AUTORIDAD REGULATORIA NUCLEAR

Autoridad Regulatoria
Nuclear
Presidencia de la Nación Argentina

Dosimetría Biológica: su utilidad en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides tratados con I-131

Marina Di Giorgio, Analía Radl, Mayra Deminge, Julieta Rearte,
Ana María Fadel, Adriana Oneto, Graciela Chebel
mdigiorgio@arn.gob.ar

Autoridad Regulatoria Nuclear
Sección Medicina Nuclear – Hospital Durand
Tcba-Laboratorio

Jornada de Protección Radiológica en Medicina- SAR
Hospital Fernández

Buenos Aires, 28 de octubre de 2016

CA tiroides

- Tumor maligno más frecuente del sistema endócrino
- Tipo papilar: 70% neoplasias tiroideas

  - agresiva
- Tipo folicular: 15%
- Presente trabajo: CADT origina del epitelio folicular tiroideo, por alteraciones en el control de la proliferación del tirocito
- 2 tipos histológicos: papilar y folicular, subtipo carcinoma de células de Hurtle

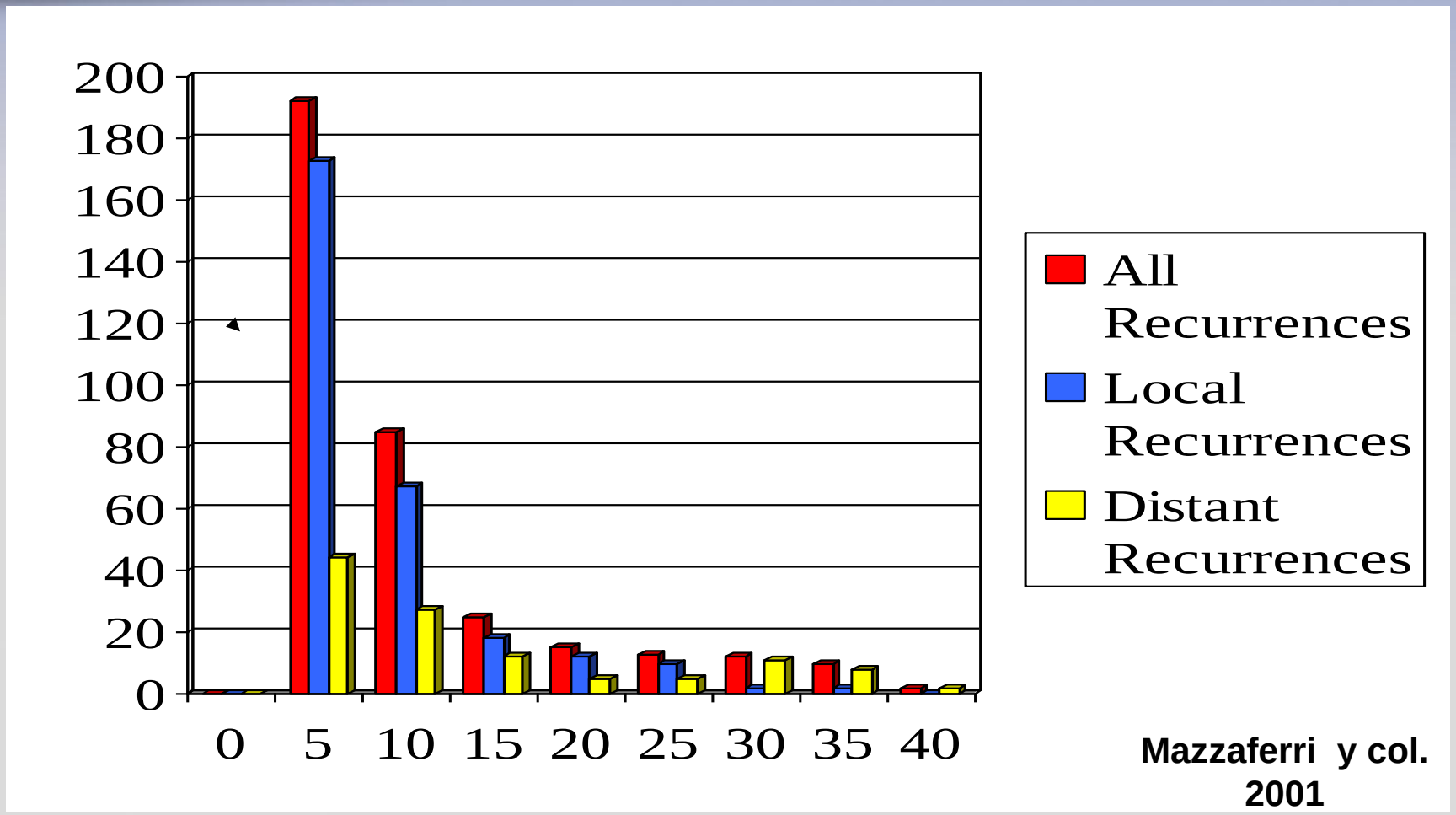
INTRODUCIÓN

- La radioterapia interna con I-131 en pacientes con CADT se utiliza dentro del esquema terapéutico como paso posterior a la tiroidectomía.

- El éxito de la terapia consiste en alcanzar una dosis letal en el tejido tumoral, que depende de la actividad terapéutica suministrada y la retención del I-131, sin exceder la dosis de tolerancia en tejidos sanos (dosis superiores a 2 Gy en médula ósea podrían conducir a mielotoxicidad).

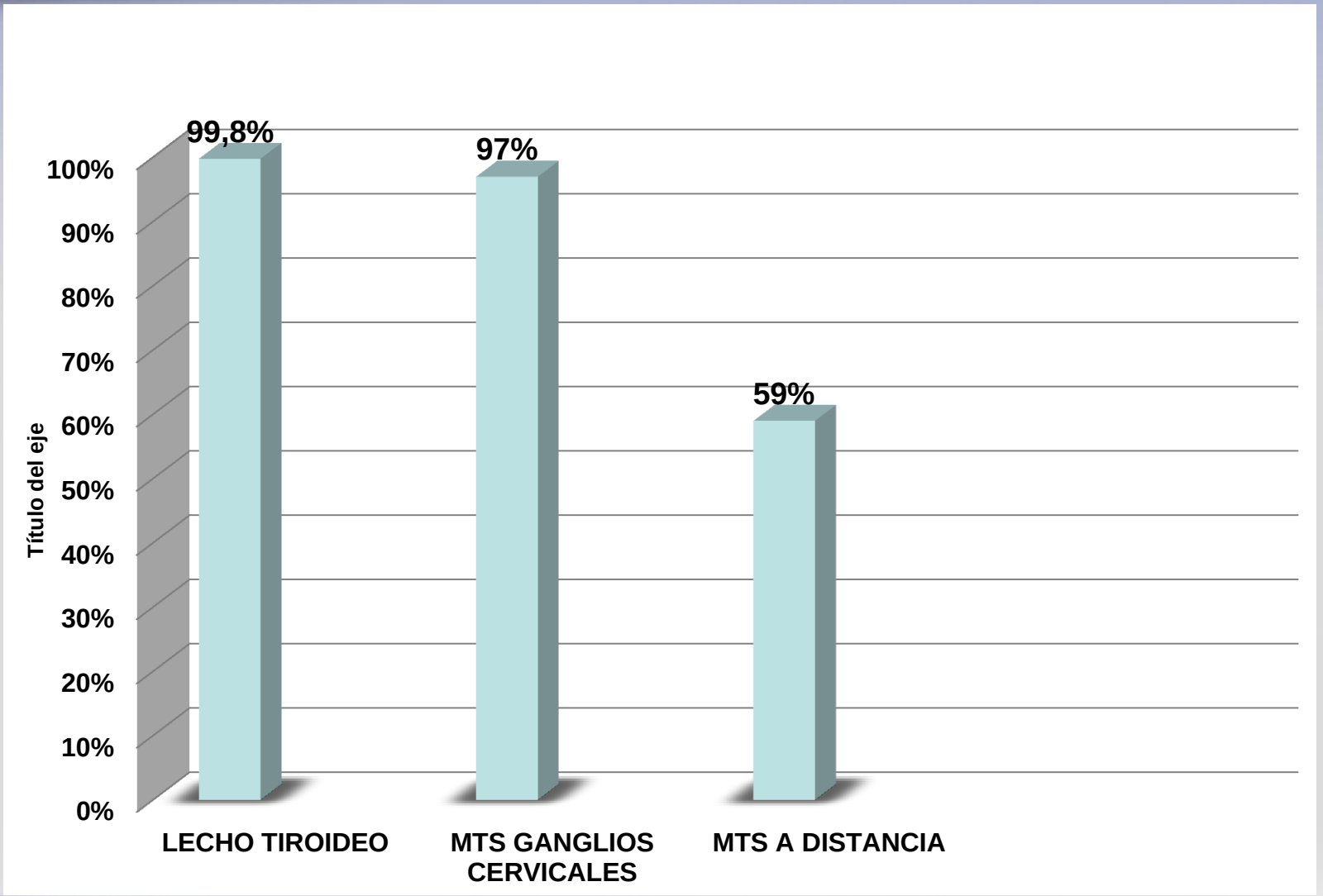
- La forma más extendida de administración es la prescripción empírica que considera parámetros clínicos, anatomopatológicos y bioquímicos para su determinación.

Recurrencias



- Recurrencia: 10 a 30% a 5 años, depende de las características del tumor primario y del tratamiento realizado

SOBREVIDA A 5 AÑOS - Base de Datos SEER



- Pronóstico generalmente favorable, sobrevida global >95% a 5 años

TRATAMIENTO DE LAS RECURRENCIAS

LOCALES

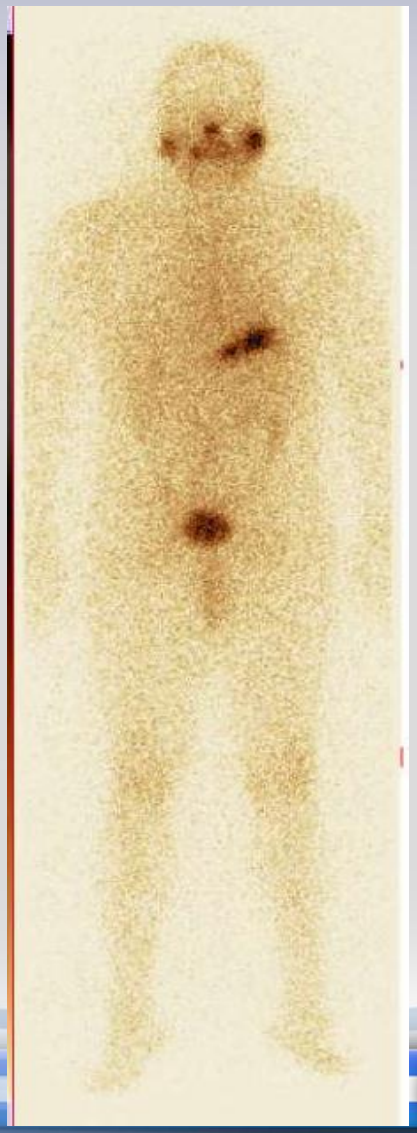
- CIRUGÍA
- RADIOIODO
- SUPRESIÓN DE TSH

MTS A DISTANCIA

- RADIOIODO
- SUPRESIÓN DE TSH
- RADIOTERAPIA EXTERNA
- INHIBIDORES TK

TRATAMIENTO CON ^{131}I
Características Físicas

- Emisor β: tratamiento
- Emisor γ: imágenes
- Vida media física de 8 días
- Administración vía oral (cápsulas o solución)



-Meier DA, et al. Society of Nuclear Mediicne Procedure Guideline f Therapy of Thyroid Disease with Iodide-131 V1.0. 2002
- Robbins RJ, Schlumberger MJ. J Nucl Med 2005; 46:28S-37S

Radioiodo (^{131}I)

- Luego de la ingestión el I^{131} éste se absorbe completamente en el tracto gastrointestinal.
- En el sujeto eutiroideo, el 18%-25% es captado por la glándula tiroides, incorporado a las iodoproteínas y luego volcado a la sangre como hormonas tiroideas.
- Pequeñas cantidades del radioiodo es captado por las glándulas salivales, mucosa gástrica, plexo coroideo y glándulas sudoríparas.
- El resto de la actividad administrada es eliminada por orina
- Aproximadamente el 90% de la irradiación local es el resultado de la radiación beta (longitud de traza media en tejidos blandos de 0,4 mm) y el 10% de la radiación gamma

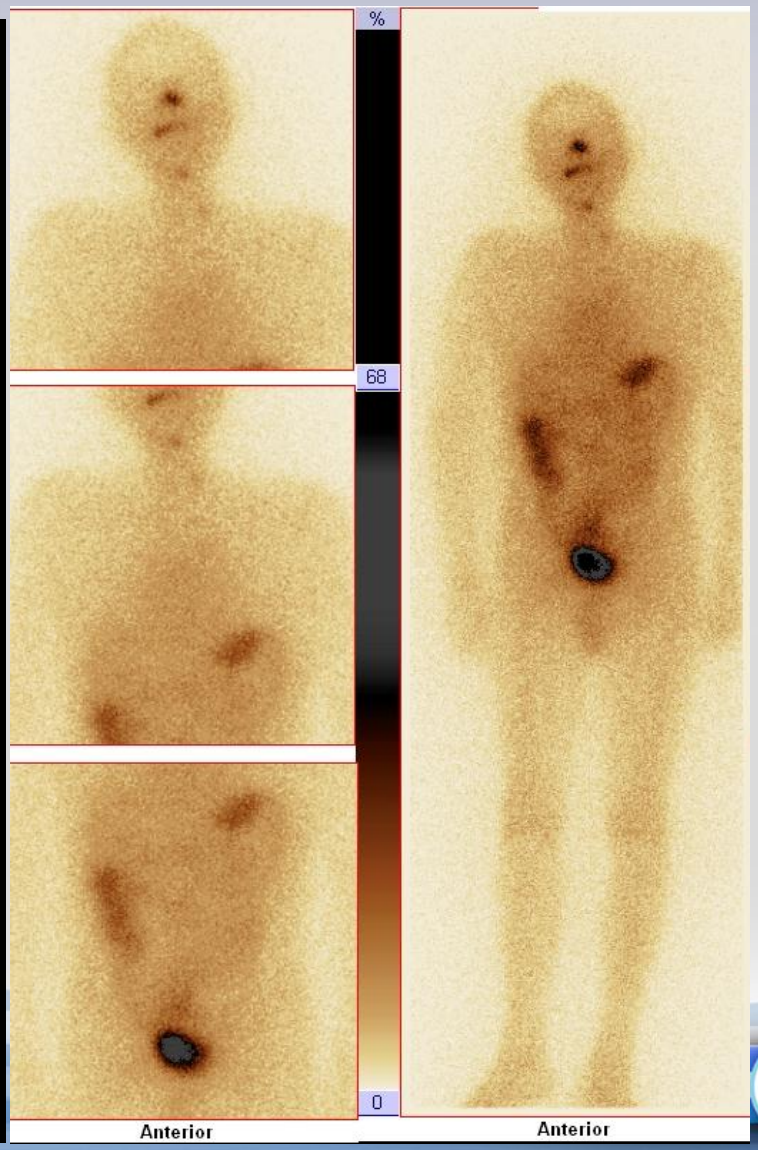
Pero…….en Pacientes con CDT-Tiroidectomía total

ACUMULACION EN TEJIDOS "NO BLANCOS"

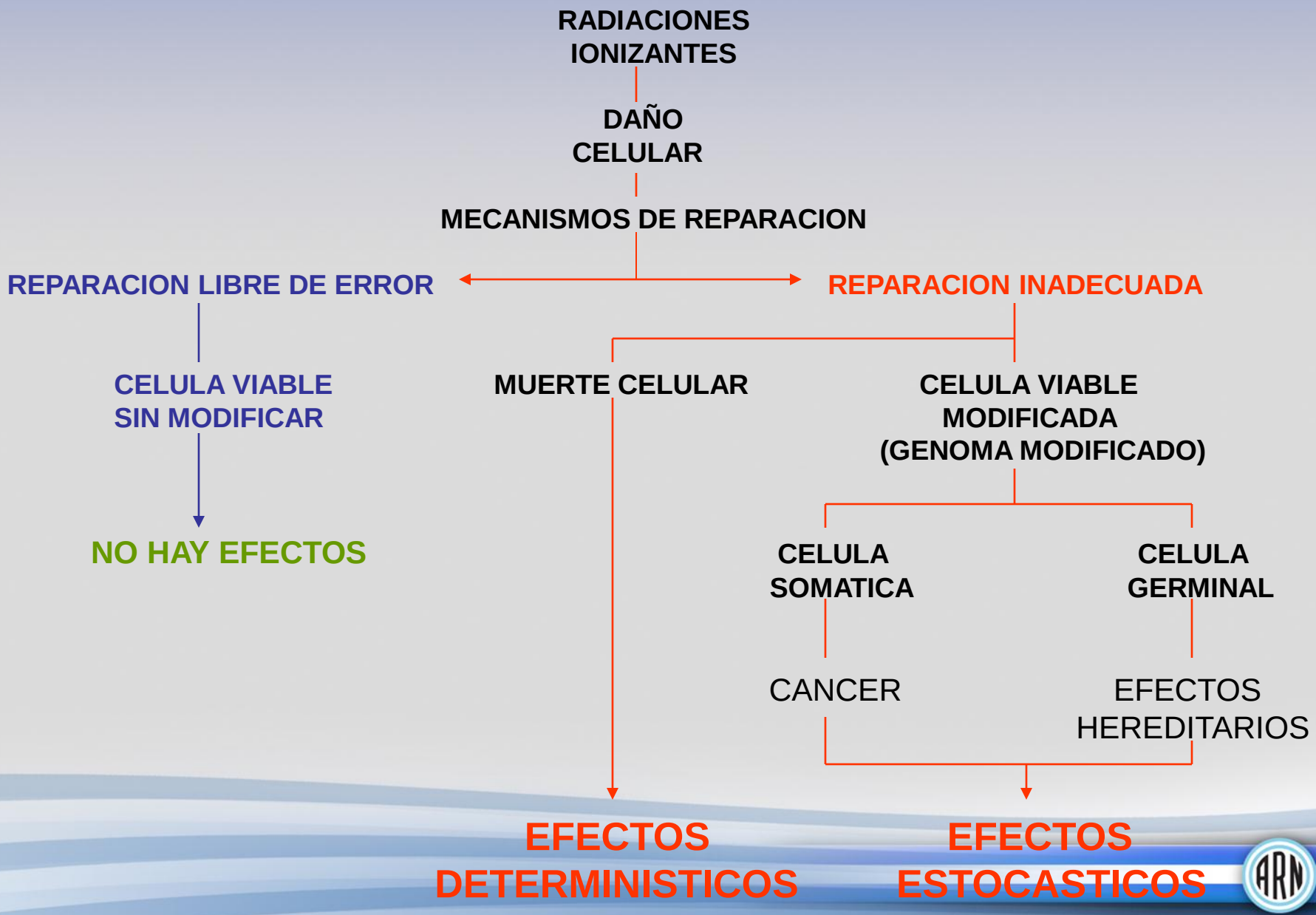
Daños colaterales

- Glándulas salivales
- Glándulas lagrimales
- Estómago
- Intestino
- Rinón
- Vejiga
- Gónadas

MEDULA OSEA



RADIACIONES IONIZANTES
EFECTOS BIOLOGICOS



Médula Ósea

¿Por qué es el Principal Órgano Crítico?

- Es el principal órgano hematopoyético
- Alta tasa de reproducción y crecimiento
- Amplio espectro de diferenciación
  - Células madre hematopoyéticas

    (productor de eritrocitos, plaquetas y leucocitos)

Ley de Bergonie-Tribondeau

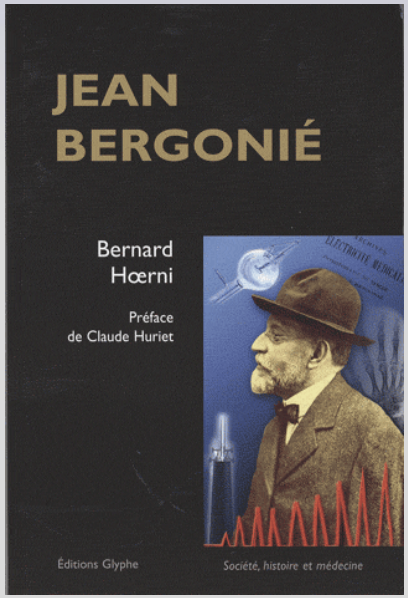
Órgano Limitante de Dosis (Mielotoxicidad)

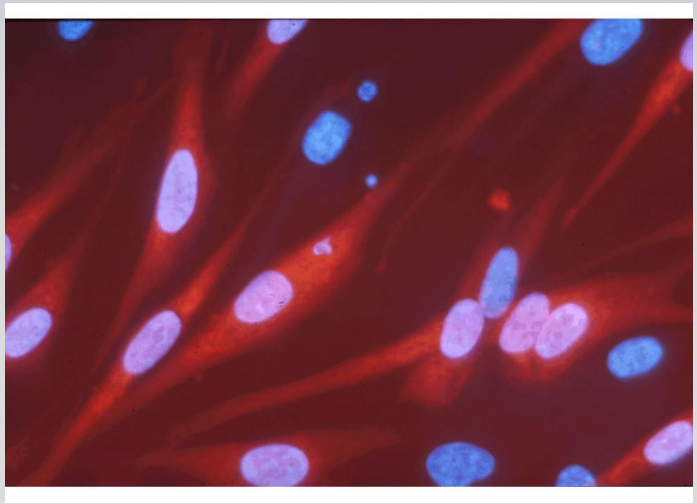
2 Gy

3 Gy (Dorn, et al.)

Ley de la Radiosensibilidad

Bergonié y Tribondeau (1906)





- Menor es su grado de diferenciación
- Más rápidamente se dividen sus células
- Mayor es su potencial reproductivo (Nº divisiones)

- Las radiaciones ionizantes (RI) son ampliamente utilizadas para el tratamiento de tumores y control de las metástasis.

- Sin embargo, si se supera el umbral de mielotoxicidad (2 Gy en médula ósea), los pacientes pueden presentar aplasia medular.

- El riesgo de una severa mielotoxicidad puede limitar el uso de la radioterapia externa como interna, en el tratamiento del cáncer.

CÓMO PODEMOS ABORDAR ESTE PROBLEMA?

- DOSIMETRÍA INTERNA
- DOSIMETRÍA BIOLÓGICA
- FLT3-LIGANDO?

DOSIMETRIA INTERNA

- ***Perspectiva protección (Benua-Leeper)***
  - Dosis absorbida en órganos críticos susceptibles
    - Médula ósea (criterio de 2 Gy de tolerancia aguda)
    - Pulmones (criterio de retención menor a 80 mCi a las 48 h en CE)
    - Gónadas (principalmente en hombres jóvenes)
    - Cuerpo entero (evaluación de riesgos)
- ***Perspectiva tumoricida (Maxon)***
  - Dosis absorbida en tejidos tumorales
    - Metástasis en pulmones (difusas: miliares, bulk)
    - Otras metástasis: nódulos, hueso

DOSIMETRÍA INTERNA

EL CÁLCULO SEGÚN BENUA LEEPER APORTA CUAL ES LA MÁXIMA ACTIVIDAD TERAPÉUTICA QUE NO PRODUCIRÍA DAÑO MEDULAR

PERO NO TOMA EN CUENTA EL DAÑO MEDULAR PREVIO AL PRESENTE TRATAMIENTO

DOSIMETRÍA BIOLÓGICA

- **La dosimetría biológica es un método para estimar la dosis absorbida en personas sobreexpuestas a radiaciones ionizantes, basado en el daño inducido por la radiación en el ADN celular, a partir de muestras de sangre venosa.**

- **La cuantificación de aberraciones cromosómicas inestables (dicéntricos y anillos) es el método más utilizado en dosimetría biológica para la evaluación dosimétrica inmediata de sobreexposiciones agudas, uniformes a todo el cuerpo o gran parte de él, por irradiación externa y/o contaminación interna con radionucleídos de distribución uniforme en el organismo, tales como Cs-137 y H-3, y I-131 en pacientes tiroidectomizados .**

OBJETIVO: “Estudios biodosimétricos en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides sometidos a protocolos de radioterapia interna como parte de su tratamiento y aplicación de biomarcadores a fin de proveer información adicional respecto de la severidad del daño radio inducido en sistemas fisiológicos específicos y de aplicación para el seguimiento de los pacientes sobrexpuestos (evolución y respuesta al tratamiento)”.

Dosimetría Biológica de Acuerdo a los Distintos Escenarios de Sobreexposición

Sobreexposición Aguda - Reciente

Sobreexposición Crónica o Pasada

Aberraciones Cromosómicas Inestables (ACI)
Dicéntricos y Anillos Céntricos

Aberraciones Cromosómicas Estables (ACE)
Translocaciones, Inversiones

Bajo nº de casos

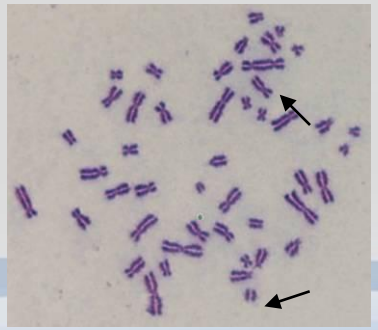
Alto nº de casos

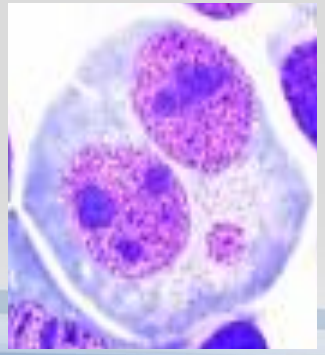
Citogenética Convencional

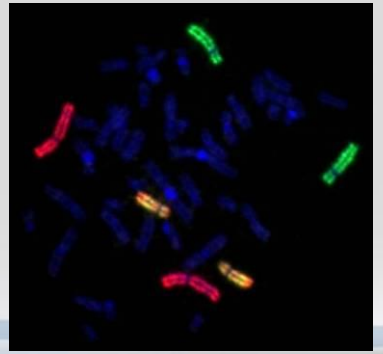
PCC (ring)

Micronúcleos (MN)

Hibridación *In Situ* por Fluorescencia (FISH)







0,1-5Gy

0,1-20Gy

0,2-5Gy

0,3-5Gy

Dosimetría Biológica

- Permite estimar **dosis absorbida a todo el cuerpo**.
- Se basa en la **cuantificación de aberraciones cromosómicas** en linfocitos de sangre periférica.
- La frecuencia de aberraciones cromosómicas es referida a una **curva dosis - respuesta**. realizada mediante la irradiación *in vitro* de linfocitos con ^{131}I, permitiendo determinar la dosis *in vivo* a los linfocitos circulantes del paciente

Muestra previa a la administración de la actividad terapéutica/ablativa

Se toman 2 muestras por cada paciente analizado

Muestra posterior a la administración de la actividad terapéutica/ ablativa (> 7días)

***Importancia Médica**:* Aportar información adicional para la toma de decisiones terapéuticas. En pacientes con dosis terapéuticas acumuladas, la determinación biológica de la dosis, realizada previamente a una nueva administración terapéutica, permite conocer el **status citogenético** del paciente y, consecuentemente, administrar una **dosis terapéutica personalizada** a fin de disminuir potenciales complicaciones hematológicas.

- En pacientes con actividades acumuladas superiores a 22 GBq (600 mCi), este conocimiento podría conducir al médico tratante a implementar un **esquema terapéutico alternativo.**

Tipo de Estudio

- Pre- tratamiento **pre-dosis terapéutica/ablativa** de ^{131}I.
- Prospectivo, longitudinal: **Post dosis terapéutica/ablativa**, evaluando el impacto agudo de la actividad administrada y, a largo plazo, recuperación medular que permitirá, según el caso clínico, evaluar la aplicación de una nueva dosis terapéutica. Evaluación clínica y biodosimétrica.

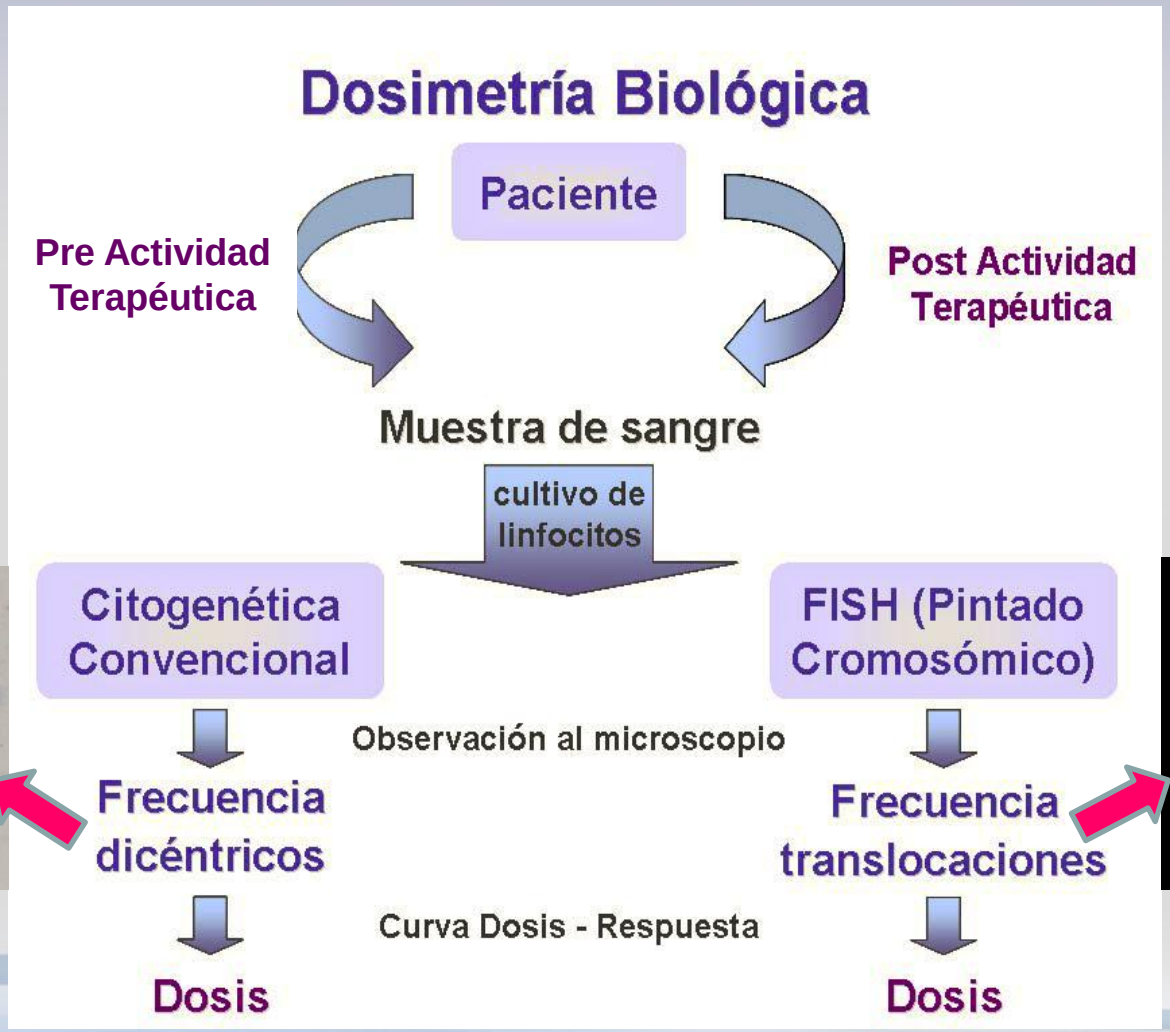
Población de Estudio

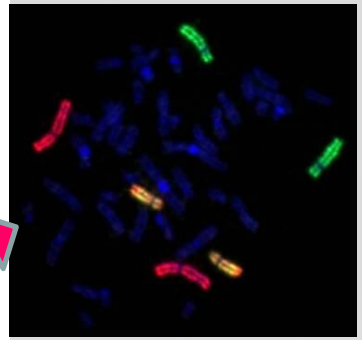
- Pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides, **tiroidectomizados**, agrupados por sexo, edad, carga de ^{131}I (actividad acumulada), parámetros hematológicos y endocrinológicos, con indicación de radioterapia interna con ^{131}I.

Criterios de Selección de Pacientes

- Pacientes con **persistencia y/o recurrencia de enfermedad** demostrada que deben recibir nuevas dosis terapéuticas con **actividades acumuladas** medianas a altas y/o con trastornos hematológicos. Se incluye una muestra de pacientes **tiroidectomizados** y previo a la radioablación para el seguimiento prospectivo.
- **Se excluyeron** los pacientes con **tiroidectomías parciales** y aquéllos con tratamientos de **quimioterapia recientes**.

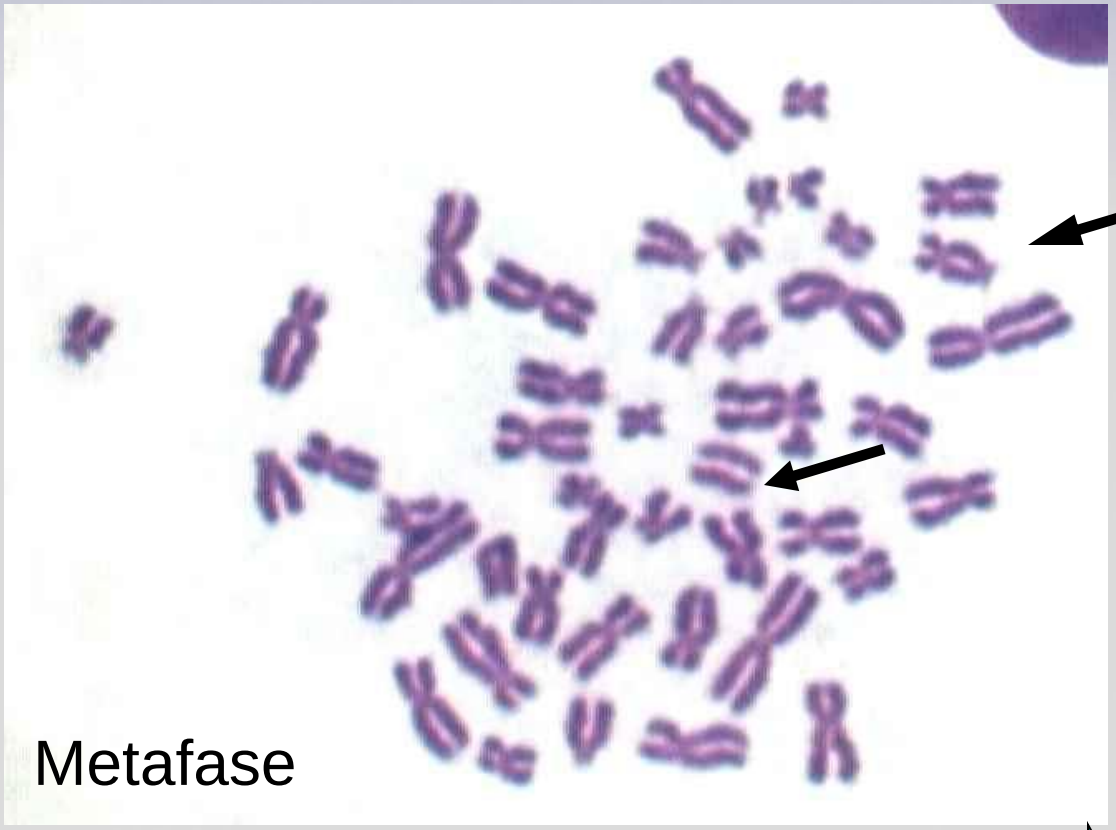
Metodología de Estudio





¿Qué vemos al microscopio?

Citogenética Convencional



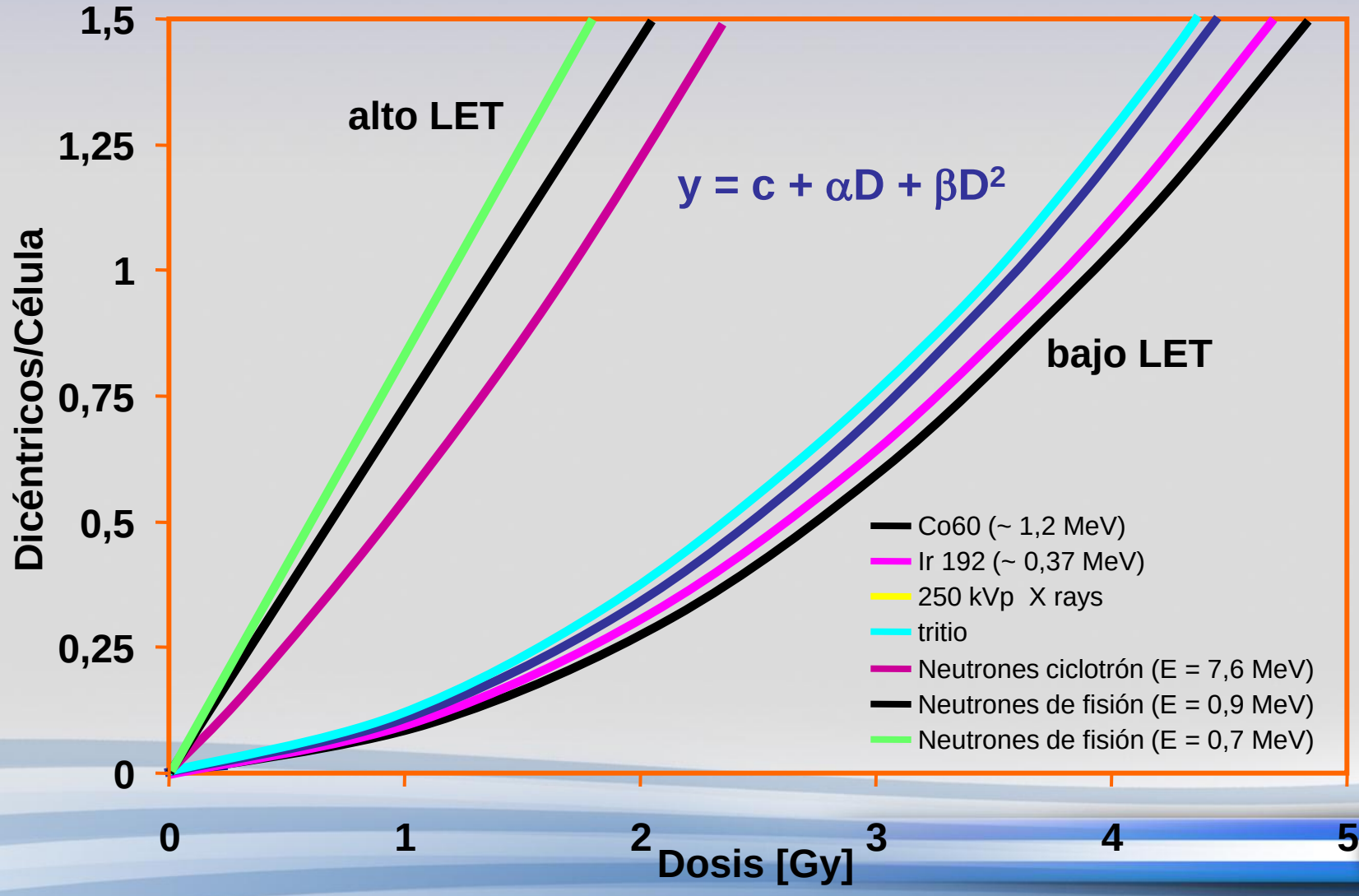
Dicéntrico
+
resto

$$\text{Frecuencia} = \frac{\text{Dicéntricos + anillos céntricos}}{\text{500 metafases}}$$

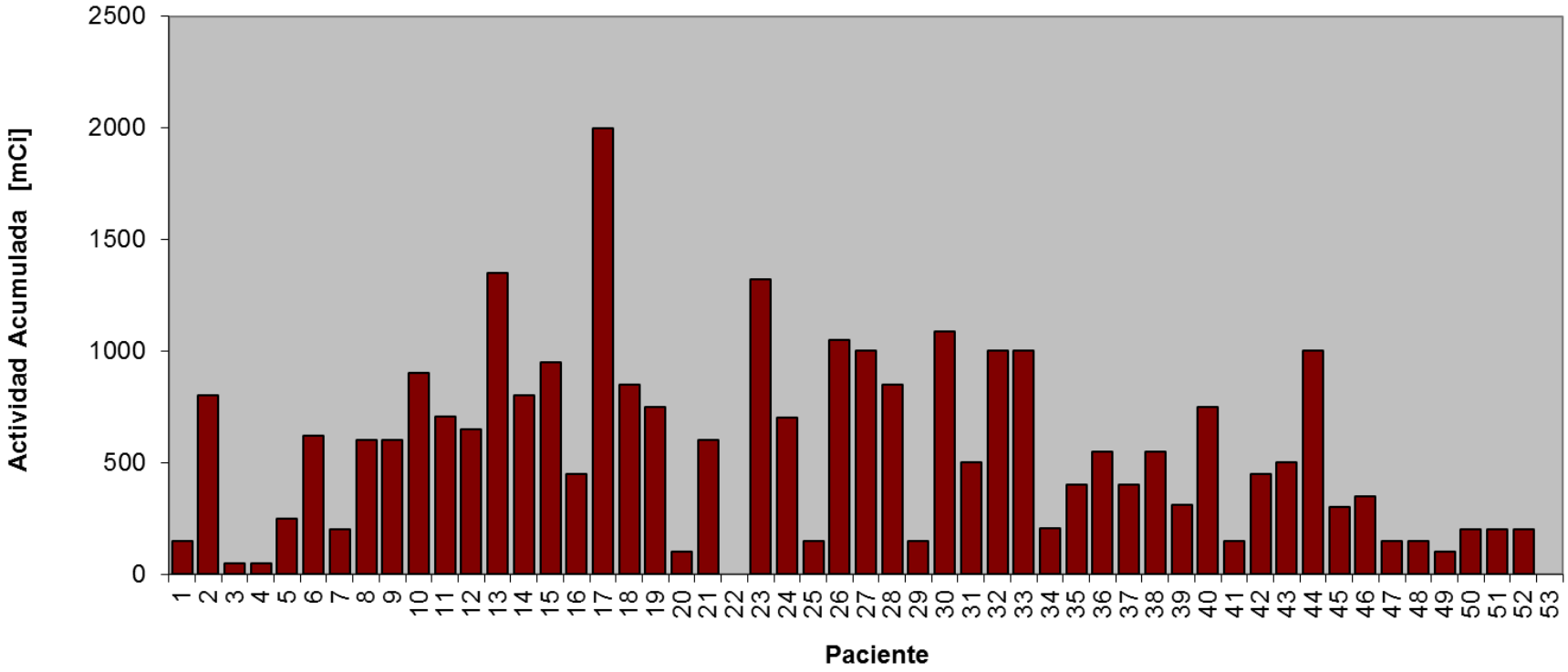
Curva
Dosis - Rta

DOSIS CUERPO ENTERO

Curvas de Calibración in vitro

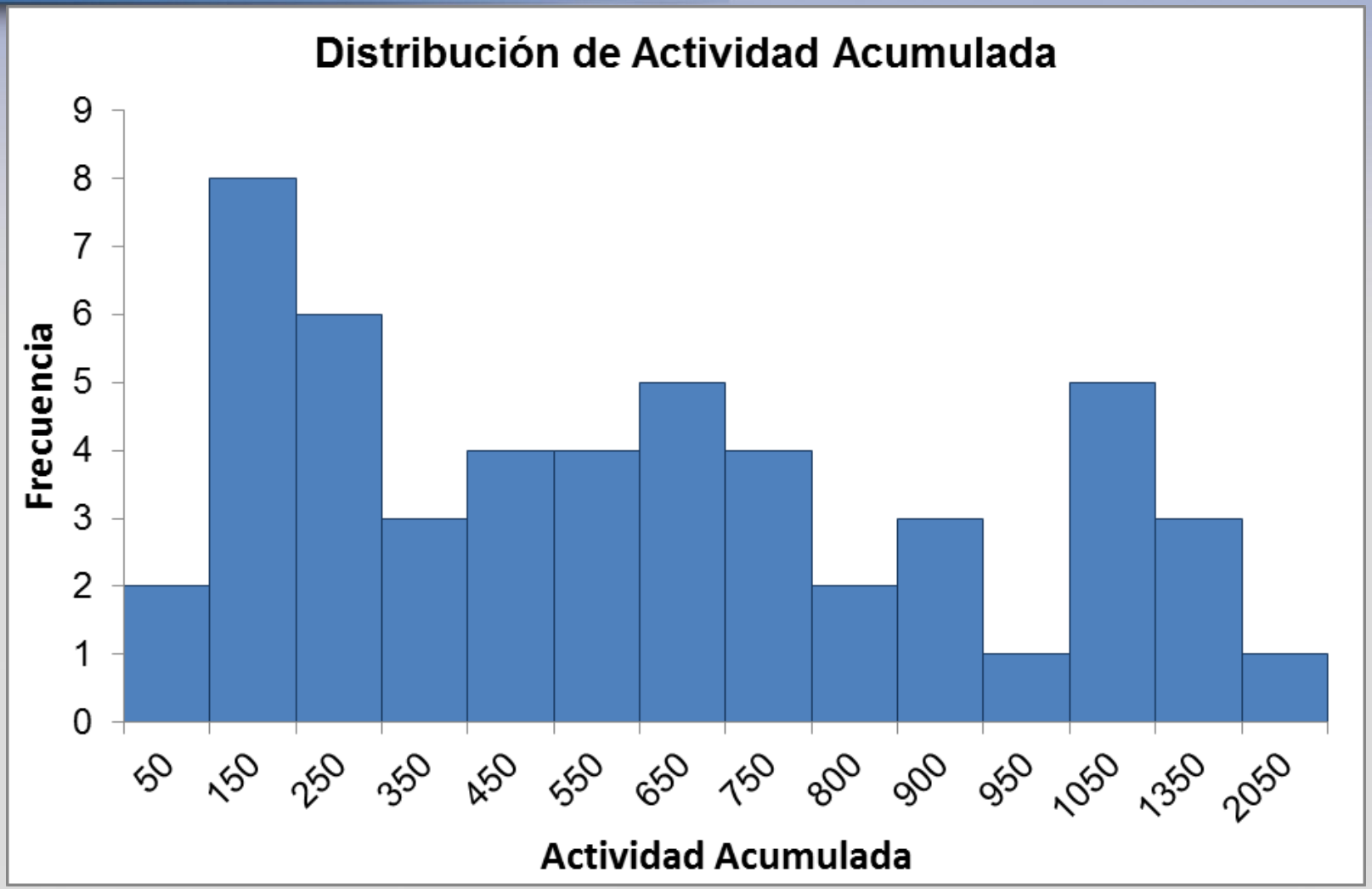


RESULTADOS



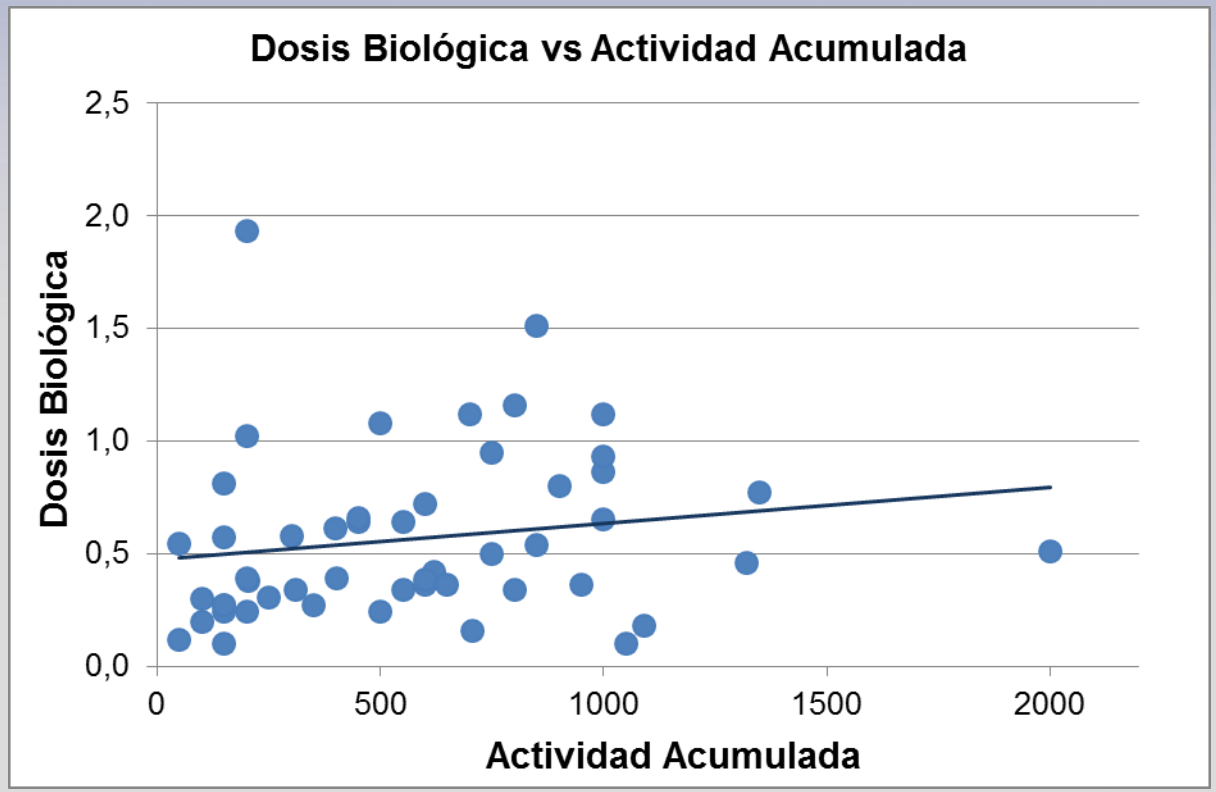
Actividades acumuladas en los pacientes evaluados

RESULTADOS



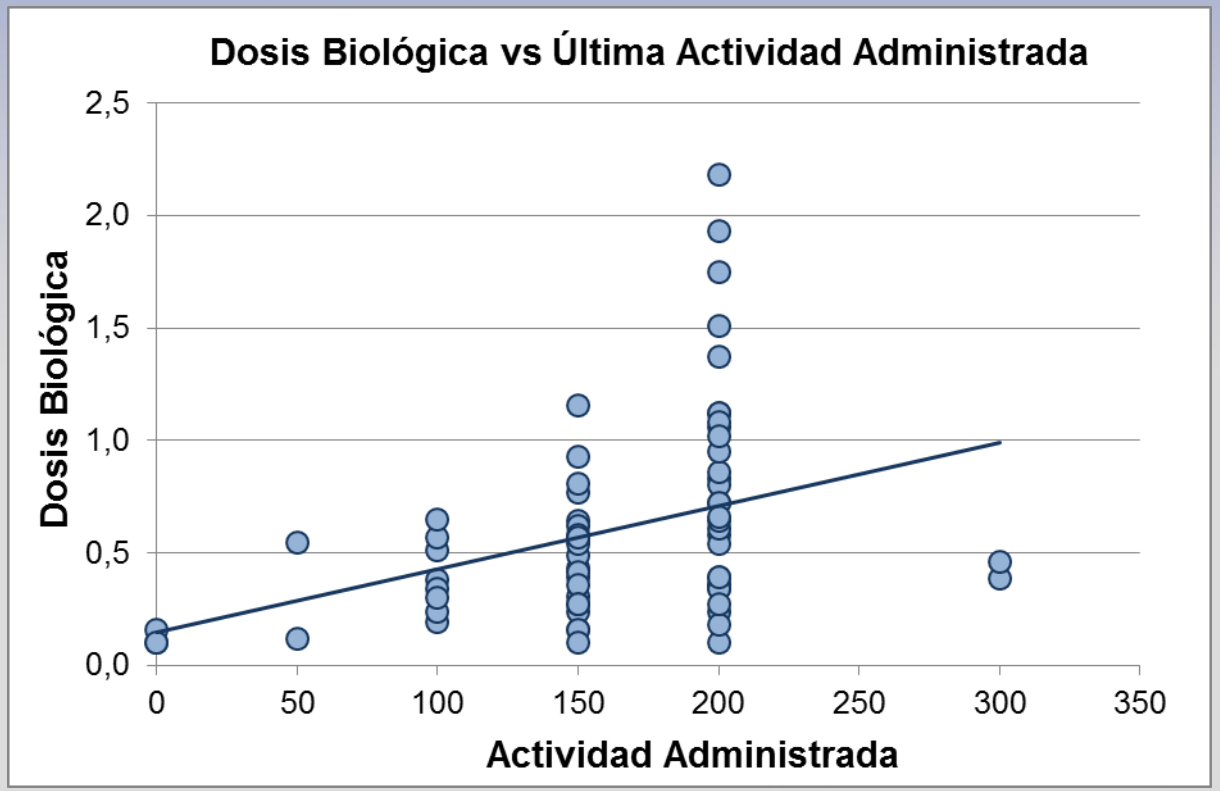
***Hipótesis*: Se postula un incremento en la toxicidad citogenética (daño en el ADN) con el incremento de las actividades acumuladas de ^{131}I**

RESULTADOS



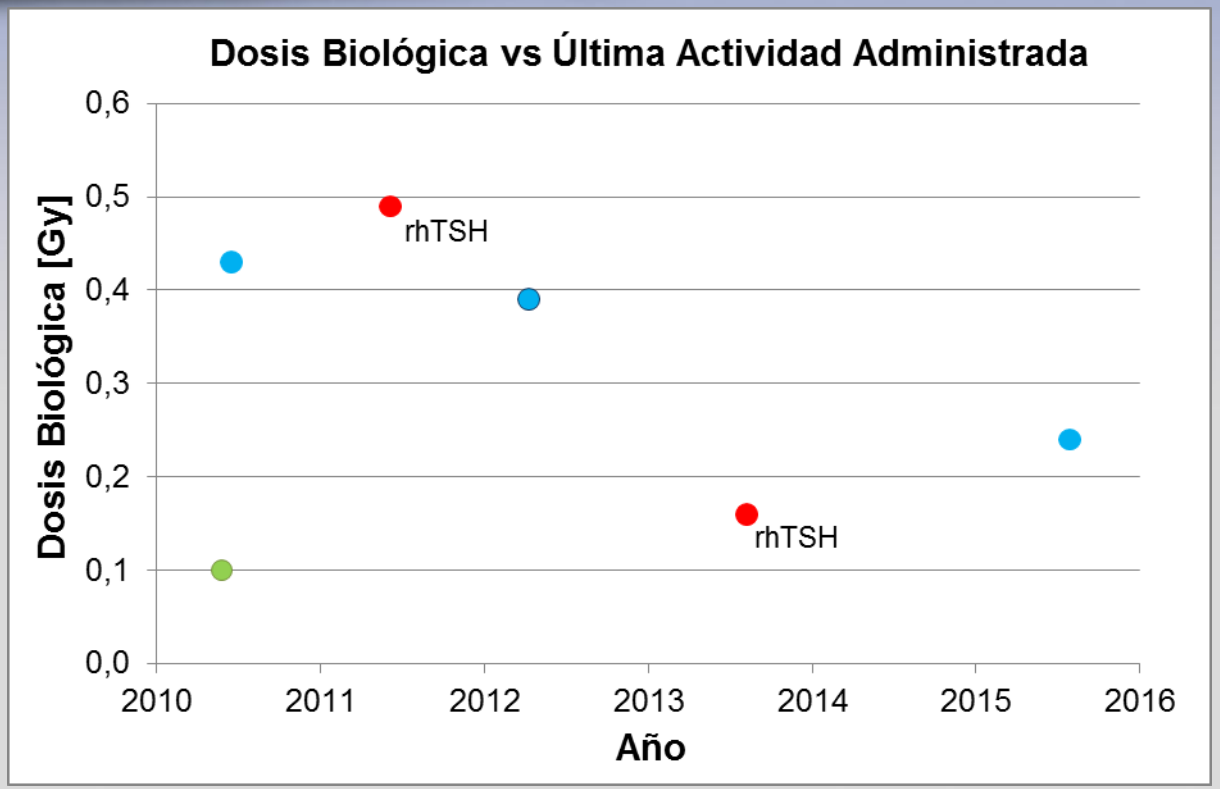
Relación entre la dosis biológica y la actividad acumulada

RESULTADOS



Relación entre la dosis biológica (estatus citogenético) y la última actividad administrada

RESULTADOS - Algunos ejemplos



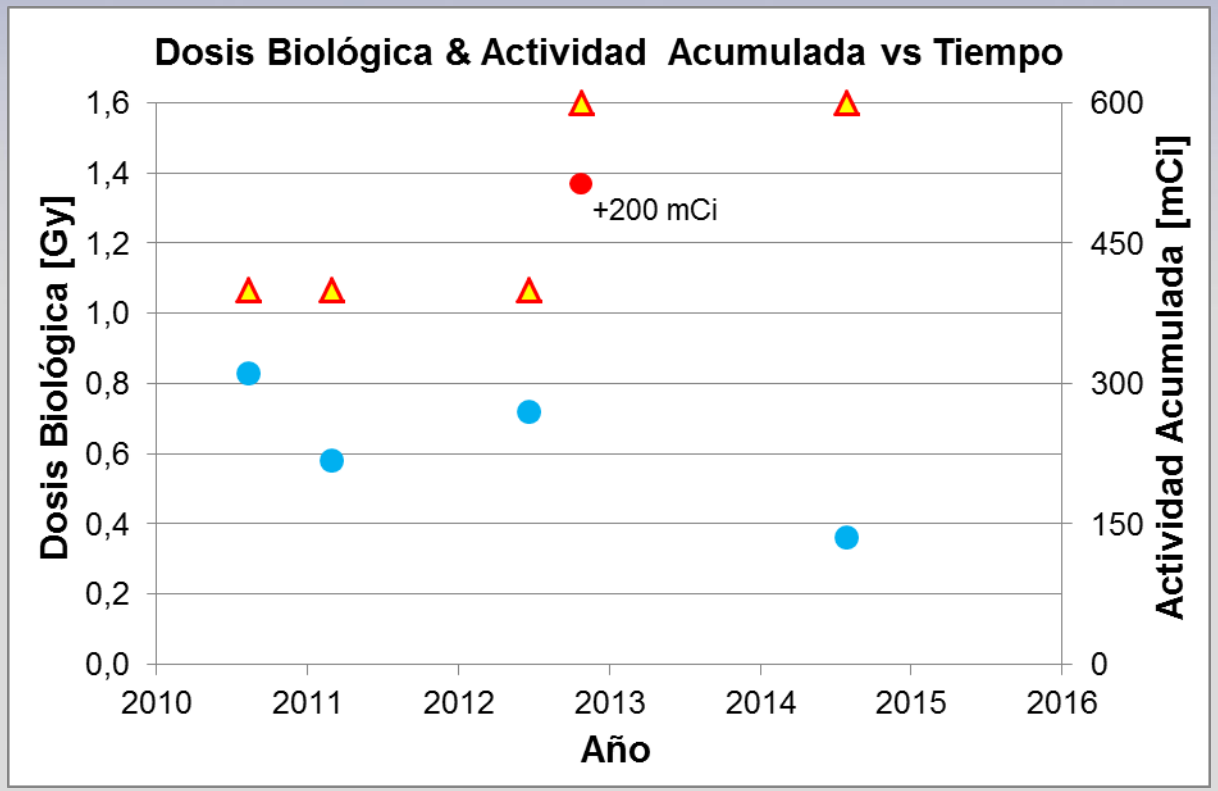
Relación entre la dosis biológica, tiempo transcurrido y tratamiento con rhTSH previamente a rastreos corporales totales (RCT) con I-131 (5 mCi)- Actividad terapéutica: 150 mCi

HIPÓTESIS: rhTSH modifica la dosis absorbida en médula ósea

Thyrogen, tirotropina alfa (rh-TSH), es un análogo de la TSH utilizado para estimular el tejido tiroideo residual o tumoral post Tiroidectomía Total

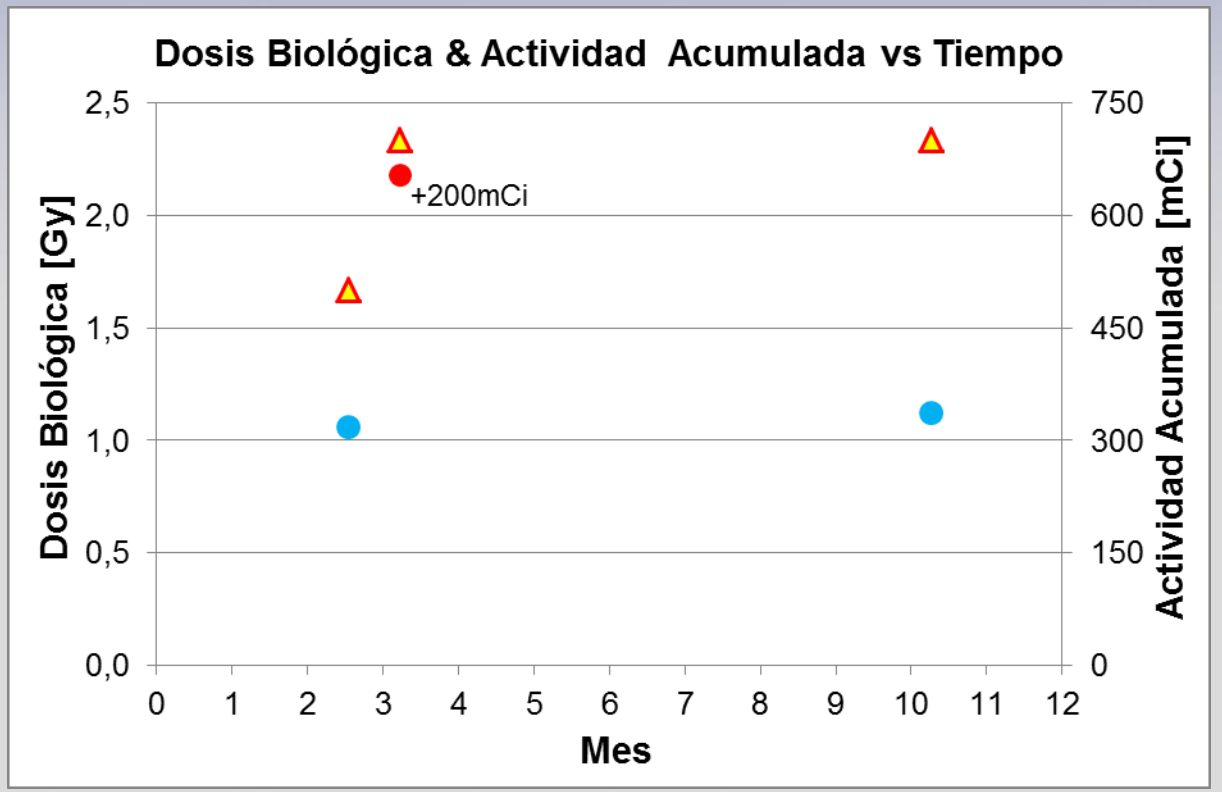
Ventaja: permite la continuidad de la terapia inhibitoria con LT4 lo que mejora la calidad de vida del paciente, ya que la suspensión temporal de la hormona tiroidea tiene efectos secundarios transitorios que no siempre son bien tolerados .

RESULTADOS - Algunos ejemplos



Relación entre la dosis biológica, tiempo transcurrido y actividad acumulada
Se indica la última actividad administrada

RESULTADOS - Algunos ejemplos



Relación entre la dosis biológica, tiempo transcurrido y actividad acumulada
Se indica la última actividad administrada

C.S.

Actividad total recibida a la fecha: 1050 mCi

Hemogramas:

Pre dosimetría (9-05) GB: 4900 (n:33,9%)

Post 300 mCi: GB: 4300 (n: 38,8%)

¿Puede recibir más I-131?

Dosimetría Biológica

Paciente 1

- **Historia Previa**

- Actividad Acumulada: 1050 mCi

- Neutropenias previas

- Metástasis Pulmonares

- Dosimetría Interna: Máxima Actividad: 540 mCi

Retención 48 h: 13 %

- Dosimetría Biológica: D_{PRE} = 0,53 Gy

DECISIÓN

DECISIÓN

Administrar 300 mCi de Actividad Terapéutica

- Resultados

  - No profundiza neutropenia.

  - Estabilización de enfermedad

  - **Dosimetría Biológica: D_{POST} = 1,345 Gy**

Control de complicaciones hematológicas

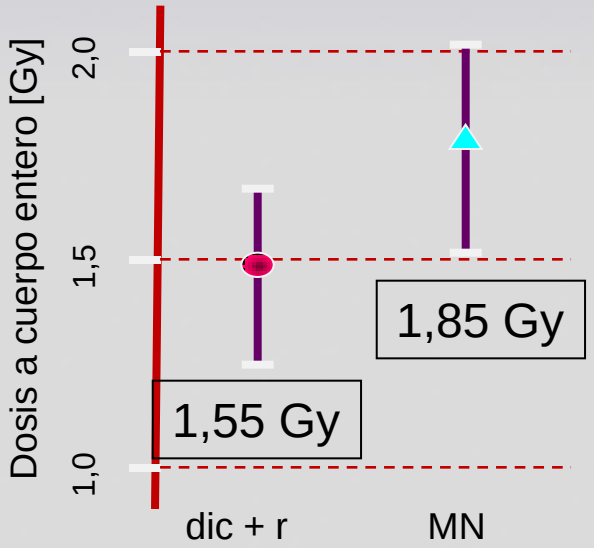
Paciente 2

- Historia Previa

- Actividad Acumulada: 1500 mCi

-Metástasis Pulmonares
-Metástasis mediastino superior

- Dosimetría Biológica:



DECISIÓN

Considerar Tratamientos Alternativos

RESULTADOS

Se observó:

- Pacientes que recibieron igual actividad terapéutica mostraron distinta dosis biológica a todo el cuerpo. Estas variaciones dosimétricas podrían deberse a diferentes caracteristicas biocinéticas, y anatómicas de las metástasis.

- En aquellos pacientes con metástasis, la distribución de la dosis en el cuerpo resultó inhomogénea. Esta inhomogeneidad, en algunos casos, se observó antes de la evidencia clínica (BCT) de metástasis, indicando que esta metodología citogenética podría anticipar la presencia de metástasis a distancia aunque no puede especificar su localización.

Estos resultados sustentan la aplicación de métodos cuantitativos respecto del método empírico dado que apoyan la personalización de la radioterapia interna.

NUEVOS INDICADORES BIOLÓGICOS (biomarcadores)

- Proveen información adicional respecto de la severidad del daño radioinducido en sistemas fisiológicos específicos.
- Se los aplica para el seguimiento de los pacientes (evolución)

Daño radioinducido en el Sistema Hematopoyético:

Es esencial evaluar **la hematopoyesis residual**

Mediante el recuento de:

1. **Reticulocitos**
2. **CD34+**
3. **Progenitores de sangre periférica (CFU-GM y BFU-E)**
4. **Mediciones de la concentración de FLT3-ligando en plasma**

FLT3-ligando

- La aplasia medular producida por radiaciones ionizantes se debe a la desaparición de las células stem y progenitoras de la médula ósea.

- La recuperación hematopoyética está directamente relacionada con el número y capacidad de las células progenitoras residuales de proliferar y diferenciarse.

- Esta proliferación y diferenciación están regulados por varios mecanismos dentro de los cuales algunas citoquinas juegan un importante rol.

FLT3 - FLT3-Ligando

- FLT3 es una citoquina perteneciente a la familia de receptores tirosina quinasa clase III que se expresa predominantemente en células stem hematopoyéticas y su ligando (FL) se encuentra en el estroma medular.

- La interacción FLT3-FL juega un rol importante en la hematopoyesis inicial

- FLT3 ligando también es una citoquina, descubierta en 1993 que actúa como factor de crecimiento y regulador de la proliferación de células hematopoyéticas tempranas (stem cells y progenitoras)

FLT3 -ligando

- Se ha observado que su concentración plasmática aumenta en pacientes con anemia aplásica y en pacientes sometidos a tratamientos de quimioterapia.
- Asimismo, se ha reportado una correlación inversa entre el número de células formadoras de colonias y la concentración plasmática de FL en dichos pacientes.
- Estos datos sugieren su potencial utilidad como biomarcador de enfermedad de la médula ósea
- Permitiría monitorear precozmente la aplasia hematopoyética y anticipar el desarrollo de una pancitopenia, indicando el daño radioinducido en la médula ósea

↓ Leucocitos (leucopenia)

↓ Plaquetas (trombocitopenia)

↑ FLT3-L en plasma

FISIOPATOLOGÍA DE LA APLASIA MEDULAR

Stem cells en reposo	Stem cells y progenitores	Precursores inmaduros	Células maduras

SANGRE

Bloqueo de la proliferación, muerte celular → Depleción por falta de renovación → Aplasia Medular

FLT3 – ligando (FL)

- *Bertho y col*. demostraron en primates no humanos que los niveles de concentración plasmática de FL luego de 5 días de Radioterapia externa, correlacionaban con la dosis de radiación.
- Además, el aumento de FL era predictivo de la duración y severidad de la aplasia *(Int J Radiot Biol 2001;77:703-712)*
- En el año 2003 este mismo grupo monitorea los niveles de FL plasmáticos en 27 pacientes que reciben Radioterapia externa fraccionada y en 82 voluntarios normales *(Int J Radiat Oncology Biol Phys; 57:508-515)*

Entonces….

Basándonos en la literatura , evaluamos *la utilidad del FLT3-L como biomarcador del daño radioinducido e indicador de la hematopoyesis residual* en pacientes con CDT que requirieron tratamiento con ^{131}I

1) Realizamos la puesta a punto de un test de ELISA para FLT3-L
2) Efectuamos un estudio retrospectivo: utilizamos los sueros de los pacientes estudiados para DB
3) Analizamos los valores de FL en 20 sujetos normales y 35 pacientes portadores de CDT con 46 determinaciones
4) Correlacionamos estos niveles con los valores de Dosis Absorbida aportados por la DB y parámetros hematológicos (GB , Plaq y Rt)

MEDICIÓN DE FLT3-L

- Se dosó la concentración plasmática del FLT3-L mediante un kit de ELISA (ABCAM) de acuerdo a las recomendaciones del fabricante.

- Se preparó una curva de trabajo haciendo 8 diluciones a partir de un Standard de 50 ng/mL provisto en el equipo.

- Para establecer la significación ($p<0.05$) entre los parámetros hematológicos y el FLT-3L se utilizó el test de correlación de Pearson (r).

Curva de Trabajo

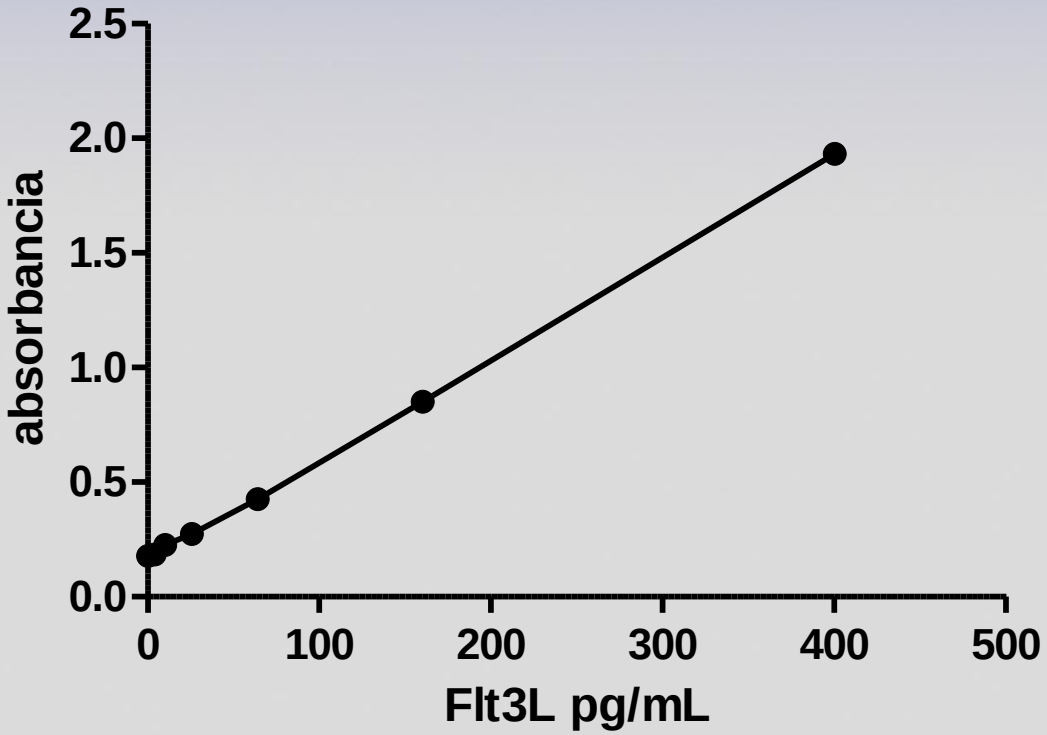
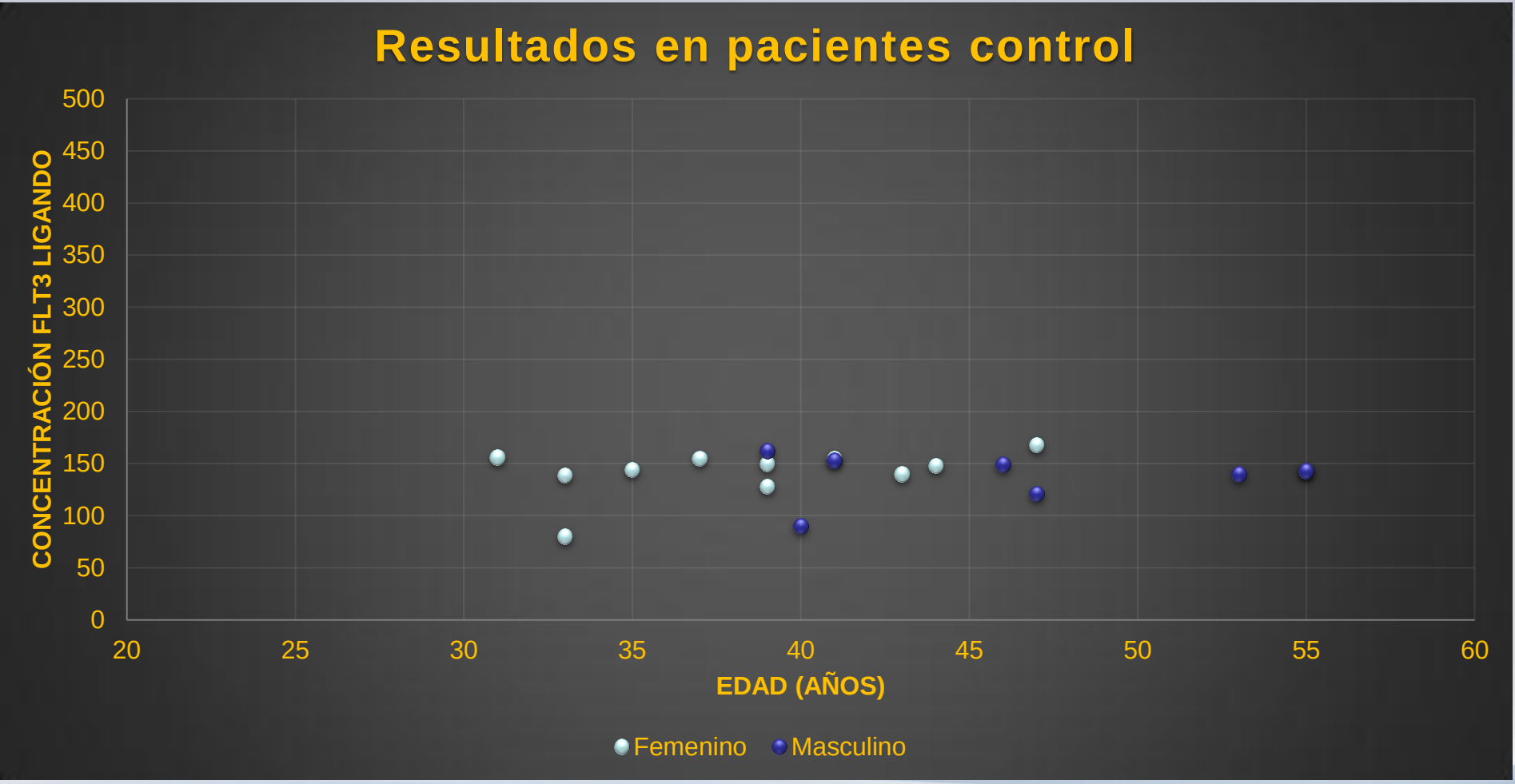


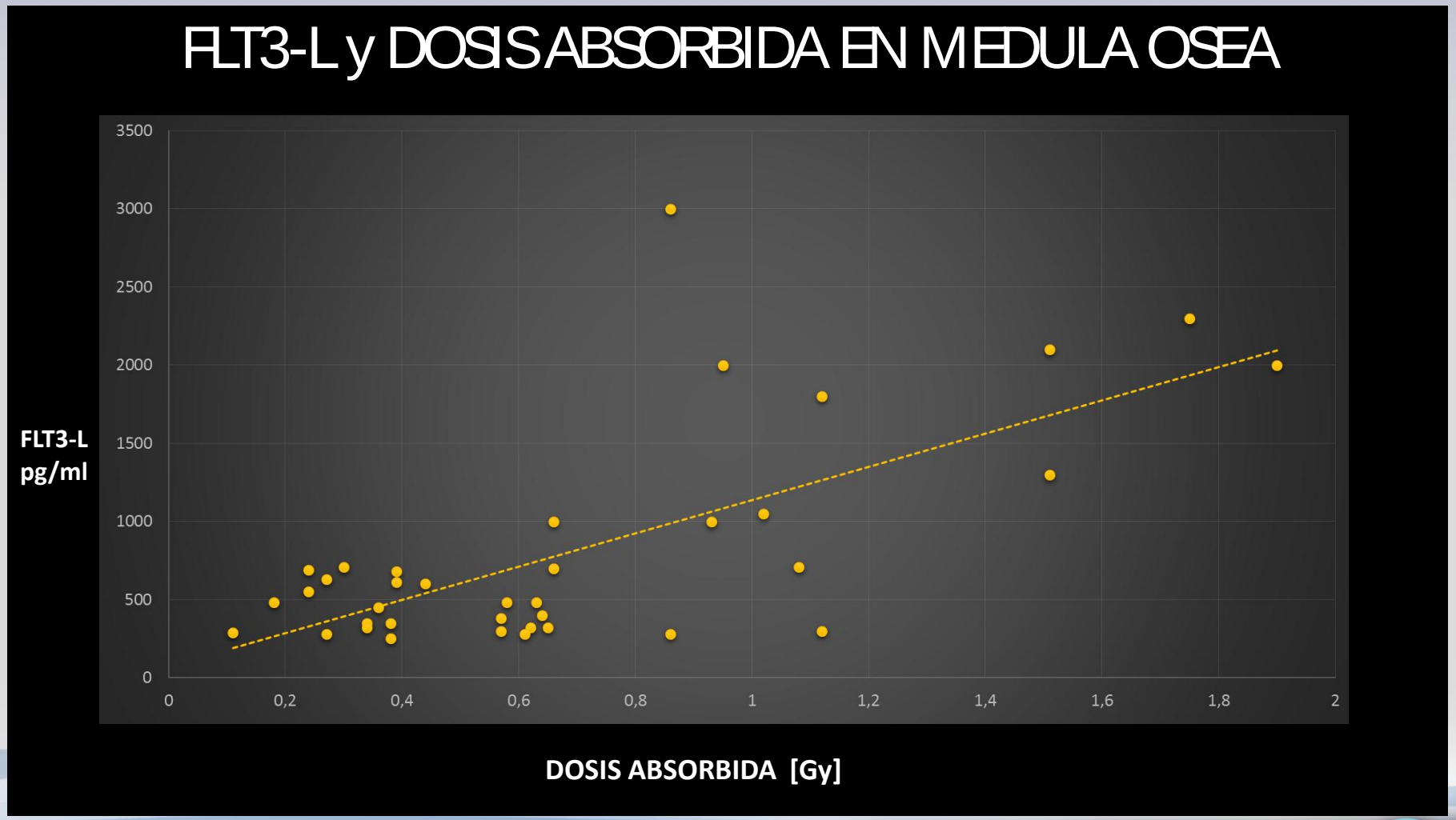
Fig 1.- Curva de trabajo a partir de un standard de 50 ng/mL medidas por duplicado.

La dosis mínima cuantificable fue de 15 pg/mL con un CV inferior a 20%.

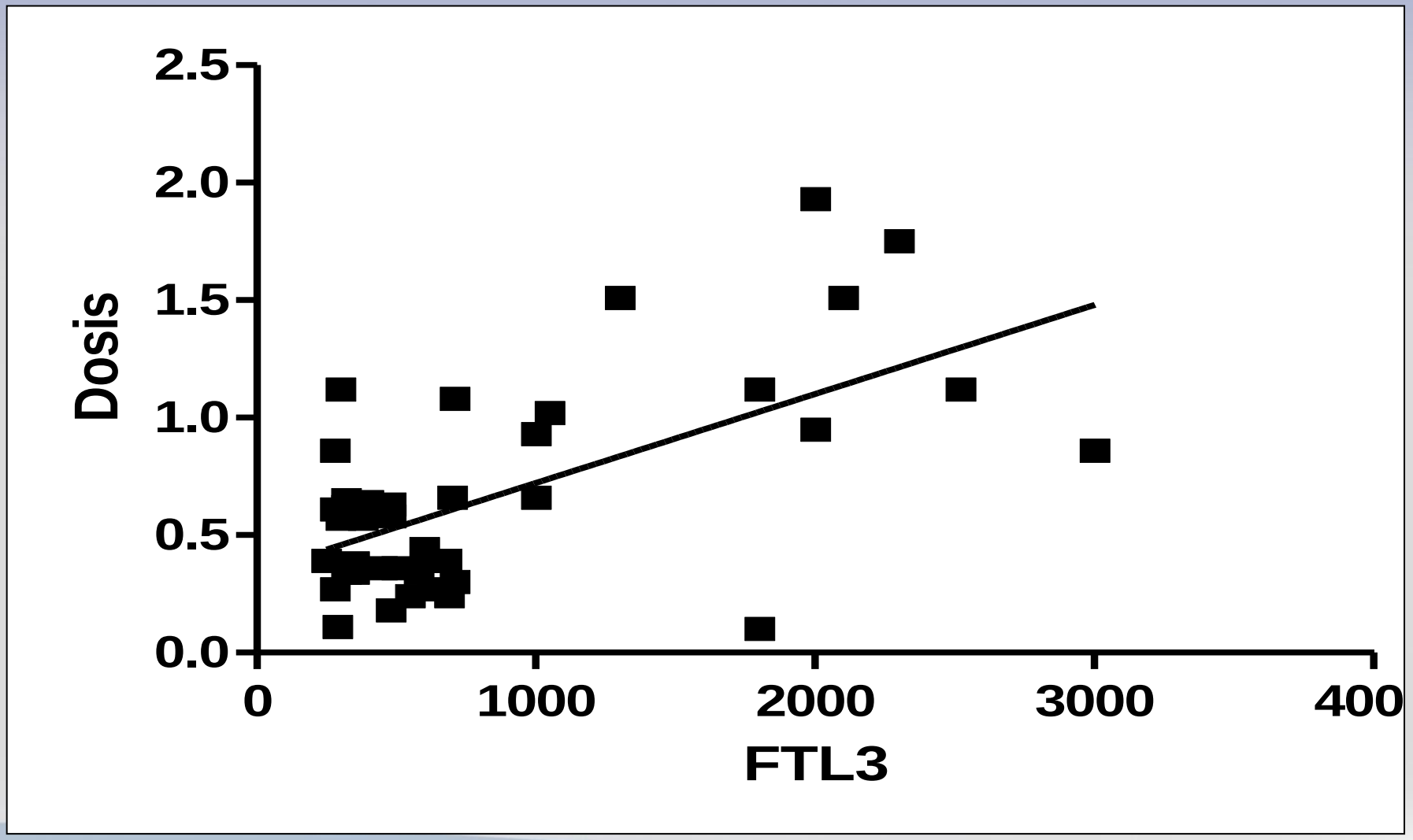
Nuestro grupo control sano mostró una concentración de 124+/- 20 pg/mL, coincidiendo este rango con lo reportado por la literatura



Los valores de FLT3-L en los 35 pacientes portadores de CDT fue de 250 a 3000 pg/ml

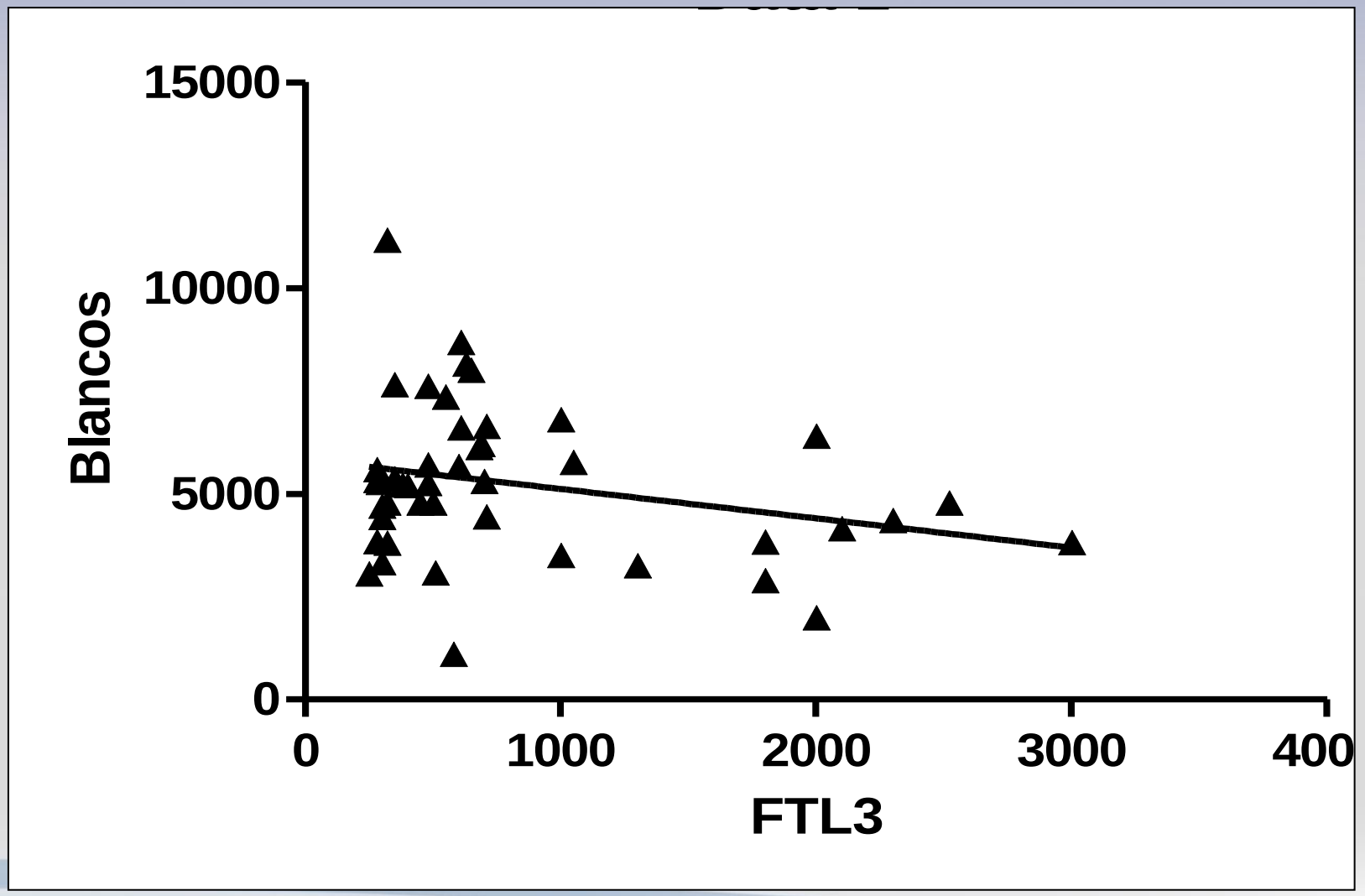


Relación entre Dosimetría Biológica y FLT3-L



r^2 0,3807 p = < 0.0001

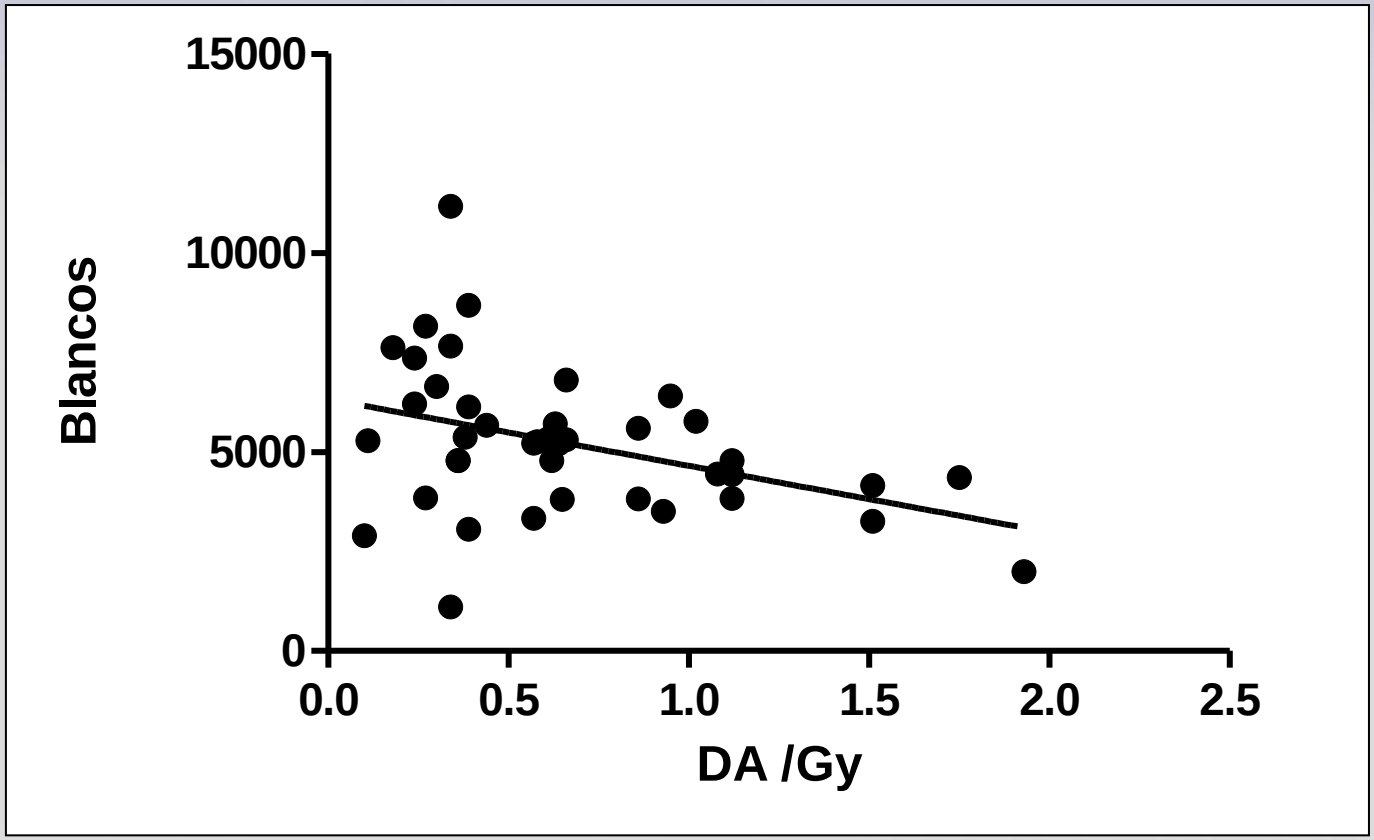
RELACIÓN ENTRE GB y FLT3-L



r^2 0,0707

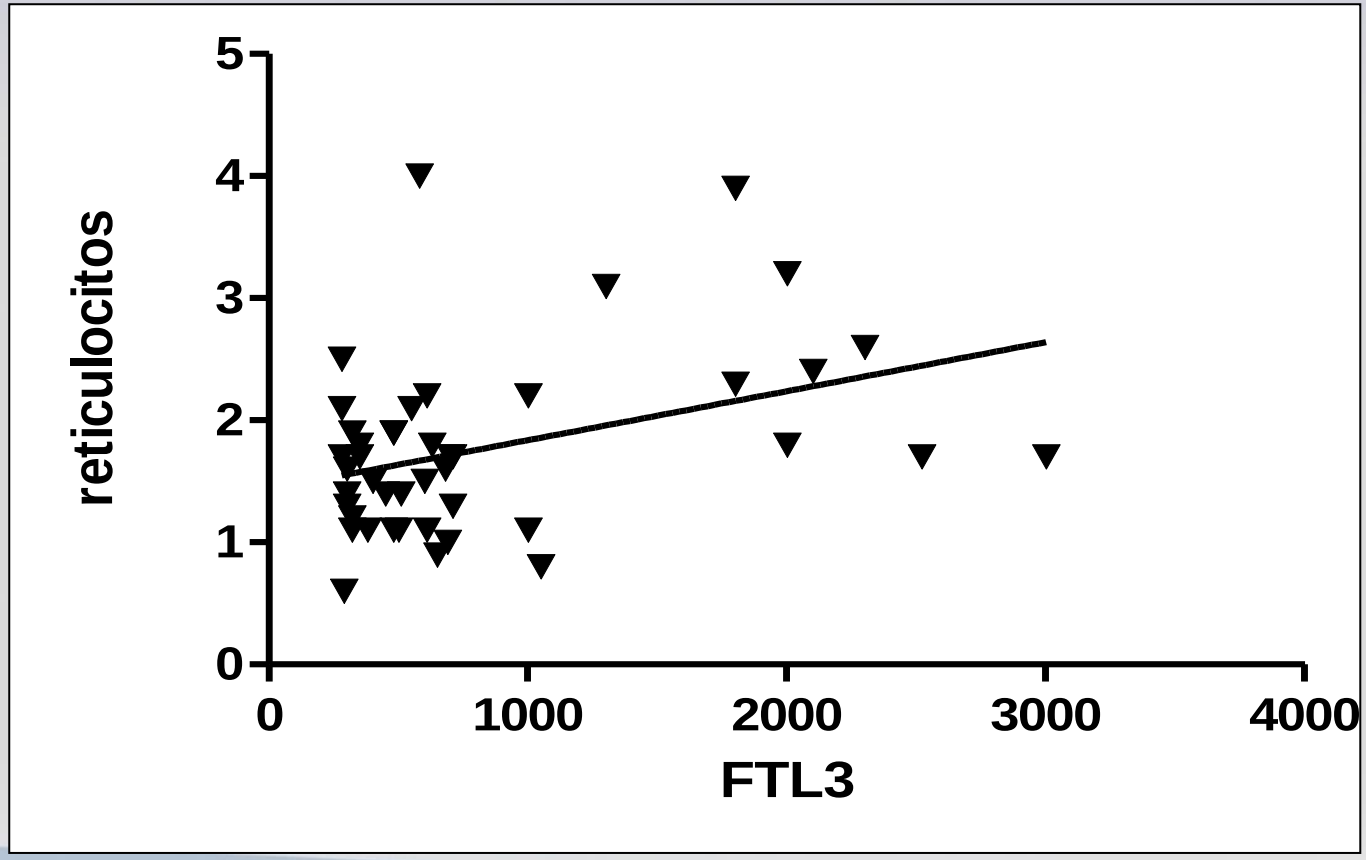
p = 0,0775

RELACIÓN ENTRE GB y DOSIMETRÍA BIOLÓGICA



r^2 0,1577 p = 0,0101

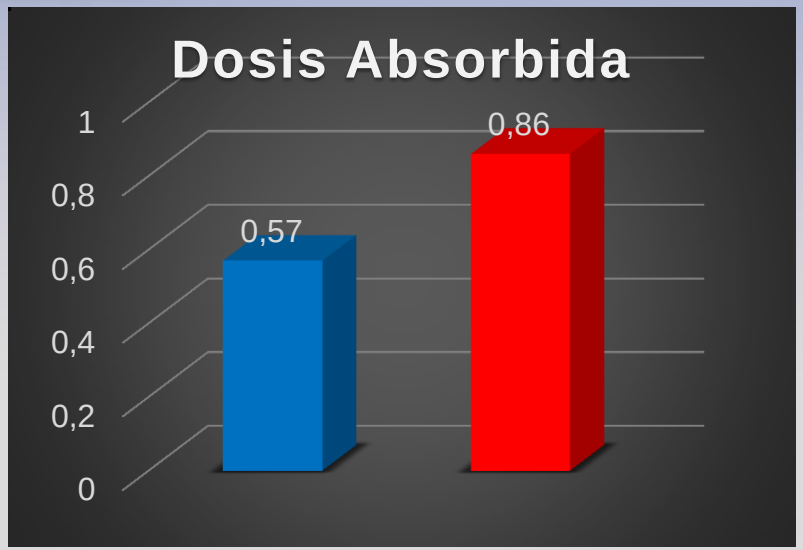
RELACIÓN ENTRE RETICULOCITOS y FLT3-L

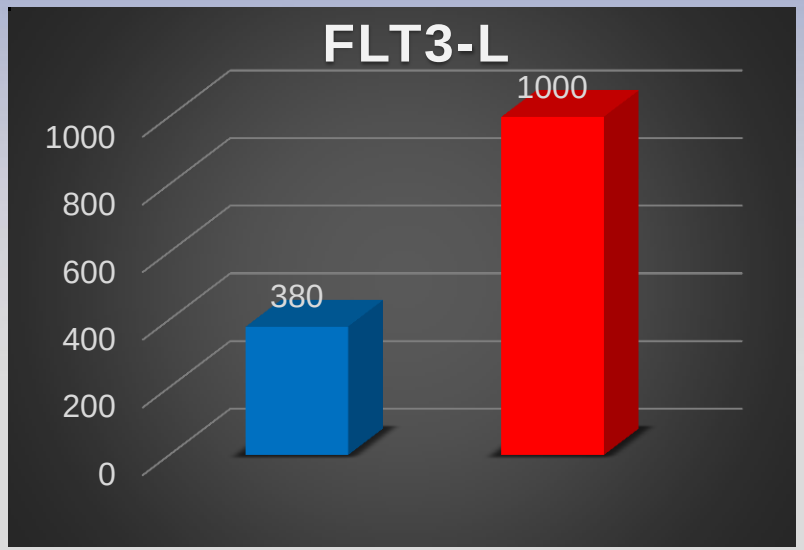


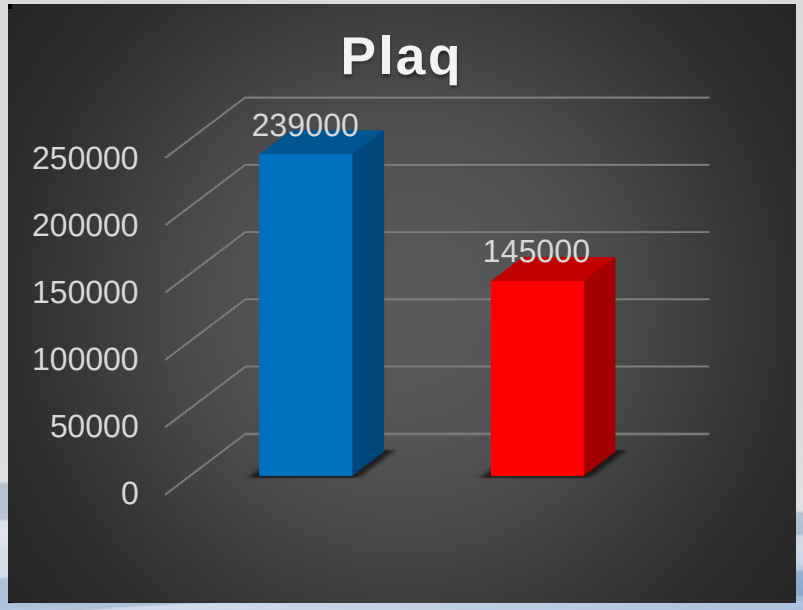
r^2 0,1441 p = 0,011

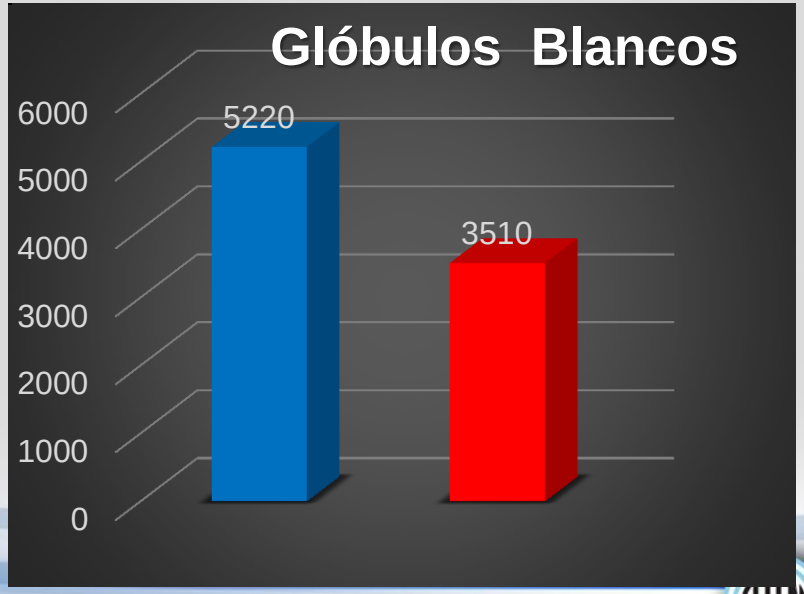
Paciente EC

Dosis Acumulada :T1 850 mCi a 31 m de ultima DT
Dosis Administrada 150 mCi: 26 dias post



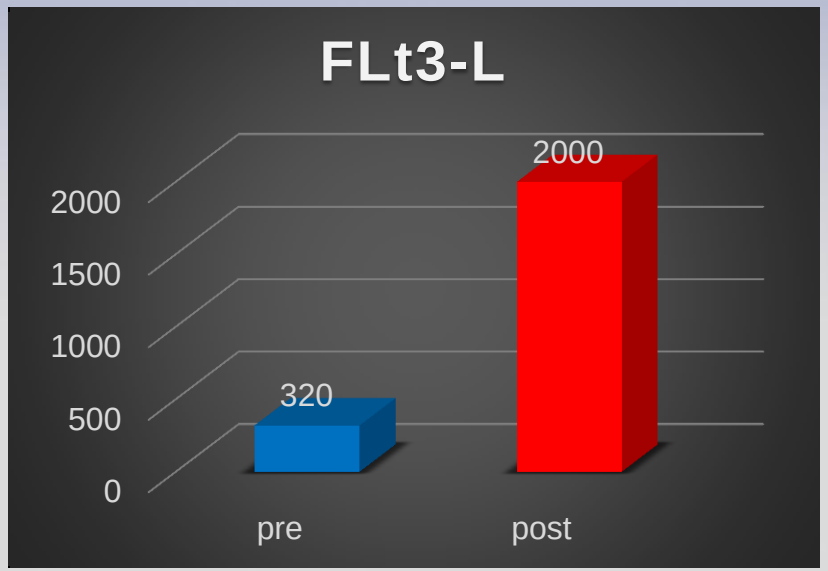


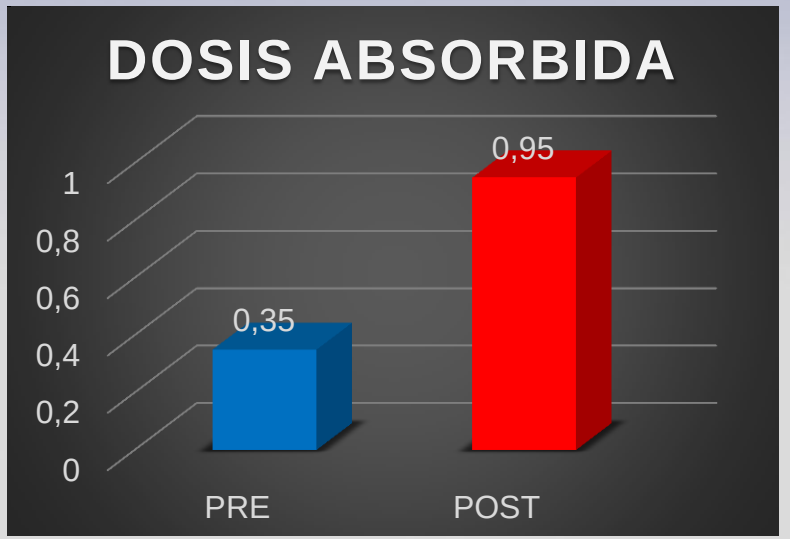


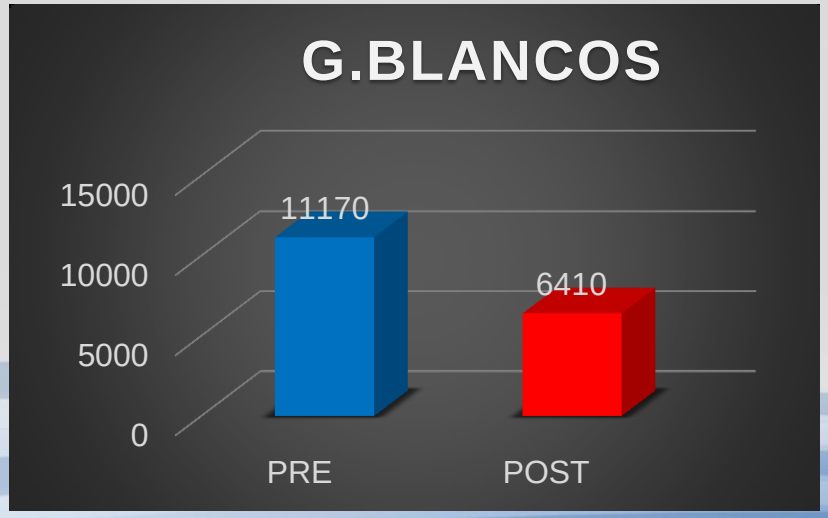


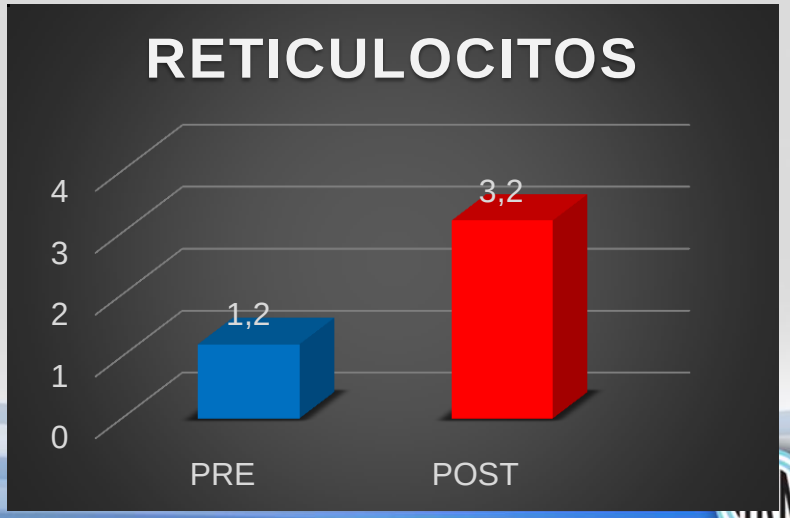
F J : Dosis Acumulada 550 mCi T1: 52 meses

Dosis Administrada 200 mCi T2: 25 días post DT

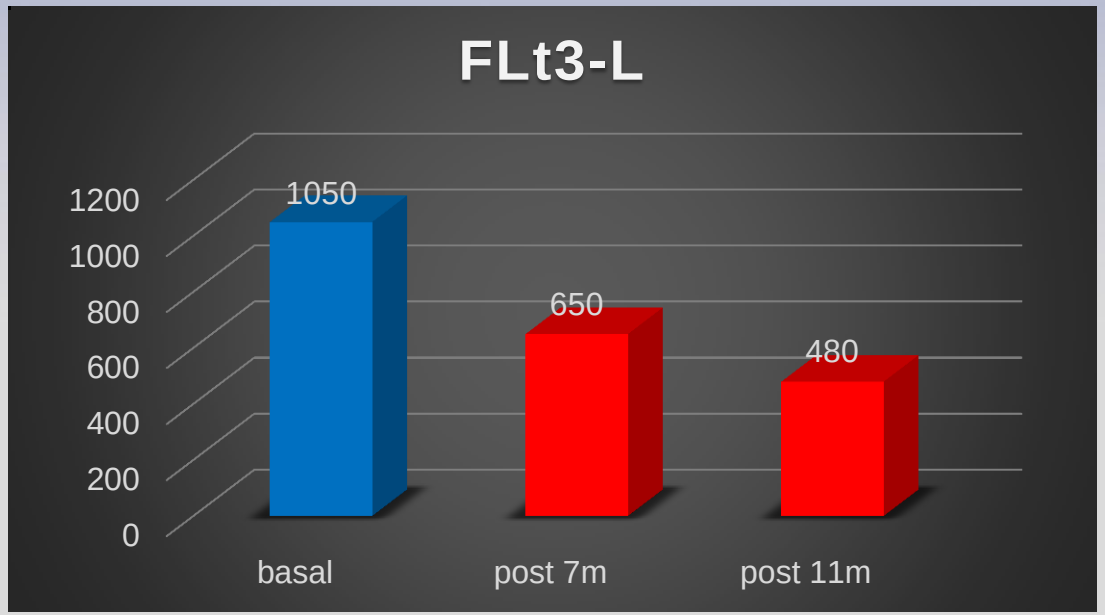


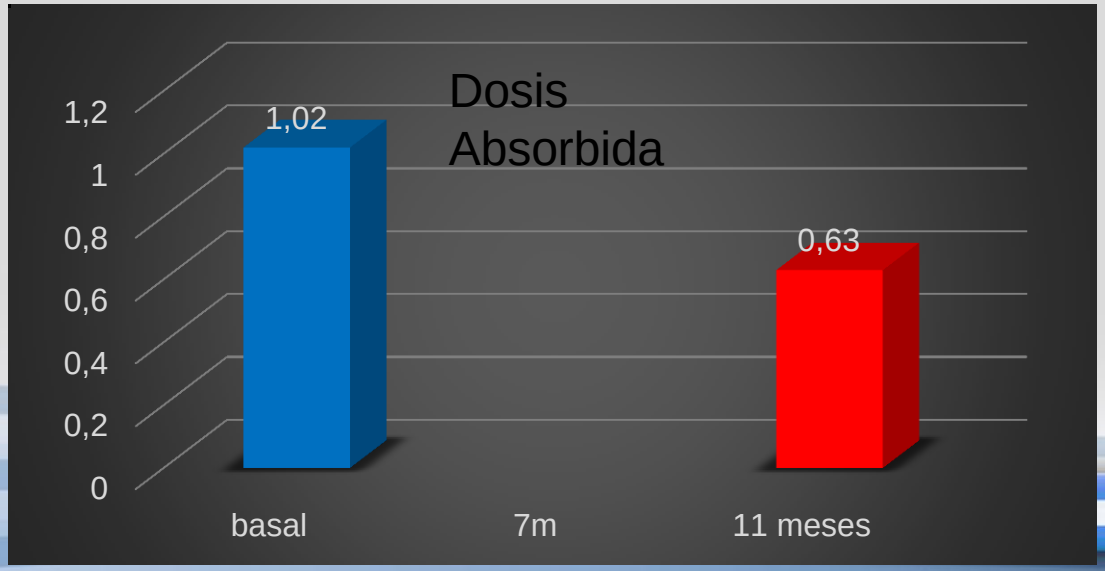




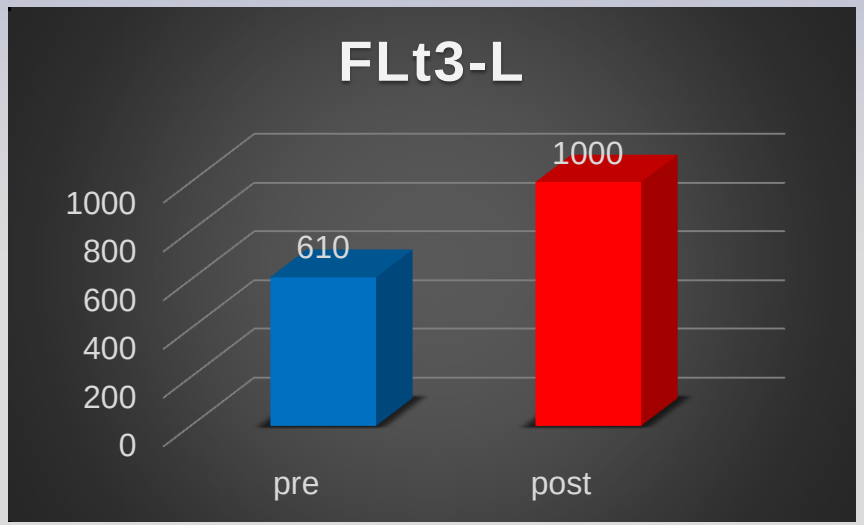


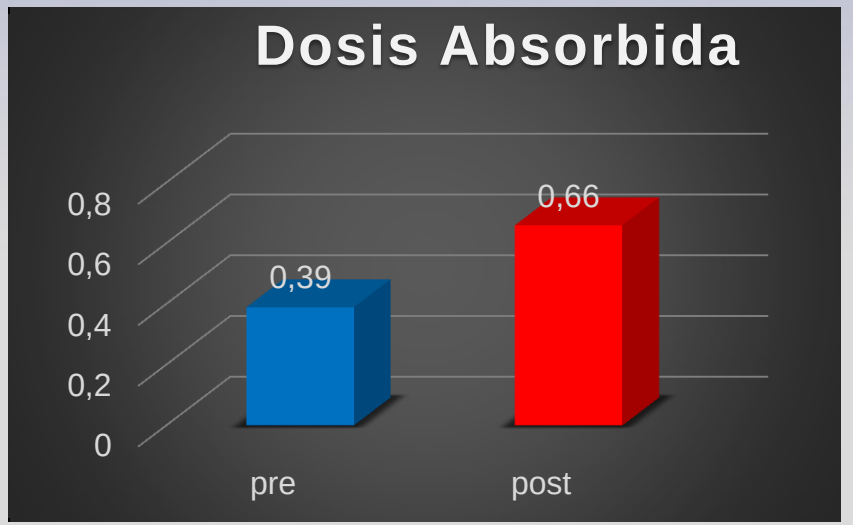
F L Dosis Administrada: 200 mCi I^{131} 1°T: 2 meses

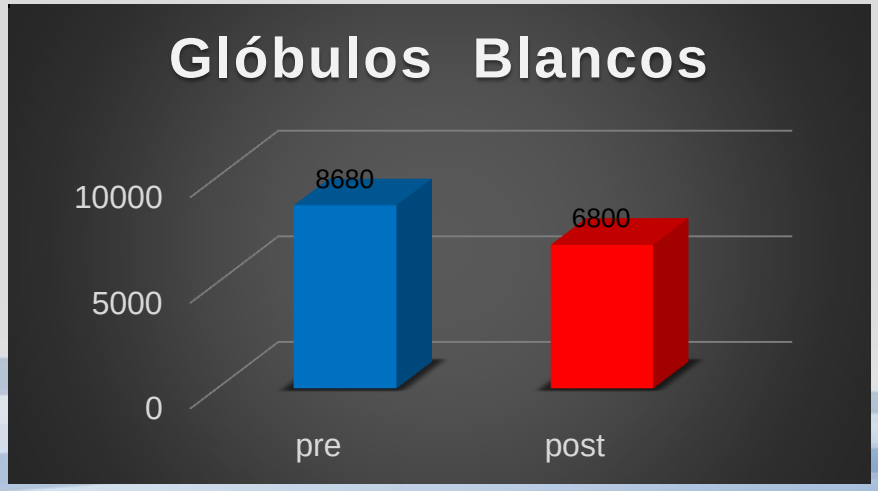


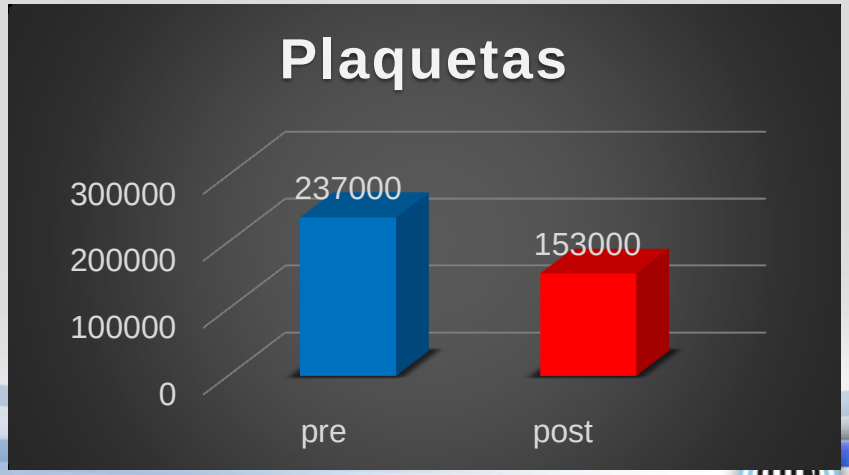


GT : Dosis Acumulada 200 mCi T1: 20 meses
Dosis Administrada 175 mCi T2: 1 mes post

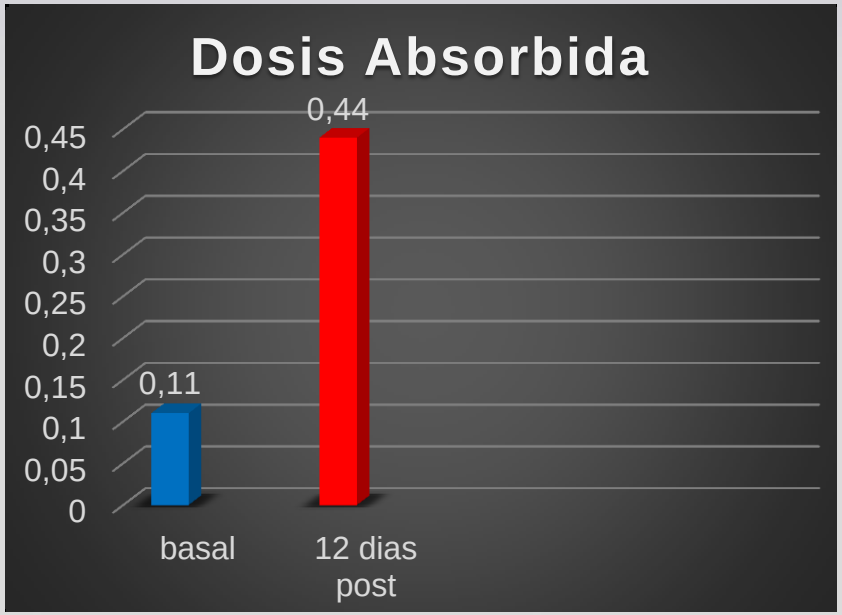


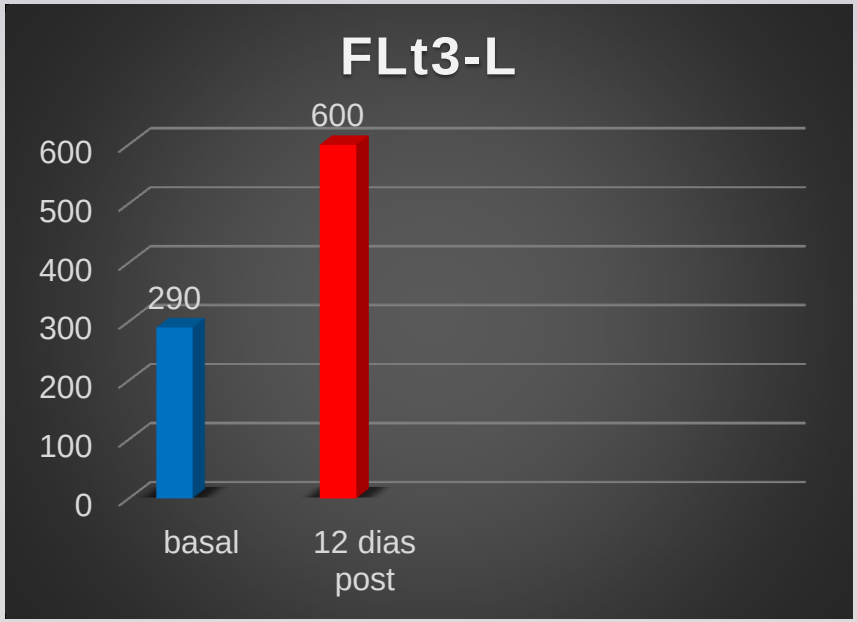






V: Basal pre radioablación- Post 100 mCi





CONCLUSIÓN

- La incorporación del FLT3 –L como biomarcador permitiría la evaluación del daño radioinducido en Médula Ósea en el seguimiento de los pacientes con CADT.
- Este desarrollo es de interés para guiar el tratamiento médico ya que este parámetro anticipa la respuesta hematológica: la disminución radioinducida del linaje de células blancas y de las plaquetas, siendo de aplicación como biomarcador en la categorización de las víctimas en accidentes radiológicos con criterio de triage y en aplicaciones terapéuticas para el uso clínico

MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCIÓN!

DISCUSIÓN

- El daño citogenético y la recuperación mostraron una dependencia con la actividad de ^{131}I administrada en cada tratamiento, la actividad acumulada total, el tiempo transcurrido entre el tratamiento previo y el último, y con la capacidad individual de reparación del ADN.

- Desde el punto de vista clínico, la DB llevada a cabo en muestras de pacientes con tratamientos previos, antes de una nueva administración terapéutica, podría permitir la evaluación del estatus citogenético (daño por radiación y capacidad de reparación) para convertirse en una señal de advertencia y reducir las posibles complicaciones hematológicas.

- La persistencia/recurrencia de enfermedad en un 20% de los pacientes portadores de carcinoma diferenciado de tiroides obliga a la administración de reiteradas dosis terapéuticas, lo cual genera en el médico tratante la incertidumbre del daño inducido a nivel de médula ósea (complicación más grave del tratamiento).

DISCUSIÓN

- Particularmente en aquéllos con metástasis óseas, la determinación biológica de la dosis y la cuantificación de biomarcadores de hematopoyesis residual, realizada previamente a una nueva administración terapéutica, permite conocer el status de la médula ósea de pacientes con riesgo de mielotoxicidad y, consecuentemente, administrar una dosis terapéutica personalizada a fin de disminuir potenciales complicaciones hematológicas.

- En pacientes con actividades acumuladas superiores a 22 GBq (600 mCi), este conocimiento podría conducir al médico tratante a implementar un esquema terapéutico alternativo (inhibidores de la tirosin quinasa, cirugía, radioterapia externa locorregional), reduciendo así la morbilidad.