



GRAACC

Toxicidades Tardias

- **Maria Luísa Sucharski Figueiredo, MD**
- **Radio-oncologista**
- **Grupo de Apoio ao Adolescente e a Criança com Câncer**
- **18/08/2022**



XXIV Congresso da
Sociedade Brasileira de
RADIOTERAPIA

17 A 20 DE AGOSTO | 2022 | FLORIANÓPOLIS/SC

□ Curar crianças com câncer, mas a que preço?

- Sobreviventes tardios ao câncer pediátrico são mais propensos a ter um estado de saúde fragilizado e a morrer prematuramente em comparação aos adultos sem câncer na infância



Childhood Cancer Survivor Study: sobreviventes vs irmãos

- Diagnóstico de câncer infantil entre 1970-86
- Idade média
 - 26.6 anos (18 - 48) – sobreviventes
 - 29.2 anos (18 - 56) – irmãos
- Dentre os sobreviventes **27.5%** apresentavam condição grave ou com risco de vida (G3/4).
- Incidência cumulativa de condição crônica de saúde de 73.4% **30 anos** após o diagnóstico do câncer → chegando a 42.4% para condições graves, incapacitantes ou com risco de vida

Cancer diagnosis — no. (%)

Leukemia	3061 (29.5)
Central nervous system tumor	1322 (12.7)
Hodgkin's disease	1876 (18.0)
Non-Hodgkin's lymphoma	928 (8.9)
Wilms' tumor	670 (6.5)
Neuroblastoma	416 (4.0)
Sarcoma	991 (9.5)
Bone tumor	1133 (10.9)

Radiation therapy

Any radiation therapy	6469 (62.2)
Brain irradiation	2852 (27.4)
Chest irradiation	2266 (21.8)
Abdominal or pelvic irradiation	2259 (21.7)

N Engl J Med 2006;355:1572-82.

Childhood Cancer Survivor Study: sobreviventes vs irmãos

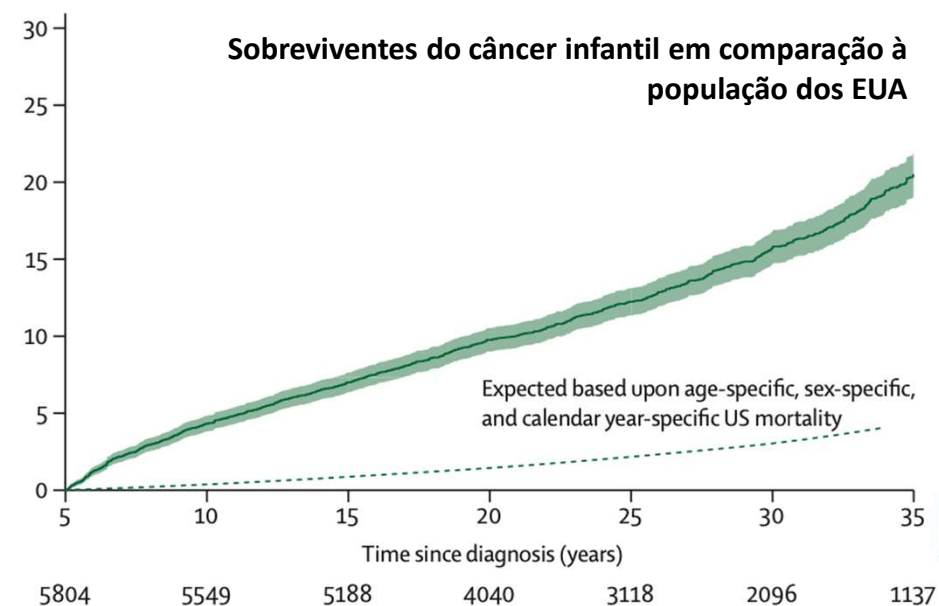
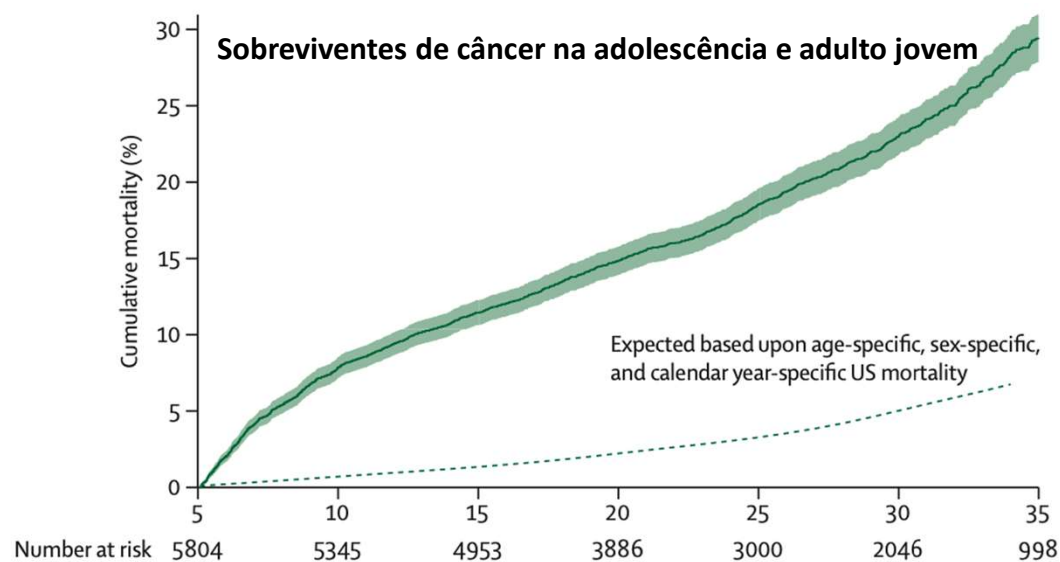
- Risco relativo ajustado em comparação com irmãos: **3.3** (IC 95%, 3,0 a 3,5) – para qualquer condição crônica; **8.2** (IC 95%, 6,9 a 9,7) para uma condição grave ou com risco de vida.

Table 4. Relative Risk of a Chronic Health Condition among Cancer Survivors as Compared with Siblings.*

Treatment Exposure	Grade 1–4	Grade 3 or 4
Specific combinations		
Chest radiation plus bleomycin	7.8 (6.2–9.8)	13.6 (9.8–18.7)
Chest radiation plus anthracycline	6.0 (5.2–6.9)	13.0 (10.4–16.3)
Chest radiation plus abdominal or pelvic irradiation	4.7 (4.2–5.2)	10.9 (8.9–13.2)
Anthracycline plus an alkylating agent	4.3 (3.9–4.8)	10.9 (9.0–13.1)
Abdominal or pelvic irradiation plus an alkylating agent	4.0 (3.6–4.4)	10.0 (8.2–12.1)

CCSS: Mortalidade tardia e condições crônicas de saúde em sobreviventes

□ Mortalidade por qualquer causa >5 anos do diagnóstico do câncer



www.thelancet.com/oncology Published online February 14, 2020 [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30800-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30800-9)

Lesão por radiação - GÊNESE DOS EFEITOS TARDIOS

cascata complexa
de eventos

ÓRGÃO-ESPECÍFICO

- ❑ **Parênquima**
- ❑ **Vasculatura**
- ❑ **Tecido conjuntivo**
- ❑ **Resposta do sistema imune local**

- efeitos citotóxicos diretos
- recrutamento de células não proliferativas para o ciclo celular

*ativação de vias
de morte celular*

perda de
células-alvo;
hipoplasia

- Diferenciação precoce de fibroblastos

↑ síntese e deposição
de colágeno

fibrose

- Recrutamento de macrófagos

Produção TGF- β e/ou ROS
Liberação/ativação de citocinas, fatores de
crescimento e quimiocinas

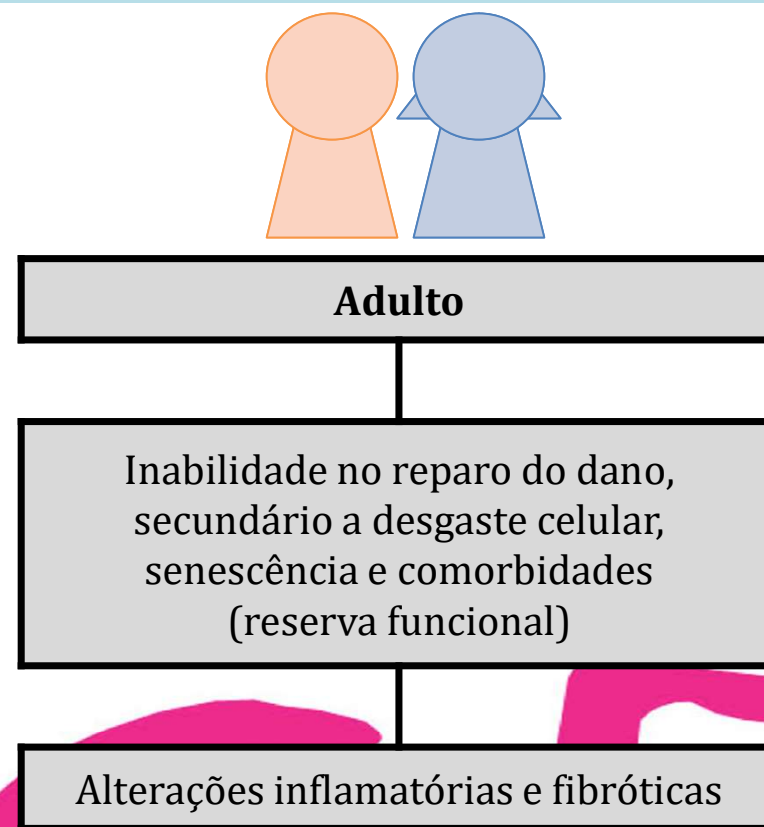
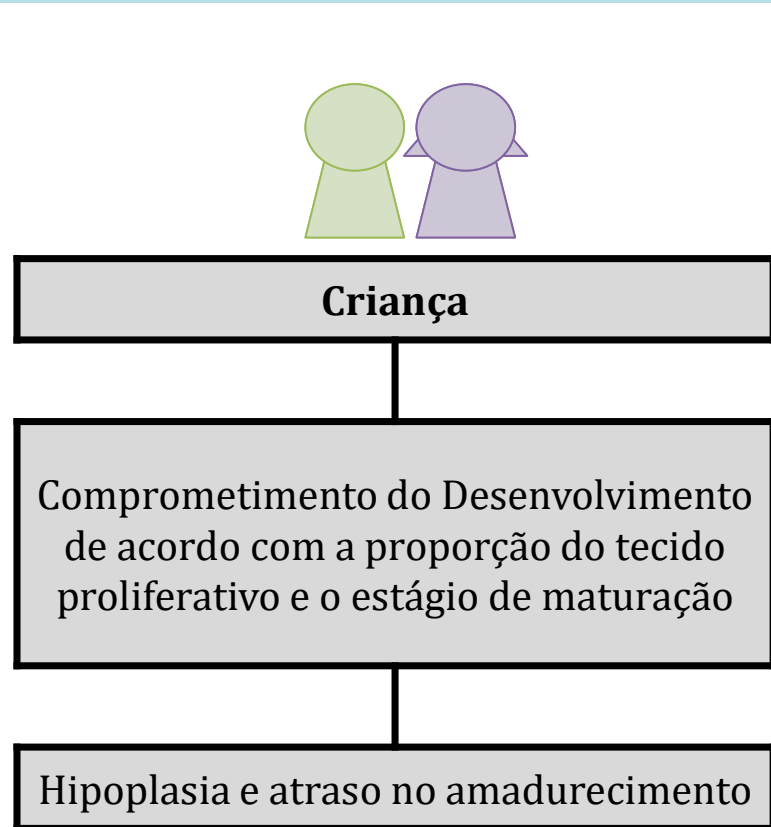
fibrose tardia da
radiação

- dano celular endotelial

vasos permeáveis,
perda de capilares,
oclusão vascular e
telangiectasia

Pediatr Blood Cancer. 2021 May;68 Suppl 2:e28349. doi: 10.1002/pbc.28349.

Lesão por radiação



Curvas de crescimento dos tecidos durante o desenvolvimento

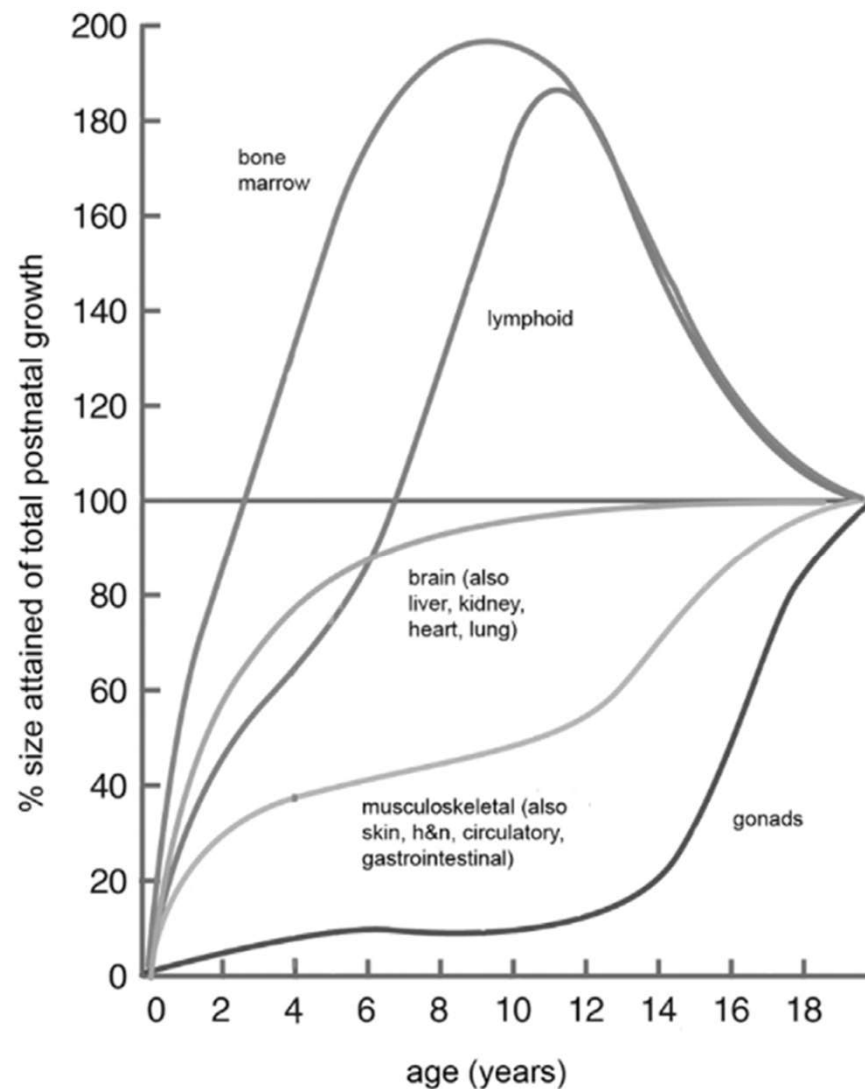


TABLE 1 Summary of late effect evidence for each disease site

Organ system	Dose above which risks increase ^a	Toxicities	Other risk factors
Cardiovascular	>5 Gy (low doses to large volumes of the heart increase the risk) > 30 Gy	Cardiac Dysfunction Cardiomyopathy (> 20 Gy with chemotherapy) Myocardial infarction/conduction abnormality/valve damage	Anthracycline exposure Diabetes Hypertension Obesity Smoking
Central nervous system	>18 Gy > 60 Gy > 50 Gy	Cognitive deficits Large-vessel stroke Myelitis	Young age at time of diagnosis High doses of methotrexate
Neuroendocrine and special senses	>60 Gy > 18 Gy > 20 Gy > 40 Gy > 50 Gy > 10-18 Gy > 45 Gy	Pan-hypopituitarism GH deficiency Precocious puberty LH or FSH deficiency TSH deficiency ACTH deficiency Hyperprolactinemia Optic nerve Retina Conjunctivae Cataracts Ototoxicity	Diabetes insipidus Hearing loss Late orbital complications
Musculoskeletal growth and development	>20 Gy > 18-20 Gy > 40-50 Gy	Muscular hypoplasia Spinal growth abnormality Osteonecrosis or fracture	Larger volumes irradiated
Pulmonary	>12-14 Gy	Pulmonary fibrosis Decrease in pulmonary function tests	Chemotherapy (bleomycin, CCNU, methotrexate)
Digestive system	>40-50 Gy	Enteritis Fibrosis of bowel	Doxorubicin or actinomycin-D
Genitourinary	>20 Gy or > 15 Gy with chemotherapy	Kidney dysfunction (decrease in GFR)	Platinum-based chemotherapy, ifosfamide, methotrexate

^aThese data are taken from narrative literature summaries and are not meant as dose constraints.

Filhote de peixe é peixe em miniatura ou alevino?

- ❑ QUANTEC (*Análise Quantitativa de Efeitos de Tecidos Normais na Clínica*) apontou as incertezas relacionadas aos efeitos adversos crônicos de tratamentos para adultos
- ❑ Crianças têm um mosaico de tecidos que se desenvolve em diferentes taxas e sequências temporais + a perspectiva de longa expectativa de vida
- ❑ A análise de dados de estudos observacionais colaborativos de longo prazo é desafiadora devido à influência das variáveis terapêuticas e de seus desenvolvimentos ao longo dos anos



PENTEC



Pediatric Normal Tissue Effects in Clinic

Defining Pediatric Cancer Therapy Dose-Tolerances: an International Consortium

Grupo de médicos, físicos e epidemiologistas realizando uma síntese crítica da literatura existente com o objetivo de:

- ❑ Desenvolver diretrizes de dose/volume baseadas em evidências quantitativas para informar o planejamento do tratamento e melhorar os resultados para sobreviventes de radioterapia para câncer infantil,
- ❑ Descrever questões físicas relevantes específicas para radioterapia pediátrica e
- ❑ Propor relatos padronizados quanto a desfechos dose-volume e assim guiar sistematicamente futuras diretrizes de tratamento

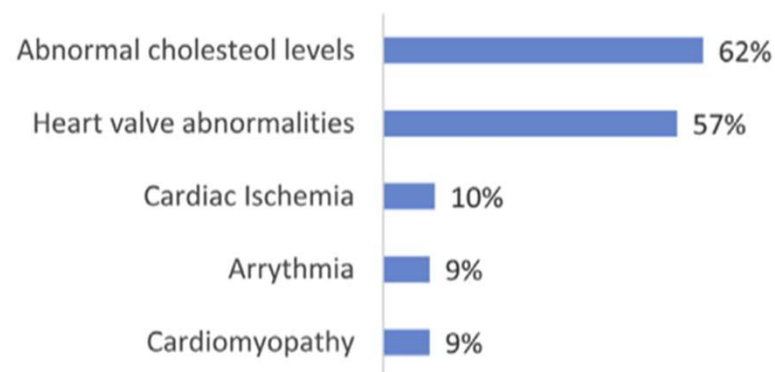
Relatórios órgãos-específicos

1. Central Nervous System/Brain Stem
2. Spinal Cord
3. Cerebrovascular
4. Endocrine
5. Ocular
6. Head and Neck
7. Hearing
8. Thyroid Gland
9. Cardiovascular
10. Pulmonary
11. Gastrointestinal and Hepatic
12. Female Reproductive System: Ovary, Uterus
13. Breast (hypoplasia, Second Malignant Neoplasms)
14. Male Reproductive System: Testes
15. Genitourinary: Bladder/Kidney
16. Musculoskeletal, Integument
17. Stem Cell Transplant, Total Body Irradiation
18. Second Malignancies

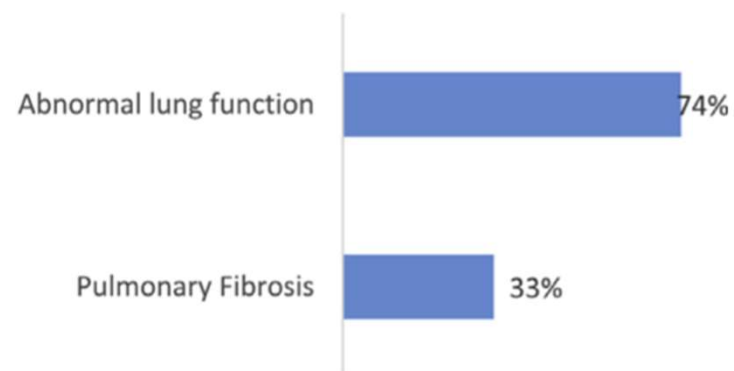
Frequência dos efeitos colaterais tardios relacionados à RT



Cardiovascular System



Pulmonary System



Frequência dos efeitos colaterais tardios relacionados à RT



Hepatic

Hepatopathy (Alteration in liver function tests)

11%



Urinary System

Hypertension

25%

Kidney Dysfunction
(Abnormal lab value...)

6%

Incontinence/Dysfunctional voiding

4%

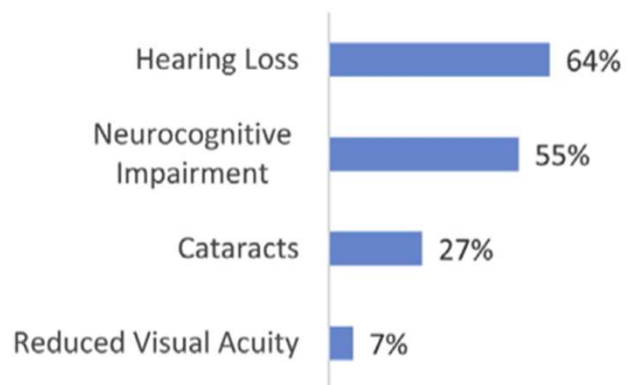
Hemorrhagic cystitis
(microscopic...)

1%

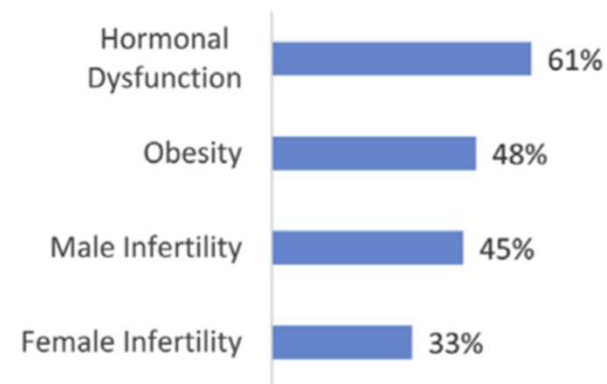
Frequência dos efeitos colaterais tardios relacionados à RT



Central Nervous System



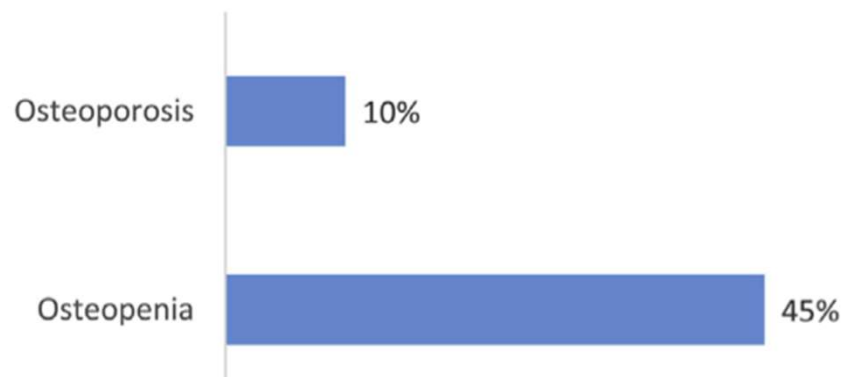
Endocrine System



Frequência dos efeitos colaterais tardios relacionados à RT



Skeletal System



Cardiovascular

SNC

Disfunção renal

Distúrbios neuroendócrinos

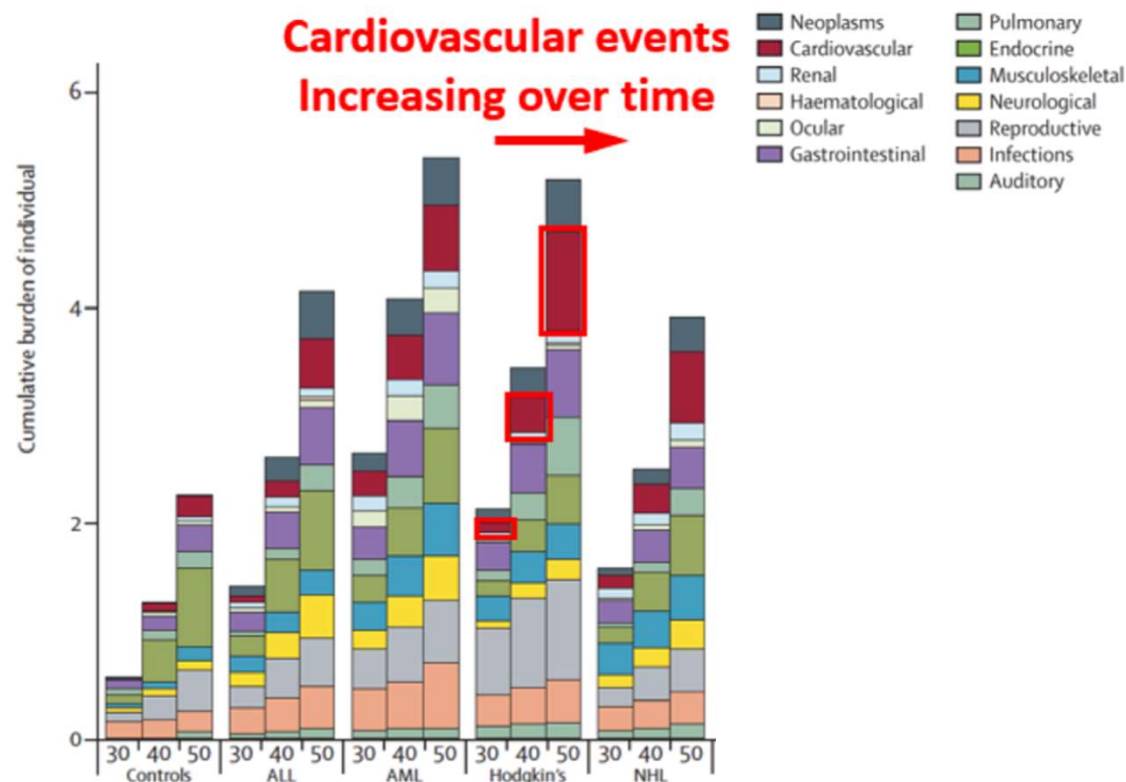
**Crescimento e Desenvolvimento
osteomuscular**

Segundas Neoplasias



Doença cardiovascular: uma das principais causas de mortalidade tardia

- doença cardíaca isquêmica
- doença pericárdica
- disfunção valvar
- distúrbios de condução
- arritmias



Distribuição dos eventos cumulativos G3-5 em sobreviventes de câncer infantil vs controles da comunidade, St. Jude Lifetime Cohort Study (Bhakta et al, Lancet 2017).

Regiões associadas a doença cardiovascular induzida por radiação e/ou sobrevida

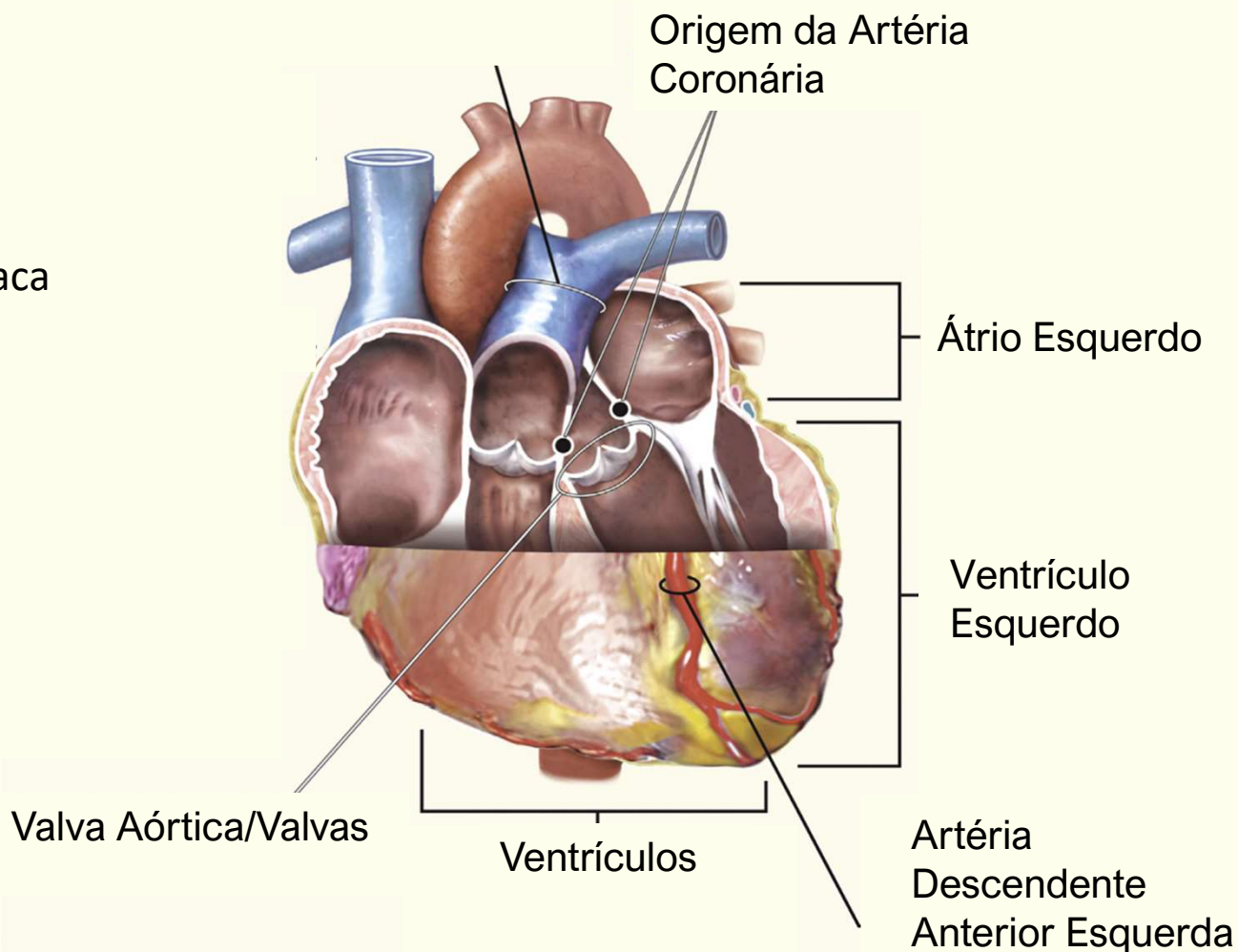
Dose em coração

- Insuficiência Cardíaca >15Gy
- Infarto do Miocárdio >35Gy
- Aumento do risco de doença cardíaca
 - 5-19.9Gy $\geq$ 50% do coração
 - $\geq$ 20Gy em <30% do coração
 - Pior se $\leq$ 13 anos e uso de antracíclicos

Dose em ventrículo esquerdo $\geq$ 30Gy
associado a insuficiência cardíaca

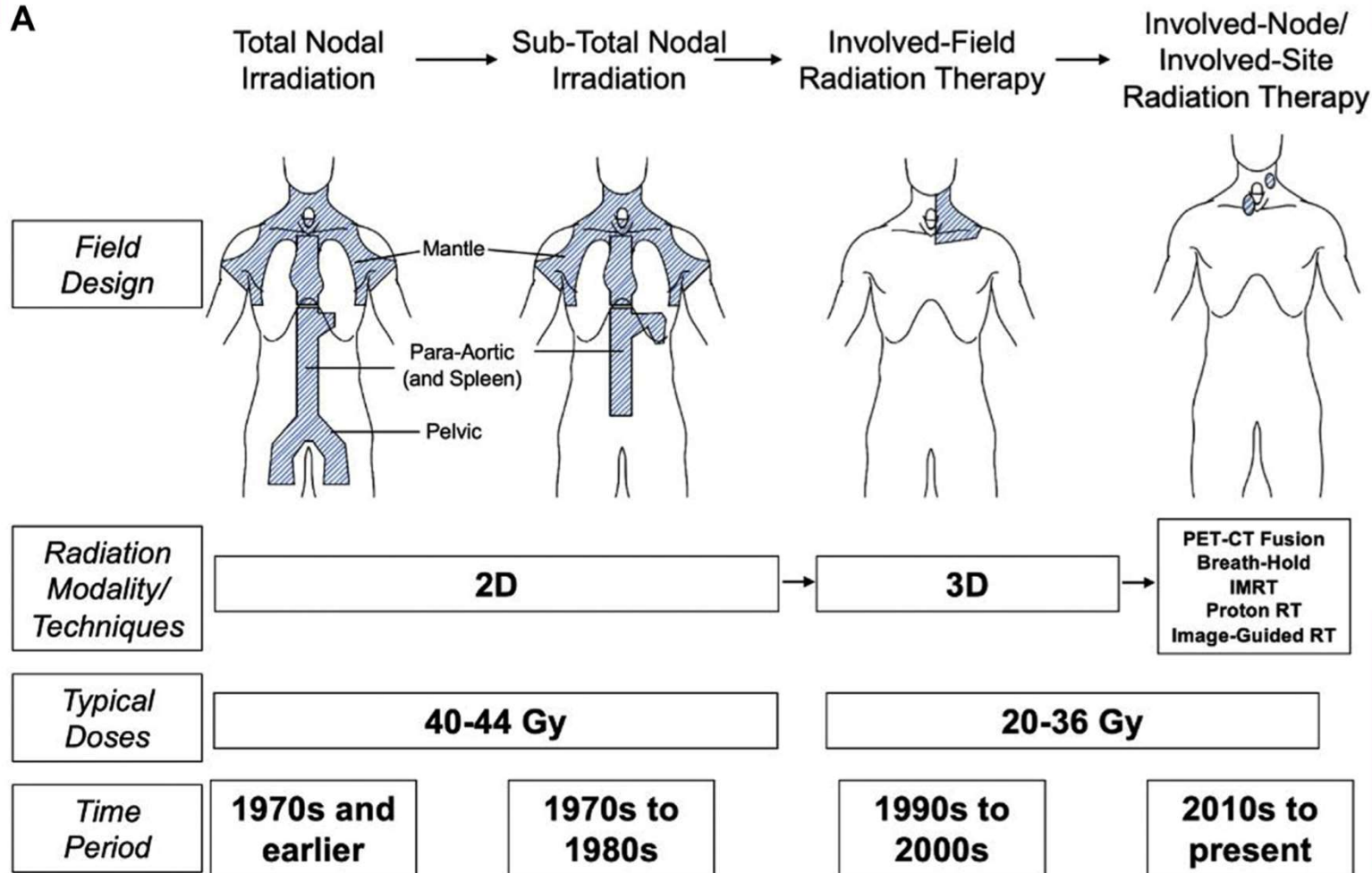
2.5% em 30 anos

5.7% em 50 anos

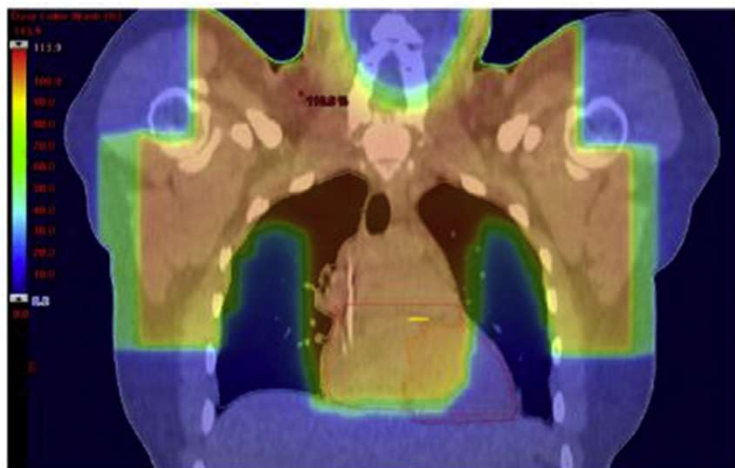


Evolução da RT no LH

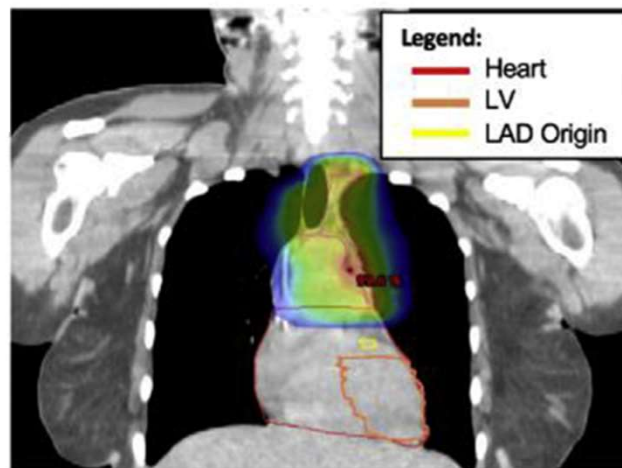
A



Evolução da RT no LH



Manto técnica AP-PA 40Gy



ISRT com IMRT + DIBH

	Mantle	Involved-Site RT
Organ at Risk	Mean Dose	
Heart	29.8 Gy	2.1 Gy
LAD	32.1 Gy	0.6 Gy
LV	21.0 Gy	0.3 Gy
Lungs	22.1 Gy	4.2 Gy

Doença cardiovascular: Diretrizes de triagem após RT torácica

Organização	Fatores de Risco	Rastreamento
Children's Oncology Group	Risco aumentado: - exposição à antraciclina ou - ≥ 15 Gy Risco maior: • ≥ 35 Gy ou • ≥ 15 Gy cc doxorrubicina < 250 mg/m² (ou equivalente) ou • Qualquer radiação cc doxorrubicina > 250 mg/m² (ou equivalente) Fatores de risco adicionais: - < 5 anos - campo de radiação com maior peso anterior - Ausência de colimação subcarinal	Exame físico e eletrocardiograma anual + Ecocardiografia a cada 5 anos em pacientes de risco aumentado + Ecocardiografia bianual em pacientes com risco maior
Sociedade Brasileira de Cardiologia	Dose > 30-35 Gy; Dose por fração > 2 Gy Grande volume de coração irradiado Idade baixa à exposição à radioterapia Tempo longo decorrido da exposição Uso de QT citotóxica, hormonioterapia ou trastuzumab Presença de diabetes, HAS, dislipidemias, obesidade, tabagismo	Exames recomendados de acordo com anormalidade constatada em história médica e exame clínico

I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia
Pediátrica da Sociedade Brasileira de Cardiologia

Bergom, C. et al. J Am Coll Cardiol CardioOnc. 2021;3(3):343-359.

SNC: Distúrbios Cognitivos

“Late Effects of Conformal Radiation Therapy for Pediatric Patients With Low-Grade Glioma: Prospective Evaluation of Cognitive, Endocrine, and Hearing Deficits”

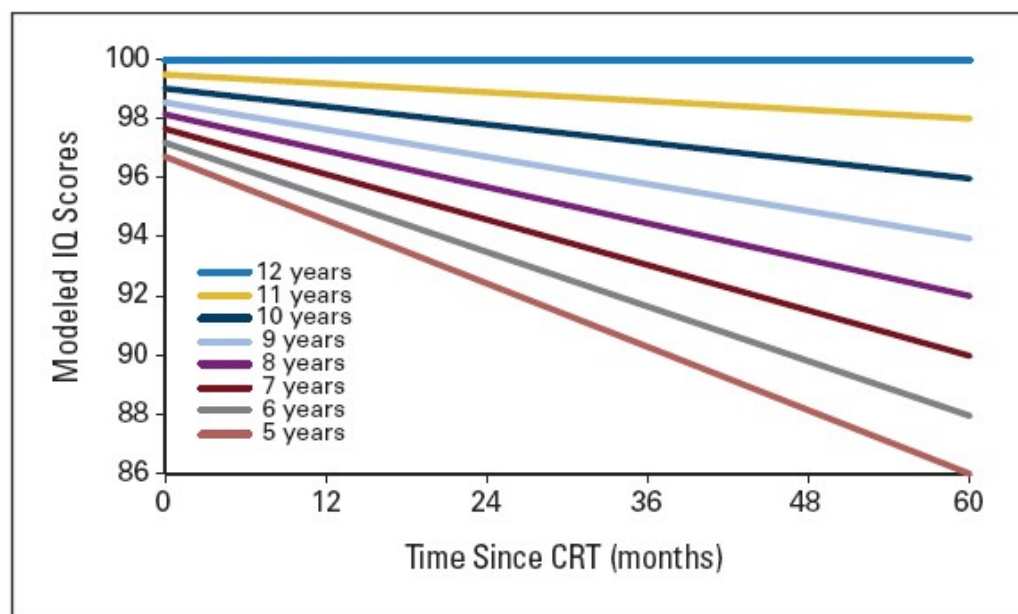


Fig 1. Modeled intelligence quotient (IQ) scores after conformal radiation therapy (CRT) by age for pediatric low-grade glioma. Age is measured in years, and time is measured in months after the start of CRT.

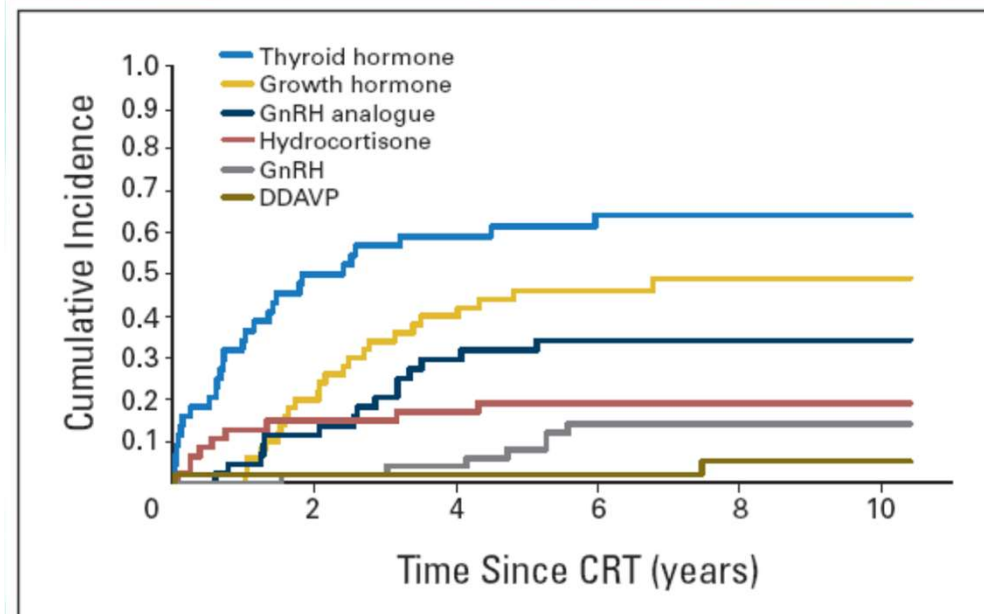
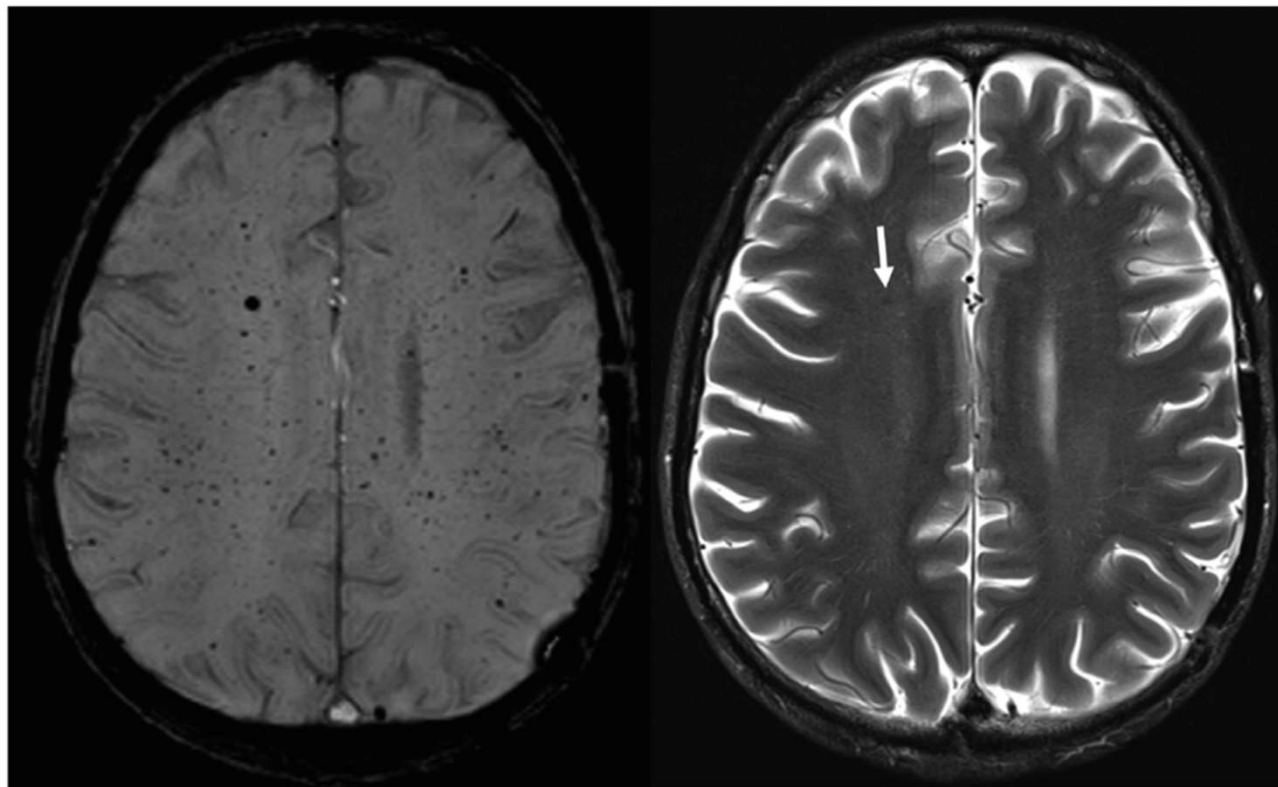


Fig 3. CI of hormone replacement therapy and therapy for precocious puberty after conformal radiation therapy (CRT) for pediatric low-grade glioma. CI, cumulative incidence; GnRH, gonadotropin-releasing hormone; DDAVP, desmopressin acetate.

SNC: Distúrbios Cognitivos → delineamento de áreas eloquentes

- Teste cognitivo basal; anual por 5 anos
 - ▣ Memória (associativa e de trabalho)
 - ▣ Velocidade de processamento
- As doses médias do hipocampo direito e esquerdo foram significativamente associadas ao declínio da **memória associativa**
- As doses médias de corpo caloso e substância branca frontal foram significativamente associadas ao declínio em ambas as medidas de **velocidade de processamento**
- As chances de declínio aumentaram em 23%-26% e em 10%-15% para cada ↑ de 1Gy na dose média do hipocampo e do corpo caloso ou frontal, respectivamente.

SNC: Alterações Vasculares



- Cavernomas
- lesões vasculares

Esquerda: Sequência SWI: inúmeros focos hipointensos
Direita: T2w muito menos conspícuos

Nefrotoxicidade

- ❑ declínio na taxa de filtração glomerular (TFG)
- ❑ deterioração da função tubular
- ❑ desenvolvimento de albuminúria
- ❑ hipertensão

Após nefrectomia unilateral, a hipertrofia compensatória contralateral mantém a função renal às custas de aumento da FG, a hiperfiltração a longo prazo se complica em glomeruloesclerose.

Disfunção renal para irradiação de todo o rim	Severa	Moderada	Leve
WAI Wilms 7 x 1.5Gy = 10.5Gy	1.2%	4.2%	7.5%

Kidney-sparing whole abdominal irradiation in Wilms tumor: Potential advantages of VMAT technique

Michael Jenwei Chen^{1,2}  | Caio Raposo Leao² | Roberto Campos Pereira Simoes¹ |
Fernanda Salheb Belletti¹ | Maria Luisa Sucharski Figueiredo¹ | Monica Santos Cypriano¹

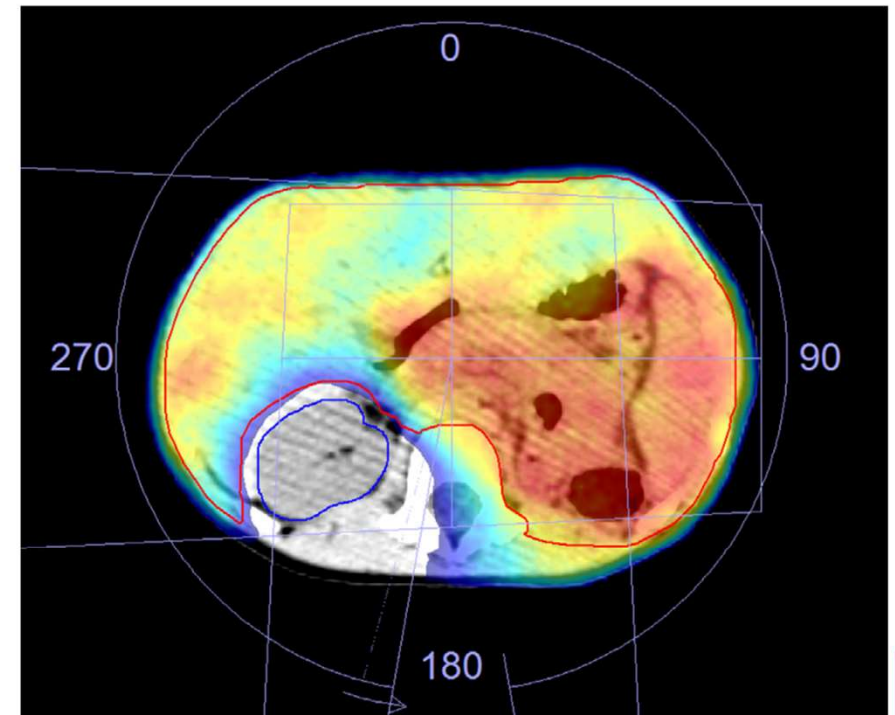
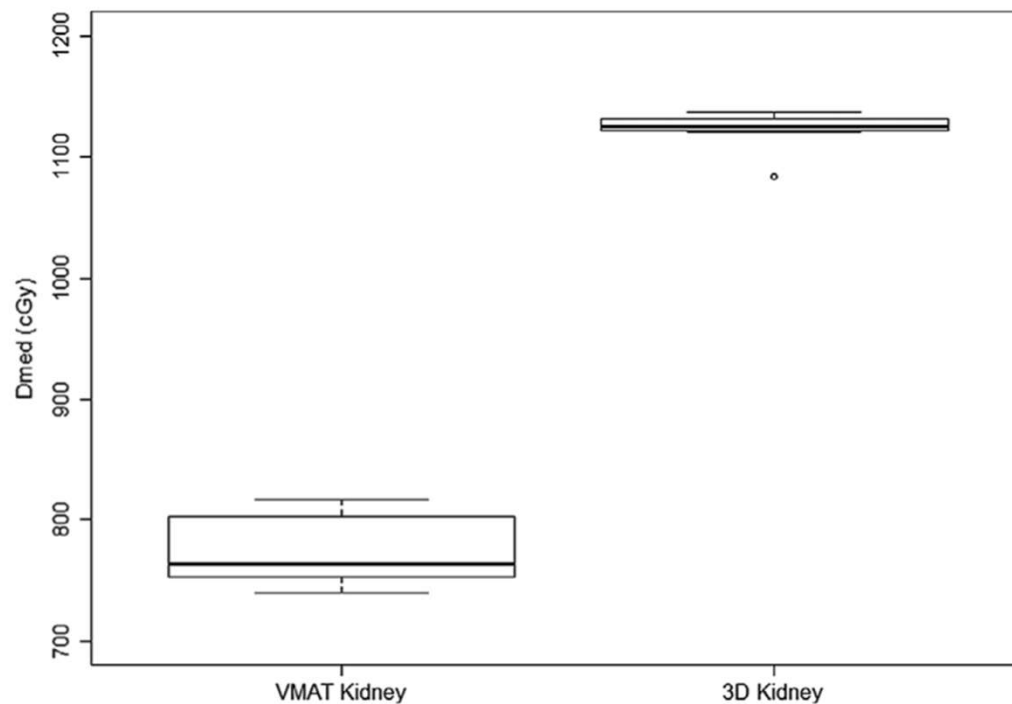


FIGURE 1 Sample WAI VMAT plan (axial view). Doses under 12 Gy not shown on colorwash

Pediatr Blood Cancer. 2020;e28223.
<https://doi.org/10.1002/pbc.28223>

Dentes: Cárie de radiação e Anormalidades no desenvolvimento

- Restrição de dose em glândulas salivares: **Dose média <26Gy**
 - ▣ Doses média de 35-40 Gy estão associadas a xerostomia clinicamente significativa: $G \geq 2$ 13%-32%
- Anormalidades do desenvolvimento dentário para dentes que receberam uma dose de >20 a 30 Gy (RBE) em crianças <4 anos.



Hipocalcificação
Hipoplasia
Hipo e Microdontia
Alterações de raiz

2^{nda} neoplasia radioinduzida: minimizando o risco

- ❑ Incerto estimar o risco dos pacientes em tratamento nos dias atuais a partir de estudos com grandes intervalos de latência e que utilizavam técnicas e protocolos antigos.
- ❑ Associado ao entendimento limitado sobre os complexos processos biológicos envolvidos na carcinogênese induzida por radiação.
- ❑ Avanços na incorporação de genômica e bioinformática para determinar esse risco, para subpopulações carreadoras de marcadores genéticos específicos.
 - ❑ Epidemiologia → modelamento de carcinogênese

2^{nda} neoplasia radioinduzida: minimizando o risco

- 1) idade
- 2) genética
- 3) tecido / órgão – sítio de tratamento
- 4) volume de irradiação

2^{nda} neoplasia radioinduzida: minimizando o risco

□ 1) idade

CCS: 14.000 sobreviventes, incidência cumulativa de câncer invasivo de 7.9% em 30 anos

Em 30 anos de seguimento > 10% (RT) vs 5% (sem RT)

** tratamento realizado quando <30 anos

□ 2) genética

□ 3) tecido / órgão – sítio de tratamento

□ 4) volume de irradiação

2^{nda} neoplasia radioinduzida: minimizando o risco

- 1) idade
- 2) genética
 - Mutações ATM e BRCA1/BRCA2
 - p53, CHEK2, PALB2, and PTEN
 - PRDM1 gene
- 3) tecido / órgão – sítio de tratamento
- 4) volume de irradiação

2^{nda} neoplasia radioinduzida: minimizando o risco

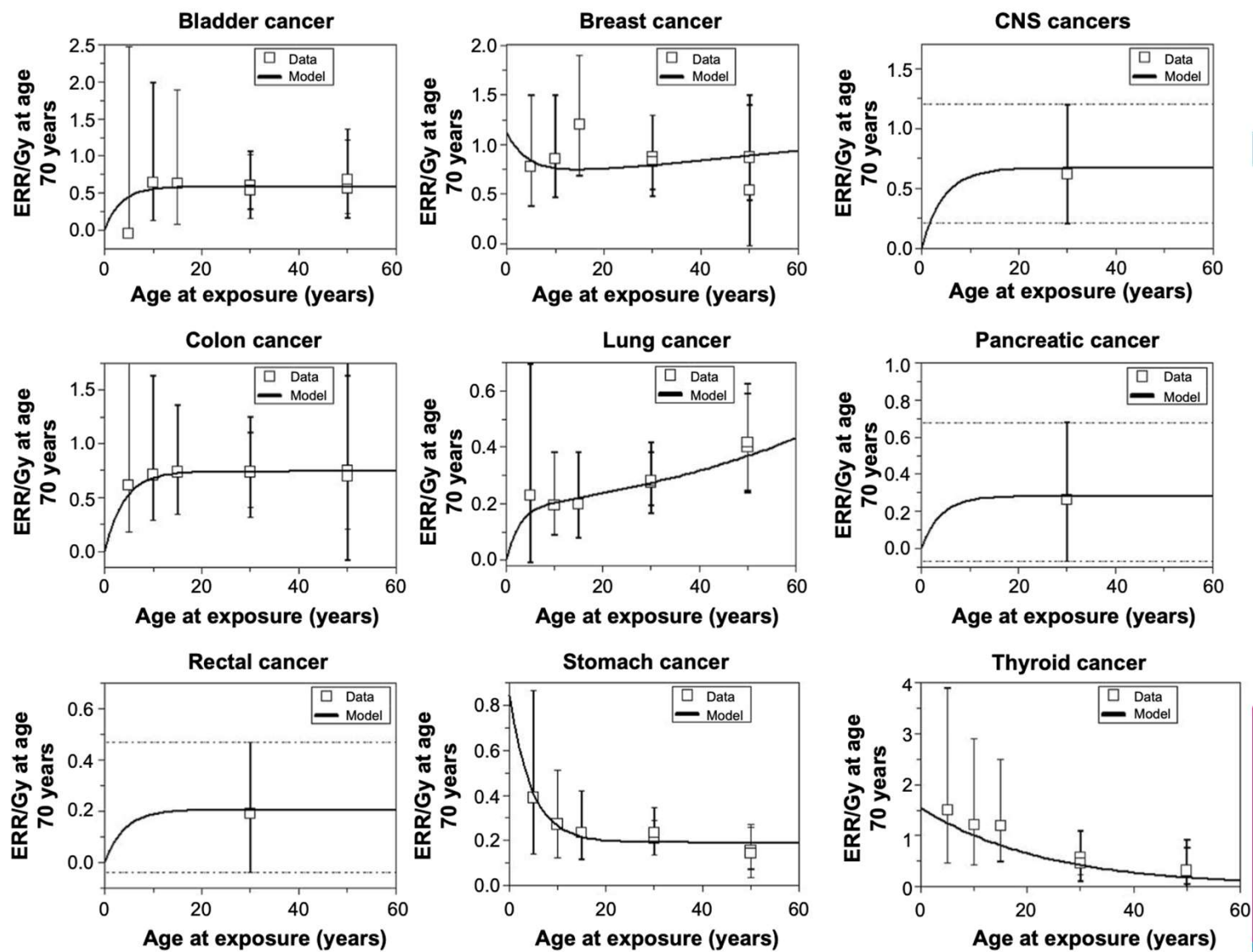
- 1) idade
- 2) genética

- **3) tecido / órgão – sítio de tratamento**

sobreviventes à bomba atômica (Life Span Study) --> predileção para certos tipos de câncer ao longo dos anos após a exposição

- 4) volume de irradiação



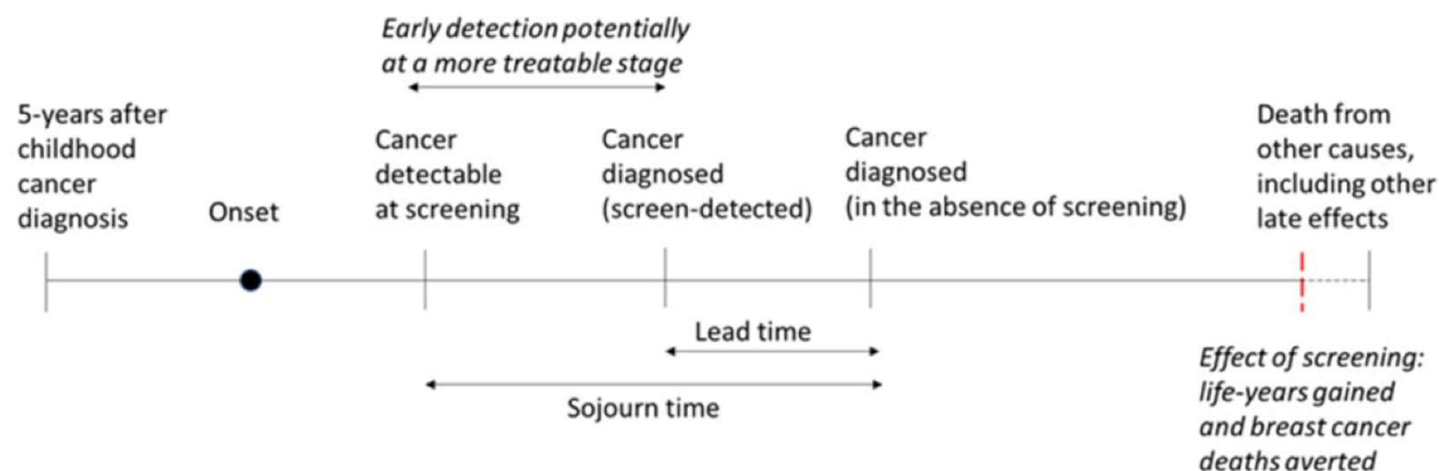


XXIV Congr **Figure 1** The curves are best-fit model predictions for ERR/Gy estimates from atomic bomb survivors.
Abbreviations: ERR, estimated relative risk; CNS, central nervous system.

2^{nda} neoplasia radioinduzida: câncer de mama

- Risco de câncer de mama ao longo da vida
 - ▣ Sem rastreamento: 7%
 - ▣ O início precoce da mamografia anual com RM mama entre 25 e 40 anos evitaria 52.6% a 64.3% das mortes por câncer de mama

Life history with breast cancer and screening



J Natl Cancer Inst. 2022 Feb 7;114(2):235-244. doi: 10.1093/jnci/djab149.

2^{nda} neoplasia radioinduzida: minimizando o risco

- 1) idade
- 2) genética
- 3) tecido / órgão – sítio de tratamento
- **4) volume de irradiação**

As implicações das novas tecnologias para segunda neoplasia radioinduzida ainda não são claras até que os resultados de grandes estudos epidemiológicos de longo seguimento estejam disponíveis, afim de fornecer informações que possam guiar importantes decisões clínicas.

Efeito da tecnologia?

- A radiação ionizante é única entre os agentes anticancerígenos porque sua dose pode ser cuidadosamente titulada e modulada no espaço e no tempo.
- E é sabido que existe uma forte relação entre o fracionamento tempo-dose e a distribuição espacial da dose na incidência de eventos adversos.



Futuro

- ❑ PENTEC (melhor compreensão dos efeitos dose-volume)
- ❑ Estratificação de risco poligênica
- ❑ Prevenção de câncer mamário
- ❑ Comparação Fóton/Próton
- ❑ Planejamento cerebral guiado por imagem
- ❑ Cardio-oncologia
- ❑ Quantificação da dose de radiação
 - ▣ Uso de IA para dosimetria de corpo inteiro e estimativa de dose em órgãos saudáveis



Mensagem para casa

- ❑ Radioterapia salva vidas
- ❑ Radioterapia não é a única contribuição para os efeitos colaterais (etiologia multifatorial)
- ❑ Individualização terapêutica e a incorporação de tecnologia reduzem as toxicidades tardias e potencialmente podem aumentar sobrevida



Obrigada



mariafigueiredo@graacc.org.br

XXIV Congresso da SBRT: Toxicidades Tardias

