

Córdoba 2018

# **Susceptibilidad individual a las radiaciones ionizantes**

Prof. Jean-Marc COSSET, Prof. David AZRIA

# ¿SOMOS TODOS IGUALES FRENTE A LAS RADIACIONES IONIZANTES?

- ✘ La respuesta es claramente : ¡NO !
- ✘ Un porcentaje muy débil de sujetos en la población general,
- ✘ y un porcentaje probablemente más importante de pacientes con cáncer
- ✘ presentan **hipersensibilidad** a las radiaciones ionizantes

## UN DOCUMENTO DE BASE :

- ✘ La publicación N°79 de la CIPR :
- ✘ «Susceptibilidad Genética **al Cáncer**»
- ✘ El título señala bien que el motivo primario es una susceptibilidad individual expuesta al riesgo incrementado de cáncer (en particular radio-inducido)
- ✘ *Pero igualmente a un riesgo aumentado de efectos determinísticos ...*

## **ESTA PRESENTACIÓN :**

1. Síndromes o patologías asociadas a una hiper-radiosensibilidad
2. ¿Cuál(es) test(s) de hiper-radiosensibilidad en 2018 ?

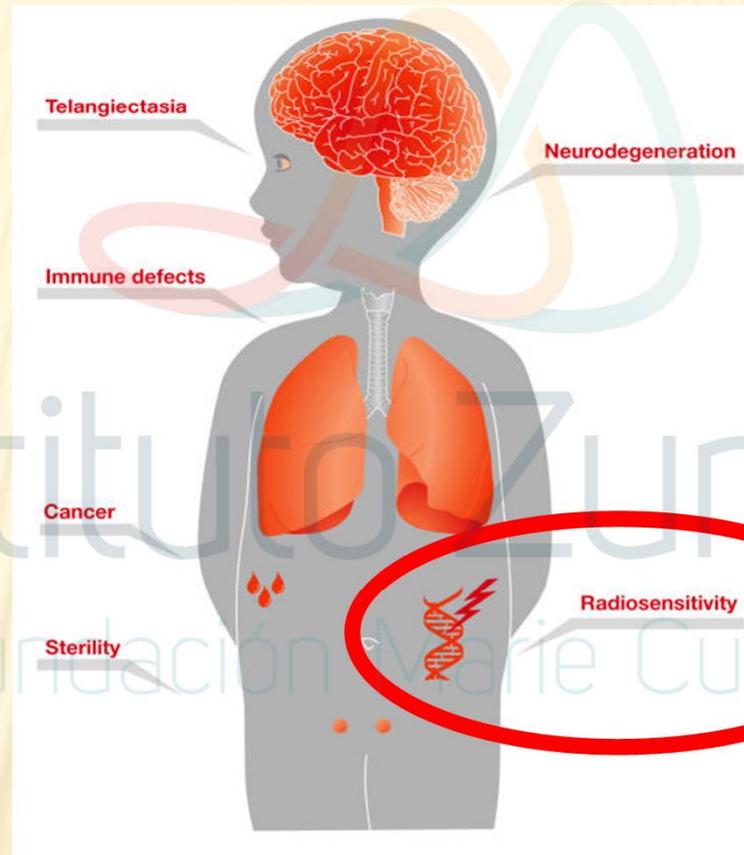
# PATOLOGÍAS ASOCIADAS A UNA HIPER-RADIOSENSIBILIDAD

- ✘ Ataxia - telangiectasia
- ✘ Fanconi
- ✘ Predisposición genética al cáncer
- ✘ Esclerodermia
- ✘ Pacientes con HIV seropositivos
- ✘ Otras patologías ...

# ATAXIA-TELANGIECTASIA

- ✦ Síndrome descrito por Broder en 1958:
- ✦ «**Ataxia-telangiectasia: un síndrome familiar progresivo de ataxia cerebelar, telangiectasia oculo-cutánea e infección frecuente**»
- ✦ Hoy en día se dice que se trata de un síndrome genético autosómico recesivo
- ✦ ligado a una mutación del gen ATM.  
( citado en 11q22-23 ; Savitsky 1995 )

# ATAXIA-TELANGIECTASIA



Instituto Zunino

Fundación Marie Curie

# MALIGNANCIES IN PEDIATRIC PATIENTS WITH ATAXIA TELANGIECTASIA

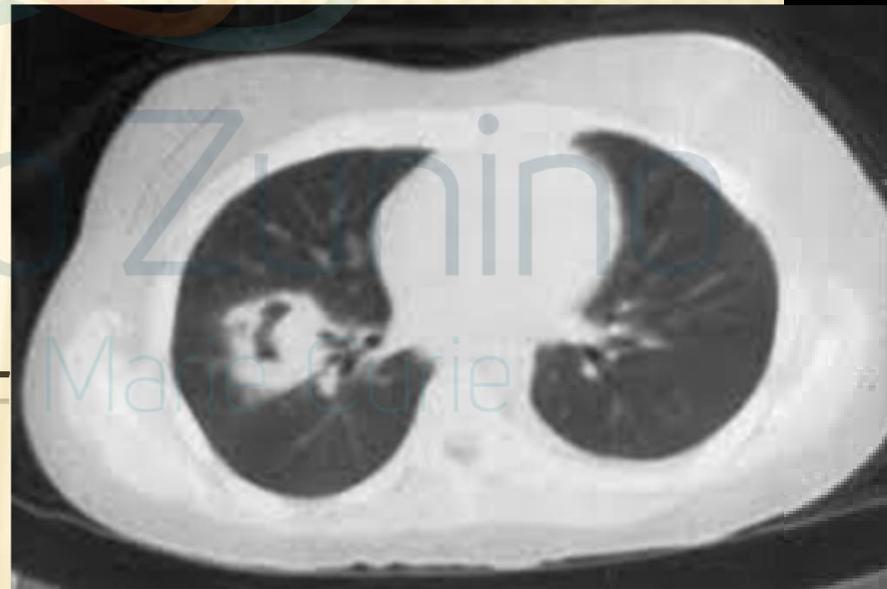
ROBYN C. MURPHY, WALTER E. BERDON, CARRIE RUZAL-SHAPIRO, ET AL

PEDIATR RADIOL (1999) 29: 225-230

**FIG. 2 (CASO 2)**

**MUJER DE VEINTISÉIS AÑOS CON AT DIAGNOSTICADA A LOS 4 AÑOS:**

**CT DE TÓRAX CON LESIÓN CAVITADA PULMONAR. LINFOMA NO-HODGKIN COMPROBADO POR BIOPSIA.**



BR J CANCER. 2012 JAN 17;106(2):262-8.  
**SEVERE REACTION TO RADIOTHERAPY FOR BREAST CANCER  
AS THE PRESENTING FEATURE OF ATAXIA TELANGIECTASIA.**  
BYRD PJ, SRINIVASAN V, LAST JI, SMITH A, BIGGS P, CARNEY  
EF, EXLEY A, ABSON C, STEWART GS, IZATT L, TAYLOR AM.



Paciente A-T213 presenta una forma más moderada de AT con mutaciones bialélicas en ATM, lo que puede haber contribuido al cáncer de mama, y por cierto causada por reacción severa a la radiación. **Ataxia telangiectasia debe ser investigada como causa potencial de reacciones adversas severas a la radiación, tempranas y tardías en pacientes con cáncer de mama.**

# ATAXIA-TELANGIECTASIA

Aquí conviene distinguir:

- × Las formas homocigotas

- × Las formas heterocigotas

Para las cuales los problemas se presentan de manera muy diferente ...

# ATAXIA-TELANGIECTASIA

- × Las formas homocigotas :
- × **Extremadamente raras** : 1 caso sobre 300.000 a 400.000 individuos en la población general
- × Relacionadas a un aumento considerable de riesgo de cáncer asociado  
(esencialmente linfomas - **x 250** !- y cáncer de mama )

# ATAXIA-TELANGIECTASIA

- × Las formas homocigotas :
  - × Consideradas como si fuesen 3 a 4 veces mas sensibles a los efectos determinísticos que la población general
  - × Corolario : una dosis bien tolerada por un paciente « normal » **puede matar** a un paciente homocigota por Ataxia ...

# ATAXIA-TELANGIECTASIA

× Las razones de esta hiper-radiosensibilidad mayor no totalmente dilucidadas todavía:

Combinación probable de :

- Alteración del « reconocimiento » de las lesiones radio-inducidas del ADN
- Error de reparación de lesiones de doble cadena
- Alteración de los « check points » del ciclo celular

( Foray 1997, Hoekstra 1997 )

# ATAXIA-TELANGIECTASIA

- ✘ ¿Mutaciones ATM en pacientes que han presentado un cáncer radio-inducido ?
- ✘ Dos estudios disponibles **negativos** :
- ✘ Van Leeuwen ( 1999 ) y Nichols (1999 )
- ✘ « *Mutaciones de la línea germinal heterocigota ATM no contribuyen a las enfermedades radio-asociadas luego de la enfermedad de Hodgkin* »  
( Nichols 1999 )

# ATAXIA-TELANGIECTASIA

✘ En conclusión :

✘ Ataxia Homocigota

✘ Rarísima

✘ Patología pasada, normalmente bien conocida en un paciente dado; no debería entonces dar problemas:

✘ **no irradiación o dosis MUY reducidas ...**

# ATAXIA-TELANGIECTASIA

- ✘ Ataxia *heterocigota*;
- ✘ Problema más complejo
- ✘ Consideradas hace 10 años como si fuesen **LAS formas hipersensibles** observadas en nuestros pacientes con cáncer
- ✘ Una serie de artículos ¡no lo han confirmado !
- ✘ Pero ¿¿se han buscado las mutaciones adecuadas ??
- ✘ Ver el trabajo de Tannuzzi ( 2002 )
- ✘ A seguir ! .....

# FANCONI

- ✘ Afeción genética recesiva
- ✘ Rara : 1/ 20.000 en la población general
- ✘ Clínica : Anemia frecuentemente asociada a trastornos de la morfogénesis
- ✘ Evolución habitual :  
anemia–mielodisplasia-leucemia aguda

# FANCONI

- ✘ ¡La hipersensibilidad a las radiaciones de estos pacientes es conocida a partir de los años 70 !
- ✘ Pacientes irradiados por cáncer asociados (por lo que el riesgo será aumentado) o por irradiación total o subtotal antes de un trasplante de médula
- ✘ Se estima groseramente que estos pacientes son **dos veces más sensibles** que la población general.

# FANCONI

- ✘ ¿Las razones de esta hipersensibilidad ?
- ✘ Después de mucho tiempo, ¿un rol por la extrema fragilidad cromosómica de estos pacientes, ya sea espontánea o luego de Mitomicina C ?
- ✘ ¿Problema en la reparación del ADN ?
- ✘ Ver Buchwald y Moustacchi, 1998 :  
*«¿Es la anemia de Fanconi causada por un defecto en el proceso de daño del ADN ?»*

# PREDISPOSICIÓN GENÉTICA AL CÁNCER

- × El ejemplo más espectacular:
- × El Retinoblastoma hereditario, con un riesgo de un segundo tumor mucho más elevado que en las formas esporádicas;
- × *este riesgo es aún (mucho) más elevado en **pacientes irradiados**...*

# Predisposición genética al cáncer

✘ **Kleinerman, ASCO 1999 :**

✘ *« Entre los pacientes hereditarios, hemos notado un incremento significativo del riesgo de segundo cáncer de 36.7-veces luego de radioterapia, comparado con un riesgo de 7.3-veces para pacientes que no recibieron radioterapia »*

✘ *« Para la edad de 50 años en pacientes hereditarios, la incidencia acumulativa de cáncer secundario excedía el 58% entre pacientes RB que fueron irradiados ... »*

# PREDISPOSICIÓN GENÉTICA AL CÁNCER

✘ Entre las otras predisposiciones, **BRCA 1** y **BRCA 2** han sido particularmente estudiadas.

✘ Estos dos genes parecieran estar implicados de manera estricta en el proceso de reparación del ADN ...

# PREDISPOSICIÓN GENÉTICA AL CÁNCER

- ✘ Koonin 1996 : Dominio común BRCA 1 y RAD 9
- ✘ Scully 1997 : «*BRCA 1 y BRCA 2 interaccionan con hRAD 51, el cual es un componente clave del patrón de reparación del ADN*»
- ✘ Sharan 1997 : «*Embrión ratón BRCA 2 -/- son hipersensibles a las radiaciones ionizantes* »
- ✘ Connor 1997 : *El test de cometas en condición neutra sugiere un rol del BRCA2 en la reparación de rupturas de doble cadena...*

# PREDISPOSICIÓN GENÉTICA AL CÁNCER

- ✘ Patel 1998 : « *Compromiso del BRCA 2 en reparación del ADN* »
- ✘ Zhang 1998 : « *BRCA 1, BRCA 2 y ADN respuesta de daños* »
- ✘ Abbott 1998 : « *Células defectuosas de BRCA fueron incapaces de reparar ruptura de ADN de doble-cadena inducida por radiaciones ionizantes* »
- ✘ Shen 1998 : « *Portadores embrionarios Murine y mutación nula del BRCA son... hipersensitivos a la radiación-gama* »

# PREDISPOSICIÓN GENÉTICA AL CÁNCER

✘ Pero esta fuerte convergencia de resultados experimentales **no encuentra su confirmación clínica ...**

✘ Gaffney ( 1998 ) estudió 30 pacientes con cáncer de mama mutado por BRCA 1 y 29 por BRCA 2 *y no encontró ningún aumento de las reacciones agudas luego de la radioterapia .*

# PREDISPOSICIÓN GENÉTICA AL CÁNCER

- ✘ Leong ( 2000 ): búsqueda de mutaciones BRCA 1 y 2 en 11 pacientes portadores de cáncer de mama que han presentado una hiper-radiosensibilidad marcada a causa de la radioterapia.
- ✘ ***¡No se ha encontrado ninguna mutación en este grupo de pacientes !***

# PREDISPOSICIÓN GENÉTICA AL CÁNCER

- ✘ Referido a la **radio-sensibilidad de los tumores** mutados por BRCA 1 o 2 :
- ✘ Información contradictoria;
- ✘ Mejor pronóstico (¿mayor radio-sensibilidad?) por Verhoog (1998) y Watson (1998)
- ✘ Pronóstico desfavorable (¿tumores más agresivos?) en la experiencia del Instituto Curie de Paris (1998)

# PREDISPOSICIÓN GENÉTICA AL CÁNCER

- ✦ Estos resultados han dado lugar igualmente a intensos cambios en la literatura sobre los **riesgos de la mamografía:**
- ✦ Den Otter (1993 y 1996) y Law (1997) previenen contra los riesgos teóricos de cáncer radio-inducido en las mujeres predispuestas ...
- ✦ Mettler (1996), Feig (1997) y Beemsterboer (1998) calculan que, aún con las hipótesis más pesimistas, ***¡el beneficio excede ampliamente el riesgo teórico !...***

# PREDISPOSICIÓN GENÉTICA AL CÁNCER

## × ICRP 79 :

× *In most, if not all instances of familial cancer predisposition associated with the dominant inheritance of strongly expressing tumor suppressor gene mutations , there will be an absolute increase in the probability of radiation-induced cancer... »*

× « Asimismo, el riesgo es difícil de cuantificar (Chakraborty 1998)

# ESCLERODERMIA

- ✘ Enfermedad del colágeno, caracterizada por una fibrosis similar a la fibrosis radio-inducida
- ✘ Luego de la radioterapia, *se ha informado una incidencia aumentada de complicaciones* ( Delanian 1996, Aref 1996 )
- ✘ En ciertos casos, el empeoramiento no era solamente local (en territorio irradiado) sino también *generalizado* (Haustein 1990 ) ...

# ESCLERODERMIA

- ✘ El incremento de *TGF Beta* hallado en las esclerodermias podría tener relación con esta toxicidad (Delanian 1996).
- ✘ Además, los resultados de Mc Curdy (1997) sugieren *una alteración de la reparación del ADN* ( test de cometas)

# PACIENTES HIV SEROPOSITIVOS

Los radioterapeutas que tuvieron que irradiar a los primeros pacientes HIV positivos se tuvieron que enfrentar a toxicidades, en particular de las mucosas, totalmente inhabituales ...

**Hoy : mejor, pero ...**

# PACIENTES HIV SEROPOSITIVOS

✘ Muchos artículos continúan refiriéndose al problema de la toxicidad severa luego de irradiar pacientes HIV +:

Costleigh 1995, Hautarz 1997, Leigh 1998 ...

# PACIENTES HIV SEROPOSITIVOS

- ✦ *¿Las causas de esta hipersensibilidad?*
- ✦ ¿Sobreinfecciones múltiples , en particular de la esfera ORL? La mejor puesta en marcha actual de las infecciones podría explicar la mejoría observada (?) ...
- ✦ ¿Déficit en Glutación ? (Vallis 1991, Hugues-Davies 1991)
- ✦ ¿Hipersensibilidad de fibroblastos ? ( Formenti 1995)

# OTRAS PATOLOGÍAS

- ✦ Algunos síndromes raros :
- ✦ Síndrome de Nijmegen Breakage (¿una forma de Ataxia?)
- ✦ Fragilidad Idiopática Cromosómica (ICF)
- ✦ Síndrome de Cockayne
- ✦ Síndrome de Bloom

# OTRAS PATOLOGÍAS

## **Enfermedad de Behcet :**

✘ En un grupo de 4 pacientes portadores de la enfermedad de Behcet e irradiados por cáncer, Cengiz (1999 ) observa 3 complicaciones muy severas ; plexitis actínica, fibrosis ureteral, necrosis cutánea ...

# OTRAS PATOLOGÍAS

## ***¡Diabetes ! :***

- ✘ En una serie de 944 pacientes irradiados por cáncer prostático, Herold (1999 ) demostró que la diabetes es un factor independiente para :
  - La toxicidad gastro-intestinal grado 2
  - La toxicidad genito-urinaria grado 2

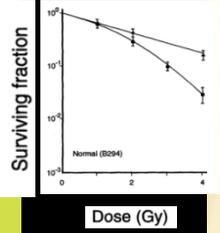
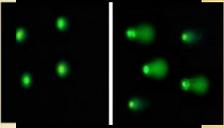
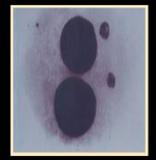
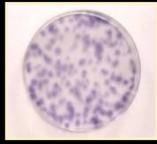
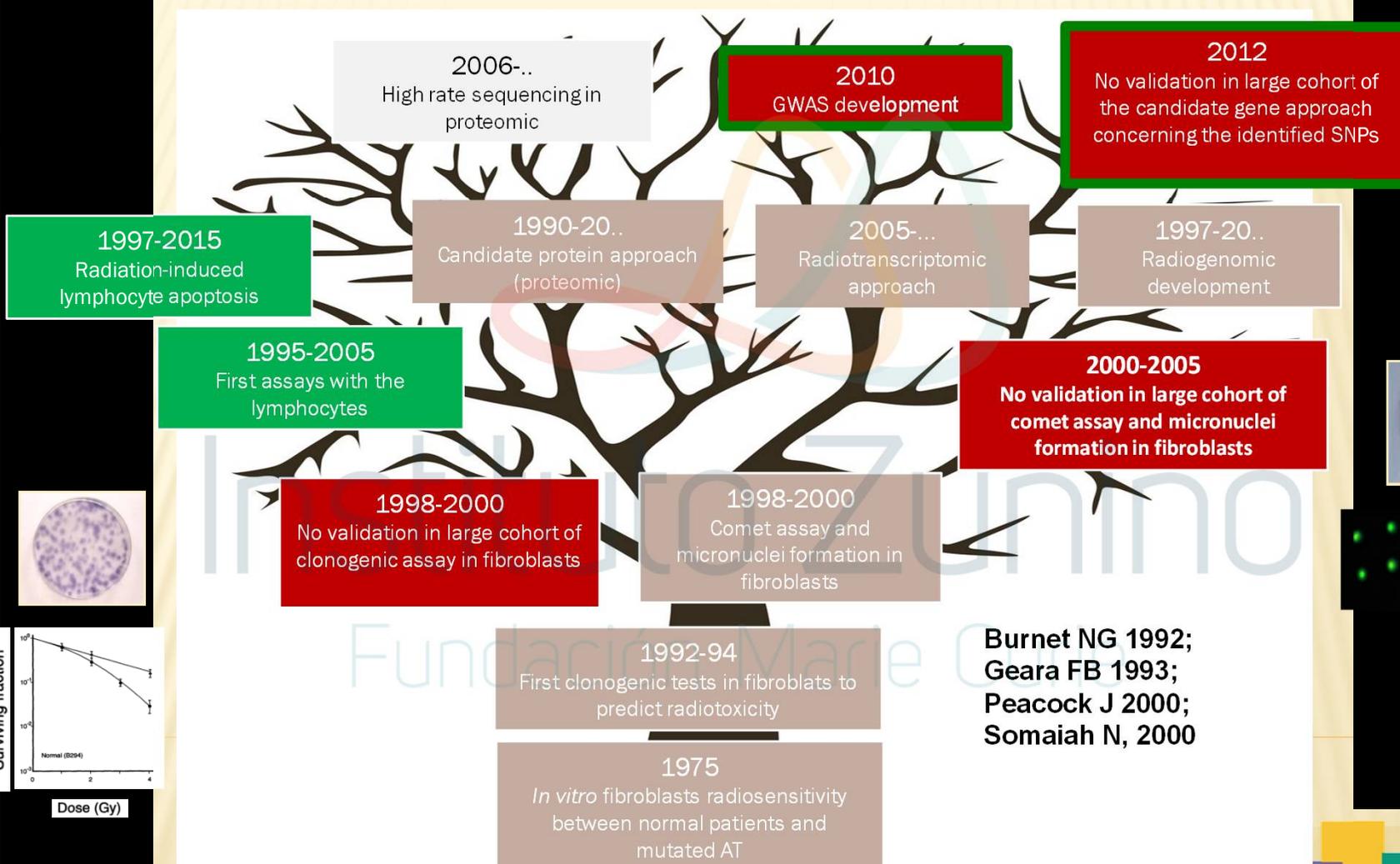
# **CUÁL(ES) TEST(S) DE RADIOSENSIBILIDAD ?**

Instituto Zunino

Fundación Marie Curie

# Desde el comienzo...

Seibold  
Kerns SL  
Barnett C  
Fachal L



# TEST DE RADIOSENSIBILIDAD

- ✘ Cultivo en “pozos” ( « CAM-Plates ») ; tarda mucho tiempo, poco preciso .....
- ✘ Test-cometa ; tarda mucho , irreabilidad en la clínica de rutina .....
- ✘ Micro-núcleo ; idem ...
- ✘ Biología molecular ( ver más lejos); interesante +++ , pero irrealizable para todos los pacientes

*(¿Hoy ?)*

- ✘ Muchos tests son estudiados
- ✘ desde hace más de 30 años;
- ✘ pero
- ✘ un problema difícil:
- ✘ la mayoría no pueden ser utilizados.
- ✘ ¿Por qué ?

- ✘ Algunos no pudieron ser validados;
- ✘ Otros dan resultados interesantes, pero
- ✘ tardan mucho tiempo;
- ✘ Y/o resultados obtenidos demasiado tarde para poder ser utilizados;
- ✘ Y/o demasiado caros;
- ✘ Y/o necesitan biopsias (luego, no son convenientes).



✘ En Francia

✘ ¡Dos ensayos en competición !

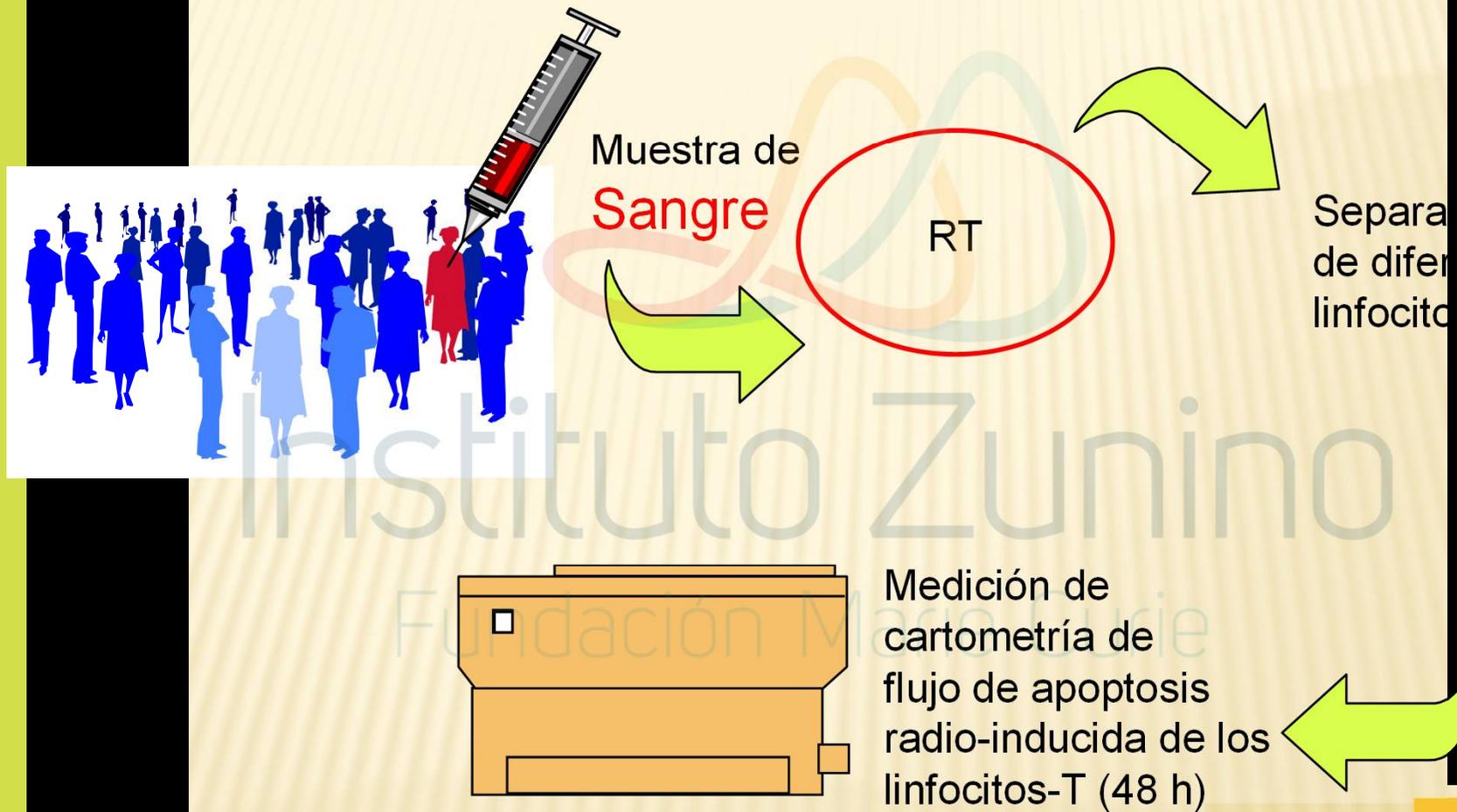
Instituto Zunino

Fundación Marie Curie

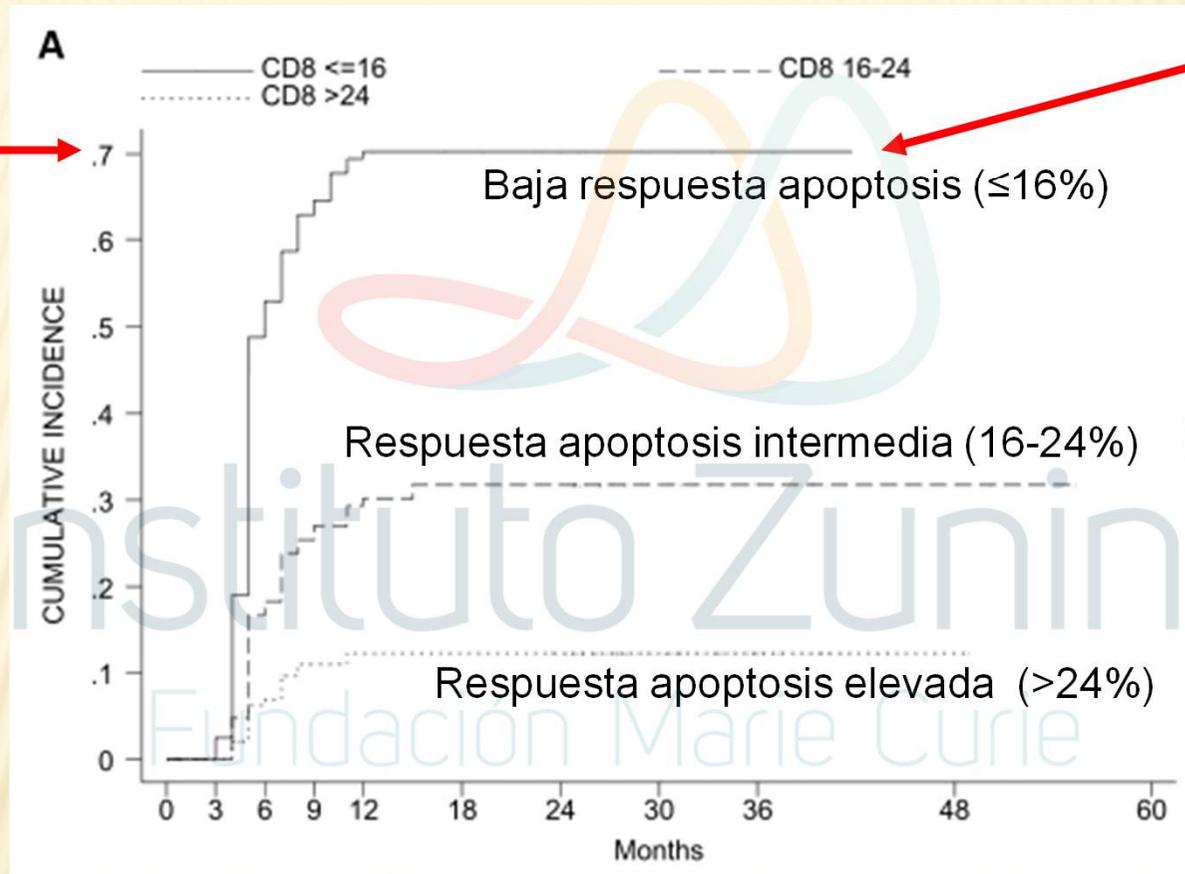


Versailles, France  
December 2 - 4, 2009

# ENSAYO APOPTOSIS LINFOCITARIA (RILA .ASSAY)



# Apoptosis linfocitaria baja = aumento de efectos tardíos



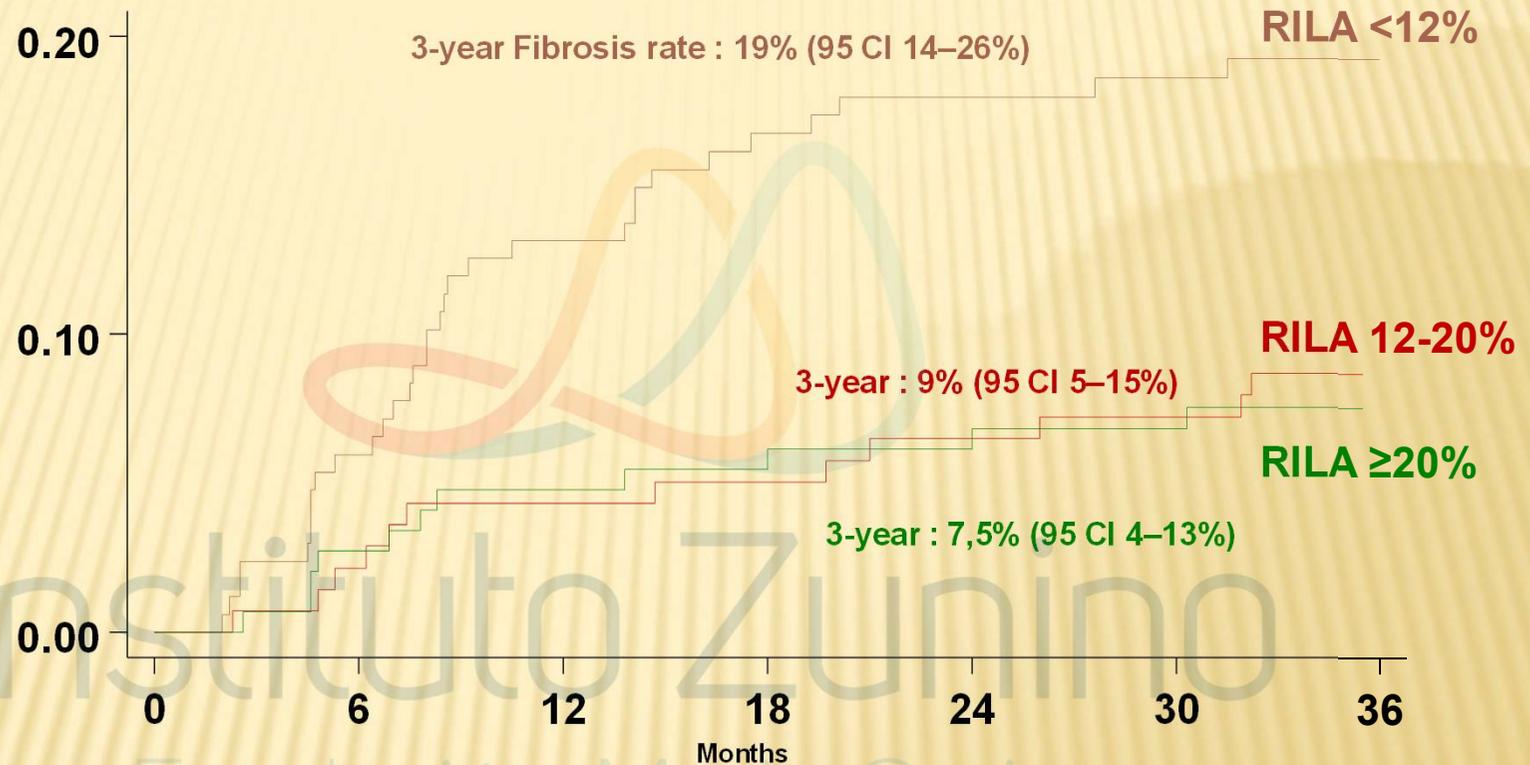
incidencia acumulativa de efectos tardíos grado 2 o mayor, respecto a apoptosis radio-inducida T-linfocitos CD8 en 399 pacientes

× **Correlación significativa con genotipos (Single Nucleotide Polymorphisms; SNPs)**

× SNPs en genes candidatos: ATM, SOD, TGF, XRCC1, XRCC3, hHR23A

Fundación Marie Curie

# Incidencia acumulativa en fibrosis de mama

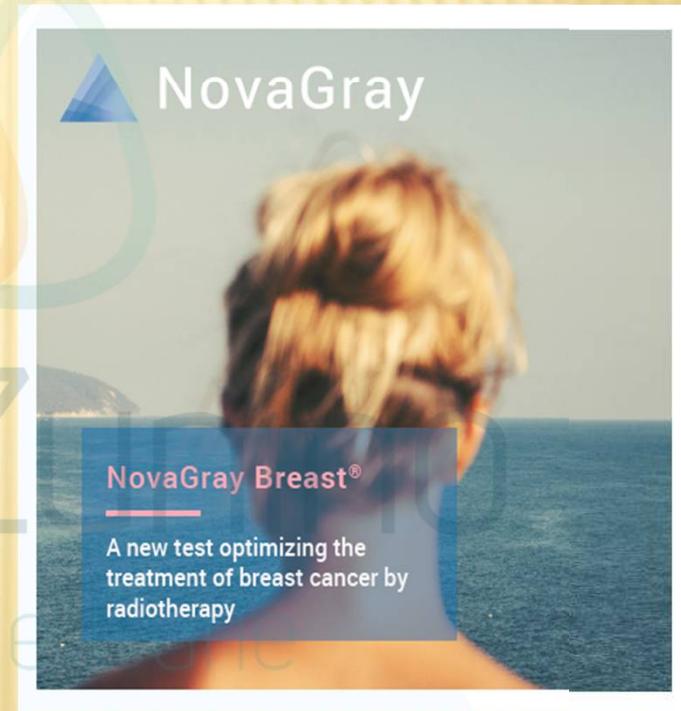


## Number at risk

	0	6	12	18	24	30	36
RILA<12	169	157	145	136	134	127	120
RILA12-20	140	136	133	131	129	127	121
RILA≥20	147	143	139	137	136	132	126

RILA as a continuous variable was predictive **95% CI 0.93-0.99, p=0.005**

# Nomograma Predictivo: NovaGray Breast®



× En competición ;



Instituto Zunino

Fundación Marie Curie

Versailles, France  
December 2 - 4, 2009

- ✘ Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018 Feb
- ✘ Fast and Binary Assay for Predicting Radiosensitivity Based on the Theory of ATM Nucleo-Shuttling: Development, Validation, and Performance.
- ✘ Pereira S<sup>1</sup>, Bodgi L<sup>1</sup>, Duclos M<sup>1</sup>, Canet A<sup>2</sup>, Ferlazzo ML<sup>3</sup>, Devic C<sup>3</sup>, Granzotto A<sup>3</sup>, Deneuve S<sup>4</sup>, Vogin G<sup>3</sup>, Foray N<sup>5</sup>.

× **Objetivo:**

- × « *Examinar la posibilidad de predecir radiosensibilidad clínica cuantificando las formas nucleares de proteína ATM autofosforiladas (pATM) por medio de un ensayo por inmunoabsorción específico ligado a enzima (ELISA) ».*

✘ **MÉTODOS Y MATERIALES:**

✘ « *Este estudio se realizó en 30 fibroblastos de la piel de 9 pacientes radioresistentes y en 21 pacientes con eventos de reacciones tisulares adversas. »*

✘ *Por lo tanto: biopsia de piel es necesaria*

✘ *Solamente 30 pacientes*

·

× **CONCLUSIÓN:**

- × « *Este estudio mostró que la evaluación de la cantidad de pATM nuclear después de 2 Gy via la técnica ELISA puede ser la base para un ensayo predictivo con el resultado estadístico más alto entre los métodos predictivos disponibles* ».

- ✘ Nuestro problema :
- ✘ Los dos grupos (test RILA y ensayo basado en ATM) explican que el otro es muy malo (!) y no puede ser utilizado !!

Instituto Zunino  
Fundación Marie Curie

## EJEMPLO ;

- ✘ Predicción de Radiosensibilidad Individual: Importancia de Nomogramas Multiparamétricos en Estudios Prospectivos
  - ✘ *In regard to Pereira et al. (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2018;100:353-360)*
- ✘ David Azria, MD, PhD,,\* Sophie Gourgou, MSc, Muriel Brengues, PhD, Céline Bourgier, MD, PhD, Mahmut Ozsahin, MD, PhD,

# CONCLUSIONES

- × Esperar confirmaciones ...
- × Continuar trabajando porque
- × Sería importante conocer a los pacientes hiper-radiosensibles antes de la radioterapia.
- × Además :

Instituto Zanino  
Fundación Marie Curie

## LOS ENSAYOS PREDICTIVOS SERÍAN AÚN MAS ÚTILES PARA ...

Identificar los pacientes normales porque  
podríamos mejorar el control local en un 20%  
aumentando la dosis total de RT en un 10% en  
« pacientes normo-sensibles »  
(excluyendo 15-20% de los pacientes más  
radio-sensibles) »

Bentzen SM, Radiother Oncol, 1997

MUCHAS GRACIAS

