

La radioterapia, el arma invisible contra el cáncer

Radiation Oncology, an invisible weapon against cancer

Adela Poitevin-Chacón*

Departamento de Radioterapia, Médica Sur, Ciudad de México, México

En 1895, Wilhelm Röntgen descubrió los rayos X. En 1896, Henri Becquerel descubrió la radiactividad y dos años después, los esposos Curie descubrieron el *radium*.

Victor Despeignes (Lyon) publicó en julio de 1896 su experiencia en el primer paciente tratado con rayos X y Emil Grubbe (Chicago), en ese mismo año, fue posiblemente el primer norteamericano que los usó para tratar el cáncer.

La definición de radioterapia de acuerdo con el Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos es el uso de radiación de alta energía de rayos X, gamma, neutrones, protones y otras fuentes para destruir las células cancerosas y disminuir el tamaño de los tumores¹.

Se agrega a la definición del Instituto Nacional de Cáncer de Francia, según el cual es un tratamiento local. Las radiaciones no son dolorosas, pero pueden provocar efectos secundarios².

Debido a que los efectos de la radiación solo se conocen una vez irradiado el tejido y son diferentes de acuerdo con el tipo de radiación, se curaron muchos tumores a mitad del siglo xx, pero hubo alta toxicidad por el uso de las radiaciones: se usaron equipos con energía tan baja como 50 a 200 kV, cuya dosis máxima se encuentra a nivel de la piel y por lo tanto el equivalente para llegar a mayores profundidades resultó en efectos secundarios graves.

Por otro lado, la opción de verificar el volumen que radiar no estaba integrada al equipo y no había sistemas de planeación computarizados, se hacían dosimetrías a

mano con cartas de isodosis obtenidas de acuerdo con el tamaño de campo.

Aún ahora existen muchos mitos en el uso de la radiación, de hecho, ASTRO, en ROhub, ha invitado a una conversación donde los grandes y pequeños maestros comparten las frases de sus pacientes: «la radioterapia quema», «la radioterapia es el último recurso en el tratamiento del cáncer» y otras.

Pero ¿qué haría MACH-NC (*Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer*) y su segunda actualización de quimioterapia en cáncer de cabeza y cuello sin la radioterapia?

El tratamiento concomitante de quimiorradioterapia es el estándar de tratamiento para el carcinoma epidermoide avanzado de cabeza y cuello (cavidad oral, orofaringe, hipofaringe y laringe), como tratamiento definitivo o posterior a cirugía si hay hallazgos patológicos adversos. Además, la importancia de la quimiorradioterapia se ha reafirmado en estudios que muestran la superioridad del cisplatino sobre el cetuximab en la población de cáncer orofaríngeo p16 positivo.

El seguimiento a 9.2 años mostró un beneficio en supervivencia global de 0.83 (0.79-0.86), un beneficio absoluto del 6.5 y 3.6% a 5 y 10 años respectivamente. En edad avanzada, el efecto de la quimiorradioterapia decrece. La quimiorradioterapia disminuye las recurrencias locoregionales, el platino solo o en combinación con otros fármacos es el estándar por tener mayor beneficio en supervivencia global³.

Correspondencia:

*Adela Poitevin-Chacon

E-mail: adepoite@yahoo.com.mx

2565-005X/© 2020 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 20-05-2021

Fecha de aceptación: 22-05-2021

DOI: 10.24875/j.gamo.M21000212

Disponible en internet: 26-07-2021

Gac Mex Oncol. 2021;20(3):84-86

www.gamo-smeo.com

El simposio europeo sobre el estado de la radioterapia moderna concluye que los resultados de radioterapia son abrumadoramente positivos: el 48% de todos los pacientes tienen indicaciones de radioterapia (34% curativa), y el beneficio en control local a cinco años es del 10.4% para todos los pacientes, mientras que el beneficio de supervivencia global es del 12.4%. En general, la quimiorradioterapia concomitante suma 0.6% para control local y 0.3% para supervivencia global; el mayor beneficio es para cáncer de cabeza y cuello, con un 32% en control local y un 16% en beneficio global, y en cáncer cérvico uterino con un 33% en control local y un 18% en supervivencia⁴.

¿Cómo se obtendrían los resultados en pacientes oligometastásicos sin la radioterapia? En pacientes con cáncer oligometastásico extracraneal, el uso de SABR (radioterapia estereotáxica extracraneal ablativa) resultó en mayor supervivencia y menor toxicidad. La enfermedad oligometastásica se diagnostica cuando solo un pequeño número (≥ 1) de metástasis puede ser detectado. La SABR usa radioterapia externa para administrar una dosis alta biológicamente efectiva al tumor mientras que minimiza la dosis recibida por los tejidos normales adyacentes que causa menos toxicidad y menos efectos colaterales. Se administran altas dosis por fracción, número reducido de fracciones y se requiere planeación especializada, cuidadosa administración de tratamiento y aseguramiento de la calidad. El uso de SABR en pacientes con cáncer oligometastásico metacrónico alcanzó una supervivencia global del 92.3 y 79.2% a 1 y 2 años respectivamente, con una tasa baja de efectos adversos grado 3-4⁵.

Los pacientes que recibieron SABR mostraron una mejoría de 22 meses en la supervivencia global media comparada con pacientes que recibieron un abordaje estándar, lo que corresponde a un beneficio de supervivencia absoluto del 25% a cinco años⁶.

Desde la definición original de la oligometástasis en 1995, la posibilidad de curar el cáncer metastásico con terapia ablativa local generó entusiasmo. En los últimos 25 años, con seguimiento promedio de 13 meses (rango intercuartílico: 6-23), la supervivencia global fue del 92.3% (intervalo de confianza del 95%: 90.5-93.9) a 1 año y 79.2% (76-82,1) a 2 años, toxicidades graves (eventos adversos grado 3-4) se presentaron en 70 pacientes (4.9%), sin muertes relacionadas al tratamiento⁷.

¿Cómo mejora la radioterapia la respuesta inmunitaria sistémica a la inmunoterapia? Lo hace

al aumentando la presentación de antígenos, la señalización coestimuladora, el reclutamiento de las células T, la infiltración linfocítica en el estroma tumoral, sobrerregulando el ligando de muerte programada 1 (PD-L1) y alterando el micromedioambiente. La inmunoterapia tras quimiorradioterapia definitiva es el nuevo estándar de tratamiento en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) etapa III irreseca-ble después de la publicación del estudio PACIFIC. Para etapas tempranas de CPCNP, se está investigando la inmunoterapia con SABR (18 Gy/3 fracciones) donde la radiación puede funcionar como una vacuna *in situ* específica de la genética del paciente y su biología, dando lugar al aumento del reconocimiento inmunitario y muerte del cáncer. Hay mejores resultados con este esquema que con fraccionamiento normal.

La SABR resulta en un grado mayor de daño estromal y vascular y apoptosis tumoral comparado a hipofraccionamiento normal. Los pacientes con baja expresión de PD-L1 pueden tener mejores respuestas a inmunoterapia después de SABR⁸.

Hay una revolución tecnológica que provee a los radiooncólogos de herramientas complejas y precisas para dar tratamientos hechos a la medida. La definición del volumen de tratamiento clínico sigue siendo controvertida, el contorno es un procedimiento dependiente del operador y un reto para estandarizarlo. Es un arte de la medicina el definir un blanco. La disponibilidad de información dada por radiómica o inteligencia artificial debiera integrar los datos para un abordaje centrado en el paciente estableciendo nuevos conceptos clínicos, como enfermedad oligometastásica, hipofraccionamiento, radiación parcial⁹.

El flujo de trabajo de la radioterapia es un proceso complejo que toma varios pasos que consumen tiempo y que afectan la calidad del tratamiento y el resultado en el paciente. La inteligencia artificial se ha propuesto como una herramienta para aumentar la calidad, estandarizar y acelerar estos procesos haciendo la administración de radioterapia más segura y precisa mediante la automatización y optimización de estos flujos de trabajo. Especialmente con la introducción de la radioterapia adaptativa, un flujo de trabajo optimizado es obligatorio en la práctica clínica.

Desde el punto de vista de la radiooncología (de médico, físico médico, técnico, enfermera) esperamos que las nuevas tecnologías digitales que se están implementando rápidamente desde el año pasado serán disruptivas por un lado, pero por otro darán lugar a una ola de

oportunidades y retos. Muchas tareas tradicionales serán automatizadas en el mundo donde el equipo de la radiooncología estará envuelto en implementar, validar y asegurar el desempeño y efectividad de estos nuevos sistemas en todas las áreas del cuidado de la salud incluyendo telemedicina, entrenamiento y educación de profesionales de la salud, investigación y diseminación de nuevo conocimiento. La radioterapia es una especialidad que históricamente ha evolucionado tomando ventaja de la tecnología¹⁰.

El acceso a la radioterapia es una precondition obligatoria para salvar vidas, y para muchos pacientes es frecuentemente un factor limitante; en muchos países de ingresos bajos a intermedios, por lo tanto, la decisión política debe enfocarse en transferencia de tecnología y conocimiento.

Por lo tanto, aunque la radiación sea invisible, estos recientes estudios muestran que la supervivencia de los pacientes con cáncer se ha visto favorecida con su uso y cada vez es más alta la posibilidad de curación, no solo el control local, con menos toxicidad.

Bibliografía

1. National Cancer Institute [Internet]. EE.UU.: U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Disponible en: <https://www.cancer.gov>
2. Institut National du Cancer [Internet]. Francia: Institut National du Cancer. Disponible en: <https://www.e-cancer.fr>
3. Lacas B, Carmel A, Landais C, Wong SJ, Licitra L, Tobias JS, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 107 randomized trials and 19,805 patients, on behalf of MACH-NC Group. *Radiother Oncol.* 2021;156:281-93.
4. Corradini S, Niyazi M, Verellen D, Valentini V, Walsh S, Grosu AL, et al. X-change symposium: status and future of modern radiation oncology— from technology to biology. *Radiat Oncol.* 2021;16(1):27.
5. Chalkidou A, Macmillan T, Grzeda MT, Peacock J, Summers J. Stereotactic ablative body radiotherapy in patients with oligometastatic cancers: a prospective, registry-based, single-arm, observational, evaluation study. *Lancet Oncol.* 2021;22:98-106.
6. Palma DA, Olson RS, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of oligometastatic cancers: Long-term results of the SABR-COMET phase II randomized trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(25):2830-8.
7. Correa RJM, Palma DA. Should stereotactic ablative body radiotherapy be the standard of care in oligometastatic cancer? *Lancet Oncol.* 2021;22(1):6-8.
8. Breen WG, Leventakos K, Dong H, Merrell KW. Radiation and immunotherapy: emerging mechanisms of synergy. *J Thorac Dis.* 2020;12(11):7011-23.
9. Alongi F, Arcangeli S, Cuccia F, D'Angelillo RM, Di Muzio NG, et al. In reply to Fiorino et al.: The central role of the radiation oncologist in the multidisciplinary and multiprofessional model of modern radiation therapy. *Radiother Oncol.* 2021;155:e20-e21.
10. Aznar MC, Bacchus C, Coppes RP, Deutsch E, Georg D, Haustermans K, et al. Radiation oncology in the new virtual and digital era. *Radiother Oncol.* 2021;154:A1-A4.