AND THOMAS E. MERCHANT, D.O., PH.D.

Department of Radiological Sciences, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN

VMAT en tumores pediátricos

JOURNAL OF APPLIED CLINICAL MEDICAL PHYSICS, VOLUME 15, NUMBER 5, 2014

Comparing conformal, arc radiotherapy and helical tomotherapy in craniospinal irradiation planning

Pamela A. Myers,¹ Panayiotis Mavroidis,² Nikos Papanikolaou,² and Sotirios Stathakis^{2a}

Department of Radiation Oncology,¹ Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA;

Department of Radiation Oncology,² University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, TX, USA

Stathakis@uthscsa.edu

Although precise, conclusive dose-response data may be limited for pediatric cases, this study presents a relative evaluation concluding that the techniques that are capable of delivering the most effective treatments to children treated with CSI are the two IMRT modalities of VMAT and helical tomotherapy



VMAT en tumores pediátricos

Ventajas

- VMAT buena cobertura y **alta conformación** a volumen blanco
- Dosis a OR menor con VMAT que 3DCRT
- VMAT aceptable en tumores cerebrales por **menores déficits cognitivos**
- Tiempo corto, aportando confort en el niño



Conclusiones

- La curación de los tumores infantiles requiere un abordaje multidisciplinar.
- La radioterapia es uno de los pilares básicos en el tratamiento del cáncer infantil.
- Es muy importante el tratamiento del niño en hospitales de referencia especializados.
- Aumento de la supervivencia tras los tratamientos.
- *Optimizar los tratamientos para, **no sólo curar, sino mejorar la calidad de vida.***

GRACIAS



Hay vida tras el cáncer!!!