

Efectos de la Radioterapia sobre el Ovario y el Útero

31st January, 2007

Tom Kelsey, PhD

CIRCA

School of Computer Science

University of St Andrews, KY16 9SX, United Kingdom



Resumen

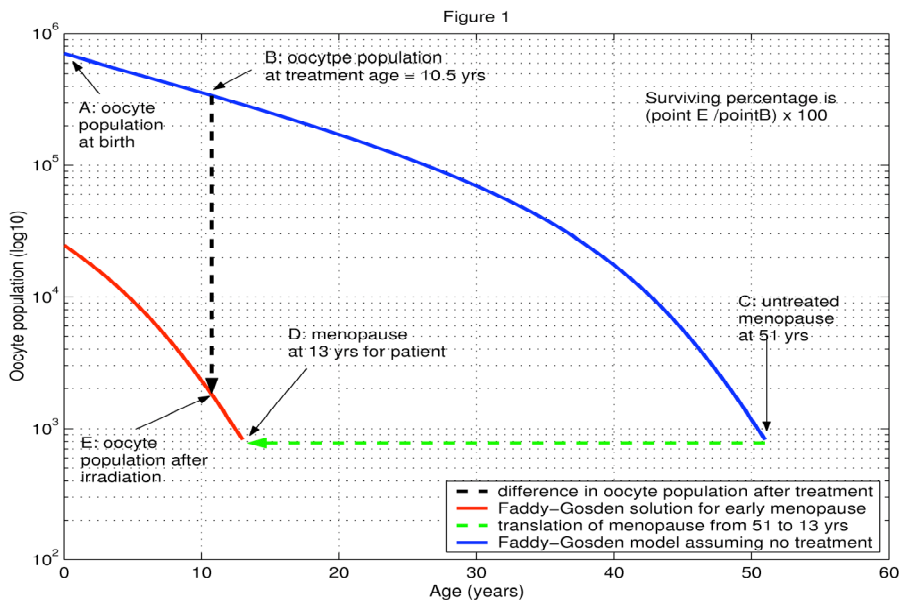
En este trabajo u investigación describimos los efectos cuantitativos de una dosis fraccionada de la radioterapia al ovario. Calculamos la dosis requerida para matar al 50% de una población (LD_{50}) del oocyte humano, y utilizamos esto para predecir ambos edad en la falla ovárica, y la dosis efectiva para la esterilización. Describimos el método de Wallace–Kelsey para usar el volumen ovárico a predecimos más exactamente la falla ovárica para los individuos. Concluimos dando los efectos cualitativos de la radioterapia en el útero.

El Ovario

Creemos que el modelo de Faddy y Gosden^[1] de la declinación en reserva follicular ovárica para estar el mejor disponible. El modelo está basado en muchas fuentes: estudios histológicos^[2,3,4] y la distribución de edades en la menopausia^[5]. Desafortunadamente, el modelo fue dado como ecuación diferencial en 1996, con una solución (figura 1, curva

azul) a esta ecuación publicó en 2003^[6]. La población en el nacimiento es cercana a 700.000. La declinación es exponencial hasta los 10 años antes de la menopausia. A partir de ahí, la declinación se acelera. La población en la menopausia es cercana a los 1.000.

Figura 1



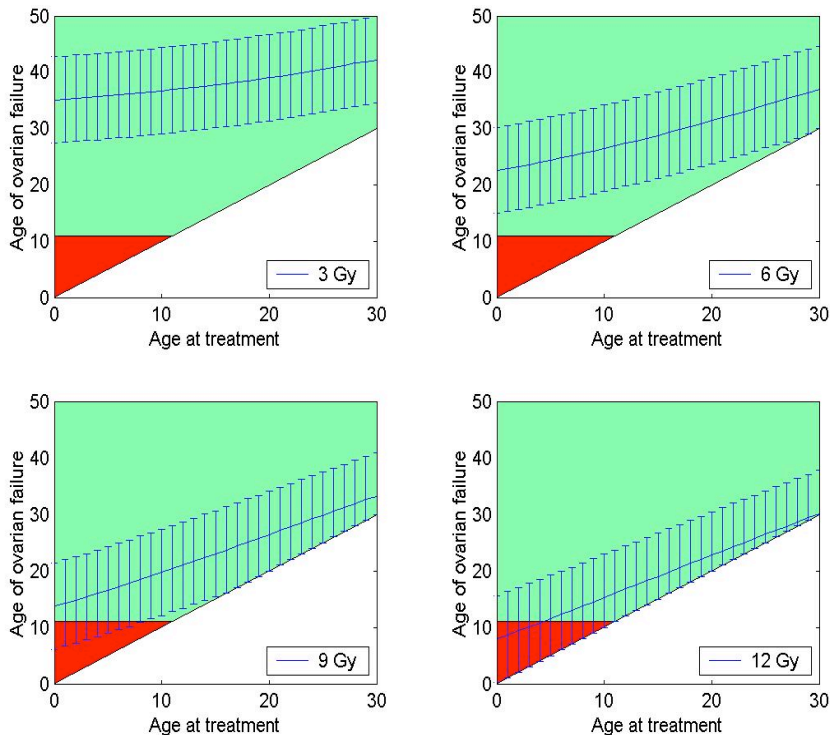
El LD₅₀ primero se estimó como 4 Gy^[7]. El LD₅₀ recalculado en 2003^[6] usando el modelo de Faddy-Gosden y técnicas clínicas mejoradas para determinar la edad de la falla ovárica. Se utilizó la misma metodología (figura 1): asumiendo que cada individuo cumple con el modelo de Faddy-Gosden y calculando la fracción de la población restante después de una dosis de RT conocida. El LD₅₀ ahora se estima podría ser 2 Gy (comparado a 0.15 Gy para los ratones, y 50 Gy para los monos). Nuestras presunciones son: (i) el índice de la declinación no se verá afectado después de la radioterapia (ii) los individuos están cerca del modelo de Faddy-Gosden, antes y después del tratamiento, y (iii) la edad probable de la falla ovárica, sin el tratamiento, es 50-51 años.

Figura 2.



Sabemos la edad en el tratamiento, tenemos un buen modelo para la declinación del folículo, y tenemos buenos datos sobre las edades de la menopausia. Podemos estimar la dosis recibida por el ovario menos afectado, usando los gráficos de iso-dosis basados en las exploraciones del CT (figura 2). Tenemos una buena estimación del LD_{50} . Podemos utilizar éstos para predecir la edad de la falla ovárica después de una dosis conocida, en una edad conocida. (asumimos que la última - respectivamente temprana -menopausia corresponde a la población alta - resp. baja - del folículo en el nacimiento). Considerando en conjunto, podemos estimar los efectos del tratamiento^[10]. Dada la dosis y la edad en el tratamiento, prevemos la edad de la falla ovárica (figura 3) junto con los rangos que explican las variaciones en la población del folículo (que no podemos medir directamente).

Figura 3.



Quisiéramos dar recomendaciones mas específicas a las niñas y sus familias. Pero no podemos determinar la población antes del tratamiento, y nuestras suposiciones no necesariamente son válidas. Podemos estar razonablemente seguros sobre el cálculo de la dosis de esterilización^[8] (cuadro 1), que reducimos inmediatamente la población a menos de 1.000 folículos. Podemos hacerlo mejor usando el volumen ovárico como indicador sustituto de la reserva ovárica, conjuntamente con los indicadores hormonales (AMH, FSH y inhibin-B), los indicadores genéticos. y números de los folículos antrales. Encontramos una correlación importante^[9] entre los volúmenes ováricos^[10] y las poblaciones del folículo, ambos para el caso promedio y para el caso en el cual el volumen y la población son altos. La correlación concuerda muy bien con un estudio aparte sobre volumen ovárico relativo a la

edad. Por lo tanto creemos que el volumen ovárico puede ser utilizado como medida sustituta de la reserva ovárica. Esto permitirá predicciones más exactas para los individuos.

Cuadro 1

Edad (años)	0	5	10	15	20	25	30	35
Dosis de Esterilización (Gy)	20.4	19.3	18.5	17.4	16.5	15.2	14.2	13.0

El Útero

Para el útero tenemos menos resultados cuantitativos. Sabemos que la radioterapia puede aumentar el volumen uterino y el espesor endometrial, y cambia de forma - acortamiento del diámetro longitudinal y aumento del transversal. Una dosis > 14.4 Gy es conocido por causar la disfunción uterina. Es necesario investigar más para cuantificar los efectos de la radioterapia en la función uterine.

Conclusiones

El objetivo es proporcionar información de alta calidad a las niñas y mujeres, a sus familias y a sus equipos clínicos. Hemos demostrado cómo minimizar los efectos tardíos de los tratamientos para el cáncer cuantificando el daño hecho a las células sanas por la radioterapia.

Referencias

1. Faddy, M.J. and R.G. Gosden, A model conforming the decline in follicle numbers to the age of menopause in women. Human Reproduction, 1996. **11**(7): p. 1484-1486.

2. Block, E. (1952) Quantitative morphological investigations of the follicular system in women: variations at different ages. *Acta Anat.*, **14**, 108–123.
3. Richardson, S.J., Senikas, V. and Nelson, J.F. (1987) Follicular depletion during the menopausal transition: evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. *J Clin End. Metab.* , **65**(6), 1231–7.
4. Gougeon A. (1984) Caractères qualitatifs et quantitatifs de la population folliculaire dans l'ovaire humain adulte. *Contracep. Fertil. Sexual.*, **12**, 527.
5. Trelour, A., (1981) Menstrual cyclicity and the pre-menopause. *Maturitas*, **3**, 249–264.
6. Wallace, W.H.B., A.B. Thomson, and T.W. Kelsey, The radiosensitivity of the human oocyte. *Human Reproduction*, 2003. **18**(1): p. 117–121.
7. Wallace WHB, Shalet SM, Hendry JH. *et al.* (1989) Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: the radiosensitivity of the human oocyte. *Br J Radiol.*, **62**, 995–8.
8. Wallace, W.H., A.B. Thomson, F. Saran and T.W. Kelsey, Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2005. **62**(3): p. 738–744.
9. Wallace, W.H. and T.W. Kelsey, Ovarian reserve and reproductive age may be determined from measurement of ovarian volume by transvaginal sonography. *Hum. Rep.* 2004. **19**(7): p. 1612–1617.
10. Pavlik EJ, DePriest PD, Gallion HH Ueland FR, Reedy MB, Kryscio RJ, van Nagell JR. (2000). Ovarian volume related to age. *Gynecologic Oncology* **77**, 410–412.

This paper is awaiting publication in a Special Issue on Gynaecology (J. Callego Olmos, editor) of *La Opinión de los Expertos*, published by Editorial Glosa, Barcelona.