

Toxicidad aguda de la radioterapia

G. GARCÍA ÁLVAREZ

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital San Francisco de Asís. GenesisCare. Madrid

RESUMEN

La radioterapia constituye uno de los pilares básicos del tratamiento oncológico. Se estima que aproximadamente el 60% de los pacientes con cáncer recibirá tratamiento con radiaciones a lo largo de la evolución de su enfermedad.

En la actualidad, el manejo de la enfermedad oncológica se realiza basado en una visión multidisciplinar del tratamiento, lo que ha derivado en un incremento de la supervivencia global. Uno de los objetivos más importantes al integrar las distintas modalidades terapéuticas (cirugía, quimioterapia y radioterapia) es intensificar el tratamiento con el fin de optimizar el control locoregional en determinados tumores. Con la combinación de quimioterapia y radioterapia (RT), la probabilidad de toxicidad local aumenta y debe de tenerse en cuenta en el contexto global del paciente.

La finalidad de la RT es administrar dosis terapéuticas en el tumor mientras se limita el volumen de tejido sano expuesto a altas dosis de radiación. Sin embargo, existen una serie de factores que condicionan la toxicidad, como el estado general y nutricional del paciente, los tratamientos previos y concomitantes a RT, la localización tumoral, la dosis por fracción, la dosis global y la técnica de tratamiento empleada.

PALABRAS CLAVE: Radioterapia. Toxicidad aguda. Epitelitis. Mucositis. Neumonitis. Rectitis.

EFFECTO RADIOBIOLÓGICO DE LA RADIACIÓN SOBRE LAS CÉLULAS Y LOS TEJIDOS

El efecto agudo de la radiación sobre los tejidos sanos es consecuencia de la depleción celular y puede evidenciarse clínicamente si se destruye un porcentaje suficiente de células. La respuesta o la reacción de un tejido a la radiación depende de la organización celular, de la cinética o el índice de proliferación de dicho tejido y de la radiosensibilidad de la propia célula.

ABSTRACT

Radiotherapy is one of the mainstays of cancer treatment. It is estimated that approximately 60% of cancer patients receive radiation therapy over the course of their illness.

At present, the cancer disease management is done based on a multidisciplinary treatment which has resulted in increased overall survival. One of the most important objectives to integrate different therapeutic modalities (surgery, chemotherapy and radiotherapy) is to intensify therapy to optimize locoregional control in certain tumors. With the combination of chemotherapy and radiotherapy (RT) the likelihood of local toxicity increased and should be considered in the overall context of the patient.

The purpose of RT is to administer therapeutic doses in the tumor, while limiting the volume of healthy tissue exposed to high doses of radiation. However, there are number of factors that influence the toxicity such as general and nutritional status of the patient, previous treatments and concomitant to RT, tumor site, dose per fraction, total dose and treatment technique.

KEY WORDS: *Radiotherapy. Acute toxicity. Epitelitis. Mucositis. Neumonitis. Rectitis.*

En función de estos factores, podemos distinguir tejidos de proliferación rápida, en los que el efecto de la radiación es visible durante el tratamiento (piel, mucosas) y en los que, en general, el proceso de reparación se produce en días o en unas pocas semanas tras finalizar el tratamiento por la rápida proliferación de las células madre, y tejidos de respuesta más tardía, con un índice de proliferación más lento y cuya toxicidad aparece meses o años después de la radioterapia (corazón, riñón), en general, como consecuencia de la combinación de un daño

vascular y de la formación de tejido fibrótico de reparación (1).

Según la ley de Bergonie y Tribondeau, o ley de radiosensibilidad, postulada por estos dos médicos franceses en 1906, las células maduras y diferenciadas son más radio-resistentes y los tejidos con elevada actividad metabólica y mitótica son más radiosensibles (Tabla I). La estructura de un tejido sano es crucial a la hora de determinar la tolerancia a la radiación y está directamente relacionada con la capacidad de las células progenitoras para producir un determinado número de células diferenciadas y estructuradas que permitan mantener la función del órgano.

El pulmón, el hígado y el riñón, entre otros, son órganos cuya función depende de unidades funcionales estructuradas (acino, lóbulo hepático y nefrona) que trabajan en paralelo para mantener la función del órgano. En este tipo de tejido es posible administrar una dosis determinada a un determinado volumen (relación dosis-volumen) sin que se altere su función. Otros tejidos, como la médula, se consideran órganos en serie y la alteración de una pequeña porción afecta a su funcionamiento por debajo de la zona lesionada (1).

CLASIFICACIÓN DE LA TOXICIDAD

Tradicionalmente, los efectos secundarios de la radioterapia se han dividido en agudos, cuando aparecen durante el tratamiento o 90 días después y generalmente lo hacen en tejidos con alto recambio celular, y crónicos, que se objetivan tras un periodo de latencia variable que oscila desde los 90 días a varios meses o años después de finalizar el tratamiento (2).

Mientras que la toxicidad aguda tiene relación con la depleción celular, que secundariamente provocará pérdida parcial de la función del órgano y suele ser autolimitada y reversible, la toxicidad tardía comprende

un proceso más complejo, que involucra a células parenquimatosas, mesenquimatosas, fibroblastos y células endoteliales, se considera irreversible y en determinados casos fatalmente progresiva (3). La toxicidad comienza con un proceso de edema seguido de apoptosis celular y, si la dosis es suficientemente elevada, aparecerá depleción celular en tejidos de recambio rápido, con reparación posterior. En tejidos de recambio más lento el mecanismo de daño se produce fundamentalmente por alteraciones de los pequeños vasos (endotelitis) y, por tanto, la reducción de la vascularización del tejido y la pérdida de células parenquimatosas. La fibrosis y la atrofia se consideran signos de toxicidad crónica.

En 1983 el National Cancer Institute (NCI) establece un sistema de evaluación de la toxicidad secundaria a quimioterapia que valora 18 criterios, Comon Toxicity Criteria (CTC). En 1998 se publicó la segunda versión (CTC v2.0), que, a través de 250 criterios, clasifica las complicaciones agudas de los tratamientos de radioterapia y quimioterapia (4).

El Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) introdujo en 1995 la escala LENT-SOMA de medición de la toxicidad tardía por radioterapia. En ella se incluyen 152 criterios que permiten determinar con mayor precisión la aparición y el grado de severidad de las complicaciones crónicas de la radioterapia (5).

La tercera versión del CTC (CTCAE v3.0) (6), de 2008, recoge y analiza un total de 570 criterios que permiten la clasificación de todos los acontecimientos adversos que presenta el paciente con cáncer durante el tratamiento y el posterior seguimiento. Con esta escala es posible diferenciar entre "acontecimiento adverso" (cualquier hecho de nueva aparición secundario o no al tratamiento) y "efecto adverso" (cualquier hecho secundario al tratamiento oncológico). Los fenómenos inflamatorios, tanto agudos como tardíos, forman la base de la mayoría de criterios definidos por el CTCAE v3.0 (7).

TOXICIDAD AGUDA POR ÓRGANOS

PIEL

Epitelitis aguda

La epitelitis o dermatitis aguda es el efecto secundario más frecuente de la radioterapia externa. Aproximadamente el 85-87% de los pacientes presentarán un cuadro de epitelitis moderada o severa (8). Es muy frecuente en tratamientos por cáncer de mama y tumores de cabeza y cuello, perineo o canal anal, entre otras localizaciones. Existen una serie de factores dependientes del paciente que condicionan la aparición de dermatitis severas, como la desnutrición, la edad avanzada, la obesidad, el consumo de tabaco, las enfermedades cutáneas y las enfermedades autoinmunes. Otros factores, dependientes del fraccio-

TABLA I

CLASIFICACIÓN DE LA RADIOSENSIBILIDAD DE LOS TEJIDOS SEGÚN LA LEY DE BERGONIE Y TRIBONDEAU

<i>Clasificación</i>	<i>Órganos</i>
Sin mitosis y sin renovación celular	Nervios, médula adrenal y muscular, óseo, etc.
Poca renovación celular del hígado	Tiroides, endotelio vascular, riñón, etc.
Frecuentes mitosis, alto grado de renovación celular	Epidermis, médula ósea, gónadas, epitelio intestinal, neoplasias malignas

namiento, de la dosis total y de la técnica empleada, también pueden condicionar la aparición de dermatitis más o menos graves.

A nivel histológico se observa la aparición de un infiltrado inflamatorio, dilatación de los vasos cutáneos y edema intersticial, que son los causantes de los síntomas de la epitelitis como edema, eritema e hiperpigmentación (9). Si la exposición a radioterapia continúa, la actividad mitótica de las células de la capa basal se incrementa para reemplazar la pérdida de células dañadas (descamación seca) (Fig. 1). Por encima de 50 Gy, la pérdida celular puede superar la capacidad de producción celular y se produce edema y exudado (descamación húmeda) (10) con dolor, vesículas, ampollas, ulceración con hemorragia y necrosis que, excepcionalmente, requieren la suspensión temporal del tratamiento (4), aunque con las técnicas modernas raramente se observa necrosis cutánea. La evaluación exacta y la clasificación de la radiodermatitis son esenciales para la supervisión y la documentación en ensayos clínicos y en la práctica clínica diaria. La escala CTCAE 4.0 es la más empleada para la evaluación de la toxicidad cutánea aguda por radioterapia (9).

El Skin Toxicity Study Group es uno de los 17 grupos de la Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC). Tras una revisión de los estudios existentes desde 1980 hasta 2014 sobre toxicidad aguda por radioterapia elaboraron unas recomendaciones para el cuidado de la piel (10), como el lavado suave con agua, con o sin jabón suave/champú, del área de tratamiento para prevenir o retrasar la aparición de dermatitis severas. Recomienda el uso de antitranspirantes durante la radioterapia de la mama y el uso profiláctico de esteroides tópicos (mometasona) para reducir el dolor y el prurito y desaconseja el uso profiláctico de aloe vera o trolamina. En ocasiones es necesario el uso de analgésicos, antihistamínicos y antiinflamatorios para reducir el dolor y el prurito y antibioterapia por vía oral para prevenir la sobreinfección.

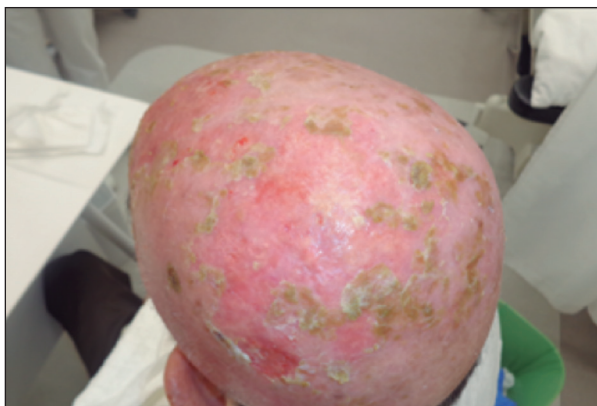


Fig. 1. Epitelitis 1 semana postratamiento con VMAT de Calota.

Alopecia

La alopecia reversible se produce por la afectación del folículo piloso a partir de los 10 a 12 Gy. Cuando aparece fibrosis del folículo, la alopecia es irreversible. La alopecia definitiva se produce en el 50% de los pacientes con dosis del orden de 43 Gy a 4,5 mm por debajo de la piel (11).

Fenómeno de recall

Se trata de una epitelitis de características clínicas similares a la epitelitis aguda durante el tratamiento de radioterapia. Suele estar producida por una reacción de hipersensibilidad como consecuencia de la administración de un agente exógeno, generalmente fármacos (taxanos, adriamicina, estatinas, antituberculostáticos y, en ocasiones, las radiaciones ultravioletas) (12).

El fenómeno de *recall* puede aparecer semanas o años después de finalizado el tratamiento con radioterapia. El tratamiento consiste en la administración de corticoides vía oral y AINE.

CABEZA Y CUELLO

La radioterapia se emplea como tratamiento único en tumores de cabeza y cuello en estadios iniciales y generalmente asociada a quimioterapia en estadios más avanzados.

Existen una serie de factores dependientes del paciente que pueden agravar los efectos secundarios de la radiación a nivel de cabeza y cuello, como el consumo de tabaco y alcohol, la mala higiene bucal y la desnutrición.

MUCOSA

Generalmente comienza en la tercera o cuarta semana de la radioterapia cuando se emplea un fraccionamiento estándar. La gravedad de la mucositis inducida por radiación depende de la dosis administrada y del fraccionamiento y de la administración de quimioterapia concomitante, y puede durar entre 3 y 12 semanas. Generalmente comienza su resolución 2-3 semanas después de finalizar el tratamiento con radiaciones.

El 60-90% de los pacientes irradiados en el área de cabeza y cuello desarrollan una mucositis severa que, en ocasiones, obliga a suspender temporalmente el tratamiento (13). La manifestación clínica de la mucositis consiste en enantema, edema, dolor, aparición de aftas, que pueden llegar a confluir en lesiones pseudomembranosas, disfagia y odinofagia. Estos síntomas se traducen en una dificultad para la adecuada nutrición del paciente por vía oral, por lo que en estos casos es necesaria

la nutrición enteral (14). Van der Laan y cols. observaron que la xerostomía aguda y la disfagia durante la RT son factores pronósticos importantes para la disfagia crónica que conlleva dificultad en la deglución, pérdida de peso y cambios en la dieta habitual (15).

La evaluación dental previa al tratamiento, incluso si supone extracciones dentales, es obligatoria para todos los pacientes que van a recibir radioterapia radical en cabeza y cuello.

El manejo de la mucositis se basa en el control de los síntomas, ya que no hay un tratamiento comprobado que sea efectivo (16). Es recomendable evitar alimentos irritantes (alcohol) y el consumo de tabaco, mantener una higiene bucal adecuada con dentífrico fluorado y colutorios que no contengan alcohol. Es frecuente el uso de anestésicos tópicos con lidocaína al 2%, que producen alivio sintomático de corta duración, y el empleo de sucralfato (sal de aluminio no absorbible que se une a proteínas formando una barrera mecánica), con acción cicatrizante por estímulo de las prostaglandinas y del factor de crecimiento epitelial, antiinflamatoria y antibacteriana (17). Existen geles orales bioadherentes que forman una barrera protectora temporal de la mucosa y cuya administración puede ser útil antes de las comidas.

En estos pacientes es frecuente el empleo de fármacos opioides para el control sintomático del dolor. El fentanilo o la buprenorfina transdérmica son una buena opción en pacientes con odinofagia. En el caso de producirse sobreinfección por candidiasis, se recomienda realizar enjuagues con medicación antifúngica (nistatina o cotrimazol) o tratamiento sistémico con fluconazol si no se resuelve la candidiasis o el paciente no tolera la medicación tópica (18).

Xerostomía

Las glándulas salivares son muy sensibles a la radiación. Se observa una alteración de la calidad de la saliva, que se volverá densa y viscosa, y una reducción cercana al 50% del flujo en la primera semana de tratamiento.

La xerostomía puede evitarse reduciendo la dosis media administrada a glándulas parótidas y submandibulares (19). La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) es una técnica que permite preservar las parótidas de las altas dosis, por lo que reduce la incidencia de xerostomía y mejora la calidad de vida del paciente (20).

Un estudio aleatorizado, doble ciego, realizado por Maverick GL Lee y cols. (21) para determinar el papel radioprotector de la amifostina en pacientes con cáncer de cabeza y cuello con tratamiento con radioterapia, no demostró ninguna diferencia en la incidencia de xerostomía aguda o crónica. En el brazo de amifostina se apreció mayor incidencia de mucositis y epitelitis.

La pilocarpina es un agente colinérgico que parece reducir la xerostomía, aunque requiere la existencia de una

mínima función glandular. Se administra durante todo el tratamiento previamente a la fracción diaria. Está contraindicada en enfermedades cardiovasculares, úlcus, asma, glaucoma, tratamiento con betabloqueantes y anticolinérgicos y produce efectos secundarios como náuseas y sudoración.

Se han estudiado otras alternativas para el tratamiento de la xerostomía, incluyendo palifermina, alfa-tocoferol, vitaminas C/E, estimulación eléctrica transcutánea de nervio (ALTENS) o transferencia de glándulas submandibulares. La ALTENS ha demostrado ser tan eficaz como la pilocarpina y tener menos efectos secundarios (22).

La reducción en la secreción salivar favorece la sobreinfección, sobre todo por candidiasis, y el aumento de la frecuencia de caries, por eso es importante mantener una adecuada higiene bucal tras el tratamiento con RT.

PULMÓN

La toxicidad pulmonar aguda o neumonitis es frecuente en tratamientos de cáncer de mama, pulmón, esófago y linfomas de localización supradiaphragmática. Suele aparecer entre 1 y 3 meses después de finalizar el tratamiento con RT (23) y generalmente presenta una fase inicial inflamatoria en la que se observan cambios morfológicos y funcionales en los neumocitos tipo II, disfunción de la membrana basal, edema congestivo perivascular y reducción de la perfusión del volumen pulmonar irradiado. Esta fase generalmente suele ser autolimitada y asintomática; sin embargo, cuando aparecen síntomas, los más frecuentes son tos seca, sibilancias, disnea y ocasionalmente febrícula, acompañados de crepitantes en la auscultación (24).

En la radiografía se aprecian signos precoces en la mitad de los casos, que consisten en la aparición de infiltrados intersticiales y alveolares en el área de tratamiento. En el TC puede observarse la presencia de imágenes de vidrio esmerilado (25). En las pruebas pulmonares funcionales es posible observar un patrón restrictivo asociado a una reducción en la capacidad de difusión de monóxido de carbono (26).

Emami y cols. determinaron que el riesgo de desarrollar neumonitis severa a 5 años era de un 5% con dosis de 45 Gy administradas a un tercio del volumen pulmonar sano, de 30 Gy a $\frac{2}{3}$ del volumen pulmonar y de 17,50 Gy cuando se expone el pulmón completo (27).

Existe una fuerte relación entre el volumen de pulmón que recibe 20 Gy (V20) y la severidad de la neumonitis. Cuando dicho volumen es $< 8\%$, el riesgo de neumonitis es prácticamente cero. Sin embargo, si el V20 Gy se sitúa entre el 22% y el 31%, el riesgo de neumonitis G2 es del 8% (28). En la actualidad, las nuevas técnicas de radioterapia, como IMRT o VMAT, consiguen reducir las altas dosis en pulmón, pero incrementan el volumen de pulmón que recibe bajas dosis. Se ha observado que el riesgo de neumonitis es tan solo de un 3% cuando el V5

Gy es inferior o igual al 42%, mientras que llega hasta un 38% si el V5 Gy supera el 42% ($p = 0,001$) (29).

Un análisis reciente del ensayo RTOG 0617 observa una reducción significativa en neumonitis G3 en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratados con IMRT frente a RT 3D (3,5% frente a 7,9%), a pesar de un V5 significativamente más elevado en el grupo de IMRT (61,6% frente a 54,8%) (30). Tonison y cols. observaron que mientras que el V5 no tenía relevancia en el riesgo de neumonitis, el V20 debería permanecer por debajo del 23% para mantener la probabilidad de neumonitis sintomática por debajo del 10% (31).

La radioterapia esterotáctica corporal (SBRT) es, en la actualidad, un tratamiento estándar en el manejo de cáncer de pulmón de célula no pequeña inoperable o en metástasis pulmonares, con un control local del 95% (32) y del 78%, respectivamente, a los 2 años (33). La administración de altas dosis a un volumen de PTV pulmonar pequeño limita la toxicidad a áreas muy pequeñas.

La neumonitis es el efecto secundario más frecuente en SBRT pulmonar (oscila en un rango del 9% al 28%), aunque la mayoría son asintomáticas o G1-2 (53). Según datos de Baker y cols. (34), un V20 Gy inferior al 10% disminuye el riesgo de neumonitis a prácticamente cero. Asimismo, demuestra que una dosis media pulmonar por debajo de 6 Gy reduce significativamente el riesgo de desarrollar neumonitis G2-4.

El tratamiento consiste en la administración de corticoides a altas dosis (prednisona 30-60 mg/día o dexametasona 16-20 mg/día) durante 3 semanas y oxigenoterapia si está indicado. La reducción de corticoides debe realizarse lenta y progresivamente a lo largo de varias semanas para evitar la recaída.

CORAZÓN

La toxicidad cardíaca aguda es infrecuente. La pericarditis puede observarse en aquellos casos en los que es preciso incluir un volumen importante de corazón en el PTV, como en tratamientos de cáncer de mama izquierda, esófago, pulmón, etc. (Fig. 2).

Son más frecuentes los efectos secundarios tardíos, generalmente secundarios a daño vascular y endarteritis, e incluyen coronariopatía, miocardiopatía, valvulopatía y arritmias. Suele aparecer años después de finalizar el tratamiento (35).

APARATO DIGESTIVO

Hígado

Dada su localización, el hígado puede ser órgano de riesgo en la irradiación de diversos tumores del abdomen superior, así como para tumores situados en el inferior del tórax.

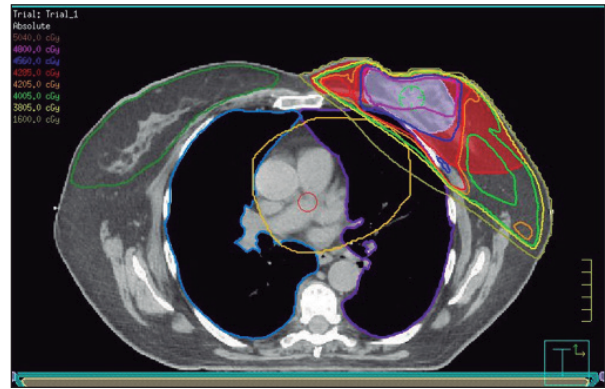


Fig. 2. Inspiración forzada mantenida para protección cardíaca en cáncer de mama. En amarillo, el corazón en respiración libre.

El riesgo de toxicidad aguda hepática es bajo cuando la dosis administrada a la totalidad del hígado es de entre 25 y 30 Gy con un fraccionamiento estándar, y aumenta considerablemente cuando la dosis supera los 35 Gy.

La SBRT proporciona una tasa de control local en metástasis hepáticas al año y 2 años de un 62%-100% y de un 45%-100%, respectivamente, por lo que presenta un importante potencial terapéutico en pacientes oligometastásicos (36). En los tratamientos con SBRT, el riesgo de enfermedad hepática radioinducida es mínimo si al menos 700 cc de hígado sano reciben menos de 15-17 Gy en 3 fracciones (37).

La causa histopatológica más precoz de la toxicidad aguda es la trombosis venosa central del lóbulo y la oclusión de los pequeños vasos eferentes, probablemente secundaria a una agregación plaquetaria a este nivel. Generalmente, se produce una reparación total de estos cambios a los 3-4 meses tras finalizar el tratamiento, aunque, si los daños han sido mayores, evoluciona a fibrosis y atrofia de la zona irradiada con consecuencias graves para el paciente (38).

La clínica de la hepatopatía rádica suele aparecer entre las 4 y las 8 semanas después de la administración de una dosis superior a 30 Gy a la totalidad del hígado y su sintomatología se caracteriza por astenia, ascitis, hepatomegalia anictérica y cursa con elevación de las enzimas hepáticas, especialmente la fosfatasa alcalina (39).

El tratamiento de una hepatitis rádica es similar al tratamiento de la insuficiencia hepática por otras etiologías y consiste en la administración de corticoterapia, diuréticos y anticoagulantes.

INTESTINO

La toxicidad intestinal aguda puede aparecer en el 70%-80% de los pacientes que reciben tratamiento sobre

el abdomen o pelvis, y es precoz y más intensa en pacientes con quimioterapia concomitante. Es el factor de dosis limitante en la irradiación abdominal y pélvica.

Roeske y cols. (40) evaluaron la relación entre el volumen de intestino irradiado y el desarrollo de toxicidad aguda en un grupo de pacientes con tumores ginecológicos. Se observó que el V45 Gy es el factor predictivo más importante y que debería limitarse a < 195 cc Banerjee y cols. (41) valoraron la relación dosis-volumen en pacientes diagnosticados de carcinoma rectal tratados con radioquimioterapia neoadyuvante y observaron que la toxicidad se reduce por debajo del 10% si V15Gy < 275 cc, si se contornea el intestino o < 830 cc si se contornea la cavidad peritoneal (Fig. 3).

Según las recomendaciones de Quantec (42), el volumen de intestino que recibe 15 Gy ha de ser < 120 cc o el volumen que recibe > 45 Gy ha de ser < 195 cc si se contornea el espacio peritoneal para reducir la toxicidad intestinal aguda (Fig. 3).

En el tratamiento de SBRT hepática está descrita toxicidad intestinal como hemorragia, úlceras y perforaciones entre un 6,4% y un 10% de los casos (43). Kopek y cols. recomiendan que el V21Gy < 1cc en duodeno (44). Bae y cols. consideran que la Dmax es el valor dosimétrico más fiable para determinar la toxicidad gastrointestinal severa. La Dmax de 35 Gy y 38 Gy en 3 fracciones se asoció con una toxicidad G3 de un 5 y un 10%, respectivamente (45). Los síntomas clínicos comienzan a los pocos días o en las primeras semanas del tratamiento; suele aparecer diarrea, aerofagia y dolor tipo cólico. Generalmente, este cuadro es autolimitado y cede en dos o tres semanas tras finalizar el tratamiento, ya que la mucosa se renueva rápidamente. El tratamiento consiste en cambios dietéticos: evitar lactosa, grasas, alimentos con residuos y fibra insoluble y alimentos irritantes como café y alcohol. Debe valorarse la reposición hidroelectrolítica por pérdidas de K y Na con las heces. Suelen administrarse antidiarreicos como la loperamida a dosis de 4 mg cada 4 horas, un máximo de 4 días por su efecto

acumulativo. Otros fármacos utilizados son la sulfasalazina y la colestieramina a dosis de 1 g / 12 horas.

RECTO/COLON

El recto es un órgano expuesto con frecuencia a toxicidad radioinducida por la alta frecuencia de tumores pélvicos (próstata, endometrio, cuello de útero, canal anal y vejiga) que requieren dosis más o menos elevadas de radiación para su control locorregional y que, en ocasiones, se asocian a la administración concomitante de quimioterapia. Las dosis máximas que tolera el colon y el recto oscilan entre 50 y 80 Gy (46).

En los tratamientos con braquiterapia en cáncer de próstata, a diferencia del tratamiento con RTE, solo la pared anterior del recto está expuesta a altas dosis, por lo que en estos casos se incrementa el riesgo de aparición de fístula rectouretral entre un 0,2 y un 1% de los casos (47). Un metaanálisis realizado por Chan Woo y cols. (48) observó que los pacientes tratados con IMRT comparados con RT3D conformada presentaban una reducción significativa de la toxicidad GI global, diarrea y proctitis de 0,38 (IC 95%, 0,26-0,54; p < 0,01), 0,32 (IC 95%, 0,20-0,50; p < 0,01) y 0,60 (IC 95%, 0,42-0,86; p < 0,01), respectivamente.

La rectitis aguda es dosis dependiente y puede aparecer durante los tres primeros meses tras finalizar el tratamiento con radioterapia. Suele ser un cuadro autolimitado. Afecta aproximadamente al 75% de los pacientes (49) y es consecuencia de alteraciones superficiales de la mucosa. El síntoma más frecuente es la diarrea, que aparece entre un 50% y un 75% de los pacientes (50); otros síntomas son diarrea, tenesmo, dolor, urgencia y, ocasionalmente, rectorragia (Fig. 4).

El tratamiento de la rectitis aguda consiste en hidratación y antidiarreicos. Los enemas de corticoides, a pesar de no existir ningún estudio sobre su efectividad, se emplean con gran frecuencia en el tratamiento de la rectitis aguda. Los enemas de sucralfato pueden resultar útiles en caso de rectorragia.

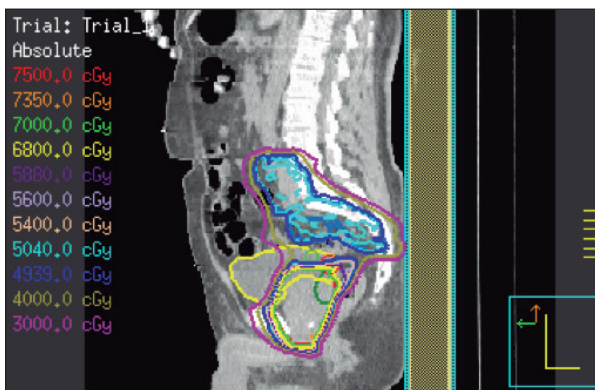


Fig. 3. Protección del intestino con VMAT en cáncer de próstata de alto riesgo.

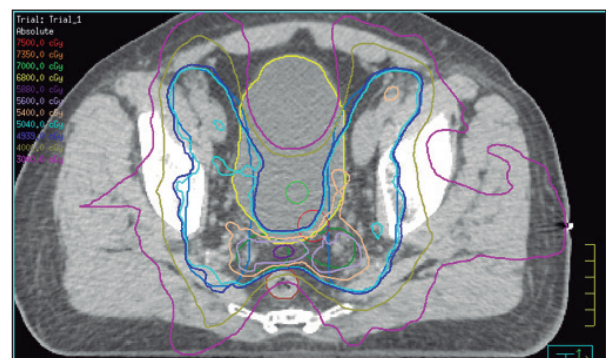


Fig. 4. Tratamiento de cáncer de próstata con VMAT.

ESÓFAGO

La esofagitis aguda puede aparecer aproximadamente entre las 2 y las 4 semanas después de iniciar la radioterapia en pacientes con cáncer de pulmón, tumores del área de cabeza y cuello, gástricos o del área esofágica. La dosis máxima, la dosis media y V60 son parámetros que se relacionaron significativamente con la aparición de esofagitis en pacientes tratados con RT3D (51). En un estudio retrospectivo de cohortes en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratados con IMRT, Jin Huang y cols. (52) observaron que las variables pronósticas más significativas en la aparición de esofagitis son el género (más toxicidad en mujeres), la quimioterapia concomitante, el área del esófago que recibe la dosis máxima (más riesgo en esófago cervical) y la dosis media. El volumen irradiado por encima de 40 Gy (V40, OR = 2,18 / 10% volumen) o la longitud del esófago que recibe por encima de 40 Gy (L40, OR = 4,03 / 5 cm) son parámetros que determinan el riesgo de esofagitis \geq G2 en pacientes tratados con IMRT torácica (53).

Histológicamente la esofagitis se caracteriza por edema, necrosis de células basales y dilatación de los capilares, con pérdida de regeneración de células epiteliales. La mucosa del esófago se encuentra eritematosa y presenta pequeñas úlceras superficiales (54).

El cuadro clínico consiste en disfagia y odinofagia, que pueden persistir hasta tres semanas después de finalizado el tratamiento. En caso de esofagitis severa, puede verse alterada la capacidad de nutrición del paciente por disfagia completa para sólidos y líquidos, lo que puede obligar a la suspensión temporal de la radioterapia y tratamiento sintomático antiálgico e hidratación y nutrición parenteral. Es importante realizar prevención de la candidiasis en estos pacientes (55).

ESTÓMAGO

Emami y cols. estimaron las dosis con un 5% o 50% de riesgo a 5 años (TD5/5 y TD50/5, respectivamente) para toxicidad tardía gástrica e intestino, pero no realizaron ninguna estimación para toxicidad aguda (27). El TD 5/5 estimado para ulceración gástrica o perforación cuando se irradia el órgano completo es de 50 Gy y el TD50/5 estimado es de 65 Gy, dosis escasamente empleadas en esta localización. Aunque la literatura ofrece datos poco claros sobre toxicidad aguda gástrica, Quantec considera que dosis de RT sobre el órgano completo de alrededor de 45 Gy se asocian con una probabilidad de ulceración tardía de un 5 a un 7% de los pacientes. Para SBRT en 3 fracciones, el volumen de estómago que reciba $>$ 22,5 Gy debe ser $<$ 4%, o aproximadamente 5 cc, y la dosis máxima debe ser inferior a 30 Gy (56).

Clínicamente, se aprecia un cuadro de náuseas y vómitos precoces, que suelen aparecer en las primeras horas

tras la irradiación. Se producen como consecuencia de la liberación de sustancias como la serotonina de las células enterocromafines del tubo digestivo.

El tratamiento consiste en la administración de antiserotoninérgicos como el ondasetrón, ya que responde mejor que a la metoclopramida solo o con corticoterapia (57).

*APARATO GENITOURINARIO**Vejiga*

La vejiga es un órgano de riesgo en la irradiación de tumores localizados en la pelvis (próstata, recto, cérvix, endometrio y vejiga); de hecho, hasta el 37% de los pacientes con adenocarcinoma de próstata presentan un cuadro de toxicidad aguda vesical. La cistitis rádica se produce como consecuencia de la descamación del epitelio. Se observa edema e inflamación de la mucosa con sufusiones hemorrágicas y depósito de fibrina (58).

La clínica se caracteriza por síntomas irritativos como la disuria, urgencia miccional, nicturia y dolor, que generalmente desaparecen aproximadamente a las 3-6 semanas de finalizar el tratamiento con RT; sin embargo, la sintomatología puede persistir durante meses en pacientes tratados con implantes permanentes por adenocarcinoma de próstata.

Mientras que la incontinencia urinaria es infrecuente en el periodo agudo, la retención urinaria se da en un 5-15% de los pacientes tratados con braquiterapia por edema de la próstata.

El manejo de la toxicidad urinaria consiste en administración de AINE y antiespasmódicos, y los pacientes con síntomas de obstrucción urinaria pueden beneficiarse de fármacos alfa bloqueantes (tamsulosina).

Gónadas

Las gónadas, tanto femeninas como masculinas, son extremadamente sensibles a la radiación. Por la localización de los ovarios es frecuente que reciban dosis elevadas de radioterapia durante el tratamiento de tumores pélvicos. En niñas y en mujeres premenopáusicas deben considerarse como órganos de riesgo y limitar la dosis que reciben por debajo de los 5 Gy (y, si es posible, por debajo de los 2 Gy) (59). La toxicidad es tardía y se produce una castración. No está descrita toxicidad aguda.

La irradiación testicular directa es poco frecuente; sin embargo, es posible que durante el tratamiento de tumores pélvicos puedan recibir dosis de radiación no desdeñables. Dosis relativamente bajas (2,5 Gy) son capaces de provocar azoospermia en un 50% de los casos.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

La toxicidad aguda en SNC aparece a las pocas semanas de iniciar el tratamiento con RT y se relaciona con la disrupción de la barrera hematoencefálica, secundaria a daño de las células endoteliales. Los síntomas más frecuentes son astenia, cefalea, náuseas y vómitos (secundarios a edema cerebral), que, generalmente, responden bien al tratamiento corticosteroideo (dexametasona) y a antieméticos (ondansetrón y granisetron).

En niños sometidos a irradiación holocraneal, entre la segunda y la décimo segunda semana después de finalizar el tratamiento con RT, puede observarse un cuadro de desmielinización difusa transitoria, que se manifiesta por un cuadro de somnolencia, irritabilidad, astenia, náuseas y cefaleas (60) que generalmente es autolimitado y mejora en 2-3 semanas, aunque el tratamiento con corticoides mejora la sintomatología y acelera la recuperación.

Determinados factores dependientes del tratamiento pueden condicionar la aparición de toxicidad aguda en SNC por radiación, como la administración de quimioterapia concomitante, la dosis total, la dosis por fracción, el volumen de tratamiento, el tiempo total y factores dependientes del paciente como la diabetes y la edad (los niños y los ancianos son más susceptibles) (61).

La toxicidad aguda y subaguda sobre la médula espinal se debe a una mielopatía transitoria que, generalmente, se manifiesta en los primeros 6 meses tras finalizar el tratamiento con RT. La clínica se presenta con el signo de L'hermitte, que consiste en una parestesia tipo eléctrica (descarga eléctrica) que irradia por la columna y por las extremidades y es provocada por la flexión del cuello (62). El tratamiento con corticosteroides mejora la sintomatología, aunque suele remitir espontáneamente en 5-6 meses sin secuelas (Fig. 5).

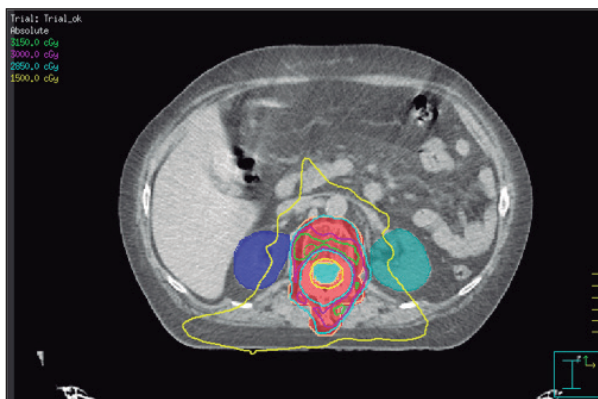


Fig. 5. Protección de la médula en reirradiaciones. Tratamiento con VMAT.

CONCLUSIÓN

La aparición de toxicidad aguda durante la radioterapia es un evento frecuente que reduce la calidad de vida del paciente durante el tratamiento y, en aquellos casos de toxicidad severa, obliga a interrupciones, lo que en determinados tumores puede impactar en el control locorregional de la enfermedad y en la supervivencia del paciente. En la actualidad, surge con fuerza el concepto de prevención de las complicaciones frente a su tratamiento. La toxicidad podría reducirse con técnicas como IMRT o VMAT, que permiten reducir la dosis de radiación sobre los órganos de riesgo sin comprometer la cobertura, la homogeneidad y la dosis sobre los PTV; con la radioterapia guiada por imagen (IGRT), que minimiza las imprecisiones en la localización diaria del target, y con la radioterapia guiada por superficie, que permite monitorizar al paciente durante todo el tratamiento.

CORRESPONDENCIA:

Graciela García Álvarez
Servicio de Radioterapia
GenesisCare
C/ Emilio Vargas, 16
28043 Madrid
e-mail: graciela.garcia@genesiscare.es

BIBLIOGRAFÍA

- Hall EJ, Giaccia EJ. Clinical response of normal tissues. In: Radiobiology for the radiologist. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. pp. 327-44.
- Bentzen SM, Dorr W, Anscher MS, et al. Normal tissue effects: Reporting and analysis. Semin Radiat Oncol 2003;13(3):189-202.
- Trotti A, Byhardt R, Stetz J, et al. Common toxicity criteria: version 2.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47(1):13-47.
- Rubin P, Constine LS, Fajardo LF, et al. RTOG Late Effects Working Group. Overview. Late Effects of Normal Tissues (LENT) scoring system. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31(5):1041-2. <http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>
- Trotti A, Colevas AD, Setzer A, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. Semin Radiat Oncol 2003;13(3):176-81.
- Hornsby C, Fletcher J, Blyth CM. The production of a best practice statement in the skincare of patients receiving radiotherapy. J Radiother Pract 2005;4(2-3):126-30.
- Sitton E. Early and late radiation - induced skin alterations. Part 1: Mechanisms of skin changes. Oncology Nursing Forum 1992;19(5).
- Goodman M, Hilderly LJ, Purl S. Integumentary and mucous membrane alterations. In: Groenwald SL, Goodman M, Yarbro CH (editors). Cancer nursing principles and practice. 4th edition. Boston (MA): Jones and Bartlett; 1997. pp. 768-822.
- Denis F, Garaud P, Bardet E, et al. Late toxicity results of the GORTEC 94-01 randomized trial comparing radiotherapy with concomitant radio chemotherapy for advanced stage oropharynx carcinoma: comparison of LENT/SOMA, RTOG/EORTC, and NCI-CTC scoring systems. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;55:93-8.

11. Wong RK, Bensadoun RJ, Boers-Doets CB, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of acute and late radiation reactions from the MASCC Skin Toxicity Study Group. *Support Care Cancer* 2013;21:2933-48.
12. Steinert M, Weiss M, Gottlob P, et al. Delayed effects of accidental cutaneous radiation exposure: fifteen years of follow-up after the Chernobyl accident. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:417-23.
13. Azria D, Magné N, Zouhair A, et al. Radiation recall: a well-recognized but neglected phenomenon. *Cancer Treat Rev* 2005;31:555-70.
14. Sutherland S, Browman G. Prophylaxis of oral mucositis in irradiated head and neck cancer patients: a proposed classification scheme of interventions and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:917-30.
15. Van der Laan HP, Bijl HP, Steenbakkers RJ, et al. Acute symptoms during the course of head and neck radiotherapy or chemoradiation are strong predictors of late dysphagia. *Radiother Oncol* 2015;115:56-62.
16. Acute Oncology Group, Hull and East Yorkshire Hospital NHS Trust, Queen's Centre. Acute mucositis and gastrointestinal toxicity caused by radiotherapy or systemic anti-cancer treatment; 2017.
17. Wasserman T, Mackowiak JI, Brizel DM, et al. Effect of amifostine on patient assessed clinical benefit in irradiated head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1035-9.
18. Miah AB, Schick U, Bhide SA, et al. A phase II trial of induction chemotherapy and chemo-IMRT for head and neck squamous cell cancers at risk of bilateral nodal spread: the application of a bilateral superficial lobe parotid-sparing IMRT technique and treatment outcomes. *Br J Cancer* 2015;112:32-8.
19. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicenter randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12:127-36.
20. Lee MG, Freeman AR, Roos DE, et al. Randomized double-blind trial of amifostine versus placebo for radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2019;63(1):142-50.
21. Ma SJ, Rivers CI, Serra LM, et al. Long-term outcomes of interventions for radiation-induced xerostomia: A review. *World J Clin Oncol* 2019;10(1):1-13.
22. Jacot W, Quantin X, Azria D, et al. Pathologies bronchopulmonaires radioinduites. *La lettre du pneumologue* 2002;52:52-7.
23. Byhardt RW, Abrams R, Almagro U. The association of adult respiratory distress syndrome (ARDS) with thoracic irradiation (RT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15(86):1441-6.
24. Mehta V. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small-cell lung cancer: pulmonary function, prediction, and prevention. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(1):5-24.
25. Emami B, Lyman J, Brwn A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(1):109-22.
26. Graham MV, PurdyJa, Emami B, et al. Clinical Dose volume Histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC) *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(2):323-9.
27. Hernando ML, Marks LB, Bentel GC, et al. Radiation induced pulmonary toxicity: a dose- volumen histogram analysis in 201 patients with lung cancer. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(3):650-9.
28. Chun SG, Hu C, Choy H, et al. Impact of Intensity-Modulated Radiation Therapy Technique for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Secondary Analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2017;35(1):56-62.
29. Tonison JJ, Fischer SG, Viehrig M, et al. Radiation Pneumonitis after Intensity-Modulated Radiotherapy for Esophageal Cancer: Institutional Data and a Systematic Review. *Scientific Reports* 2019;9:2255.
30. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4833-9.
31. Siva S, MacManus M, Ball D. Stereotactic Radiotherapy for pulmonary Oligometases. A systematic Review. *J Thorac Oncol* 2010;5:1-10.
32. Ong CL, Palma D, Verbakel WF, et al. Treatment of large stage I-II lung tumors using stereotactic body radiotherapy (SBRT): planning considerations and early toxicity. *Radiother Oncol* 2010;97:431-6.
33. Baker R, Han G, Sarangkasiri S, et al. Clinical and dosimetric predictors of radiation pneumonitis in a large series of patients treated with stereotactic body radiation therapy to the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:190-5.
34. Chargari C, Riet F, Mazevet M, et al. Complications of thoracic radiotherapy. *Presse Med* 2013;42(9):e342-e351.
35. Takeda A, Sanuki N, Kunieda E. Role of stereotactic body radiotherapy for oligometastatic from colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2014;20:4220-9.
36. SEOR. Consenso de la SEOR sobre el papel de la SBRT en pacientes oligometastásicos; 2014.
37. Kutcher GJ, Lawrence TS. Analysis of clinical complication data for radiation hepatitis using a parallel architecture model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:883-91.
38. Lawrence TS, Ten Haken RK, Kessler ML, et al. The use of 3-D dose volume analysis to predict radiation hepatitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:781-8.
39. Roeske JC, Bonta D, Mell LK, et al. A dosimetric analysis of acute gastrointestinal toxicity in women receiving intensity-modulated whole-pelvic radiation therapy. *Radiother Oncol* 2003;69:201-7.
40. Banerjee R, Chakraborty S, Nygren I, et al. Small bowel dose parameters predicting grade ≥ 3 acute toxicity in rectal cancer patients treated with neoadjuvant chemoradiation: An independent validation study comparing peritoneal space versus small bowel loop contouring techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:1225-31.
41. Kavanagh BD, Pan CC, Dawson LA, et al. Radiation dose-volume effects in the stomach and small bowel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S101-S107.
42. Sanuki N, Takeda A, Oku Y, et al. Stereotactic body radiotherapy for small hepatocellular carcinoma: a retrospective outcome analysis in 185 patients. *Acta Oncol* 2014;53:399-404.
43. Timmerman RD, Herman J, Cho LC. Emergence of stereotactic body radiation therapy and its impact on current and future clinical practice. *J Clin Oncol* 2014;32:2847-54.
44. Bae SH, Kim MS, Cho CK, et al. Predictor of severe gastrointestinal toxicity after stereotactic body radiotherapy for abdominopelvic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:e469-e474.
45. Novak JM, Collins JT, Donowitz M, et al. Effects of radiation on the human gastrointestinal tract. *J Clin Gastroenterol* 1979;1(1):9-39.
46. Shakespeare D, Mitchell DM, Carey BM, et al. Recto-urethral fistula following radiotherapy for localized prostate cancer. *Colorectal Dis* 2007;9(4):328-31.
47. Wee CW, Kang HC, Wu HG, et al. Intensity-modulated radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy in rectal cancer treated with neoadjuvant concurrent chemoradiation: a meta-analysis and pooled-analysis of acute toxicity. *Jpn J Clin Oncol* 2018;48(5):458-66.
48. Grodsky MB, Sidani SM. Radiation Proctopathy. *Clin Colon Rectal Surg* 2015;28:103-11.
49. O'Brien PC, Hamilton CS, Denham JW, et al. Spontaneous improvement in late rectal mucosal changes after radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(1):75-80.
50. Wei X, Liu HH, Tucker SL, et al. Risk factors for acute esophagitis in non-small-cell lung cancer patients treated with concurrent

- chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:100-7.
51. Huang J, He T, Yang R, et al. Clinical, dosimetric, and position factors for radiation-induced acute esophagitis in intensity-modulated (chemo)radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *Onco Targets Ther* 2018;11:6167-75.
 52. Pan Y, Brink C, Knap M, et al. Acute esophagitis for patients with local-regional advanced non-small cell lung cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. *Radiother Oncol* 2016;118(3):465-70.
 53. Choy H, LaPorte K, Knill-Selby E, et al. Esophagitis in combined modality therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Semin Radiat Oncol* 1999;9:90-6.
 54. Murro D, Jakate S. Radiation esophagitis. *Arch Pathol Lab Med* 2015;139(6):827-30.
 55. Kavanagh BD, Pan CC, Dawson LA, et al. Radiation dose-volume effects in the stomach and small bowel. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2010;76(Suppl. 3):S101-7.
 56. Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, et al. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1999;17:2971-94.
 57. Pavlidakey PG, MacLennan GT. Radiation Cystitis. *J Urol* 2009;182:1172-3.
 58. Bucci J, Morris WJ, Keyes M, et al. Predictive factors of urinary retention following prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(1):91-8.
 59. Cao Y, Tsien CI, Sundgren PC, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging as a biomarker for prediction of radiation induced neurocognitive dysfunction. *Clin Cancer Res* 2009;15:1747-54.
 60. Schultheiss T, Kun L, Ang K, et al. Radiation response of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1093-112.
 61. Lawrence YR, Li XA, El Naqa I, et al. Radiation dose-volume effects in the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3 Suppl):S20-7.
 62. Jones AM. Transient radiation myelopathy. *Br J Radiol* 1964;37:727-44.