

CURSO “AVANCES EN RADIOBIOLOGÍA”

**EFFECTOS DE LA RADIACIÓN IONIZANTE
DURANTE EL DESARROLLO
EMBRIONARIO.**

Jesús Romero Fernández
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Universitario Puerta de Hierro

Madrid, 24 de Octubre de 2012



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN

Ciemat

Centro de Investigaciones
Energéticas, Medioambientales
y Tecnológicas

Índice

- 1- Introducción
- 2- Efectos de la irradiación en el desarrollo embrionario
 - 2.1- Fases del desarrollo embrionario
 - 2.2- Muerte prenatal y neonatal
 - 2.3- Malformaciones congénitas
 - 2.4- Efectos en el sistema nervioso
 - 2.5- Alteraciones del crecimiento
 - 2.6- Carcinogénesis
 - Estudios epidemiológicos en humanos
 - Edad gestacional
 - Tipo de tumor
 - Estimación del riesgo
- 3- Manejo de la paciente embarazada
 - 3.1- Pruebas diagnósticas
 - 3.2- Tratamiento de la paciente embarazada con cáncer
 - 3.3- Interrupción del embarazo

Introducción

Ámbitos de interés

- Radioprotección
- Modelos de riesgo en exposición accidental u otra
- Diagnóstico de cáncer en paciente embarazada
- Investigación

Introducción

Estudio de los efectos de la irradiación en el embrión

- Principalmente experimentación animal
 - Diferentes modelos y endpoints
 - Datos discordantes
- Escasas evidencias en humanos
 - Bombas atómicas
 - Catástrofes: Chernobyl, Fukushima
 - Irradiación accidental diagnóstica o terapéutica
- Conclusiones aproximativas



Introducción

Ley de Bergognie & Tribondeau (1906):

La respuesta de un tejido a la irradiación es mayor cuanto mayor es la indiferenciación, y velocidad de proliferación, de sus células.

Bergonie J. and Tribondeau L. (1906). De quelques résultats de la radiothérapie et essai de fixation d'une technique rationnelle. Comptes-Rendus des Séances de l'Académie des Sciences 143, 983-985

Introducción

El embrión es radiosensible

Tejido indiferenciado

Tejido diferenciado



Desarrollo embrionario



Fases del desarrollo embrionario

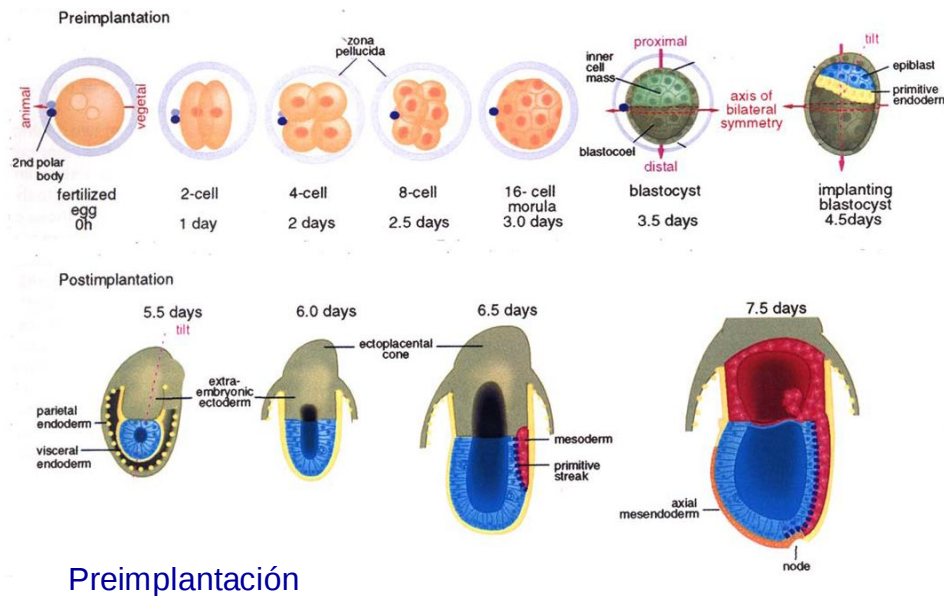
mouse (human) [days]		
0 (0)	conception	
1 (1)	pronucleus stage	
2 (2)	2- to 8-cell stage	preimplan- tation period
3 (4)	morula	
4 (6)	blastocyst	
5 (9)	gastrulation, implantation	
6 (12)		
7 (16)		
8 (20)	early organogenesis	organo- genesis
9 (25)		
10 (29)	major period of organogenesis	
11 (32)		
12 (37)		
13 (41)		
14 (45)		
15 (54)	fetal growth	feto- genesis
16 (70)		
19(270)	birth	

Preimplantación
0 – 10 días

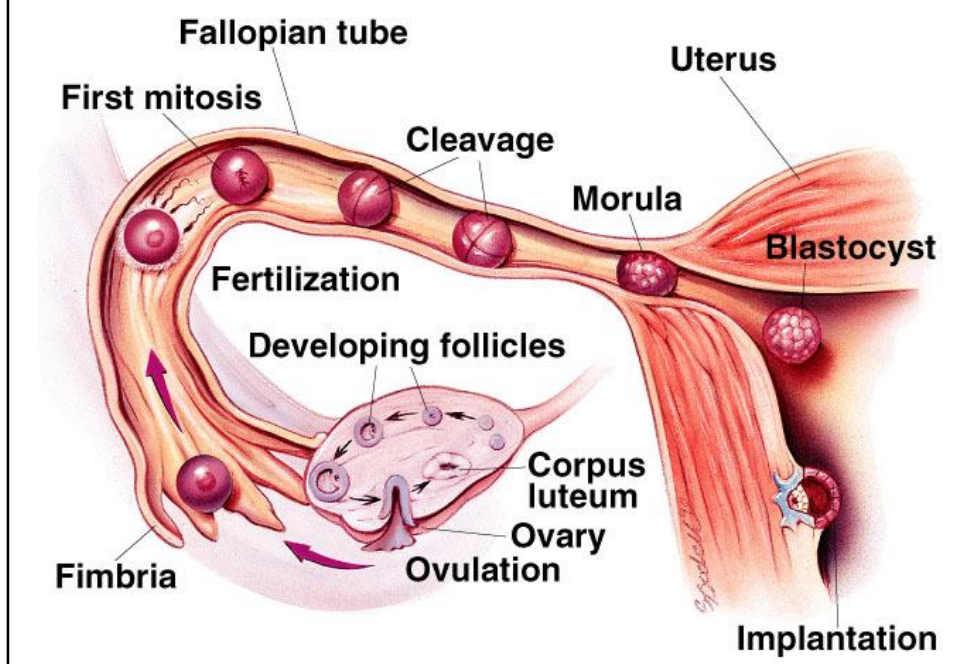
Organogénesis
10 d – 6 semanas

Desarrollo fetal
6 s – 9 meses

Fases del desarrollo embrionario



Fases del desarrollo embrionario



Fases del desarrollo embrionario



Organogénesis

Fases del desarrollo embrionario



Fetal



Efectos de la irradiación

Efectos de la irradiación en el embrión y feto

- Letales: **muerte prenatal o neonatal.**
- **Malformaciones congénitas.**
- **Retraso mental.**
- **Alteraciones del crecimiento.**
- **Carcinogénesis.**
- Esterilidad

Efectos de la irradiación

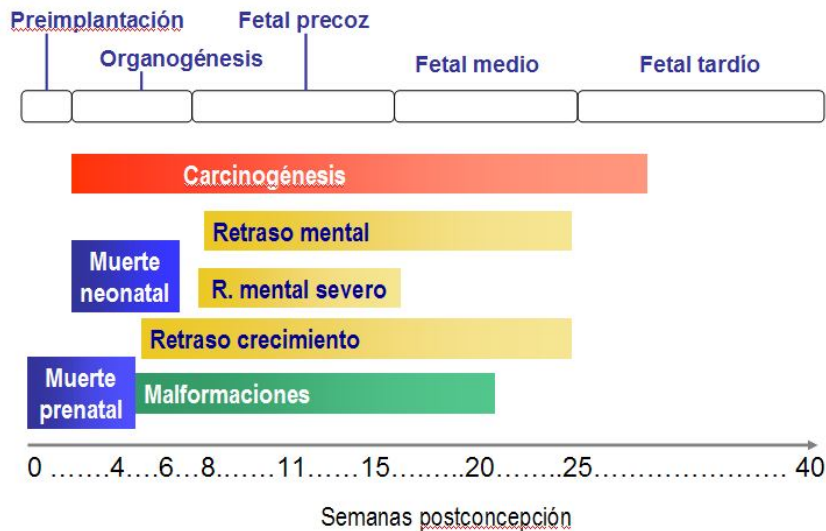
Preimplantación /
Organogénesis precoz → Muerte pre- o neonatal

Organogénesis → Malformaciones
Carcinogénesis

Organogénesis tardía /
Fetal → Retraso mental
Retraso crecimiento

Efectos de la irradiación

Los efectos sobre el embrión dependen de la fase en que se produzca la irradiación



Efectos de la irradiación: muerte celular

Muerte celular postirradiación

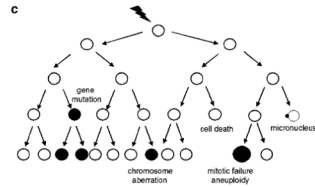
- Efectos directos (clonales)

Catástrofe mitótica (postmitótica, mutaciones) ✚
Apoptosis (premitótica, paso G1-S: p53)
Necrosis
Autofagia

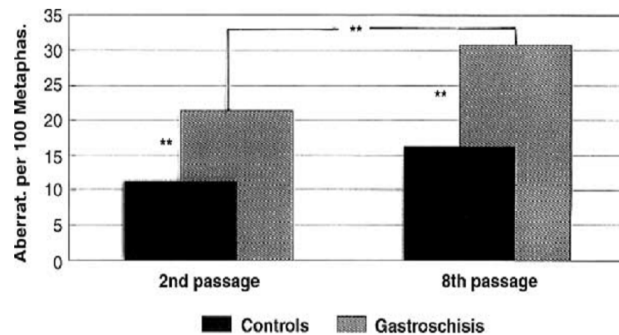
- Efectos indirectos (no clonales)

Inestabilidad genómica ✚
Efecto bystander

Efectos de la irradiación: muerte celular



La **inestabilidad genómica** radio-inducida se caracteriza por la aparición de efectos no clonales en la progenie de la célula irradiada (aberraciones cromosómicas, tasa de mutación, muerte reproductiva retrasada, mutación letal)



Estudio experimental en ratones

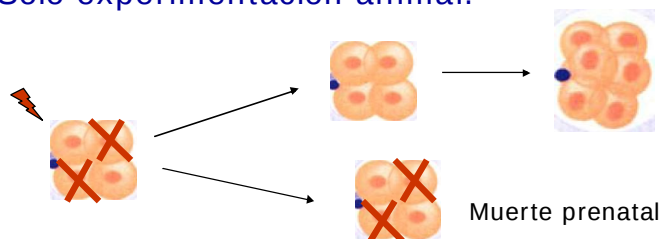
** Signific. of difference $P < 0.01$

Int. J. Radiat. Biol. 55 (1989) 85–92

Muerte pre y neonatal

La muerte pre- y neonatal es el efecto preeminente en la fase de preimplantación y organogénesis precoz

No evidenciable en humanos (datos indirectos)
Solo experimentación animal.

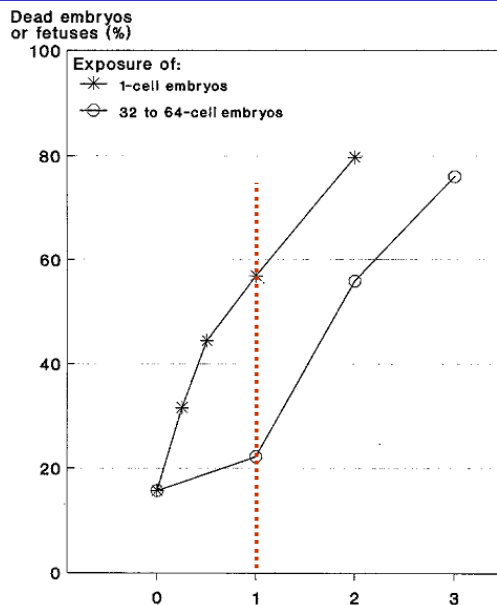


Muerte prenatal

Efecto del todo o nada

Russell, L.B., Russell, W.L. The effect of radiation on the preimplantation stages of the mouse embryo. Anat. Rec. 108, 521, 1950.

Muerte pre y neonatal



Experimentación animal: **umbral de dosis**

Muller et al. The question of threshold doses for radiation dama malformations induced by radiation exposure of unicellular or multicellular preimplantation stages of the mouse Radiat Environ Biophys (1994) 33:63-68

Muerte pre y neonatal

Muerte prenatal

- Período crítico: preimplantación y organogénesis precoz: 0 –10 d. (r) y 0 – 30 d. (h)
- DL50 en ratones: 1 Gy
- Amplio rango de dosis: 0.05 a 2 Gy
- Mecanismo inactivación de doble diana
- Dependencia de la LET
RBE: 2.5-3.5 neutrones

Muerte neonatal

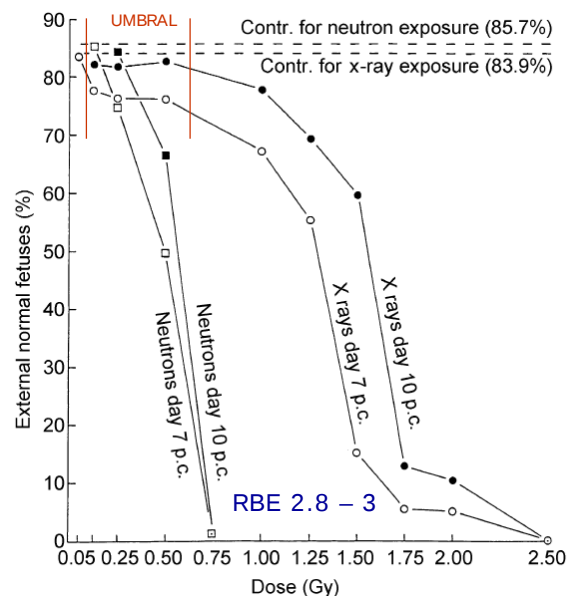
- Período crítico: organogénesis precoz
- Dosis: 200 cGy (día 9.5) → 70% muertes

Malformaciones

Las malformaciones congénitas se producen durante la fase de organogénesis y fetal precoz (3 a 20 semanas)

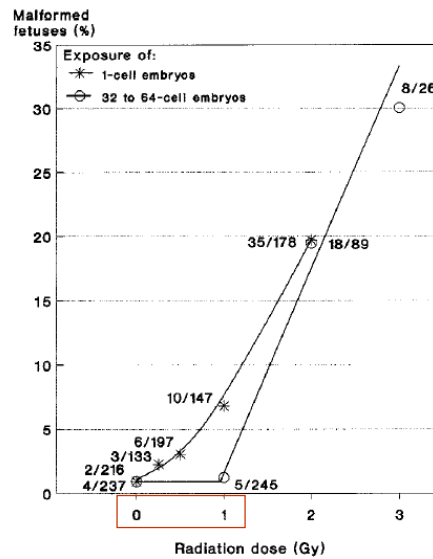
- Período crítico: organogénesis
Pico frecuencia 10 – 12 d. (ratones) y 28 – 70 d. (humanos)
- Efecto determinístico o multicelular:
Curvas sigmoideas.
- Umbral de dosis no bien determinado
- Dependencia de la LET
RBE 2.8 – 3 (neutrones)

Malformaciones



Konermann, G. (1987) Postimplantation defects in development following ionizing irradiation. Adv. Radiat. Biol. 13, 91–167.

Malformaciones

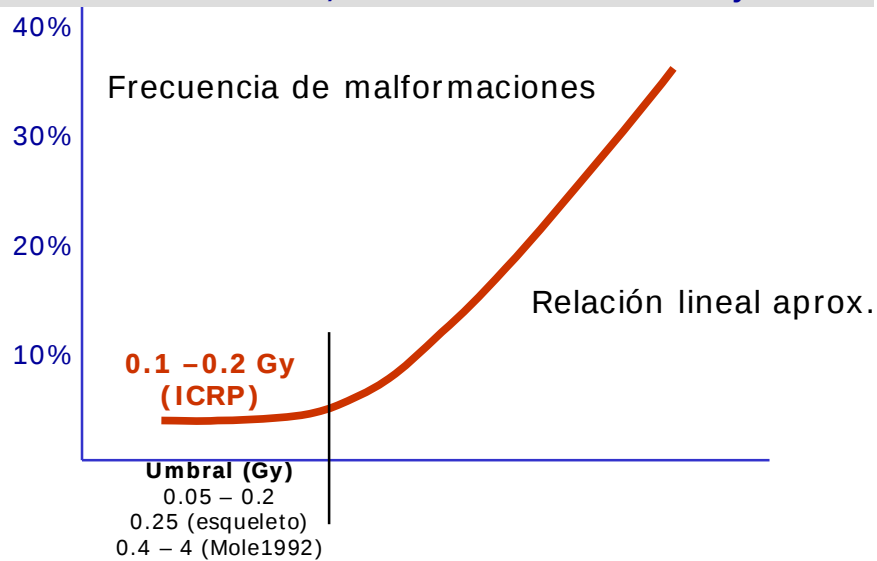


Experimentación animal: umbral de dosis

Muller, W-U., Streffer, C., Pampfer, S. (1994) The question of threshold doses for radiation Damage: malformations induced by radiation in exposure of unicellular or multicellular preimplantation stages of the mouse. Radiat. Environ. Biophys. 33, 63–68.

Malformaciones

Las malformaciones congénitas siguen un modelo determinístico, con umbral de 0.1 – 0.2 Gy



Malformaciones

Estimación de riesgos

Población no expuesta

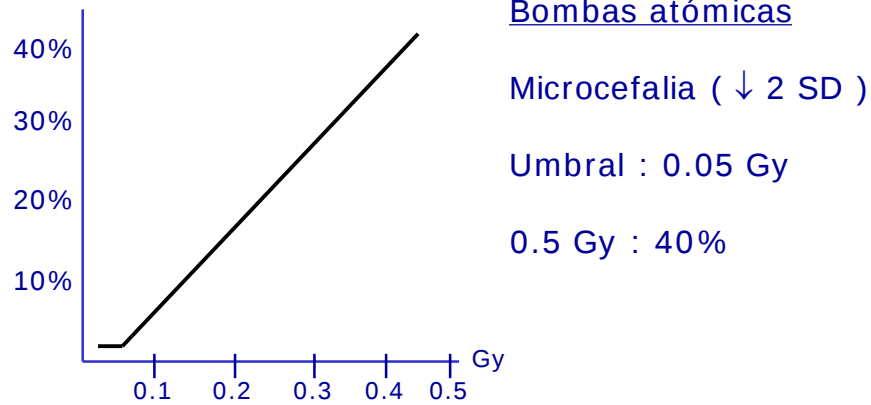
Aborto espontáneo	> 15%
Alteraciones genéticas	4-10%
Retraso del crecimiento	4%
Malformaciones congénitas	6-10%

Malformaciones

Semanas	Frecuencia	Efecto
0 - 3	Muy baja	No malformaciones
4 - 11	Alta	Malformaciones somáticas severas
11 - 20	Baja	Malformaciones oculares, microcefalia y retraso crecimiento
> 20	Muy baja	

Dekaban, A.S. Abnormalities in children exposed to x-radiation during various stages of gestation: tentative timetable of radiation injury to the human fetus. J. Nucl. Med. 9:471-477, 1968.

Malformaciones



Otake M, Schull WJ. Radiation-related small head sizes among prenatally exposed A-bomb survivors. Int. J. Radiat. Biol. 63(2):255-70, 1993.

Malformaciones

Chernobyl

- Radiactividad: 1.2¹⁹ Bq (1.5¹⁸ Bq I-131 y 0.09¹⁸ Bq Cs-137)
- Malformaciones
 - Alta incidencia de abortos inducidos ("pánico nuclear")
 - No hubo dosis > 0.1 Gy en embarazadas
 - Estudios con problemas metodológicos
 - No se demostró mayor incidencia de malformaciones ni retraso mental
 - Cien niños nacidos de mujeres evacuadas de la zona de 30 Km sin malformaciones ni retraso mental

Castronovo JP. Teratogen Update: Radiation and Chernobyl. Teratology 60:100-106 (1999)

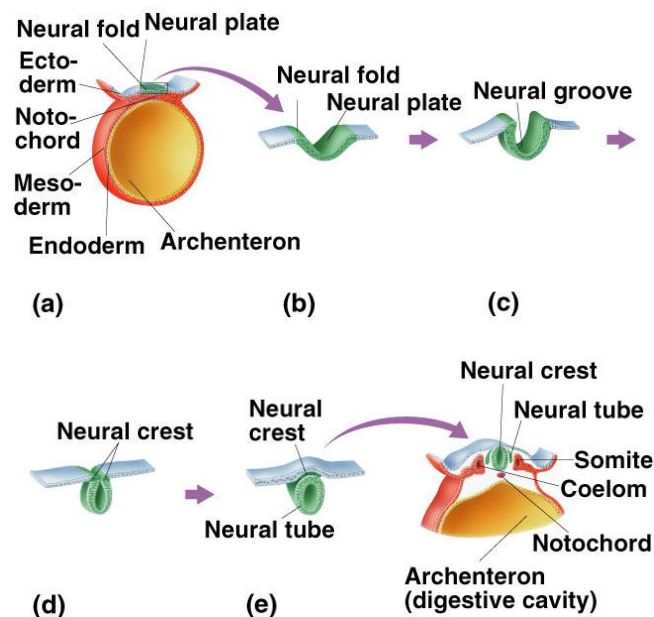
Malformaciones

“The scientific information available now shows no evidence that the radiation exposures of pregnant women from Chernobyl produced any harmful effects.

...no excesses in teratogenesis have been attributed to the Chernobyl accident, which agrees with what has been stated previously (Little, '93; Bard et al., '97).”

Teratology 60:100–106 (1999)

Efectos en sistema nervioso



Efectos en sistema nervioso

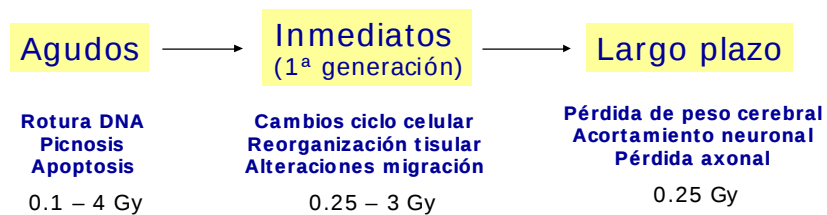
Desarrollo sistema nervioso

- Proliferación rápida
- Diferenciación: neuronas, glía, ...
- Migración (hasta 40 m/ h)

Efectos en sistema nervioso

El sistema nervioso es la estructura mas sensible durante la fase fetal precoz (8 a 25 semanas)

- Prolongado período de maduración
- Participación de células neuronales, soporte (gliales) y matriz extracelular
- Cadena de efectos:



Efectos en sistema nervioso

Retraso mental:

- Período crítico: semanas 8 – 15 (8-25)
Actividad proliferativa y migración al córtex cerebral
- Dosis umbral: 0.06 – 0.31 Gy
- Relación linear: ~ 40% / Gy

Efectos en sistema nervioso

Cohorte japonesa (n=1544 niños): Retardo mental severo

- 30 casos (RR: 2.3)
- Dosis-respuesta (modelos no lineales)
Umbral: 9-15 semanas: 0.44 Gy (IC95%: 0.31 – 0.61)
16-25 semanas: 0.88 Gy (0.28 – 1.07)
Otake, M., Schull, W.J., Lee, S. Threshold for radiation-related severe mental retardation in prenatally exposed A-bomb survivors: a re-analysis. Int. J. Radiat. Biol. 70:755–763, 1996
- Riesgo absoluto
44% (CI95%: 26 – 62%) a la dosis de 1 Gy
Schull, W.J., Norton, S., Jensch, R. Ionizing radiation and the developing brain. Neurotoxicol. Teratol. 12:249–260, 1990.

Efectos en sistema nervioso

Cohorte japonesa (n=1544 niños): **pérdida coeficiente mental**

- Semanas 8-15: pérdida 21 puntos / Gy
- Semanas 16 – 25 : pérdida 13 puntos / Gy
- Posible umbral: 0.1 –0.25 Gy

Schull, W.J., Otake, M., Yoshimaru, H. Effect on Intelligence Test Score of Prenatal Exposure to Ionizing Radiation in Hiroshima and Nagasaki: a Comparison of the T65DR and DS86 Dosimetry Systems. Radiation Effects Research Foundation, Hiroshima, Japan

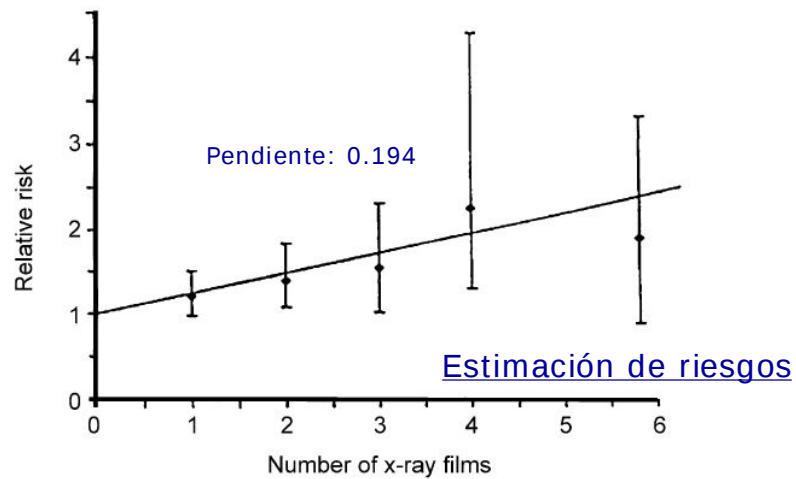
Carcinogénesis

Existen evidencias de que la irradiación intraútero es carcinogénica

- Estudios epidemiológicos
OSCC y otros: RR: 1.39 (95%CI=1.31–1.48)
Población japonesa: 55 casos /10000 niños/Gy
- Mas frecuente en primer trimestre
RR de 12.9 frente a 5 (Japón)
- Tipo de tumor
Mayor incidencia de leucemias (RR de 1.49 frente a 1.25)

Carcinogénesis

La carcinogénesis es un efecto estocástico sin umbral de dosis y con una mayor frecuencia a mayor dosis



Bithell, J.F., Stiller, C. (1988) A new calculation of the carcinogenic risk of obstetric X-raying. Stat. Med. 7, 857–864.

Carcinogénesis

Estimación de riesgos

Exceso de riesgo

70 – 200 / 100000 niños / Gy

30 mGy duplica el riesgo a 0-15 años

Bithell, J.F., Stewart, A. Pre-natal irradiation and childhood malignancy: a review of British data from the Oxford Survey. Br. J. Cancer 31:271–287, 1975.
Doll, R., Wakeford, R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. Br. J. Radiol. 70:130–139, 1997.

Carcinogénesis

Chernobyl. Ca de tiroides

Cohorte de 2582 p. (1494 expuestas, zona > 37 kBq/m²)

Dosis media : 72 mGy

8 casos de Ca de tiroides (OR/Gy: 11.6)

Edad de presentación: 17-21 años

No hubo otros tumores

(J Clin Endocrinol Metab 94: 899–906, 2009)

Manejo paciente embarazada

- El período de mayor riesgo es el primer trimestre; durante el segundo es menor; y muy bajo durante el tercero.
- La dosis umbral para muerte fetal y malformaciones se estima en 0.1 –0.2 Gy, dosis que está por debajo de la recibida con cualquier procedimiento radiológico.
- En cuanto a los efectos en el sistema nervioso el período mas crítico son las semanas 8 a 25 (el mas sensible entre 8 y 15 semanas). Las dosis umbrales para disminución del coeficiente intelectual y retraso mental severo son de 0.1 y 1 Gy, respectivamente.

ICRP publication 84. Pregnancy and medical radiation. Annals of ICRP 84:1-43, 2000

Manejo paciente embarazada

Estimación de dosis en pruebas radiológicas

Data from the UK, 1998

Examination	Dose	Mean (mGy)	Maximum (mGy)
Abdomen		1.4	4.2
Chest		<0.01	<0.01
Intravenous uro-gram; lumbar spine		1.7	10
Pelvis		1.1	4
Skull; thoracic spine		<0.01	<0.01

Manejo paciente embarazada

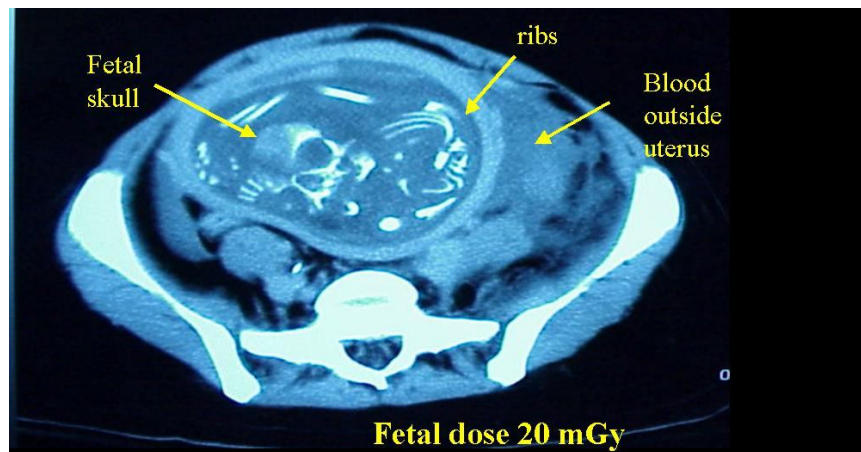
Estimación de dosis en pruebas radiológicas

Data from the UK, 1998

Examination	Dose	Mean (mGy)	Maximum (mGy)
Barium meal (UGI)		1.1	5.8
Barium enema		6.8	24
Head CT		<0.005	<0.005
Chest CT		0.06	1.0
Abdomen CT		8.0	49
Pelvis CT		25	80

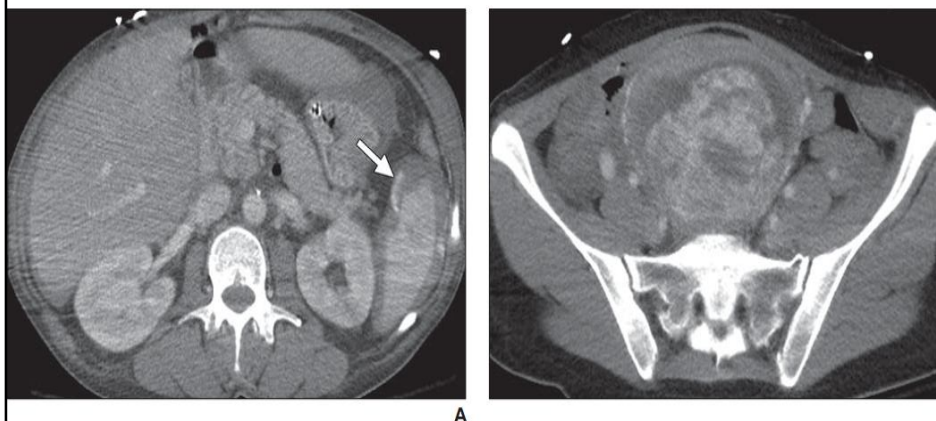
Manejo paciente embarazada

Se debe plantear la realización de la prueba diagnóstica siempre que el riesgo para la madre sea mayor que para el feto.



Manejo paciente embarazada

Se debe plantear la realización de la prueba diagnóstica siempre que el riesgo para la madre sea mayor que para el feto.



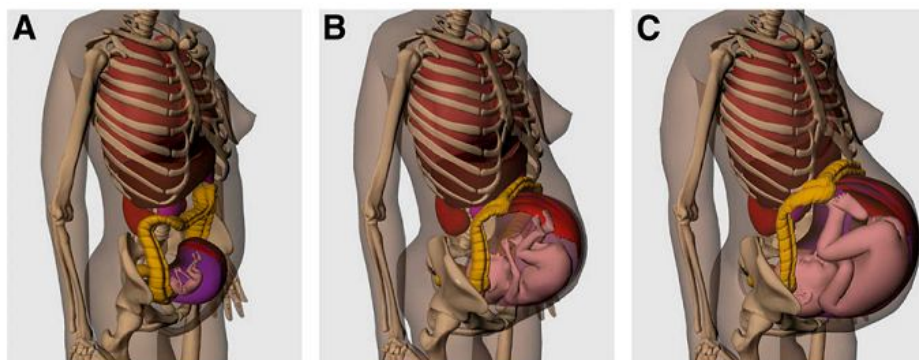
Manejo paciente embarazada

Diagnóstico de cáncer en embarazadas

- Ca ginecológico, linfoma, mama y melanoma
- Incidencia cáncer en embarazo: 1:1000 – 1:10000
- Toma de decisión (cáncer, gestación, paciente)
- Tratamiento radioterápico

Planificación adecuada
Dosis fetal en phantom
Dosimetría in vivo

Manejo paciente embarazada



RADAR reference phantom

Michael G. Et al. RADAR Reference Adult, Pediatric, and Pregnant Female Phantom Series for Internal and External Dosimetry J Nucl Med 2012; 53:1-7

Manejo paciente embarazada

Interrupción del embarazo

- Por debajo de 0.2 Gy no parece haber justificación para interrumpir el embarazo en cualquier fase del mismo.
- Dosis entre 0.2 y 0.5 Gy, recibida en las semanas 8 a 15 presentan riesgo de disminución del coeficiente intelectual.
- Dosis por encima de 0.5 Gy presentan un riesgo de retraso mental y malformaciones si se reciben durante la fase de organogénesis.

Conclusiones

- Los efectos de la irradiación en el feto consisten en muerte pre o neonatal, malformaciones, retraso mental, alteraciones del crecimiento, carcinogénesis y esterilidad.
- La aparición de los mismos depende, fundamentalmente, de la fase del ciclo en que se produzca la exposición: durante la preimplantación predomina la muerte prenatal; en la fase de organogénesis precoz, la muerte neonatal y las malformaciones; mientras que la inducción de tumores es propia del primer trimestre.
- Estos efectos, salvo la carcinogénesis, presentan un umbral de dosis que se ha estimado entre 0.1 y 1 Gy, dependiendo del efecto.
- Las dosis recibidas por el feto en caso de pruebas diagnósticas están por debajo de las dosis umbrales, por lo que debe valorarse su realización en pacientes embarazadas en aquellos casos en que se considere necesario.