

Mecanismos de las toxicidades relacionadas con la radioterapia

Christopher W. Fleming, MD ■ Mohamed Abazeed, MD, PhD

Introducción

La radioterapia consiste en la administración de radiaciones ionizantes, normalmente en forma de rayos X, para el tratamiento de neoplasias malignas o benignas. La radioterapia induce daños en el ADN, ya sea por ionización directa o por la generación de especies reactivas de oxígeno intermedias.¹ Si no se repara, este daño puede causar la muerte de las células sanas y tumorales a través de la apoptosis, la autofagia o la detención del crecimiento terminal/senescencia.² Las deficiencias en la reparación del ADN, un rasgo distintivo de algunos tipos de cáncer, pueden sensibilizar a estos tumores a la muerte celular tras la irradiación, lo que explica en parte el índice terapéutico favorable de la radioterapia. Sin embargo, la reparación del ADN en las células sanas puede ser incompleta o verse desbordada por la dosis de radioterapia administrada, lo que conduce al desarrollo de toxicidades inducidas por la radioterapia.

Tipos de toxicidades relacionadas con la radioterapia

- La radioterapia es un tratamiento local y, por tanto, los efectos adversos suelen producirse en los tejidos más próximos al volumen irradiado. Por ejemplo, la radioterapia en la pelvis puede provocar cistitis, enteritis, proctitis o supresión de la médula ósea, pero no suele causar toxicidad en órganos distantes (p. ej., el pulmón). Del mismo modo, en el tratamiento de los adenomas hipofisarios, la dosis acumulada en los nervios ópticos y el quiasma será la principal consideración durante el proceso de planificación del tratamiento para evitar la neuritis óptica o la ceguera posterior. Además de los daños directos a los órganos, existe el riesgo de aparición de segundos tumores tras la irradiación. La relación entre la distancia desde el volumen irradiado y el riesgo de cáncer secundario está representada por una curva con forma de U invertida. Es decir, el riesgo es menor en el volumen irradiado con dosis altas, aumenta a distancias intermedias del volumen diana dentro de una región de dosis relativamente baja y disminuye a distancias mayores del órgano tratado (p. ej., aumento del riesgo de cáncer de mama tras la radioterapia para el linfoma de Hodgkin mediastínico).³
- Las toxicidades de la radioterapia suelen clasificarse como agudas, que se producen durante la radioterapia o a las pocas semanas, o tardías, que se producen meses o años después del tratamiento. Las toxicidades agudas están mediadas principalmente por los efectos adversos de la radioterapia sobre el endotelio, que provocan permeabilidad vascular, edema y adhesión e infiltración de linfocitos.⁴ Poco después de la irradiación, las células endoteliales presentan cambios en su aspecto fisiológico y muestran alteraciones en la síntesis y secreción de factores de crecimiento, quimioatrácticos y marcadores de lesión como la interleucina (IL) 1, la IL-6 y el factor de necrosis tumoral α .⁵ Este proceso produce una respuesta inflamatoria que da lugar al reclutamiento y la activación de neutrófilos y eosinófilos,⁶ que culmina en la apoptosis endotelial mediada por la activación de esfingomielinasas, la generación de ceramida y la activación de varias caspasas.⁷
- Las toxicidades tardías se atribuyen principalmente a la depleción de las células madre específicas de los tejidos y a la generación de fibrosis mediante la producción excesiva de fibrocitos. Aunque las reacciones moleculares causantes tienen lugar poco después de la exposición a la radiación, los

acontecimientos celulares y los procesos de remodelación tisular se producen durante un periodo de años. La radiación ionizante también induce la diferenciación terminal prematura de los fibroblastos progenitores a fibrocitos debido a un desequilibrio de los reguladores inflamatorios, en particular el factor de crecimiento transformante (TGF) β .⁵ La sobreexpresión del TGF- β se ha relacionado con efectos tardíos en muchos órganos, atribuidos a la inducción de un exceso de síntesis de colágeno y a la inhibición de las metaloproteinasas de la matriz.⁸ Esta fibrosis excesiva también da lugar a efectos vasculares tardíos, como el colapso capilar, el engrosamiento de la membrana basal, telangiectasias y la pérdida de la capacidad clonogénica de las células madre. Se ha demostrado que las células madre específicas del tejido revierten este proceso mediante la normalización de los niveles de citocinas proinflamatorias, la promoción de la revascularización y el aumento de la expresión de enzimas antioxidantes, suponiendo que permanezcan intactas tras la exposición a la radioterapia.⁶

Determinantes genéticos de la toxicidad de la radioterapia

Aunque la probabilidad de que se produzcan efectos adversos de la radiación suele depender de la dosis de radiación acumulada, un pequeño número de pacientes desarrolla toxicidad tras una exposición leve. Se sabe que algunos síndromes genéticos como la ataxia-telangiectasia, la anemia de Fanconi y el síndrome de Bloom confieren una radiosensibilidad elevada, aunque los mecanismos exactos continúan siendo poco conocidos.⁹ También se sabe que enfermedades sistémicas como la esclerodermia, el lupus eritematoso sistémico y la enfermedad inflamatoria intestinal confieren sensibilidad a la radiación, presumiblemente debido a un estado proinflamatorio de base que exacerba las toxicidades agudas y, de forma relacionada, las tardías de la radioterapia.¹⁰ Sin embargo, la mayoría de los pacientes que muestran hipersensibilidad a la irradiación no tienen ninguna mutación causal o enfermedad concurrente identificable, lo que sugiere que la sensibilidad individual depende de muchos genes con penetrancia variable.⁹ Además de la sensibilidad del tejido sano, se ha descrito en estudios recientes una base genética para la sensibilidad de los tumores a la irradiación.¹¹ Los biomarcadores de estos estudios y otros similares podrían ofrecer una oportunidad para personalizar las dosis de radiación, lo que a su vez puede conducir a estrategias de desescalada adecuadas para cada paciente.

Los avances técnicos en radioterapia de precisión pueden reducir la toxicidad

- Los avances en la tecnología de la radiación han aumentado la seguridad al reducir las dosis de radiación en el tejido sano. Tres ejemplos (no exhaustivos) de estos avances son la radioterapia de intensidad modulada (IMRT, *intensity-modulated radiotherapy*), la radioterapia guiada por imágenes (IGRT, *image-guided radiotherapy*) y el control del movimiento. La IMRT, una técnica de radiación altamente conformacional que se caracteriza por dos rasgos principales: la modulación de la intensidad y la planificación inversa. La intensidad del haz de radiación se modula con el uso de colimadores multiláminas (MLC, *multi-leaf collimators*) dentro del cabezal (*gantry*) del acelerador lineal. La planificación inversa utiliza un programa informático de planificación para optimizar el posicionamiento del MLC en cada ángulo del *gantry*. La IGRT utiliza pruebas de imagen, normalmente tomografía computarizada de haz cónico, en el momento de la radioterapia para garantizar que el paciente esté correctamente alineado y que el tratamiento se aplique en la zona deseada. El control del movimiento (es decir, la contención de la respiración o la exploración por TC en 4 dimensiones) puede reducir aún más el tamaño de los volúmenes de radiación al reducir la incertidumbre en la posición del tumor durante el tratamiento.
- Mientras que los avances técnicos tienen como objetivo controlar la toxicidad mediante el aumento de la conformalidad de los planes de radiación, la dosis y el fraccionamiento suelen modificarse también para intentar reducir los efectos secundarios. El fraccionamiento es una variable crítica para controlar la toxicidad dentro del campo irradiado. Los primeros estudios

radiobiológicos demostraron que una única fracción de radioterapia separada en múltiples fracciones más pequeñas daría lugar a una toxicidad considerablemente menor debido a la reparación del ADN y a la repoblación entre fracciones.¹² De ahí que la radioterapia se haya administrado tradicionalmente en forma de tratamientos diarios de varias semanas de duración. Los avances en radioterapia detallados anteriormente permiten la aplicación de planes altamente conformacionales. En la actualidad, los tratamientos pueden administrarse de forma segura en tan solo de una a cinco fracciones, por ejemplo, la radioterapia corporal estereotáctica.¹³ Sin embargo, siguen existiendo muchos escenarios clínicos en los que los órganos en riesgo se encuentran muy cerca del volumen diana, por lo que los tratamientos pueden seguir requiriendo una dosis total reducida o un aumento del número de fracciones para tratar a los pacientes de forma segura.

- La terapia de partículas es otro medio utilizado para reducir la dosis en el tejido sano. La radioterapia de haz externo se administra habitualmente con rayos X de megavoltaje, que se atenúan al atravesar completamente al paciente. Las partículas cargadas, como los electrones y los protones, tienen la ventaja dosimétrica de administrar la mayor parte de la radiación a cierta profundidad, eliminando prácticamente la dosis de salida. Los electrones se utilizan habitualmente en la práctica, pero están limitados por su penetración superficial. La protonterapia se está utilizando cada vez más en los grandes centros y se están realizando ensayos aleatorizados en varios órganos para evaluar el beneficio clínico de los protones frente a la terapia con fotones.¹⁴⁻¹⁷

Los tratamientos médicos modifican la respuesta a la radiación

- Se han investigado varios tratamientos médicos por su potencial para mejorar el índice terapéutico de la radioterapia. Los agentes radiosensibilizantes, en su mayoría quimioterapia citotóxica, se administran simultáneamente con la radioterapia en el tratamiento curativo de muchos cánceres de todo el cuerpo.¹⁸ Estos agentes interactúan con la radiación de forma aditiva y sinérgica, por lo que pueden aumentar la destrucción del tumor, pero pueden exacerbar las toxicidades. Las interacciones antagónicas entre los fármacos y la radiación son características de los radioprotectores. La amifostina es un radioprotector que ha demostrado reducir la xerostomía y la mucositis en los cánceres de cabeza y cuello, aunque se han planteado algunas preocupaciones sobre el potencial de proteger también las células tumorales.¹⁹
- Se han utilizado otros agentes sistémicos para tratar las toxicidades tardías de la radioterapia, aunque los datos que apoyan su eficacia son limitados. La pentoxifilina es un fármaco antiinflamatorio que mejora el flujo sanguíneo a los tejidos irradiados y se ha utilizado en combinación con el antioxidante vitamina E para tratar la fibrosis tardía por radiación.²⁰ Se cree que el oxígeno hiperbárico contrarresta los efectos tardíos de la radiación al promover la reoxigenación y la revascularización.²¹

Conclusiones

La radioterapia es la administración dirigida de radiaciones ionizantes para el tratamiento de neoplasias benignas y malignas. La radioterapia ejerce su efecto principalmente a través del daño del ADN. La lesión vascular aguda puede provocar inflamación local. La fibrosis excesiva y la pérdida de células madre específicas del tejido son condiciones *sine qua non* del efecto tardío de la radiación. La sensibilidad individual a la radioterapia suele ser desconocida antes de la radiación y es muy probable que sea un rasgo poligénico. Por último, la toxicidad puede atenuarse con la administración de un tratamiento altamente conformacional, modificaciones y fraccionamiento de la dosis, terapia de partículas y terapias sistémicas adyuvantes.

Bibliografía

1. Baskar R, Dai J, Wenlong N, Yeo R, Yeoh KW. Biological response of cancer cells to radiation treatment. *Front Mol Biosci.* 2014;1:24.

2. Thoms J, Bristow RG. DNA repair targeting and radiotherapy: a focus on the therapeutic ratio. *Semin Radiat Oncol*. 2010;20(4):217–222.
3. Ng J, Shuryak I. Minimizing second cancer risk following radiotherapy: current perspectives. *Cancer Manag Res*. 2015;7:1–11.
4. Jaenke RS, Robbins ME, Bywaters T, Whitehouse E, Rezvani M, Hopewell JW. Capillary endothelium. Target site of renal radiation injury. *Lab Invest*. 1993;68(4):396–405.
5. Rodemann HP, Blaese MA. Responses of normal cells to ionizing radiation. *Semin Radiat Oncol*. 2007;17(2):81–88.
6. Wei J, Meng L, Hou X, et al. Radiation-induced skin reactions: mechanism and treatment. *Cancer Manag Res*. 2019;11:167–177.
7. Li YQ, Chen P, Haimovitz-Friedman A, Reilly RM, Wong CS. Endothelial apoptosis initiates acute blood-brain barrier disruption after ionizing radiation. *Cancer Res*. 2003;63(18):5950–5956.
8. Martin M, Lefaix J, Delanian S. TGF- β 1 and radiation fibrosis: a master switch and a specific therapeutic target? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47(2):277–290.
9. Travis EL. Genetic susceptibility to late normal tissue injury. *Semin Radiat Oncol*. 2007;17(2):149–155.
10. Chon BH, Loeffler JS. The effect of nonmalignant systemic disease on tolerance to radiation therapy. *Oncologist*. 2002;7(2):136–143.
11. Yard BD, Adams DJ, Chie EK, et al. A genetic basis for the variation in the vulnerability of cancer to DNA damage. *Nat Commun*. 2016;7:11428.
12. Ng WL, Huang Q, Liu X, Zimmerman M, Li F, Li CY. Molecular mechanisms involved in tumor repopulation after radiotherapy. *Transl Cancer Res*. 2013;2(5):442–448.
13. Tsang MW. Stereotactic body radiotherapy: current strategies and future development. *J Thorac Dis*. 2016;8(Suppl 6):S517–S527.
14. Dose-escalated photon IMRT or proton beam radiation therapy versus standard-dose radiation therapy and temozolomide in treating patients with newly diagnosed glioblastoma. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02179086>.
15. Radiation therapy with protons or photons in treating patients with liver cancer. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03186898>.
16. Comparing proton therapy to photon radiation therapy for esophageal cancer. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03801876>.
17. Comparing photon therapy to proton therapy to treat patients with lung cancer. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01993810>.
18. Lawrence TS, Blackstock AW, McGinn C. The mechanism of action of radiosensitization of conventional chemotherapeutic agents. *Semin Radiat Oncol*. 2003;13(1):13–21.
19. Gu J, Zhu S, Li X, Wu H, Li Y, Hua F. Effect of amifostine in head and neck cancer patients treated with radiotherapy: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *PLoS One*. 2014;9(5):e95968.
20. Ozturk B, Egehan I, Atavci S, Kitapci M. Pentoxifylline in prevention of radiation-induced lung toxicity in patients with breast and lung cancer: a double-blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58(1):213–219.
21. Bennett MH, Feldmeier J, Hampson NB, Smee R, Milross C. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD005005.