



Cáncer inducido por radiación: estrategias, avances y desafíos en la protección y reducción de riesgos

Radiation-induced cancer: strategies, advances, and challenges in protection and risk reduction

Alejandro González-Motta^{1,2*}, Iván Bobadilla^{1,2}

¹Unidad Funcional Asistencial de Radioterapia, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia

²Grupo de Investigación GIGA, CTIC/Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia

Aceptado: 20 marzo 2025

Publicado: 18 noviembre 2025

*Correspondencia: Alejandro González-Motta. alegonzalez@fctic.org

Resumen

Los tumores inducidos por radiación pueden manifestarse como una complicación tardía de la radioterapia. Aunque la radioterapia es un pilar fundamental en el tratamiento del cáncer con altas tasas de control local e incluso de curación, también puede generar alteraciones genéticas en los tejidos sanos, lo que podría conducir, con el paso del tiempo, a la aparición de neoplasias secundarias. Tradicionalmente, los criterios de Cahan y posteriormente modificados por Arlen definen que los tumores radioinducidos se desarrolla dentro del campo irradiado, tienen una histología distinta y un período de latencia mínimo de varios años. Los avances moleculares actuales sugieren que marcadores genéticos o epigenéticos específicos pueden ayudar a refinar la identificación de estos tumores. Desde el punto de vista epidemiológico, la evidencia proviene de sobrevivientes de bombas atómicas, trabajadores de la industria nuclear y pacientes tratados con radioterapia para diversos tipos de cáncer. La población pediátrica es particularmente susceptible debido a la intensa actividad celular en desarrollo. Entre las neoplasias radioinducidas más frecuentes se incluyen sarcomas (p. ej., angiosarcomas), carcinomas de mama y tiroides, así como cánceres de pulmón, gastrointestinales y algunos hematológicos. Los factores de riesgo abarcan la dosis total, el fraccionamiento, la edad del paciente, la predisposición genética y otras comorbilidades. Para prevenir o reducir la incidencia de estos tumores, se han perfeccionado las técnicas de radioterapia (por ejemplo, la protonterapia) que permiten administrar dosis más precisas y minimizar la irradiación de tejido sano. Así mismo, es esencial implementar protocolos de seguimientos en pacientes irradiados para generar estrategias de prevención y detección temprana.

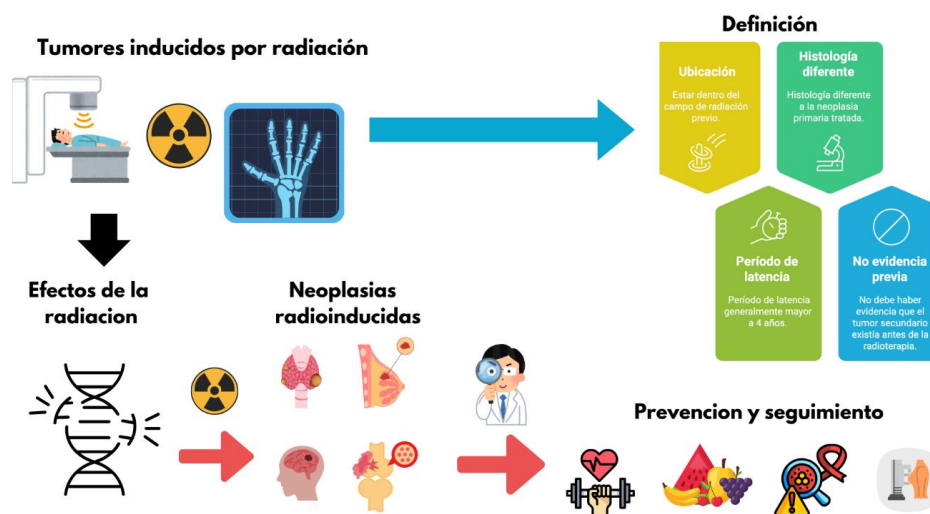
Palabras clave: Radioterapia. Radioinducidos. Tumores secundarios. Radioprotección.

Abstract

Radiation-induced tumors can manifest as a late complication of radiotherapy. Although radiotherapy is a fundamental pillar in cancer treatment, with high local control rates and even potential for cure, it can also cause genetic alterations in healthy tissues, which over time could lead to the development of secondary neoplasms. Traditionally, Cahan and Arlen's criteria have classified radiation-induced tumors based on their development within the irradiated field, their distinct histology, and a minimum latency period of several years. Current molecular advances suggest that specific genetic or epigenetic markers help refine the identification of these tumors. From an epidemiological perspective, evidence comes from survivors of atomic bombs, workers in the nuclear industry, and patients treated with radiotherapy for various types of cancer. The pediatric population is particularly susceptible due to intense cellular activity during development. Among the most common radiation-induced neoplasms are sarcomas (e.g., angiosarcomas), breast and thyroid carcinomas, as well as lung, gastrointestinal, and certain hematologic cancers. Risk factors include total dose, fractionation, patient age, genetic predisposition, and other comorbidities. To prevent or reduce the incidence of these tumors, radiotherapy techniques have been improved (e.g., proton therapy), allowing for more precise dose administration and minimizing radiation exposure to healthy tissue. Additionally, it is essential to implement follow-up protocols in irradiated patients to develop prevention and early detection strategies.

Keywords: Radiotherapy. Radiation-induced. Secondary tumors. Radioprotection.

Resumen gráfico



Puntos clave

- Los tumores radioinducidos se generan en la misma zona de irradiación, posterior a un tiempo de latencia (4-5 años). La histología debe ser diferente al tumor primario y no debe haber evidencia previa del nuevo tumor.
- La radioterapia puede generar tumores radioinducidos, pero en supervivientes del cáncer inicial, el beneficio en supervivencia que ofrece el tratamiento oncológico, como la radioterapia, supera el riesgo de desarrollar segundos primarios.
- La dosis recibida y el tiempo transcurrido desde el tratamiento influyen en la aparición de tumores inducidos por radiación.
- Se requiere de consejería, educación y seguimiento de pacientes irradiados, especialmente en aquellos que reciben tratamiento con radioterapia durante la infancia.

Introducción

La radiación ionizante, que significa aquella que tiene la capacidad de interactuar con la materia y de generar desplazamiento de electrones de su órbita, es utilizada ampliamente en diferentes ámbitos de la medicina como la radioterapia, la radiología y la medicina nuclear, con fines terapéuticos y diagnósticos. La radiación también se utiliza en diferentes industrias como las plantas nucleares para generación de energía, la agricultura y como método desinfectante¹. La radioterapia constituye uno de los pilares fundamentales en el tratamiento del cáncer tanto para el control loco-regional como para generar beneficio en supervivencia global en algunas patologías; siendo utilizada en un 50-60% de los pacientes con cáncer en algún momento de su diagnóstico². Esta radiación puede generar interacciones a largo plazo con los tejidos, generando cambios en el ADN celular y la relación con el microambiente, lo que puede terminar desencadenando procesos de carcinogénesis^{3,4}. El término de “tumor inducido por radiación o radioinducido” se utiliza para los tumores secundarios que tengan una relación con la radiación recibida previamente. En la práctica se relaciona más frecuentemente con un tratamiento previo de radioterapia, aunque también puede aplicarse a los tumores que se desarrollan en personas expuestas a las explosiones de bombas atómicas, accidentes radiológicos o trabajadores expuestos a radiación.

Los efectos tardíos de la radioterapia constituyen, por tanto, un desafío en el manejo clínico, ya que requieren la optimización de los tratamientos presentes para potenciar los beneficios terapéuticos y disminuir los riesgos a largo plazo. La presente revisión tiene como objetivo ofrecer un panorama detallado sobre la incidencia, mecanismos biológicos, factores de riesgo, tipos de tumores y estrategias de seguimiento y prevención en el contexto de tumores inducidos por radiación.

Tumores inducidos por radiación versus segundos primarios

El término “tumor radioinducido” se utiliza para describir una neoplasia que se desarrolla como consecuencia directa de la exposición a radiación ionizante. Estos tumores pueden o no corresponder a una categoría mayor denominada “segundos primarios” la diferencia subyace en que en los tumores inducidos por radiación o radioinducidos la etiología implica un vínculo causal con la radioterapia recibida o con la exposición a radiación previa en la misma zona que se genera el tumor. En el caso de segundos primarios, se trata de neoplasias de nueva aparición en un paciente previamente tratado por un tumor previo, en relación o no a exposición a radiación. Dado lo anterior, es importante aclarar que un paciente con un tumor radioinducido posterior a un tratamiento con radioterapia por un tumor primario, tiene un segundo primario que a veces es un tumor radioinducido. En cambio, una persona expuesta a radiación en una bomba atómica tiene un tumor asociado a radiación sin que requiera necesariamente haber tenido un tumor primario previo.

Los segundos tumores primarios abarcan una categoría más extensa de tumores que se desarrollan en personas con un cáncer previo. Este puede —o no— tener relación con el tratamiento oncológico recibido previamente. En algunos pacientes, estos tumores constituyen complicaciones tardías de terapias con potencial de toxicidad génica, como la radioterapia y ciertos agentes de quimioterapia, y pueden representar un desafío clínico al constituir una fracción de los tumores subsecuentes en pacientes supervivientes de cáncer⁵. La quimioterapia y otros tratamientos oncológicos como las terapias de CART también se han relacionado con la aparición de segundos tumores primarios^{6,7}. Es por ello que en pacientes con segundos primarios y que han recibido múltiples tratamientos, deben considerarse todas las terapias recibidas previamente

para identificar si alguna de estas puede o no estar asociada con la aparición de un segundo primario.

Para considerar que un tumor es radioinducido, se deben cumplir los criterios de Cahan propuestos en 1948⁸:

1. Histología diferente: el tumor radioinducido debe ser de un tipo histológico distinto al tumor primario tratado con radioterapia.
2. Ubicación dentro del campo irradiado: debe desarrollarse en una región que haya recibido radiación con dosis significativas.
3. Período de latencia: debe existir un intervalo de tiempo entre la radioterapia y la aparición del tumor, generalmente de al menos 5 años, aunque puede variar según el tipo histológico.
4. Ausencia de predisposición genética: el tumor no debe ser atribuible a síndromes genéticos predisponentes al desarrollo de tumores múltiples.

Dentro de los síndromes predisponentes se encuentra el síndrome de Li-Fraumeni (mutaciones en el gen p53 por sus siglas en inglés "TP53"), síndrome de ataxia-telangiectasia (mutaciones en el gen ataxia telangiectasia mutado por sus siglas en inglés ATM), síndrome de Nijmegen, síndrome de Bloom, la anemia de Fanconi, el síndrome de Rothmund-Thomson, xeroderma pigmentoso y el síndrome de Muir-Torre⁹⁻¹¹. El síndrome de Lynch (SL), también conocido como cáncer colorrectal hereditario no polipósico, es un trastorno genético autosómico dominante causado por mutaciones en genes del sistema de reparación de errores de apareamiento del ADN, aumentando la inestabilidad genómica, y con predisposición a diversos cánceres, principalmente colorrectal y endometrial¹². Aunque el síndrome de Lynch no se asocia directamente con una extrema radiosensibilidad, como en el caso del síndrome de ataxia-telangiectasia o el síndrome de Nijmegen, la deficiencia en la reparación del ADN podría aumentar el riesgo de tumores radioinducidos¹³. Aunque los criterios de Cahan han sido fundamentales en la identificación de tumores radioinducidos, estos han sido llevados a revisiones posteriores, como la

presentada en 1971 como "Criterios de Arlen"¹⁴, en la cual un tumor radioinducido debe tener las siguientes características:

1. El tumor debe aparecer dentro del campo de radiación.
2. Debe existir un período de latencia suficiente, generalmente mayor a 4 años.
3. El tumor debe tener una histología diferente a la neoplasia primaria tratada.
4. No debe haber evidencia de que el tumor secundario existía antes de la radioterapia.

Con el paso del tiempo y la evolución en el conocimiento de la biología molecular surge la necesidad de continuar actualizando los criterios y la definición de tumores radioinducidos. Por ejemplo, en el caso de los angiosarcomas radioinducidos de mama, se ha observado una alta amplificación del gen MYC en aproximadamente el 55% de los casos, lo que no se presenta en los angiosarcomas primarios. Este hallazgo podría servir como un marcador molecular para diferenciar entre tumores primarios y radioinducidos¹⁵. Teniendo en cuenta lo anterior, se ha propuesto que, en lugar de requerir una histología diferente, sería más apropiado considerar perfiles moleculares distintos para definir la independencia nosológica de cada tumor. Esto se debe a que las técnicas actuales de secuenciación de nueva generación permiten identificar mutaciones específicas que podrían estar relacionadas con la radiación¹⁶. Aunque estas propuestas reflejan avances significativos en la comprensión de los tumores radioinducidos, hasta la fecha no se ha establecido un consenso internacional que modifique oficialmente los criterios originales y se siguen utilizando los criterios de Cahan y Arlen.

Epidemiología de los tumores inducidos por radiación

La epidemiología de los tumores inducidos por radiación se basa en las investigaciones realizadas en diferentes grupos de personas como supervivientes de explosiones o desastres nucleares, empleados de la industria nuclear y pacientes sometidos

a radioterapia o expuestos a radiación ionizante durante procedimientos de diagnóstico por imágenes. Los estudios realizados en los supervivientes de las detonaciones de las bombas nucleares de Hiroshima y Nagasaki han sido fundamentales para entender la conexión entre la dosis de radiación y la formación de tumores cancerosos inducidos por radiación. Estos estudios demostraron un aumento en la incidencia de casos de leucemias y tumores sólidos, con latencias variables según el tipo de cáncer^{17,18}. Investigaciones en el ámbito de la industria nuclear han examinado a empleados expuestos de manera crónica a dosis bajas de radiación, con hallazgos que revelan un incremento en la incidencia de cáncer, especialmente de leucemias, que refuerzan la idea de que incluso exposiciones prolongadas de baja intensidad pueden desencadenar procesos carcinogénicos^{19,20}.

Numerosos estudios han documentado el riesgo de tumores secundarios en pacientes sometidos a radioterapia para cánceres primarios²¹. Se ha encontrado que un 17-19% de pacientes supervivientes

de cáncer desarrollan segundos primarios debido a múltiples razones: continuidad del estilo de vida, susceptibilidad genética y el tratamiento oncológico recibido²². La población pediátrica es más susceptible a los efectos carcinogénicos de la radiación debido a la mayor tasa de división celular y al desarrollo activo de los tejidos. En estos pacientes, el riesgo acumulado puede ser mayor comparado al de la población adulta. Para una dosis igual los niños son 10 veces más sensibles a desarrollar un tumor asociado a radiación comparado con los adultos²³.

Factores relacionados con la aparición de tumores inducidos por radiación

La incidencia de tumores radioinducidos varía en función de múltiples variables que están relacionadas con el tratamiento de radioterapia recibido, así como factores no asociados con el tratamiento de radioterapia, como son carga genética y factores ambientales, los que al final terminan desencadenando la aparición de tumores asociados a radiación (Figura 1).

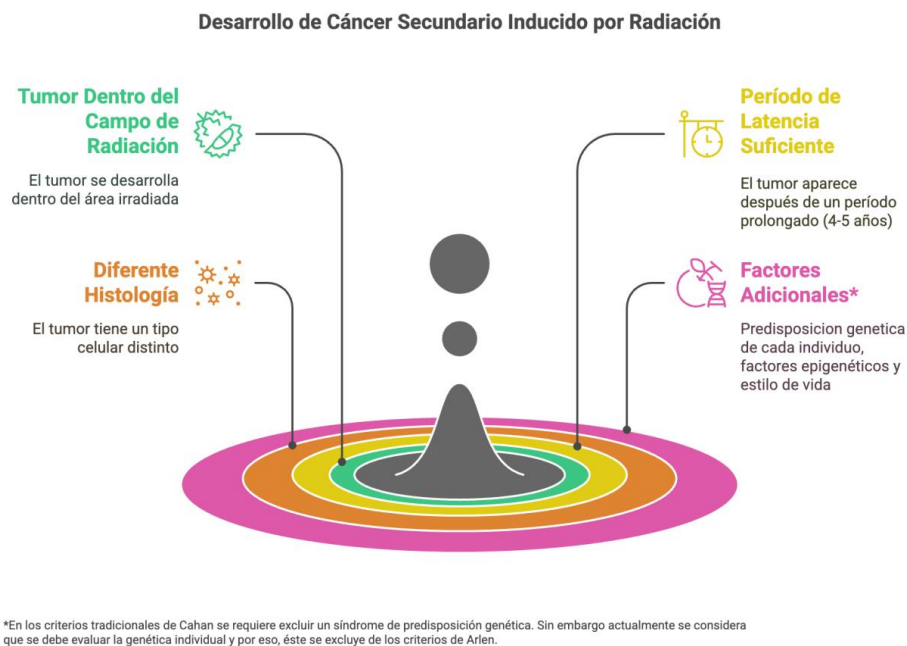


Figura 1. Factores asociados con la aparición de cáncer secundario inducido por radiación.

Dosis y fraccionamiento

Los análisis de dosis-respuesta en supervivientes de bombas nucleares y en pacientes expuestos han demostrado que quienes reciben radioterapia, usualmente en dosis de 1 a 5 Gy por fracción y con una dosis acumulada de 15 a más de 50 Gy, presentan un menor riesgo por unidad de dosis de desarrollar tumores asociados a radiación en comparación con los supervivientes de bombas atómicas que recibieron una dosis única inferior a 2 Gy^{21,23}. El tiempo desde la exposición es un factor determinante, ya que la mayoría de los cánceres asociados a radiación se diagnostican décadas después de la exposición, lo que significa que el riesgo aumenta con el tiempo desde la exposición inicial²³. Adicionalmente, la administración de dosis fraccionadas permite intervalos de tiempo para la reparación del ADN en las células normales²³.

Edad al momento de la exposición

Los niños y adolescentes son particularmente vulnerables a los efectos carcinogénicos de la radiación, dado el mayor número de divisiones celulares y la mayor sensibilidad del tejido en desarrollo²³. En un estudio de Friedman et al.,²⁴ la incidencia de tumores 30 años después del diagnóstico de cáncer infantil fue de 7,9% para neoplasias secundarias, el exceso del riesgo fue evidente para todos los diagnósticos primarios siendo de 2,6 por 1000 personas año con un intervalo de confianza de 2,4 a 2,9 por 1000 personas año. Este fue mayor para pacientes con diagnóstico inicial de linfoma Hodgkin y sarcoma de Ewing que para otros diagnósticos oncológicos primarios²⁴.

Volumen irradiado

La extensión del tejido expuesto juega un papel determinante; áreas de gran volumen irradiado tienen una mayor probabilidad de albergar células sanas que quedan en riesgo de sufrir transformaciones malignas⁵.

Factores genéticos y biológicos

La predisposición genética (como se mencionó previamente) y la presencia de mutaciones en genes implicados en la reparación del ADN con otros

factores moleculares influyen notablemente en el riesgo individual^{5,23}.

Factores ambientales y de comorbilidad

La combinación de la exposición a radiación con otros factores ambientales, como agentes químicos o biológicos, puede potenciar el riesgo de carcinogénesis^{5,23}. Así también, la respuesta inmunológica del paciente y la presencia de otras condiciones médicas pueden influir en la capacidad del organismo para reparar el daño y prevenir la transformación maligna^{5,23}.

Mecanismos de carcinogénesis inducida por radioterapia

La carcinogénesis por radiación es un proceso multifactorial en el que intervienen diversos mecanismos celulares y moleculares (**Figura 2**).

Daño directo al ADN

La radiación ionizante puede interactuar directamente con las moléculas de ADN, ocasionando rupturas en las hebras simples y dobles. Las rupturas de Hebra Doble (DHB) son consideradas las lesiones más graves, ya que comprometen la integridad estructural del genoma. Si estas rupturas no se reparan correctamente, pueden llevar a reordenamientos cromosómicos, pérdidas o ganancias de material genético y, en consecuencia, a la activación de oncogenes o la inactivación de genes supresores de tumores²³. Los mecanismos para la reparación del ADN como la reparación por recombinación homóloga (HR) y la unión de extremos no homólogos (NHEJ), pueden ser insuficientes o erróneos, aumentando la probabilidad de mutaciones carcinogénicas²³.

Daño indirecto al ADN

La radiación ionizante también puede inducir daño indirecto al interactuar con las moléculas de agua, produciendo radicales libres y especies reactivas de oxígeno (por sus siglas en inglés ROS). Estas pueden dañar el ADN, las proteínas y lípidos celulares, generando lesiones que, acumuladas, alteran la estabilidad genómica^{25,26}. El desequilibrio entre la producción de ROS y la capacidad antioxidante

Mecanismos de Carcinogénesis Inducida por Radioterapia

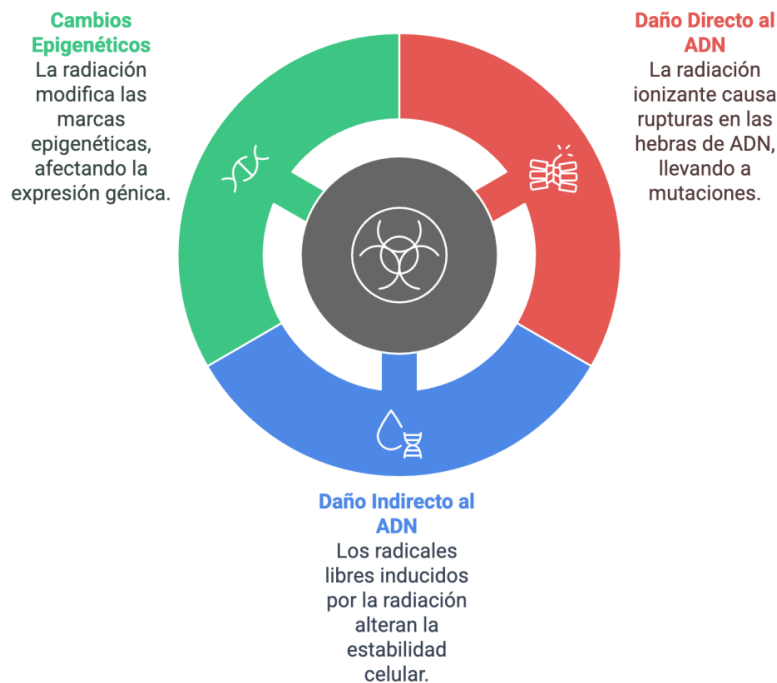


Figura 2. Mecanismo de carcinogénesis inducida por radiación.

celular puede modificar las vías de señalización, favoreciendo la proliferación celular anómala y la resistencia a la apoptosis^{25,26}.

Cambios epigenéticos

Además de las mutaciones directas en la secuencia del ADN, la radiación puede inducir modificaciones epigenéticas²⁷ como la metilación del ADN en promotores de genes supresores de tumores y puede silenciar su expresión eliminando barreras contra la carcinogénesis²⁷. También se pueden generar modificaciones de histonas, con lo cual la alteración en las marcas histónicas puede cambiar el patrón de expresión génica, afectando la diferenciación y proliferación celular²⁷. Estos mecanismos actúan de manera interrelacionada, y la acumulación de errores en los sistemas de reparación y control celular es lo que finalmente propicia la transformación maligna.

Tipos de tumores inducidos por radioterapia

La manifestación clínica de los tumores radioinducidos es heterogénea, y puede afectar distintos órganos y tejidos. A continuación, se describen los principales tipos de neoplasias que han sido asociadas a la exposición terapéutica a radiación:

Los sarcomas son uno de los tumores secundarios más estudiados en el contexto de la radioterapia. Suelen desarrollarse en el sitio de la radiación, típicamente en los tejidos blandos o en el hueso. Los angiosarcomas post-radioterapia, especialmente en el contexto de la radioterapia de mama, han sido descritos en pacientes con antecedentes de tratamiento para linfoma o cáncer de mama^{5,23,28}.

La radioterapia torácica, utilizada en el tratamiento de linfomas y cánceres mamarios, se asocia con un incremento en el riesgo de desarrollar carcinomas

de mama secundarios. La exposición en edades tempranas es especialmente crítica, dado el alto dinamismo de la glándula mamaria en el periodo de desarrollo. En pacientes tratados en la adolescencia o juventud, con una incidencia de 5-14% a los 40 años²⁹. Los pacientes irradiados en tórax por linfoma de Hodgkin tienen un riesgo de desarrollar cáncer de pulmón. En un estudio de Travis et al., los pacientes que recibieron más dosis en pulmón tenían mayor riesgo de desarrollar cáncer de pulmón alcanzado un riesgo de 7 a 9 veces más en los que recibieron 30 Gy o más comparados con los que recibían 5 Gy o menos de radiación en el pulmón^{30,31}.

La tiroides es un órgano con una alta sensibilidad a la radiación y por ello posee un alto riesgo de desarrollar tumores tiroideos. El principal factor de riesgo para los tumores tiroideos asociados a radiación es la dosis de radiación recibida por la glándula tiroidea. El riesgo de cáncer de tiroides aumenta significativamente después de una dosis tan baja como 0,05 a 0,1 Gy durante la infancia. Sin embargo, no hay un límite de dosis debajo de la cual se pueda excluir³². Con dosis arriba de 0,05 a 0,1 Gy el riesgo aumenta de forma lineal hasta dosis de 20-29 Gy. Sobre dosis mayores de 30 Gy hay una reducción en la dosis respuesta³².

Los supervivientes de cáncer testicular constituyen un ejemplo de riesgo aumentado de desarrollar tumores del tracto gastrointestinal y genitourinario⁵. De manera similar, las supervivientes de cáncer de cuello uterino y endometrial que recibieron radioterapia presentan un mayor riesgo de segundos tumores en colon, recto, vejiga y genitales^{5,33}. En el caso del cáncer de próstata, los pacientes tienen un riesgo incrementado de desarrollar tumores inducidos por radiación, como el cáncer rectal o vesical; no obstante, esta asociación es difícil de interpretar, ya que existen factores de confusión potenciales y, en el contexto de técnicas modernas de radioterapia, la incidencia parece ser baja^{5,34}.

En un estudio de pacientes Fujii et al.,³⁵ que evaluó la probabilidad de desarrollar tumores cerebrales secundarios después de radioterapia craneal, los tumores cerebrales ocurrieron en un 21% de los casos, 10% fueron cavernomas, 6% meningiomas,

3% osteomas de cráneo y 1% astrocitomas anaplásicos. La proporción acumulada de tumores secundarios cerebrales fue de 6% a 10 años y de 20% a 20 años. En un estudio realizado en el Hospital St. Jude con 1.600 pacientes con leucemia linfoblástica aguda que recibieron radioterapia craneal profiláctica, se evidenció una incidencia acumulada de tumores cerebrales a 20 años del 1,39% (IC95%: 0,63–2,15%), especialmente meningiomas y gliomas secundarios. La incidencia fue mayor en los pacientes que al momento de la radioterapia tenían menos de 6 años y en aquellos que recibieron dosis más altas de radiación³⁶. Los tumores cerebrales especialmente meningiomas, schwannomas y gliomas se han encontrado en supervivientes de la bomba atómica, muchos de estos encontrados en autopsias³⁷. Como se determinó anteriormente con estos estudios, la evidencia es controversial en la incidencia real de tumores cerebrales asociados a radiación y con valores diferentes de acuerdo con el grupo que realizan la publicación. Deben considerarse estos elementos con atención e individualizar las decisiones clínicas en los pacientes, prestando atención a síntomas para realizar imágenes cerebrales de resonancia en aquellos pacientes con antecedentes de radioterapia craneal. Los análisis de dosis-respuesta revelan una relación lineal para dosis entre 0 y 2 sievert, siendo menor la incidencia en las personas que se encontraban a mayor distancia de los lugares de detonación^{5,37,38}.

Relevancia clínica y retos

El desarrollo de tumores secundarios plantea importantes interrogantes en la práctica oncológica, ya que la necesidad de administrar dosis suficiente de radiación para erradicar el tumor primario puede, a largo plazo, contribuir a la aparición de neoplasias malignas. Por ello, la identificación temprana y la prevención de estos eventos son aspectos críticos en la planificación del tratamiento y en el seguimiento de pacientes donde la radioterapia es parte integral del protocolo de tratamiento. Dada la latencia prolongada de los tumores radioinducidos, el seguimiento de los pacientes tratados con radioterapia es un componente crítico y continuo en el tiempo. La creación de protocolos de seguimiento a largo plazo, basados

en la localización del tratamiento y en el perfil del paciente, con estudios dirigidos al área previamente irradiada, son esenciales para la detección temprana de neoplasias inducidas por radiación²³. Estos programas de seguimiento en supervivientes de cáncer se han focalizado principalmente en el riesgo de cáncer de mama después de un linfoma Hodgkin y cáncer infantil, aunque deberían extenderse a todos los pacientes irradiados por diferentes patologías, en especial durante la infancia. Las guías nacionales de Estados Unidos y el Reino Unido²³ recomiendan que el tamizaje debe iniciarse a una edad temprana 25-30 años o a los 8 años después del tratamiento con intervalos anuales y debe incluir múltiples imágenes como resonancia magnética, ultrasonido y mamografía (estas imágenes independientes o combinadas)^{23,39,40}. La mayoría de estos tumores son detectables por mamografía y en un estadio más temprano que en la población general²³. La evaluación del riesgo personalizado permite individualizar la estrategia de seguimiento e integrar datos clínicos, genéticos y de exposición a radiación lo que permite identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar tumores secundarios y por ende que requieren de un seguimiento más estrecho.

La educación de los pacientes expuestos a radiación y supervivientes de cáncer permite informarles sobre los signos y síntomas que podrían sugerir la aparición de un nuevo tumor, lo cual es fundamental para garantizar la detección precoz. De igual forma, se requiere brindar educación sobre posibles intervenciones para prevenir el riesgo de segundas neoplasias asociadas a radiación. Por ejemplo, en mujeres que recibieron radioterapia en la mama a una edad temprana y presentan alto riesgo de desarrollar cáncer, el uso de antiestrógenos como el tamoxifeno puede retrasar temporalmente la menarquia y actuar como factor protector²³. El riesgo de cáncer de mama después de radioterapia torácica en edades tempranas es comparable al de las mujeres portadoras de mutaciones en el gen BRCA, y la mastectomía bilateral profiláctica puede considerarse como una intervención preventiva. Por ello, esta información debe ser difundida y discutida entre las pacientes y el médico tratante para favorecer decisiones individualizadas^{23,41}. También se requiere de educación en comportamientos y estilos de vida para realizar

intervenciones después del cáncer como dejar el consumo de cigarrillo, disminuir y eliminar el consumo de alcohol, realizar ejercicio regularmente y mantener un peso adecuado los cuales son factores protectores y podrían contribuir a disminuir la aparición de tumores secundarios²³.

Avances en técnicas de radioterapia y optimización del tratamiento de radioterapia para prevenir tumores inducidos por radiación

La dosis no terapéutica dispersa en tejidos a distancia del sitio primario de irradiación, es una de las razones para que se produzcan tumores inducidos por radiación, debido al efecto de la dosis baja que genera inducción especialmente de carcinomas⁴², mientras los tumores radioinducidos cerca del volumen blanco tienden a tener histología sarcomatoide⁴².

El tipo de radiación modifica la incidencia de tumores inducidos por radiación. Los protones pueden ser utilizados para el tratamiento de radioterapia y son diferentes de los fotones, ya que su energía y su comportamiento e interacción con la materia es distinta, permiten una gran conformación de la dosis, pero con una limitante para un uso expandido y generalizado, dependiente del costo e inversión que supone la construcción de centros de protones⁴³. Chung et al.⁴⁴ reportaron que la tasa cruda de segundos tumores primarios era menor con el uso de protonterapia comparado con el uso de fotones, siendo del 5,2% versus 7,5%. La razón más probable es que la dosis depositada por los protones presenta una caída más precisa cerca del final del volumen irradiado, mientras que los fotones muestran una caída más lenta y depositan mayor radiación en los tejidos circundantes al volumen blanco. Esto se traduce en una dosis integral superior cuando se emplea radioterapia con fotones (2 a 3 veces mayor) en comparación con la técnica con protones^{23,44}.

Los protones representan un avance en la energía utilizada durante el tratamiento con radioterapia que permite excluir más tejido sano de dosis bajas de radiación⁴³. En niños con diagnóstico de meduloblastoma o retinoblastoma se ha encontrado que el

uso de terapia con protones disminuye la incidencia de tumores radioinducidos^{23,45,46}.

Las autoridades sanitarias y los organismos de protección radiológica deben adoptar directrices que orientan el uso de radioterapia, con el objetivo de minimizar la exposición innecesaria y garantizar la seguridad del paciente, tanto en pacientes tratados con radioterapia, como en la exposición de pacientes durante el uso de imágenes diagnósticas en radiología, en las cuales se utiliza radiación ionizante.

Conclusiones

La radioterapia, pese a su indiscutible valor en el tratamiento oncológico, no está exenta de riesgos a largo plazo, entre los cuales se destaca la posibilidad de inducir tumores secundarios. Los mecanismos de daño directo e indirecto al ADN, junto con la influencia de factores genéticos, ambientales y relacionados con la dosimetría, configuran un escenario complejo en el que la carcinogénesis inducida por radiación se manifiesta en diversas formas histológicas y clínicas. La revisión de la literatura revela que los tumores radioinducidos, que incluyen sarcomas post-radioterapia, carcinomas de mama, cáncer de tiroides, carcinomas pulmonares, gastrointestinales y algunas neoplasias hematológicas, requieren de un seguimiento riguroso y estrategias de prevención que abarquen tanto la mejora en las técnicas de radioterapia, el uso responsable de la radiación y la personalización del tratamiento. Los avances en radioterapia de alta precisión, la optimización del fraccionamiento y la incorporación de la medicina de precisión han contribuido a reducir, aunque no eliminar, el riesgo de estos eventos adversos.

La detección temprana mediante herramientas de imagen dirigidas y biomarcadores moleculares, así como la implementación de programas de vigilancia a largo plazo, son esenciales para el manejo adecuado de estos pacientes. La integración de estos enfoques en la práctica clínica permite equilibrar el beneficio terapéutico de la radioterapia con el potencial riesgo a largo plazo, lo que da como resultado una atención más segura y personalizada. Es muy importante tener en cuenta, que a pesar de que los tumores radioinducidos son secuelas serias, al momento del análisis se deben considerar

aspectos fundamentales como que el beneficio del tratamiento de radioterapia supera el riesgo de desarrollar segundos primarios y evaluar el pronóstico oncológico asociado a la expectativa de supervivencia por el diagnóstico inicial. Finalmente, la continua investigación en los mecanismos de la carcinogénesis inducida por radiación y el desarrollo de nuevos métodos protectores ofrecen perspectivas prometedoras para minimizar la incidencia de tumores secundarios. Este esfuerzo multidisciplinario, que involucra oncólogos radioterápicos y clínicos, físicos médicos, genetistas, salubristas y epidemiólogos, es fundamental para optimizar la seguridad y eficacia de la radioterapia en el siglo XXI.

Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento de los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Contribución de autoría

Los autores certifican haber contribuido de igual manera en la concepción y diseño de la revisión, la búsqueda y análisis de la literatura científica, así como en la redacción del manuscrito, haciéndose responsables de su contenido.

Referencias

1. Singh GK, Yadav V, Singh P, Bhowmik KT. Radiation-Induced Malignancies Making Radiotherapy a "Two-Edged Sword": A Review of Literature. *World J Oncol*. 2017;8(1):1-6.
2. Atun R, Jaffray DA, Barton MB, Bray F, Baumann M, Vikram B, et al. Expanding global access to radiotherapy. *Lancet Oncol*. 2015;16(10):1153-86.
3. Puerta-Ortiz JA, Morales-Aramburo J. Efectos biológicos de las radiaciones ionizantes. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2020;27:61-71.
4. Gopinathan L, Gopinathan C. Ionizing radiation-induced cancer: perplexities of the bystander effect. *Ecancermedicalscience*. 2023;17:1579.
5. Braunstein S, Nakamura JL. Radiotherapy-induced malignancies: review of clinical features, pathobiology, and evolving approaches for mitigating risk. *Front Oncol*. 2013;3:73.
6. Brower V. Tracking Chemotherapy's Effects on Secondary Cancers. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2013;105(19):1421-2.

7. Hamilton MP, Sugio T, Noordenbos T, Shi S, Bulterys PL, Liu CL, et al. Risk of Second Tumors and T-Cell Lymphoma after CAR T-Cell Therapy. *New England Journal of Medicine*. 2024;390(22):2047-60.
8. Cahan WG, Woodard HQ, et al. Sarcoma arising in irradiated bone; report of 11 cases. *Cancer*. 1948;1(1):3-29.
9. García Novoa A, Acea Nebril B, Bouzón Alejandro A, Cereijo Garea C, Antolín Novoa S. Radiation-induced angiosarcoma of the breast in a Li-Fraumeni patient. *Cir Esp (Engl Ed)*. 2019;97(2):114-6.
10. Hoskins A. Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD). *Med Ref Serv Q*. 2022;41(4):389-94.
11. Nagano C, Nozu K. A review of the genetic background in complicated WT1-related disorders. *Clin Exp Nephrol*. 2025;29(1):1-9.
12. Grigorie TR, Potlog G, Alexandrescu ST. Lynch Syndrome-Impact of the Type of Deficient Mismatch Repair Gene Mutation on Diagnosis, Clinical Presentation, Surveillance and Therapeutic Approaches. *Medicina (Kaunas)*. 2025;61(1).
13. Sun M, Monahan K, Moquet J, Barnard S. Ionizing Radiation May Induce Tumors Partly Through the Alteration or Regulation of Mismatch Repair Genes. *Cancers*. 2025;17(4):564.
14. Arlen M, Higinbotham NL, Huvos AG, Marcove RC, Miller T, Shah IC. Radiation-induced sarcoma of bone. *Cancer*. 1971;28(5):1087-99.
15. Rodríguez-Martín B, Ruiz-López N, Bernardo-Vega R, Álvarez-García R, Robla-Costales D, García del Pozo E, et al. Angiosarcoma radioinducido de mama: dos casos de una patología infrecuente. *Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana*. 2014;40:395-402.
16. Rusheen AE, Smadbeck JB, Schimmenti LA, Klee EW, Link MJ, Vasmatzis G, et al. Proposal for Modification of Cahan's Criteria Utilizing Molecular Genetic Analyses for Cases without Baseline Histopathology: A Unique Method Applicable to Primary Radiosurgery. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2019;80(1):10-7.
17. Preston DL, Ron E, Tokuoka S, Funamoto S, Nishi N, Soda M, et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiat Res*. 2007;168(1):1-64.
18. Pierce DA, Shimizu Y, Preston DL, Vaeth M, Mabuchi K. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, Part I. *Cancer: 1950-1990. Radiat Res*. 1996;146(1):1-27.
19. Cardis E, Gilbert ES, Carpenter L, Howe G, Kato I, Armstrong BK, et al. Effects of low doses and low dose rates of external ionizing radiation: cancer mortality among nuclear industry workers in three countries. *Radiat Res*. 1995;142(2):117-32.
20. Muirhead CR, O'Hagan JA, Haylock RG, Phillipson MA, Willcock T, Berridge GL, et al. Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the National Registry for Radiation Workers. *Br J Cancer*. 2009;100(1):206-12.
21. Berrington de Gonzalez A, Gilbert E, Curtis R, Inskip P, Kleinerman R, Morton L, et al. Second solid cancers after radiation therapy: a systematic review of the epidemiologic studies of the radiation dose-response relationship. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86(2):224-33.
22. Morton LM, Onel K, Curtis RE, Hungate EA, Armstrong GT. The rising incidence of second cancers: patterns of occurrence and identification of risk factors for children and adults. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2014:e57-67.
23. Dracham CB, Shankar A, Madan R. Radiation induced secondary malignancies: a review article. *Radiat Oncol J*. 2018;36(2):85-94.
24. Friedman DL, Whitton J, Leisenring W, Mertens AC, Hammond S, Stovall M, et al. Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(14):1083-95.
25. Azzam EI, Jay-Gerin JP, Pain D. Ionizing radiation-induced metabolic oxidative stress and prolonged cell injury. *Cancer Lett*. 2012;327(1-2):48-60.
26. Wei J, Wang B, Wang H, Meng L, Zhao Q, Li X, et al. Radiation-Induced Normal Tissue Damage: Oxidative Stress and Epigenetic Mechanisms. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019;2019(1):3010342.
27. Peng Q, Weng K, Li S, Xu R, Wang Y, Wu Y. A Perspective of Epigenetic Regulation in Radiotherapy. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:624312.
28. Shah S, Rosa M. Radiation-Associated Angiosarcoma of the Breast: Clinical and Pathologic Features. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(5):477-81.
29. Moskowitz CS, Chou JF, Wolden SL, Bernstein JL, Malhotra J, Novetsky Friedman D, et al. Breast cancer after chest radiation therapy for childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(21):2217-23.
30. Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE, Clarke EA, Andersson M, Glimelius B, et al. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(3):182-92.
31. Ng AK, Travis LB. Second primary cancers: an overview. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2008;22(2):271-89, vii.
32. Iglesias ML, Schmidt A, Ghuzlan AA, Lacroix L, Vathaire F, Chevillard S, et al. Radiation exposure and thyroid cancer: a review. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61(2):180-7.
33. Brown AP, Neeley ES, Werner T, Soisson AP, Burt RW, Gaffney DK. A Population-Based Study of Subsequent Primary Malignancies After Endometrial Cancer: Genetic, Environmental, and Treatment-Related Associations. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*. 2010;78(1):127-35.
34. Zelefsky MJ, Housman DM, Pei X, Alicikus Z, Magsanoc JM, Dauer LT, et al. Incidence of secondary cancer development after high-dose intensity-modulated radiotherapy and image-guided brachytherapy for the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(3):953-9.
35. Fujii M, Ichikawa M, Iwatate K, Bakhit M, Yamada M, Kuromi Y, et al. Secondary brain tumors after cranial radiation therapy: A single-institution study. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2020;25(2):245-9.
36. Walter AW, Hancock ML, Pui CH, Hudson MM, Ochs JS, Rivera GK, et al. Secondary brain tumors in children treated for acute lymphoblastic leukemia at St Jude Children's Research Hospital. *J Clin Oncol*. 1998;16(12):3761-7.
37. Preston DL, Ron E, Yonehara S, Kobuke T, Fujii H, Kishikawa M, et al. Tumors of the nervous system and pituitary gland associated with atomic bomb radiation exposure. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(20):1555-63.

A. González-Motta, et al. **Cáncer inducido por radiación: estrategias, avances y desafíos**

38. Sadamori N, Shibata S, Mine M, Miyazaki H, Miyake H, Kurihara M, et al. Incidence of intracranial meningiomas in Nagasaki atomic-bomb survivors. *Int J Cancer*. 1996;67(3):318-22.
39. Ralleigh G, Given-Wilson R. Breast cancer risk and possible screening strategies for young women following supradiaphragmatic irradiation for Hodgkin's disease. *Clin Radiol*. 2004;59(8):647-50.
40. Mulder RL, Kremer LC, Hudson MM, Bhatia S, Landier W, Levitt G, et al. Recommendations for breast cancer surveillance for female survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer given chest radiation: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol*. 2013;14(13):e621-9.
41. Swerdlow AJ, Cooke R, Bates A, Cunningham D, Falk SJ, Gilson D, et al. Breast cancer risk after supradiaphragmatic radiotherapy for Hodgkin's lymphoma in England and Wales: a National Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2012;30(22):2745-52.
42. Singh GK, Yadav V, Singh P, Bhowmik KT. Radiation-Induced Malignancies Making Radiotherapy a "Two-Edged Sword": A Review of Literature 2017.
43. González-Motta A, Negrete-Tobar, G., & Bobadilla, I. . Avances en radioterapia para el tratamiento multimodal del cáncer. *Medicina*. 2024;46(2):566-77.
44. Chung CS, Yock TI, Nelson K, Xu Y, Keating NL, Tarbell NJ. Incidence of second malignancies among patients treated with proton versus photon radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87(1):46-52.
45. Eaton BR, Esiashvili N, Kim S, Weyman EA, Thornton LT, Mazewski C, et al. Clinical Outcomes Among Children With Standard-Risk Medulloblastoma Treated With Proton and Photon Radiation Therapy: A Comparison of Disease Control and Overall Survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;94(1):133-8.
46. Sethi RV, Shih HA, Yeap BY, Mouw KW, Petersen R, Kim DY, et al. Second nonocular tumors among survivors of retinoblastoma treated with contemporary photon and proton radiotherapy. *Cancer*. 2014;120(1):126-33.