

Radiosensibilidad en cáncer de mama asociado al origen étnico

ARACELY ANGULO-MOLINA¹, EFRAÍN URRUTIA BAÑUELOS², ERIKA SILVA-CAMPA³, KARLA SANTACRUZ-GÓMEZ⁴, MONICA ACOSTA-ELÍAS⁵.

RESUMEN

Estudios científicos han demostrado que la etnicidad tiene un gran impacto en la incidencia del cáncer, la supervivencia y la respuesta a los medicamentos. Dentro de los tratamientos más comunes para el cáncer de mama se encuentra la extirpación tumoral, la cual va de la mano con la radioterapia por su eficacia en destruir células cancerosas residuales. Sin embargo, se ha observado que la respuesta a la radiación es heterogénea entre pacientes y subtipos de cáncer de mama, observándose diferentes efectos adversos que pudieran estar asociados a la etnicidad. Sin embargo, en investigación se utilizan líneas celulares de origen caucásico y afroamericano, por lo que se considera la necesidad de nuevas líneas celulares de origen latinas y/o asiáticas. En esta revisión se expone la necesidad de evaluar y comparar los efectos de la radiosensibilidad usando modelos con diferente origen étnico para potencialmente aplicar la radioterapia personalizada según la etnicidad.

Palabras clave: Cáncer de mama, radioterapia, etnicidad, radiosensibilidad

¹Dra. Angulo-Molina A, Departamento de Ciencias Químicas Biológicas y de la Salud, Universidad de Sonora, Hermosillo, Sonora, México, aracely.angulo@unison.mx, 0000-0002-8586-3387

²Dr. Urrutia-Bañuelos E, Departamento de Investigación en Física, Universidad de Sonora, Hermosillo, Sonora, México, efrain.Urrutia@unison.mx, 0000-0003-2672-1191

³Dra. Silva Campa E, Departamento de Investigación en Física, Universidad de Sonora, Hermosillo, Sonora, México, erika.silva@unison.mx, 0000-0001-6019-858X

⁴ Dra. Santacruz-Gómez K, Departamento de Física, Universidad de Sonora, Hermosillo, Sonora, México karla.Santacruz@unison.mx. 0000-0002-5387-6482

⁵Dra. Acosta-Elías M, Departamento de Investigación en Física, Universidad de Sonora, Hermosillo, Sonora, México, monica.acosta@unison.mx, 0000-0003-0954-3581

Autor de Correspondencia: Monica Alessandra Acosta Elías, monica.acosta@unison.mx

Recibido: 19 / 04 / 2022

Aceptado: 28 / 06 / 2022

Publicado: 10 / 08 / 2022

Cómo citar este artículo:

Angulo-Molina, A., Urrutia Bañuelos, E., Silva-Campa, E., Santacruz-Gómez, K., & Acosta Elías, M. A. (2022). Radiosensibilidad en cáncer de mama asociado al origen étnico. *EPISTEMUS*, 16(33). <https://doi.org/10.36790/epistemus.v16i33.224>

Radiosensitivity in Breast Cancer Associated with Ethnicity

ABSTRACT

Scientific studies have shown that ethnicity has a great impact on cancer incidence, survival and response to drugs. Among the most common treatments for breast cancer is tumor removal, which goes hand in hand with radiation therapy for its efficacy in destroying residual cancer cells. However, it has been observed that the response to radiation is heterogeneous among patients and subtypes of breast cancer, with different adverse effects that may be associated with ethnicity. Cell lines of Caucasian and African-American origin are used in research, therefore the need for new cell lines of Latino and/or Asian origin is considered. In this review, we show the need to evaluate and compare the effects of radiosensitivity using models with different ethnicity in order to potentially apply personalized radiotherapy according to ethnicity is discussed.

Key words: Radiotherapy, breast cancer, ethnicity, radiosensitivity



Introducción

El cáncer de mama (CM) es una de las neoplasias más comunes a nivel mundial, con la mayor tasa de mortalidad en mujeres de países en vías de desarrollo. El incremento de mortalidad está asociado a una mayor incidencia de la enfermedad y el aumento de la esperanza de vida. Según la Organización Mundial de la Salud, cada año se detectan 1.38 millones de casos nuevos y llegan a morir hasta 458 mil mujeres por esta enfermedad. [1] Dentro de los tratamientos más comunes para el cáncer de mama se encuentra la extirpación tumoral, la cual va de la mano con la radioterapia por su eficacia en destruir células cancerosas residuales.

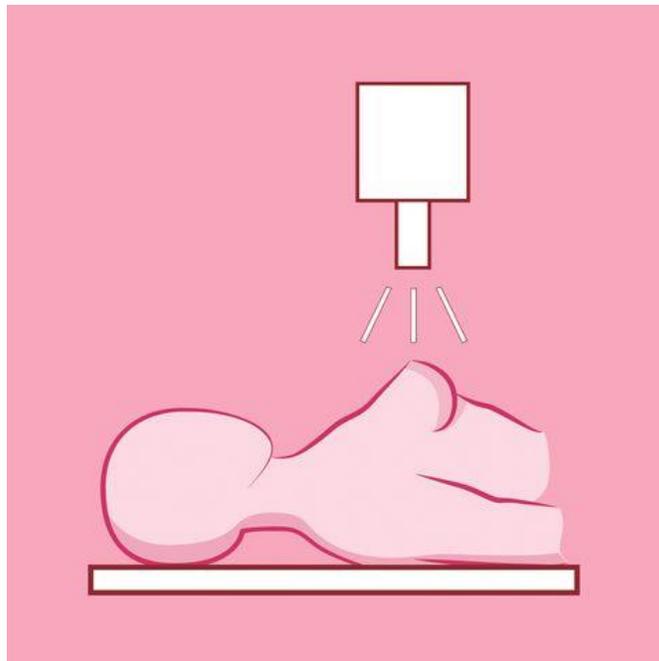


Figura 1. Radioterapia en cáncer de mama. [2]

Sin embargo, se ha observado que la respuesta a la radiación y la radiosensibilidad es heterogénea entre pacientes, etnicidad y subtipos de cáncer de mama. [3,4] La radiosensibilidad es el efecto tumoral inducido por la irradiación que puede medirse

por la extensión de la regresión tumoral, la rapidez de la respuesta antitumoral o la duración de tal respuesta. [5]

Actualmente existe un interés de conocer los mecanismos que conducen a las respuestas de los tratamientos, así como de los efectos adversos que se observan en los diferentes grupos étnicos. Sin embargo, actualmente los estudios de CM enfocados en la selección de fármacos diana terapéuticos se realizan en líneas celulares de origen caucásicas o afroamericanas como lo son MCF-7, MDA-MB-231, T-47D y MDA-MB-468. [6] El uso de estas líneas celulares no es representativo de todas las características distintivas de los diferentes grupos étnicos o poblaciones. Esto crea un problema sobre la representación de las pocas líneas celulares, en contraste con la diversidad de la población mundial. [7,8] Recientemente se ha observado que el origen étnico impacta en las diferencias en el pronóstico, agresividad y mortalidad. Esto indica que existe la necesidad de una mejor interpretación de los resultados experimentales en el diagnóstico y de caracterización. [9] En ese sentido muchos grupos étnicos no están representados, por lo que la información de los efectos benéficos y/o adversos de la radioterapia sigue siendo un reto. Por ello, en esta revisión se expone la importancia de estudiar y promover la radioterapia personalizada en cáncer de mama considerando la etnicidad.

Cáncer de Mama en México

En México, el CM representa la primera causa de muerte por cáncer en mujeres. [1,10]

El CM tiene una incidencia que pasa de 14.30 (por cada 100 mil mujeres de 24 a 44



años) a 51.98 (en las del grupo de 45 a 49 años). En el año 2020 el riesgo de padecer CM alcanzó a 1 de cada 3 mujeres mexicanas mayores de 25 años. Las entidades con mayor mortalidad por CM son: Sonora (28.6), Nuevo León (26), Coahuila (25.7), Chihuahua (24.8), Cd. México (24.7) y Sinaloa (22.2), las tasas de mortalidad son por cada 100 mil mujeres. En la Fig. 2 se muestra la incidencia para CM en las entidades federativas de la República Mexicana para mujeres mayores de 20 años. El estado de Sonora se encuentra entre los primeros lugares de incidencia y mortalidad. [10]

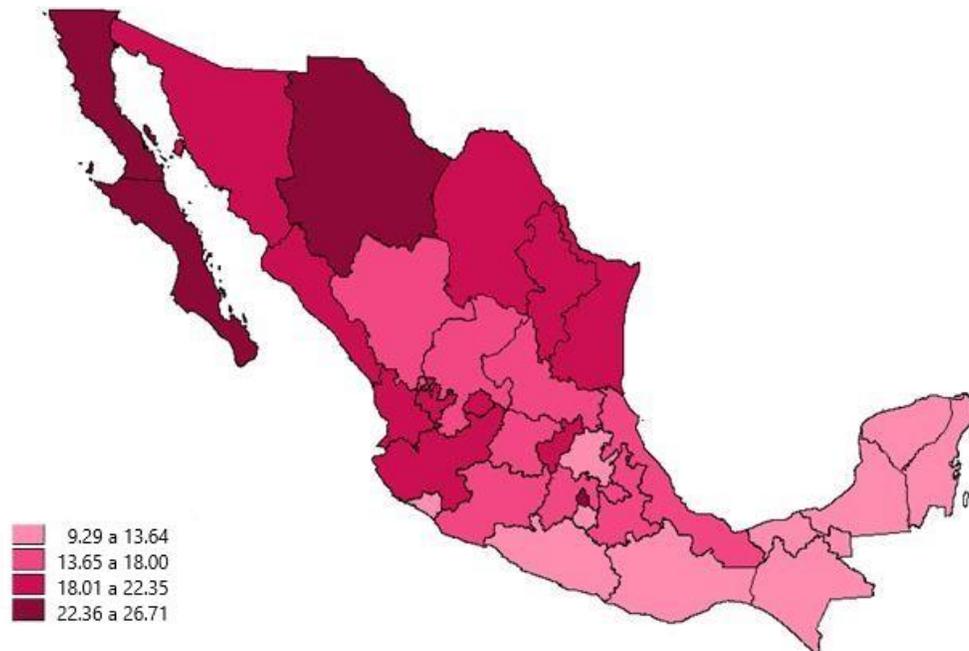


Figura 2. Incidencia de Cáncer de mama en mujeres de 20 años y más. Proyección 2010-2050. [7]

Los factores de riesgo para cáncer de mama en México se han asociado con la reproducción, la edad de la menarca, edad de la menopausia, edad del primer embarazo, número de embarazos, uso de anticonceptivos y terapia hormonal, así

como la práctica de la lactancia materna. Algunos estudios han demostrado la relación de estos factores con neoplasias, así como el efecto por el uso de anticonceptivos hormonales y de la terapia hormonal sobre el riesgo de padecer CM. [11]

En los últimos años ha crecido el interés por estudiar la variabilidad de incidencia y mortalidad entre distintas razas étnicas, lo que ha llevado a la necesidad de caracterizar cada población, incluyendo aspectos genéticos, farmacogenómicos y de radiosensibilidad. Esta última es de particular interés, dado que en CM es una de las terapias más utilizadas.

Cáncer de Mama y origen étnico.

Recientemente se reportaron en Estados Unidos las tasas de incidencia y mortalidad por cada 100,000 individuos, separando por sexo, tipo de cáncer y etnicidad (Tabla 1). Las mujeres afroamericanas no hispanas ocuparon el primer lugar de mortalidad y el segundo lugar de incidencia considerando todos los tipos de cáncer. Para CM en particular, las mujeres afroamericanas también mostraron la tasa más alta de mortalidad, seguidas de las mujeres blancas no hispanas. Las mujeres asiáticas actualmente representan el grupo étnico de menor incidencia y mortalidad para CM. [12,13] Por su parte, las latinas ocuparon el cuarto lugar en incidencia y mortalidad dentro de los 5 grupos étnicos estudiados, como se muestra en la Tabla 1.





Tabla 1. Tasa de incidencia y mortalidad de cáncer en mujeres (EUA, 2012-2017)

2012-2017	Blancas no hispanas	Afro-americanas no hispanas	Asiáticas	Nativas americanas y nativas de Alaska	Latinas
Incidencia de cáncer	440.7	407.2	289.5	370.9	333.4
Incidencia en Cáncer de mama	130.8	126.7	93.3	94.7	93.9
Mortalidad de cáncer	139.9	157.5	85.0	122.9	95.1
Mortalidad Cáncer de mama	20.3	28.4	11.4	14.6	14.0

Tasas por cada 100,000 habitantes.

Adaptado de American Cancer Society, 2020 [12] y NCI, 2021 [13]

Por otra parte, algunos estudios sugieren la participación de factores hormonales en las respuestas a los tratamientos tanto farmacológicos como de radioterapia. Fármacos anti estrogénicos como el tamoxifeno bloquean la unión del estrógeno a la célula tumoral, inhibiendo de esta forma el desarrollo de las células cancerosas. [14] Esto es importante si consideramos que los tumores de CM se pueden clasificar por la presencia o ausencia de receptores estrogénicos. Por ejemplo, se han observado diferencias en la prevalencia de tumores de CM positivos a receptores de estrógenos, donde las mujeres afroamericanas y las hispanas presentan valores más bajos que las mujeres blancas. [15]

Esto puede explicar parcialmente las diferencias étnicas y/o raciales relacionadas al uso del tamoxifeno y las respuestas observadas en estas mujeres. Por ejemplo, se ha observado que en pacientes afroamericanas con comorbilidades cardiovasculares y



que usan tamoxifeno se les incrementa el riesgo a reacciones adversas como la embolia pulmonar y trombosis de venas profundas, entre otros. [14]

Actualmente, varios grupos de investigación están realizando estudios sobre las variaciones genéticas asociadas a la sensibilidad y/o resistencia a fármacos antitumorales basados en el mapeo de moléculas y la respuesta celular [4,16]. Además, se están estudiando los perfiles farmacológicos basados en la variación de un sólo nucleótido, la amplificación en el número de copias y la variación estructural principalmente. [16] Estas variaciones se utilizarán en un futuro como biomarcadores para predecir la respuesta clínica personalizada a los diferentes tratamientos.

Un reto emergente es el estudio de agentes terapéuticos y de diagnóstico, algunas investigaciones han observado diferencias en la respuesta al tratamiento, según el origen étnico, [3,4] los cuales generalmente se realizan en líneas celulares de origen afroamericano o caucásico [6] por lo que estos modelos están limitados al no incluir líneas celulares derivadas de otros grupos. En farmacogenética, conocer la frecuencia de variantes propias de una población permiten encontrar patrones específicos para la aplicación de tratamientos personalizado para CM, evitando así los efectos adversos ocasionados por toxicidad fuera de la célula blanco. [17]

Recientemente varios estudios proponen evaluar el cribado sistemático de fármacos antitumorales de células derivadas de tumores de pacientes, en lugar de usar las líneas celulares típicas de laboratorio. La idea es evaluar la presencia o ausencia de marcadores moleculares predictivos de respuesta “gen/fármaco” en líneas celulares tumorales generadas directamente de los tumores de los pacientes, sobre todo





considerando que los modelos convencionales no han demostrado datos genómicos precisos asociados a una aplicación clínica exitosa. El tratamiento de precisión basado en la farmacogenética sería la meta final. [17]

Radiosensibilidad asociada al origen étnico.

La radiación ionizante se utiliza como una alternativa al tratamiento del CM, ya que las células cancerosas que proliferan con mayor rapidez son más sensibles a la radiación en comparación con las células sanas. Dentro de los tratamientos más comunes para el CM se encuentra la extirpación tumoral, sin embargo, va de la mano con la radioterapia por su eficacia en destruir células cancerosas residuales. Dentro de los efectos de la radioterapia a nivel celular se encuentran: el daño al ADN, a la membrana lipídica y al citoplasma o a través de la generación de radicales libres, los cuales inducen un daño oxidativo y finalmente la muerte. [18] Actualmente, para el estudio de la radioterapia y radio sensibilización se utilizan modelos generales sin considerar entre las razas étnicas, ni aspectos radio farmacogenéticos del CM. [3,4,19]

El estudio de agentes terapéuticos y de diagnóstico generalmente se realiza en líneas celulares de origen afroamericano o caucásico. Sin embargo, los estudios sobre la variabilidad en la incidencia y la mortalidad por este padecimiento entre distintos grupos étnicos ponen en evidencia la necesidad de caracterizar a cada población de una forma más detallada. Dado que algunas investigaciones han observado diferencias en la respuesta al tratamiento incluyendo la radiosensibilidad, según el



origen étnico, se puede decir que estos modelos están limitados. [19] Por lo que se requiere mayor investigación al respecto.



Figura 3. Etnicidad en cáncer de mama. [20]

Comentarios finales

Con el fin de minimizar los efectos adversos de la radiación, la radioterapia personalizada, considerando las diferencias étnicas puede ser de utilidad para optimizar las dosis de exposición y prevenir reacciones adversas. Investigaciones recientes han demostrado que la respuesta biológica de células tumorales humanas expuestas a dosis terapéuticas de radiación depende de su origen. Las diferencias encontradas entre líneas celulares confirman el importante papel de la radioterapia personalizada, ya que la evaluación de factores intrínsecos y extrínsecos del tumor son necesarios para optimizar las dosis de radiación.





RECONOCIMIENTOS

SE AGRADECE EL APOYO FINANCIERO EN EL PROYECTO DE INVESTIGACION UNISON USO315008055, DE LA CONVOCATORIA INTERNA ESPECIAL DE APOYO A LA INCORPORACIÓN DE NUEVOS PTC 2022

Referencias

- [1] World Health Assembly. Fifty-eighth World Health Assembly, Geneva, 16-25 May 2005.
- [2] Abigail Libers (2018, Octubre 10), "Every Type of Breast Cancer Treatment Explained", www.prevention.com/health/health-conditions/a23693371/breast-cancer-treatments
- [3] Villalobos M, Becerra D, Núñez MI, Valenzuela MT, Siles E, Olea N, Pedraza V, Ruiz de Almodóvar JM. Radiosensitivity of human breast cancer cell lines of different hormonal responsiveness. Modulatory effects of oestradiol. *Int J Radiat Biol.*70(2):161-9,1996, doi: 10.1080/095530096145157.
- [4] Auer J, Keller U, Schmidt M, Ott O, Fietkau R, Distel LV. Individual radiosensitivity in a breast cancer collective is changed with the patients' age. *Radiol Oncol.*;48(1):80-6. 2014 Jan 22, doi: 10.2478/raon-2013-0061.
- [5] Winn, H. Richard, MD Fractionated, *Neurological Surgery*, Elsevier <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323049719000275> Vol 4 No. 8, 2017
- [6] Lefley, D., Howard, F., Arshad, F., Bradbury, S., Brown, H., Tulotta, C., Ottewell, P. Development of clinically relevant in vivo metastasis models using human bone discs and breast cancer patient-derived xenografts. *Breast Cancer Research*,21(1), 130. (2019). doi:10.1186/s13058-019-1220-2
- [7] Guerrero S, López-Cortés A, Indacochea A, García-Cárdenas JM, Zambrano AK, Cabrera-Andrade A, Guevara-Ramírez P, González DA, Leone PE, Paz-Y-Miño C.



- Analysis of Racial/Ethnic Representation in Select Basic and Applied Cancer Research Studies. *Sci Rep.*;8(1):13978. 2018 Sep 18, doi: 10.1038/s41598-018-32264-x.
- [8] Dai X, Cheng H, Bai Z, Li J. Breast Cancer Cell Line Classification and Its Relevance with Breast Tumor Subtyping. *J Cancer* ;8(16):3131-3141. 2017 Sep 12doi: 10.7150/jca.18457.
- [9] Januszewski A, Tanna N, Stebbing J. Ethnic variation in breast cancer incidence and outcomes--the debate continues. *Br J Cancer.*110(1):4-6. 2014 Jan 7, doi: 10.1038/bjc.2013.775.
- [10] INEGI (2020, Octubre 19) "ESTADÍSTICAS A PROPÓSITO DEL DÍA MUNDIAL DE LA LUCHA CONTRA EL CÁNCER DE MAMA"
<https://www.inegi.org.mx/app/saladeprensa/noticia.html?id=5996>
- [11] Navarro, M.J., Caire, G., Ortega, M.I., Bolaños, A.V., Saucedo M.S. "Influencia de los factores reproductivos, la lactancia materna y la obesidad sobre el riesgo de cancer de mama en mujeres mexicanas". *Revista Nutricion Hospitalaria*, Vol. 32, No. 1, pp. 291-298. 2015
- [12] ACS. 2020. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2020/incidence-and-mortality-rates-race-and-ethnicity-2012-2017.pdf>
- [13] National Cancer Institute. "SEER Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer", Disponible: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html> (National Cancer Institute. Bethesda, MD, 2021).
- [14] Shagufta, Ahmad I. Tamoxifen a pioneering drug: An update on the therapeutic potential of tamoxifen derivatives. *Eur J Med Chem.*143:515-531, 2018 Jan 1, doi: 10.1016/j.ejmech.2017.11.056.





- [15] Zavala, V.A., Bracci, P.M., Carethers, J.M. *et al.* Cancer health disparities in racial/ethnic minorities in the United States. *Br J Cancer* , Vol 124, pp 315–332 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01038-6>
- [16] Lee, JK., Liu, Z., Sa, J.K. *et al.* "Pharmacogenomic landscape of patient-derived tumor cells informs precision oncology therapy", *Nat Genet* Vol.50, pp 1399–1411, 2018, <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0209-6>.
- [17] Rashmi R. Shah and Andrea Gaedigk, "Precision medicine: does ethnicity information complement genotype-based prescribing decisions?", *Ther Adv Drug Saf* Vol. 9 , No. 45, 2018, DOI: 10.1177/2042098617743393
- [18] Kamat JP, Devasagayam TP, Priyadarsini KI, Mohan H, "Reactive oxygen species mediated membrane damage induced by fullerene derivatives and its possible biological implications" *Toxicology*, Vol. 155 No.1-3, pp 55-61, 2000, DOI: 10.1016/s0300-483x(00)00277-8
- [19] Samantha J. Harder, Quinn Matthews, Martin Isabelle, Alexandre G. Brolo, Julian J. Lum, and Andrew Jirasek, "A Raman Spectroscopic Study of Cell Response to Clinical Doses of Ionizing Radiation", *Applied Spectroscopy* Vol 69, No.2, pp 193, 2015. <https://doi.org/10.1366/14-07561>
- [20] Disponible en: <https://unsplash.com/s/photos/cancer>.

Cómo citar este artículo:

Angulo-Molina, A., Urrutia Bañuelos, E., Silva-Campa, E., Santacruz-Gómez, K., & Acosta Eliás, M. A. (2022). Radiosensibilidad en cáncer de mama asociado al origen étnico. *EPISTEMUS*, 16(33). <https://doi.org/10.36790/epistemus.v16i33.224>

