



IRCCS AOU San Martino – IST
Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro

Piccole dosi, grandi rischi?



Il rischio da radiazioni dopo il concepimento e in gravidanza

Stefano Vagge MD Ph.D. Radiation Oncology Department

Is it a realistic problem or a myth?

Who is at risk?

Pregnant patients

- Cancer patients
- Acute diagnostic emergency (pulmonary embolism, appendicitis, kidney stone, accident)

Pregnant health care professionals

- RTTs
- Interventional radiologist
- Interventional cardiologist
-



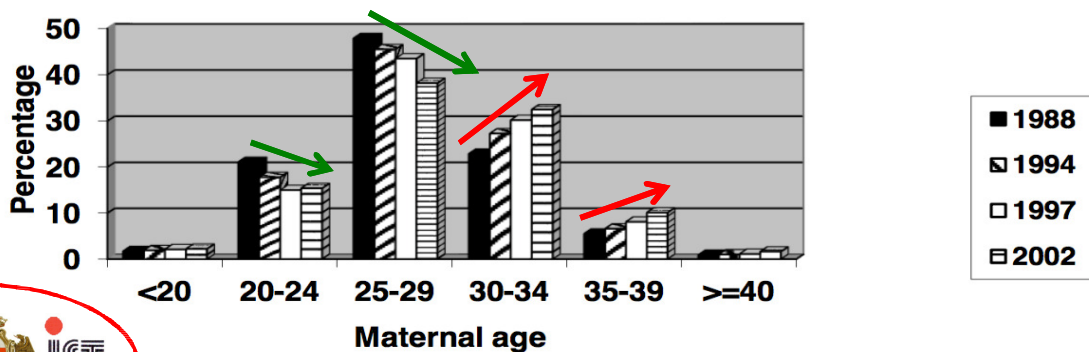
Incidence of cancer during pregnancy

1: 1 000 Hodgkin's disease 1: 6 000

1: 3 000 Breast Cancer 1:10 000

1: 5 000 Cervical Cancer 1: 10 000

*Incidence might increase proportionally
with older maternal age*



Is it a realistic problem or a myth?

Fortunately, cancer rarely complicates pregnancy, with a cancer diagnosis in
approximately 1 of 1000 pregnant women.

Thus, for busy obstetrical care providers who deliver 125 babies per year, the odds that they will have a patient with cancer are about one in every 8 years.

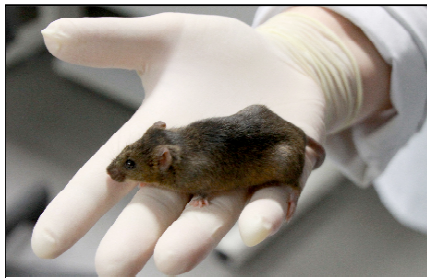
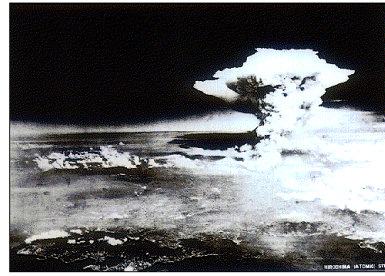
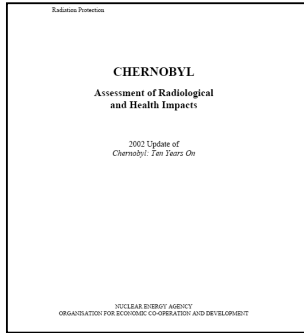
For similar reasons,
most oncologists have limited familiarity with cancers that occur during pregnancy,

BUT in USA 6.1 Million of Fertile women

Expected more than 37 000 cancer pregnant women



Most of data coming from.....



Most data evaluated from observational reports, many results from animal models

Lack of solid data

Negligible risk for dose < 15 cGy



Dose definition

Dose Assorbita (D)

Energia media trasmessa per unità di massa

$$D_T = E/m \quad \mathbf{1\ Gy = 1\ J/Kg}$$

Dose Equivalente (H_T)

**Energia media assorbita da un organo o tessuto,
moltiplicata per un fattore di peso W_R
il cui valore dipende dalla qualità della radiazione**



$$H_T = W_R \times D_T \quad \mathbf{(Sv)}$$

Dose definition

Dose Effettiva (H_E)

H_E consente il confronto del rischio per una persona esposta a differenti sorgenti di radiazioni e differenti parti del corpo

$$E = \sum W_T \times H_T \text{ (Sv)}$$

Tissue Weighting Factors (WT)	Gonadi	0.20
		<ul style="list-style-type: none">Midollo osseoColonPolmoneStomacoVescica



Dose definition

Basic conversions:

1 gray (Gy) = 100 rad

1 rad = 10 milligray (mGy)

1 sievert (Sv) = 1,000 millisieverts (mSv) = 1,000,000 microsieverts (μ Sv)

1 sievert = 100 rem

1 becquerel (Bq) = 1 count per second (cps)

1 curie = 37,000,000,000 becquerel = 37 Gigabecquerels (GBq)

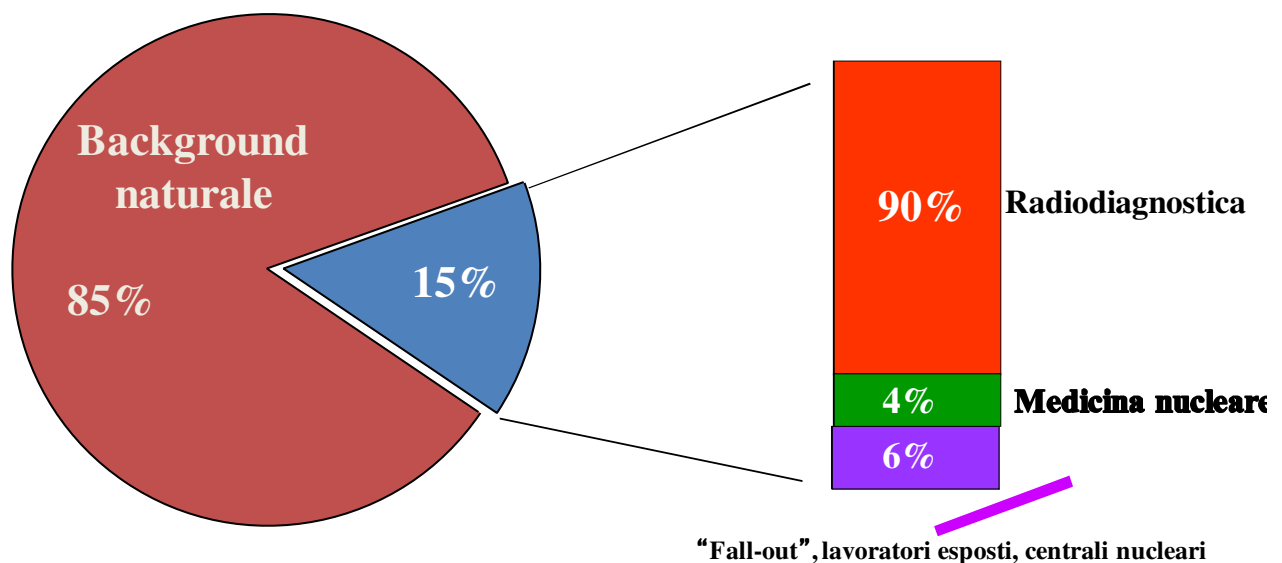
For x-rays and gamma rays, 1 rad = 1 rem = 10 mSv

For neutrons, 1 rad = 5 to 20 rem (depending on energy level) = 50-200 mSv

For alpha radiation (helium-4 nuclei), 1 rad = 20 rem = 200 mSv



General effective dose.



Il background naturale contribuisce per 1.3-5.8 mSv durante la gestazione

Un volo di 10 ore può aggiungere 0.05 mSv

Biological Effects

- **Stochastic effects** are the principal hazard from diagnostic x-rays.
- With a stochastic effect, the probability that the effect will occur increases with dose (more dose, higher risk). Minimizing dose minimizes the risk of occurrence of stochastic effects.
- Examples of stochastic effects are cancer and genetic defects.
- Cancer risk is $\sim 0.00008\%$ per millirem effective dose.

Biological Effects

- **Deterministic effects** are effects where there is a threshold or minimum dose necessary before the effect occurs.
- Once the threshold is achieved, the severity of the injury increases as the dose increases.
- Thresholds for occurrence in millirem:
 - Cataracts 100000 (to lens of eye only)
 - Hair loss 300000 (to scalp only)
 - Skin erythema 600000 (local to skin only)
 - Death ~200000 (whole body to a few folks who are very sensitive)

Limiti di dose occupazionali per anno

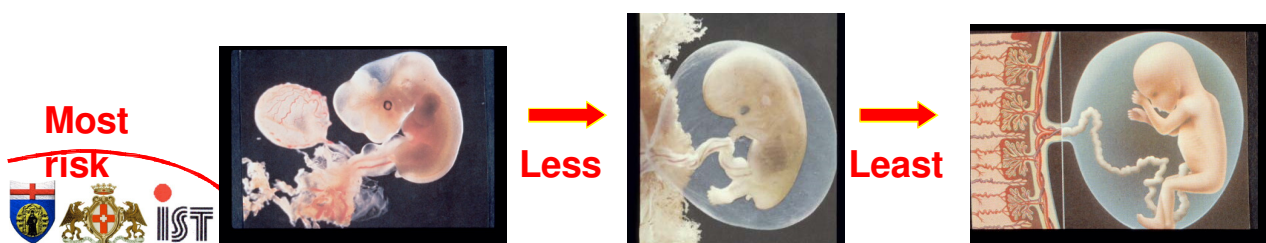
Categoria	Esposizione globale o dose equivalente (mSv)	Esposizione parziale (mSv)
Lavoratori esposti Categoria A	100 mSv in 5 anni consecutivi (non più di 20 mSv/anno)	<ul style="list-style-type: none"> • cristallino: 150 mSv/anno • cute: 500 mSv/anno • mani e piedi: 500 mSv/anno
Lavoratori esposti Categoria B	6 mSv/anno	<ul style="list-style-type: none"> • cristallino: 45 mSv/anno • cute: 150 mSv/anno • mani e piedi: 150 mSv/anno
Lavoratori non esposti Esposizione del pubblico	1 mSv/anno	<ul style="list-style-type: none"> • cristallino: 15 mSv/anno • cute: 50 mSv/anno • mani e piedi: 50 mSv/anno

Da quando, per un lavoratore esposto, lo stato di gravidanza è stato dichiarato, la dose al feto dovrebbe essere limitata a <math><1\text{mSv}</math> per il restante periodo di gravidanza

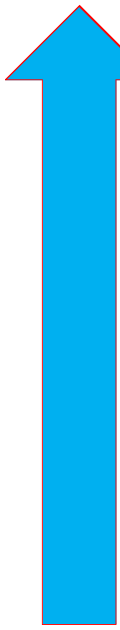


Fetal radiation risk

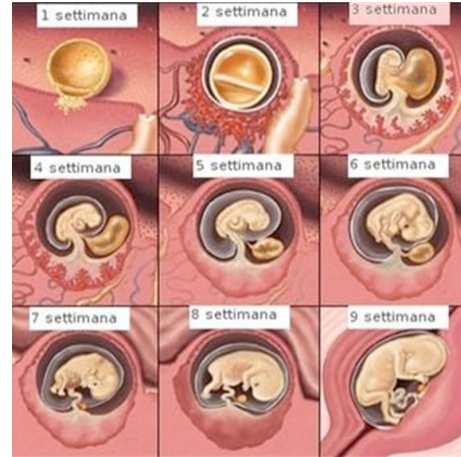
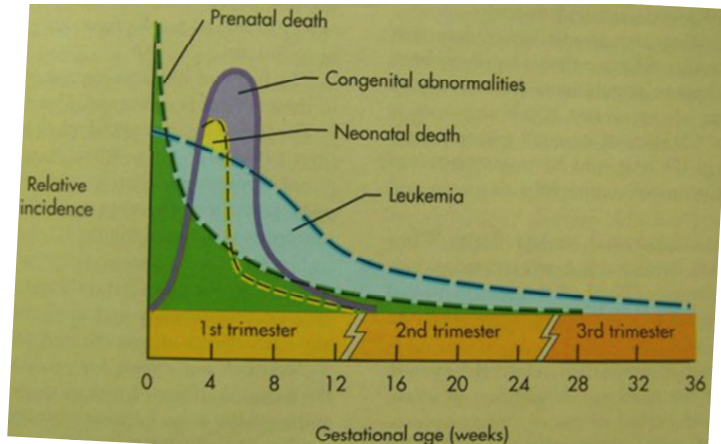
- There are radiation-related **risks** throughout pregnancy that are **related to the stage of pregnancy and absorbed dose**
- Radiation risks are most significant during organogenesis and in the early fetal period, somewhat less in the 2nd trimester, and least in the 3rd trimester



Dosi Soglia in Gravidanza

- 
- > 500 -1000 mSv:
elevatissimo rischio di ritardo mentale
 - > 100- 150 mSv:
possibili effetti deterministici
 - < 50 -100 mSv (**1 Gy**): possibile rischio stocastico
 - < 10 mSv: bassissimo rischio
 - < 1 mSv (**1cGy**): rischio di effetti quasi nullo.

Fetal radiation risk



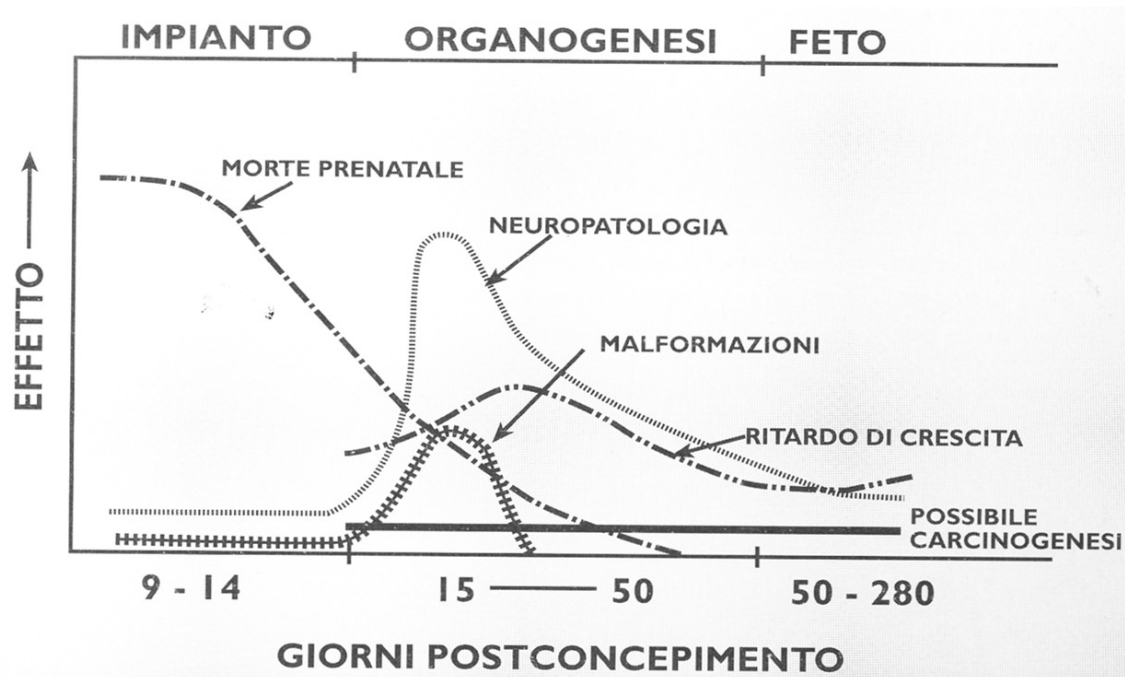
Effetti radioindotti in gravidanza

- **Irradiazione in utero:** prima dell'impianto dell'embrione (< 9 gg dalla fecondazione): morte dell'embrione o nessun effetto.
- **Periodo di morfogenesi (9 gg → fine 2° mese):** elevata radiosensibilità con rischio di comparsa di malformazioni (teratogenesi).
- **Fase fetale (dall'inizio del 3 mese al termine):**
 - rischio di sviluppo difettoso del sistema nervoso centrale – **dalla 8a alla 15a settimana** - danno dei neuroblasti con rischio di ritardo mentale nel nascituro.
 - minor rischio **dalla 16a alla 25a settimana** o prima della 8a settimana.
- **In gravidanza tra la 3a settimana e il termine:** potenziale maggiore probabilità delle neoplasie maligne nel nascituro fino all'età di 15-20 aa.

QUALORA IL DANNO DA RADIAZIONE SI PRODUCA IN UNA CELLULA GEMINALE, CAPACE DI TRASMETTERE INFORMAZIONE GENETICA ALLE GENERAZIONI SUCCESSIVE, GLI EFFETTI STOCASTICI CHE NE DERIVANO, ESPRESI NELLA PROGENIE DELL'INDIVIDUO IRRADIATO, SONO DETTI EREDITARI



Radiation effect



Radiotherapy & Pregnancy

- Teratogenicità
- Danno Genetico
- Morte Intrauterina
- Oncogenicità



Radiation-Induced Malformations

Teratogenic

- Malformations have **a threshold of 100-200 mGy or higher** and are typically associated with central nervous system problems
- Fetal doses of 100 mGy are not reached even with 3 pelvic CT scans or 20 conventional diagnostic X Ray examinations
- These levels **can** be reached with fluoroscopically guided interventional procedures of the pelvis and with radiotherapy

19

Central Nervous System Effects

- During 8-25 weeks post-conception the CNS is particularly sensitive to radiation
- Fetal doses in excess of 100 mGy can result in some reduction of IQ (intelligence quotient)
- Fetal doses in the range of 1000 mGy (1 Gy) can result in severe mental retardation particularly during 8-15 weeks and to a lesser extent at 16-25 weeks

20

Danno Genetico

- Il rischio di sviluppare una malattia su base genetica in tutte le future generazioni dopo una esposizione ad una dose di 10 mGy è stato stimato essere tra lo 0.012 and lo 0.099%
- Sebbene piccole variazioni nella percentuale di danno cromosomico spontaneo siano impossibili da stimare, non esiste dimostrazione di mutazioni radioindotte di geni trasmissibili
- I sopravvissuti alle bombe giapponesi non hanno mostrato alcun incremento significativo di manifestazioni di disordini genetici conosciuti



Morte Intrauterina

- Non è stato osservato un aumento delle morti fetali in seguito alle esplosioni in Giappone o a Chernobyl
- Esposizioni a livelli elevati del fondo naturale o a procedure di radiodiagnostica non sembrano determinare un incremento significativo delle morti intrauterine
- Al livello di 0.1 Gy di dose assorbita il rischio di aborto spontaneo nel primo periodo di gravidanza è aumentato dallo 0.1 all' 1%.
- Dosi di radiazioni al feto di oltre 1 Gy, e somministrate nelle fasi precoci di gravidanza (tra 3 e 17 settimane) possono causare danni non stocastici (deterministici)



Oncogenicità

- **Oxford Survey of Childhood Cancer: il rischio relativo (RR) di sviluppare una leucemia prima dei 10 anni di età è stato stimato essere di 1.92 per le donne che hanno ricevuto una irradiazione sull' addome di tipo diagnostico e di 1.19 per quelle con nessuna irradiazione**

(RR per tutti i tipi di tumore: 2.28 versus 1.15)

- **L' aumento del coefficiente di rischio assoluto sotto i 15 anni di età in seguito a basse dosi di irradiazione in utero è dello 0.006% per mGy (non c' è dose soglia al di sotto della quale il rischio non aumenta ed è maggiore nel primo trimestre) da**



confrontare con un rischio dello 0.0018 per mGy per una dose ricevuta subito dopo la nascita

Low dose in diagnostic imaging and pregnancy



New technology increase number radiological exams

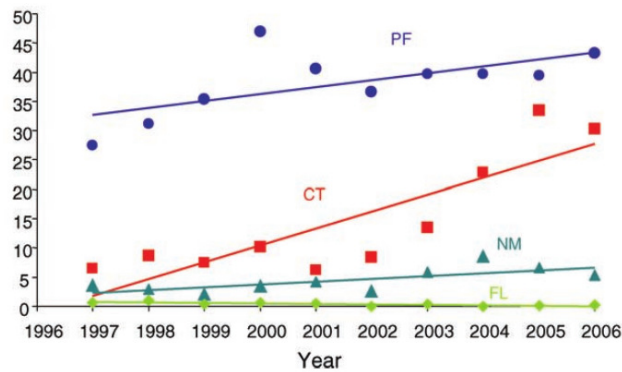
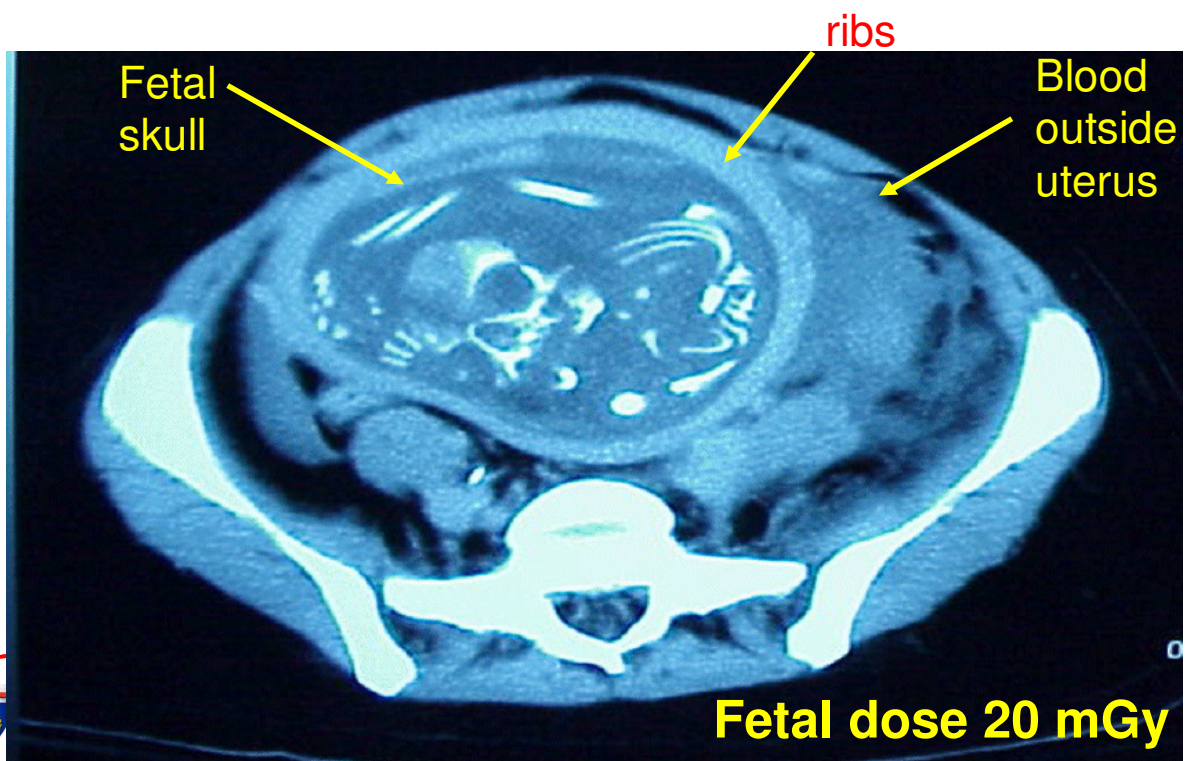


Figure 3: Graph shows utilization trends for each modality according to year. FL = fluoroscopy, NM = nuclear medicine, PF = plain film (conventional radiography).

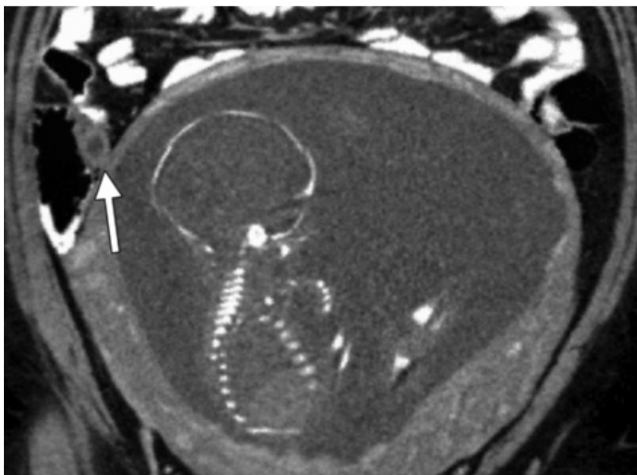
Examination	No. of CT Examinations Performed		Percentage Change between First and Last 5 Years	Average Estimated Dose to the Fetus (mGy)
	1997–2001	2002–2006		
Head	197	308	56	0.01
CT pulmonary angiography	3	358	11800	0.22
Abdomen and pelvis	150	285	90	17.15
Other	11	48	336	0.25



Example: justified use of CT Pregnant female, was in motor vehicle accident



Appendicitis and ureterovesical calculus



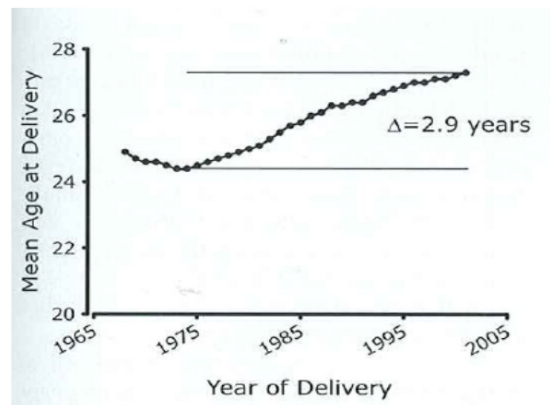
Crohn disease 24 years hold



Cancro e gravidanza

- Evento drammatico, con profondo impatto sulla vita della paziente, della prole, della famiglia e del medico
- Le condizioni mediche, psicologiche, religiose, sociali ed etiche determinano le scelte finali
- La gestione di una paziente gravida ha un grande impatto emozionale sulla intera equipe oncologica

Dal punto di vista quantitativo
il problema non è irrilevante,
in quanto riguarda 1:1000
gravidanze e causa un
terzo delle morti materne

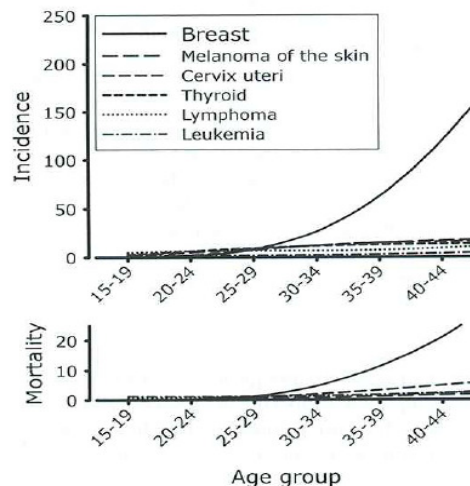


Cancer and pregnancy

- I tumori più frequenti in gravidanza sono quelli che presentano un più elevato picco di incidenza durante l'età riproduttiva della donna

- 1. Cervice 1 : 1250/2200
- 2. Mammella 1 : 3000
- 3. Linfoma
- 4. Ovaio
- 5. Melanoma

- Tiroide 1 : 8000
- Colon 1 : 13000
- Leucemia 1 : 75000



Pazienti in età fertile

- Quando l' utero può ricevere una dose superiore ad 1mSv, è obbligatorio, per tutti i pazienti tra i 12 e 50 anni, informarsi sull' eventuale stato di gravidanza (consenso informato!)
- Se la paziente non è sicura di non essere gravida, 2 scelte:
 - a) prescrivere un test gravidanza
 - b) rimandare l' esame/trattamento immediatamente dopo la successiva mestruazione (la cosiddetta “regola dei 10 giorni”)



Regole di comportamento

- **Pazienti in età fertile**
 - **Pazienti gravide**
- **Protezione del “unborn child”**
- **Trattamento non consapevole di donna gravida**



Risk management

Fundamental principle of radioprotection



**Justify the risk
&**

Optimization of treatment



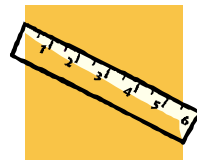
Minimizing Exposure

- Combining the use of

– Least Time



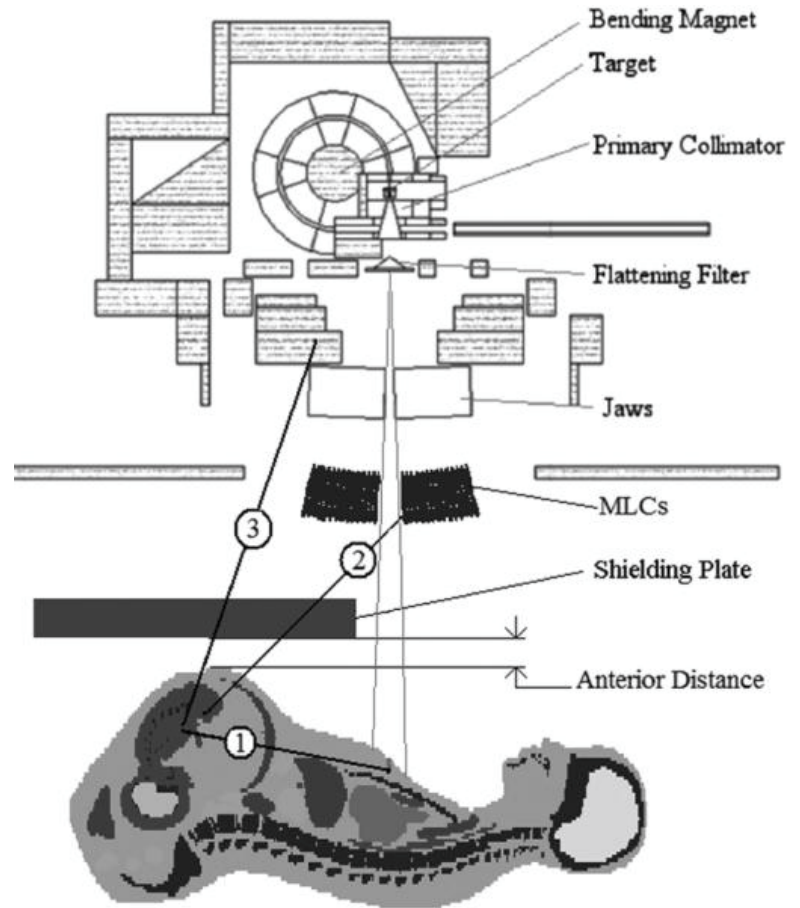
– Greatest distance



– Good shielding

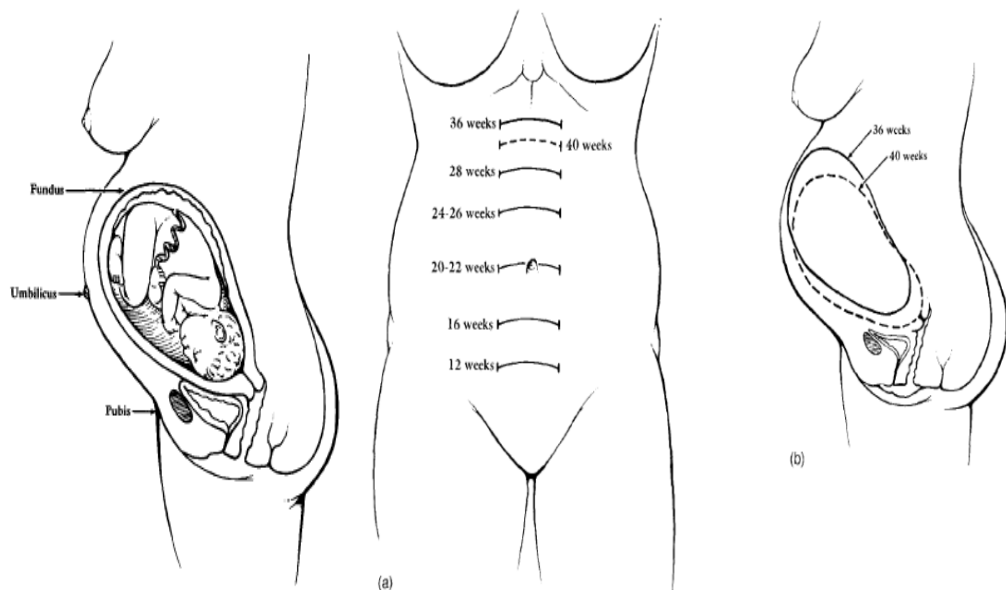


= ALARA



Anatomical modifications

Periodo della gravidanza



Pazienti gravide

- **Ottenere i dati richiesti, se possibile, utilizzando altre tecniche, che non comportino l'uso di radiazioni ionizzanti**
- **Se la procedura/terapia non è urgente, rimandarne l'esecuzione a dopo il parto**
- **Nel caso la procedura/terapia sia indispensabile prendere tutte le possibili misure per ridurre la dose, fare una valutazione preliminare della dose al feto, informare la madre sulla dose ed il corrispondente rischio, misurare la dose effettivamente somministrata e registrare il suo valore sulla cartella clinica**



Trattamento non consapevole

- **Se la dose all'utero è minore di 1 mSV (radiazione diffusa), la paziente dovrebbe essere completamente rassicurata e non richiedere ulteriori provvedimenti**
- **Per dosi tra 1 e 50 mSV il rischio di malformazioni è molto basso, quando confrontato con quello naturale (3%)**
- **Per dosi tra 50 e 100 mSv il rischio è piccolo, ma non trascurabile**
- **Per dosi superiori a 100 mSv, e particolarmente nel primo trimestre, gli effetti deterministici possono essere importanti (decisione sull'aborto?)**



Irradiazione encefalica e gravidanza

..... quando indicato, i tumori cerebrali possono essere irradiati con alte dosi durante la gravidanza, determinando una esposizione fetale di meno di 0.1 Gy (0.04-0.06% della dose al tumore), con un aumentato ma accettabile rischio di leucemia nel bambino, senza altri deleteri effetti al feto dopo la quarta settimana di gestazione

Sharma D et al. Effect of tertiary MLC on foetal dose during 3D-CRT of a brain tumour during pregnancy. Rad Oncol, 1: 49-54, 2004

- ... the beam arrangement using 3-4 fields with MLC can be employed for pregnant women even in in early trimester...**
- ... in vivo measurement with a maximum of 0.044% of the prescribed dose...**
- ... head leakage was found to be the leading cause (52%), followed by wedge scatter (31%), collimator scatter (14%) and internal scatter (13%). The use of MLC reduces of 10% the peripheral dose ...**

Linfomi

- Durante la gestazione i tipi più frequenti sono l'HL e le forme aggressive di NHL (cellule B e Burkitt)
- L'aborto dovrebbe essere riservato ai soli casi che richiedono un intervento immediato durante il primo trimestre. Dosi al feto inferiori a 200 mGy non giustificano l'interruzione della gravidanza
- Le pazienti gravide affette da HL in stadio I e II possono essere trattate con polichemioterapia seguita da radioterapia "involved field"

Galimberti V et al. Is electron beam intraoperative radiotherapy safe in pregnant women with early breast cancer? In vivo dosimetry to assess the fetal dose. Ann Surg Oncol, 2008

- ... TLD showed mean doses of 3.7 mGy (range 1-8.5) at subdiaphragm, 0.9 (range 0.3-2) pubic, and 1.7 mGy (range 0.6-3.2) in uterus...
- ... studies on the use of IOERT in pregnant women treated with conservative breast surgery are justified...

Kal HB, Struikmans H (Utrecht). Radiotherapy during Pregnancy: fact and fiction. Lancet Oncol, 6: 328-33, 2005

- **... generally pregnant women with malignant disease are advised to delay RT until after delivery...this advice is not based on knowledge of the risks of radiation to the unborn child...**
- **... the expected radiation effects probably only arise above a threshold dose of 0.1-0.2 Gy. This value is not generally reached with curative RT, provided that tumours are located far from the fetus and that precautions have been taken to protect the unborn child against leakage radiation and collimator scatter...**

Termination of pregnancy

- Termination of pregnancy at fetal doses of less than 100 mGy is **NOT** justified based upon radiation risk
- At fetal doses in **excess of 100 mGy**, there can be fetal damage, the magnitude and type of which is a function of dose and stage of pregnancy
- In these cases decisions should be based upon individual circumstances

Termination of pregnancy

- High fetal doses (100-1000 mGy) during late pregnancy **are not likely** to result in malformations or birth defects since all the organs have been formed

45

Risks in a pregnant population not exposed to medical radiation

Risks:

- Spontaneous abortion > 15%
- incidence of genetic abnormalities 4-10%
- intrauterine growth retardation 4%
- incidence of major malformation 2-4%

Institutional experience



Medulloblastoma in gravidanza

S.Barra



Medulloblastoma in gravidanza

Donna di 28 anni alla 24 settimana di gestazione presentava vomito e stato confusionale.

Tac encefalo : *"notevole idrocefalo associato ad una immagine di neoformazione in fossa cranica posteriore con segni di sanguinamento"*

RM encefalo: *"presenza di lesione a carico del verme con segnale disomogeneo, ipointenso in T2 e T1. Spiccato effetto massa sulle strutture circostanti con ernia delle tonsille cerebrali e del vermiano. Nei settori declivi del sistema ventricolare sono visibili livelli ematici."*

.....Diagnosi differenziale tra: Medulloblastoma, PENT, Ependimoma, Lesione ripetitiva

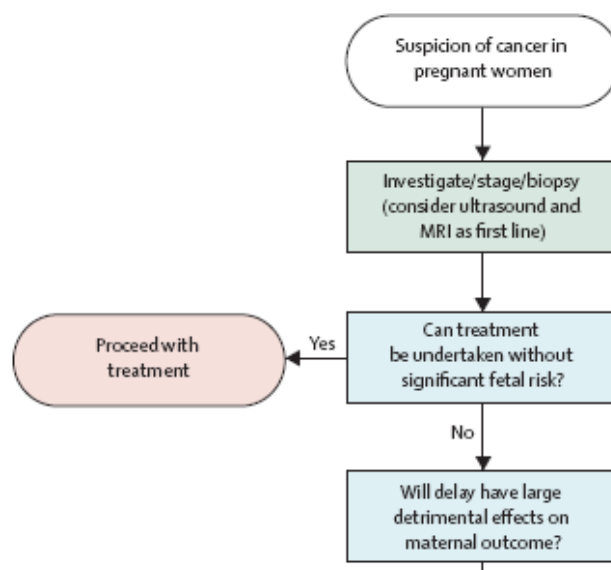
Derivazione ventricolare esterna con connessione a reservoir di Ommaya sottocute

Esame istologico del liquor *"tappeto di emazie, cellule infiammatorie e cellule di dubbio significato"*

Progressivo miglioramento dello stato di coscienza

Medulloblastoma in gravidanza

Conflicting priorities in surgical intervention for cancer in pregnancy



Flow chart outlining the process of diagnosis and management of cancer in pregnancy

Medulloblastoma in gravidanza

22/05/01 Intervento chirurgico macroscopicamente radicale

Esame istologico: *Tumore primitivo neuroectodermico-medulloblastoma variante classico, gene p53 5%, Mib-1 50%*

Esame liquor : *negativo per cellule neoplastiche*

RM encefalo e midollo post CH: *Negativo*

Stadio

Chang's staging classification	
T stage	
T1	Tumour less than 3 cm in diameter and limited to the classic midline position in the vermis, the roof of the fourth ventricle, and less commonly to the cerebellar hemispheres
T2	Tumour greater than 3 cm and invading one adjacent structure or partly filling the fourth ventricle
T3a	Tumour further invading two adjacent structures or completely filling the fourth ventricle, with extension into the aqueduct of Sylvius, foramen of Magendie, or foramen of Luschka, thus producing prominent internal hydrocephalus
T3b	Tumour arising from floor of fourth ventricle and filling the fourth ventricle
T4	Tumour spread through aqueduct of Sylvius to involve third ventricle, midbrain, or down into upper cervical cord
M stage	
M0	No gross subarachnoid or haematogenous metastasis
M1	Tumour cells found in cerebrospinal fluid on microscopic analysis
M2	Gross nodular seeding in cerebellum, cerebral subarachnoid space, or in third or fourth ventricles
M3	Gross nodular seeding in spinal subarachnoid space
M4	Extraneuraxial metastasis

Average risk:

Children older than 3 years with posterior fossa tumors; tumor is totally or near-totally resected (<1.5 cc of residual disease) ; no dissemination.

High risk:

Children aged 3 years and younger or those with metastatic disease and/or subtotal resection (>1.5 cc of residual disease) and/or nonposterior fossa location

Medulloblastoma in gravidanza

DOSE AL FETO

Periodo della gravidanza

Sede di irradiazione

Fascio

Schermatura complementare

Sede di irradiazione

Fascio

Schermatura complementare

TABLE II. Example 2: Pregnant patient with glioblastoma.

Planned radiotherapy

Machine: Therac 6, 6-MV photons at 100-cm target skin distance
 Field configuration: Right and left lateral, 17w×14h cm²
 Prescribed doses: 38 Gy to each field and 60 Gy (midline) to tumor
 Therapy to be given over 6 weeks
 Gestation stage at beginning of therapy: 13 weeks
 Shielding: Three half-value layers, 4.5-cm lead blocks

Dose (Gy) to fetus for course of radiotherapy (10-cm depth)

	Point A Top of fetus	Point B Mid-fetus	Point C Pubis
Distance from nearest edge of field(s) to fetal points, cm	44	52	60
Dose to unshielded fetus	0.030	0.025	0.022
Dose to shielded fetus	0.015	0.013	0.011

Medulloblastoma in gravidanza

DOSE AL FETO

Periodo della gravidanza
Sede di irradiazione
Fascio
Schermatura
complementare

TABLE VI. Summary of risk as function of dose.

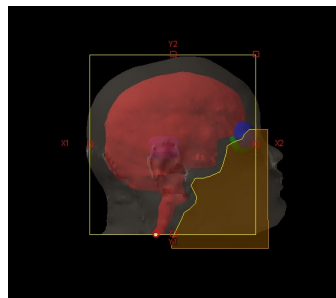
Dose (Gy)	Risk
<0.05	Little risk of damage
0.05-0.10	Risk uncertain
0.10-0.50	Significant risk of damage during first trimester
>0.50	High risk of damage during all trimester

Rischi in funzione della dose

Med. Phys. 22 (1), January 1995

Medulloblastoma in gravidanza

11/06/2001-18/7/2001 Radioterapia encefalo 36 Gy ,boost in fossa posteriore 17,8Gy



utilizzo dei campi asimmetrici

Fascio da 6 MV ,schermature a livello Addominale con strati di Piombo pari a 4 cm.

Misurazione dose a livello ombelicale con diodi

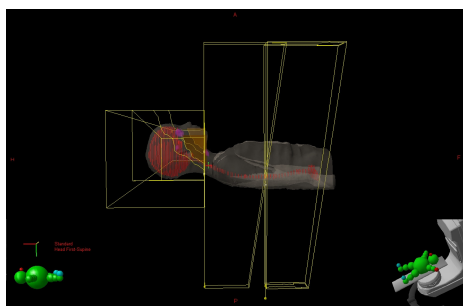
Distanza isocentro-feto >30 cm.

Dose misurata <0,1 GY totali

Medulloblastoma in gravidanza

3/08/2001 Parto cesario alla 34 settimana con nascita di una bambina sana

20/08/2001 -14/9/2001 Radioterapia spinale 36Gy

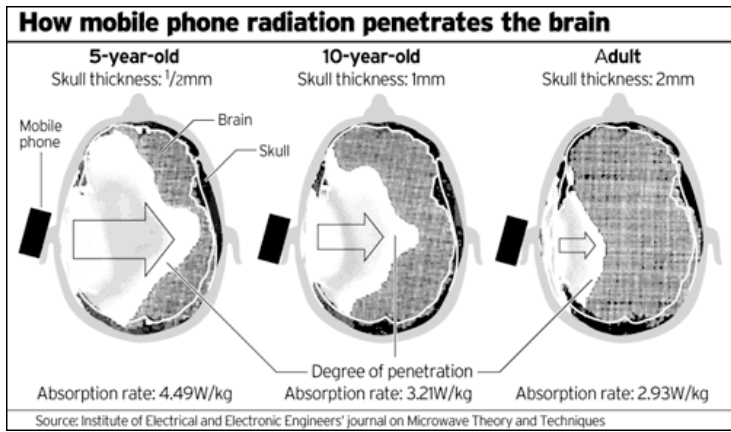


10/2008 NED

Bibliography

- Kal B.H. **Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction.** *Lancet Oncology* 2005
- Fenng E. **Pregnancy and radiation.** Cancer treatment reviews 2001
- Nakagawa K. **Raditherapy during pregnancy: effects on fetus and neonates.** Clinical therapeutics 1997
- Amant. F. **Pediatric outcome after maternal cancer diagnosed during pregnancy.** N Eng J Med. 2015
- Wieseler K.M. **Imaging in pregnant patients: examination appropriateness.** RadioGraphics 2010
- **IAEA Pregnancy and radiation protection in radiotherapy**
- Orecchia R. **Prenatal irradiation and pregnancy,** Rec Res Cancer Res, 2008





Thank you



And keep in touch