

---

# Radioterapia y citoprotección. Estado actual

R. Esco\*, J. Valencia\*, S. Polo\*\*

## Introducción

La radioterapia constituye hoy en día un pilar fundamental del tratamiento oncológico. Su pretensión es administrar cada vez dosis mayores en los tejidos tumorales, pues de una manera simplista, cuanto mayor sea la dosis administrada en un tumor, mayor será la probabilidad de control local, sin el cual no es posible la curación del proceso neoplásico. Pero esta escalada de dosis está condicionada por la lesión que la radioterapia produce en los tejidos sanos peritumorales, la cual nos imposibilita para administrar la dosis que en la mayoría de los casos se precisaría para alcanzar la curación.

Para resolver esta situación se han buscado diversas soluciones. Hoy en día, la tecnología nos permite mejorar notablemente el índice terapéutico, gracias a una mejor definición de los volúmenes tumorales y de los órganos críticos con el empleo de herramientas de imagen (TC, Resonancia Magnética), y la incorporación de la tomografía por emisión de positrones (PET). La asociación de estas técnicas, junto con herramientas informáticas de fusión de imágenes, nos permiten conocer con gran precisión el volumen tumoral y la zona de afectación subclínica. Además, la planificación tridimensional también nos permite conocer con exactitud las dosis que reciben distintos volúmenes de órganos críticos y su cuantificación a través de los histogramas dosis-volumen, lo que supone la aparición de nuevos modelos en limitación de dosis en tejidos sanos, como los parámetros NTCP (probabilidad de complicaciones en tejidos normales).

El siguiente paso tecnológico lo representa la radioterapia de dosis de intensidad modulada (IMRT), que supone la máxima exactitud en cuanto al depósito de dosis a nivel del tejido tumoral con la mayor protección posible del tejido sano adyacente.

Pero, si además de mejorar el índice terapéutico a través de estos avances tecnológicos, todos con un alto coste que la administración no siempre está dispuesta a afrontar, conseguimos modificar la respuesta biológica a la irradiación, aún podríamos mejorar más dicho índice terapéutico. Así surgen los conceptos de radiosensibilización del tejido tumoral y de radioprotección de los tejidos sanos, si bien este último integraría a su vez varios conceptos distintos, aunque con un mismo fin: disminuir los efectos secundarios producidos por la inclusión de tejidos sanos en los volúmenes de tratamiento radioterápico.

## Concepto de radioprotector

Serían todos aquellos fármacos capaces de reducir el efecto letal de las radiaciones, siendo específicos o no, en dependencia de que su acción se limite a proteger los tejidos sanos o protejan también el tumor<sup>1</sup>.

Obviamente, los radioprotectores inespecíficos no tienen ningún sentido en la clínica diaria, pues en una simplificación, podría decirse que el mejor radioprotector inespecífico es la disminución de dosis en radioterapia, pero esto no permitiría la curación de ningún tumor.

Por ello, desde el punto de vista clínico, sólo tienen interés los radioprotectores específicos, que serían capaces de aminorar el daño sobre tejidos sanos sin ejercer acción citoprotectora sobre los tumores. El radioprotector ideal debe ser estable, con posibilidad de una fácil administración y sin toxicidad relevante y/o permanente.

Además de los citoprotectores propiamente dichos, existe un grupo de fármacos capaces de reducir la sintomatología producida por la irradiación de tejidos sanos, con lo que la tolerancia al tratamiento sería mayor e, hipotéticamente, existiría la posibilidad de poder administrar dosis mayores. Son los llamados modificadores de la toxicidad, dentro de los cuales podríamos incluir a los analgésicos, antiinflamatorios, antibióticos, antisépticos, antifúngicos, etc. Actualmente se tiende a agrupar a estos fármacos con los citoprotectores específicos dentro de los denominados antagonistas de la toxicidad, concepto que englobaría a aquellos fármacos que, o bien interfieren directamente con el mecanismo de toxicidad, o bien son capaces de modular la respuesta del tejido normal al daño radioinducido.

---

GICOR (Grupo de Investigación Clínica en Oncología Radioterápica)

\* Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Clínico Lozano Blesa

\*\* Servicio de Oncología Radioterápica. Clínica Quirón La Floresta

Zaragoza.

## Mecanismo de acción de las radiaciones

Para poder comprender el mecanismo de acción de los citoprotectores, es necesario recordar, al menos brevemente, el mecanismo de acción de las radiaciones ionizantes.

Las radiaciones utilizadas en medicina tienen como denominador común su capacidad para ionizar. A partir de esta acción física elemental, se desencadenan una serie de efectos químicos en cascada, ya que los átomos ionizados tienen una gran capacidad reactiva al intentar recuperar su estabilidad química; así, cuando estas reacciones tienen lugar en las moléculas de ADN aparecen una serie de lesiones a nivel genético y cromosomal. Muchas de estas reacciones no producen la muerte celular directa, por lo que forman parte del daño celular subletal, mientras que otras lesiones, directas o por la acumulación de daño subletal, llevan a la muerte celular. En cualquier caso, la consecuencia final siempre será la muerte celular radioinducida, que es inespecífica y no selectiva, si bien determinadas células son más sensibles que otras al efecto de la radiación.

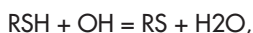
Aunque la muerte celular se produce más fácilmente si la radiación interacciona directamente con el núcleo que si lo hace sobre cualquier otra estructura citoplasmática<sup>2</sup>, es mucho más frecuente la interacción esencialmente con el agua celular, lo que induce la formación de radicales activos con capacidad de difusión suficiente como para alcanzar las moléculas diana de ADN. Así se produce el efecto indirecto de la radiación, cuyo resultado final será igualmente la muerte celular por lesión sobre el ADN. Este efecto indirecto está producido por la formación de radicales activos que se forman por la ionización del agua, siendo sobre todo radicales OH y O con gran capacidad oxidante.

Todos estos eventos se producen inmediatamente después de la irradiación (del orden de milisegundos)<sup>3</sup> y en la proximidad del territorio irradiado, del orden de 2nm de diámetro en torno al mismo<sup>2</sup>.

De una manera u otra, la consecuencia final es, como hemos indicado, la muerte celular, con liberación de elementos intracelulares, lo que conduce a fenómenos inflamatorios agudos y situaciones de deplección celular. Cuando esta deplección se produce sobre tejido tumoral, estaríamos alcanzando la curación, pero sobre tejidos sanos las consecuencias serían la pérdida de función del órgano, cuando no su destrucción anatómica.

## Radioprotectores específicos

Los radioprotectores utilizados hoy día en la práctica clínica basan su mecanismo de acción en la capacidad para inactivar los radicales OH y O, responsables del daño indirecto radioinducido. Parece posible producir una radioprotección diferente a través de la modulación de los eventos radioquímicos por compuestos que contengan grupos sulfhidrilo<sup>4,5,6</sup>, que presentan afinidad química por los radicales OH, produciéndose la siguiente reacción:



con la consiguiente inactivación de los radicales OH. Para poder producir estos efectos, los compuestos con grupos sulf-

hidrilo deben estar presentes en exceso con respecto al oxígeno intracelular.

Estos compuestos con grupos sulfhidrilo han demostrado, en diversos estudios:

1. La eliminación de radicales libres procedentes de la hidrólisis, antes de su interacción con el ADN nuclear.

2. Donar hidrógeno a radicales de ADN, reparando sus lesiones bioquímicas.

Hoy en día, se barajan otros radioprotectores específicos, como el sistema enzimático de la Superóxido Dismutasa (SOD) endógena<sup>7</sup>, la cual cataliza la reacción de radicales oxígeno libres con hidrógeno, para formar oxígeno molecular y peróxido de hidrógeno, que será convertido en agua por la catalasa o por peroxidasas intracelulares<sup>8</sup>.

También cada día cobran más relevancia una nueva clase de agentes que afectan a la radiorespuesta y que se denominan modificadores de la respuesta biológica (MRB)<sup>9</sup>. Estos compuestos actúan sobre una gran cantidad de procesos bioquímicos, como las redes de citoquinas, la reparación del ADN, la regulación del ciclo celular, la apoptosis o la oxigenación celular. La totalidad de estos agentes se encuentran en fase de desarrollo e investigación, sin aplicación clínica efectiva, aunque posteriormente veremos con más detalle alguno de ellos.

### Radioprotectores específicos. Amifostina

En los años 50, como parte del sistema defensivo ante un posible ataque nuclear, la armada estadounidense inició diversos estudios con objeto de identificar drogas capaces de proteger a sus soldados de la radiación, pero sin los efectos tóxicos asociados a la cisteína y cisteamina, ambos con grupos sulfhidrilo, que ya se habían mostrado eficaces como radioprotectores<sup>10</sup>. Esta menor toxicidad se consiguió uniendo el grupo sulfhidrilo a un fosfato, que posteriormente podía ser enzimáticamente eliminado, una vez dentro de la célula. Entre estos compuestos, denominados tiofosfatos, destacó el WR-2721, con el que se empezó a investigar dentro de ensayos clínicos en 1979<sup>11</sup>.

La amifostina, WR-2721 o Ethylol, es en realidad una prodroga que debe ser convertida en un tiol libre por una fosfatasa alcalina (FA). Este sistema enzimático está presente en altas concentraciones a nivel del tejido sano, y transforma rápidamente a la amifostina en su metabolito activo, denominado WR-1065<sup>12</sup>. La selectiva radioprotección de los tejidos normales frente a los tumores<sup>13</sup> es debido a varios factores:

1. Los tejidos tumorales presentan deficiente vascularización con extensas áreas de hipoxia que contribuyen a un entorno de bajo pH<sup>14</sup>. En estas condiciones la FA se encuentra en bajas concentraciones, lo que repercute en una baja formación de WR-1065<sup>15,16</sup>.

2. Diferencias estructurales en la membrana celular tumoral y sana.

3. El paso a través de la membrana celular gracias a un sistema de transporte activo a nivel de las células sanas frente a un sistema de difusión pasiva en las células tumorales<sup>17</sup>.

Los estudios realizados *in vitro* demuestran que para que la amifostina sea efectiva como radioprotector debe ser administrada entre 30 y 60 minutos antes de la exposi-

TABLA I

Factores de protección de amifostina en diversos tejidos animales		
Tejidos protegidos	Factor de protección	Tejidos no protegidos
Medula ósea	2.5-3	Cerebro
Piel	2-2.5	Medula espinal
Intestino delgado	1.8-2	
Pulmón	1.2-1.8	
Esófago	1.4	
Riñón	1.5	
Glándulas salivares	2	
Testículos	2.1	
Mucosa oral	Menos de 1	

ción, ya que el compuesto debe estar presente en la célula al recibir la irradiación. No obstante, la distribución y difusión del citoprotector presenta diferencias tisulares<sup>18</sup>, siendo las glándulas salivares, el tejido hematopoyético y la mucosa intestinal los tejidos más beneficiados, mientras no se observó paso del fármaco al sistema nervioso central, debido esto último a su carácter hidrofílico, que le impide atravesar la barrera hematoencefálica. Definiendo el factor de protección como la proporción entre la dosis que puede administrarse al tejido, con y sin amifostina para causar un determinado daño, se han definido los intervalos de estos factores de protección en diferentes tejidos animales (Tabla I).

Parece que pueden existir otros mecanismos implicados en la acción radioprotectora de amifostina. Grdina et al<sup>4</sup> encuentran que el WR-1065 afecta a la expresión genética, con modificaciones del factor de transcripción NF-Kappa, a la timidin kinasa y a los niveles de fosforilación proteica, lo que facilita la reparación del DNA. Otros autores<sup>19, 20</sup> encuentran una sobreexpresión de la SOD-manganeso tras la administración de amifostina, cuya función es la de dismutar los radicales oxígeno que se forman en el proceso de la irradiación, actuando pues la amifostina no por inactivación directa de estos radicales por su grupo tiol, sino indirectamente por activación genética.

### Amifostina. Ensayos clínicos

Los primeros ensayos fase I con amifostina e irradiación en USA fueron llevados a cabo por la RTOG<sup>21, 22</sup>, estableciendo la dosis máxima tolerable (DMT) de amifostina para radioterapia. Los principales efectos secundarios incluyeron hipotensión, emesis, somnolencia, estornudos, gusto metálico e hipocalcemia; las náuseas y vómitos fueron la toxicidad limitante de dosis (740 mg/m<sup>2</sup> en 15 minutos). Cuando la infusión de amifostina no superó los 15 minutos, se observó una disminución significativa en la incidencia de hipotensión, pasando de un 6% a un 24% cuando ésta se prolongó más allá de los 15 minutos; no obstante, la hipotensión desapareció cuando se dejó de administrar amifostina y con la introducción de fluidoterapia. Finalmente, la MDT de amifostina antes de radioterapia fue establecida en 340 mg/m<sup>2</sup>, 4 veces / semana durante 5 semanas, en infusión inferior a 15 minutos<sup>21</sup>.

### Ensayos fase III

#### Cabeza y cuello

La radioterapia, tanto postoperatoria como exclusiva sobre esta región produce mucositis dosis-limitante, junto con una xerostomía casi obligada. Estas toxicidades acarrear a su vez complicaciones tardías severas, como dolor, dificultad para hablar, disfagia y pérdida ponderal. Hasta ahora, sólo se ha publicado un ensayo fase III con suficiente número de pacientes<sup>23</sup>, investigando la asociación de amifostina y radioterapia en cáncer de cabeza y cuello: 315 pacientes tratados entre septiembre-1995 y agosto-1997 fueron randomizados a recibir radioterapia sola o asociada a amifostina, debiendo incluirse al menos un 75% de las glándulas parótidas dentro de los volúmenes de tratamiento. Los pacientes fueron estratificados según el centro donde se trataron, localización tumoral, estadio ganglionar, *Performance Status*, y tipo de radioterapia (postoperatoria o radical). Se administraron 200 mg/m<sup>2</sup> de amifostina en infusión de 3 minutos antes de cada sesión de radioterapia. Los resultados mostraron que la xerostomía aguda grado 2 o superior descendió de un 76% a un 54% (p=0.0004), y que se podía administrar una dosis superior de radioterapia (60 vs. 42 Gy) hasta la aparición de xerostomía moderada, además de producirse una reducción de la xerostomía crónica grado 2-3 tras un año de la finalización de la radioterapia. Todo ello se traducía en una mejora de la calidad de vida de estos pacientes, como corroboran estudios posteriores, basados en cuestionarios de calidad de vida<sup>24</sup>, y en un estado dental muy superior a aquellos pacientes tratados sin amifostina<sup>25</sup>.

En 2003 se publicó un pequeño estudio fase III, con 50 pacientes tratados con radioquimioterapia sobre tumores de cabeza y cuello, asociando o no amifostina (250 mg) antes de cada sesión de radioterapia<sup>26</sup>. La amifostina produjo una reducción significativa de la xerostomía aguda y una tendencia a la mejoría sobre la mucositis, aunque estos resultados no influyeron en el *Performance Status* o en el peso de los pacientes. Los autores concluyen que probablemente sean necesarias dosis superiores de amifostina para incrementar su efecto radioprotector.

#### Cáncer de pulmón

Dos ensayos fase II mostraron beneficios con la asociación de amifostina a la irradiación sobre volúmenes torácicos, tanto por una reducción de la toxicidad pulmonar<sup>27</sup>, como de la incidencia de esofagitis<sup>28</sup>. Parece que esta reducción de la toxicidad pulmonar es debida, al menos en parte, a una reducción del acúmulo de macrófagos (disminuyendo la producción de metabolitos reactivos de oxígeno) y a un descenso de la expresión y activación de TGF-β, tanto a nivel plasmático como en el tejido pulmonar<sup>29</sup>.

Antonadou et al<sup>30</sup> llevaron a cabo un ensayo fase III sobre 146 pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado, comparando la administración de radioterapia sola o asociada a amifostina (340 mg/m<sup>2</sup> vía i.v.); con 97 pacientes evaluados, el porcentaje de neumonitis clínica grado 2 o superior a dos meses de finalizar la radioterapia pasó de un 46 a un 16%, y el de neumonitis radiográfica de un 43 a un 9%. La incidencia de fibrosis pulmonar a 6 meses de finalizar la irradiación fue de un 53% en el grupo sin amifostina vs. 28% en el

grupo con amifostina. La incidencia de esofagitis grado 2 o superior pasó de un 42% sin amifostina a un 4% asociando amifostina. Todas estas diferencias mostraron significación estadística. Además, los resultados en términos de respuesta completa y respuesta global fueron idénticos en ambos grupos.

El mismo autor<sup>31</sup> recoge los resultados en 73 pacientes con carcinoma de pulmón localmente avanzado, tratados con 300 mg/m<sup>2</sup> de amifostina asociada a radioquimioterapia (Taxol o Carboplatino). En los 68 pacientes evaluables para toxicidad, observó que la esofagitis aguda grado 2 o superior fue de un 38,9% en el brazo con amifostina frente a un 84,4% en el brazo sin amifostina, y la neumonitis descendió de un 56,3% a un 19,4%, con una incidencia de neumonitis a 3 meses tras finalizar radioterapia significativamente inferior ( $p=0.009$ ) en el grupo de pacientes con amifostina, obteniendo las mismas tasas de respuestas globales en ambos brazos de tratamiento.

En 2004, Komaki et al<sup>32</sup> han publicado los resultados de un ensayo fase III asociando amifostina (500 mg los dos primeros días de cada semana de tratamiento) con radioterapia hiperfraccionada (1,2 Gy x 2, hasta 69,6 Gy), etopósido oral y cisplatino. En los 62 pacientes evaluados, las tasas de respuesta y de supervivencia son comparables, a pesar de que en la publicación de los resultados preliminares de este ensayo, la tasa de respuestas completas fue de un 26% en el brazo con amifostina frente a un 7% en el grupo de pacientes que no recibieron amifostina. Respecto a toxicidad, los autores recogen una reducción significativa en la incidencia de esofagitis (35 vs. 16%) y neumonitis severas (16% vs. 0%), y también en la incidencia de neutropenia (39 vs. 16%).

Sin embargo, Leong et al<sup>33</sup> no han encontrado diferencias significativas en 60 pacientes tratados con Taxol, carboplatino y radioterapia normofraccionada asociando amifostina a dosis altas (740 mg/m<sup>2</sup>). A pesar de una reducción en la incidencia de esofagitis severa (43 vs. 70%), ésta no alcanzó la significación estadística. También en este estudio, las tasas de respuesta y supervivencia fueron comparables en ambos brazos de tratamiento.

#### Cancer pélvico

En 1992 se publicó un ensayo<sup>34</sup> con radioterapia preoperatoria combinada o no con amifostina en un grupo de 100 pacientes con tumores rectales inicialmente irreseccables. La radioterapia se administró a una dosis de 2.25 Gy x 4 sesiones/semana x 5 semanas y la dosis de amifostina fue de 350 mg/m<sup>2</sup>. La toxicidad moderada-severa a nivel rectal descendió de un 14% con radioterapia sola a un 0% con amifostina, obteniéndose, además, una mayor tasa de respuestas completas patológicas (16% vs. 10%). Hasta el momento este es el único ensayo que ha publicado resultados de amifostina en carcinoma rectal, aunque existen otros estudios en marcha, aún con escaso número de pacientes<sup>35</sup>.

También existe un ensayo todavía abierto, que investiga el papel de la amifostina en aplicación tópica endorrectal en pacientes irradiados por un carcinoma de próstata, intentando reducir la toxicidad rectal asociada. Hasta la publicación de sus resultados preliminares, sólo 11 pacientes habían sido reclutados<sup>36</sup>.

Respecto al uso de amifostina en combinación con radioterapia en carcinoma de cérvix, existe un ensayo fase I/II abierto, el RTOG C-0116, que investiga su posible beneficio

en pacientes con afectación paraaórtica o de cadenas ilíacas comunes<sup>37</sup>. En 2003 se publicó un ensayo fase II investigando el beneficio de asociar amifostina a la irradiación pélvica por carcinoma prostático o cervical, observando que los pacientes que recibieron amifostina no desarrollaron toxicidad rectal grado 2-3, y que la incidencia de toxicidad grado 1 fue de tan sólo un 11% frente un 88% en el grupo sin amifostina<sup>38</sup>.

#### Administración subcutánea de amifostina

Una de las actuales líneas de investigación con amifostina es averiguar su actividad y toxicidad cuando se administra por vía subcutánea. Parece que su biodisponibilidad es de un 72% con esta forma de administración<sup>39</sup>. Su toxicidad es sensiblemente inferior, aunque las náuseas y los vómitos también pueden aparecer (con menor frecuencia), y pudiendo ocasionar toxicidad local (eritema, rash, dolor local). Su efectividad se ha comparado con la de la amifostina vía i.v., con resultados similares en modelos animales<sup>40</sup>. Anne et al<sup>41</sup> utilizaron esta vía de administración junto con radioterapia en pacientes tratados por un carcinoma de cabeza y cuello, obteniendo resultados comparables a los de amifostina intravenosa, aunque no existen estudios randomizados al respecto.

Como conclusión, decir que la amifostina en combinación con radioterapia solamente está autorizada para reducir la incidencia y severidad de la xerostomía en pacientes sometidos a irradiación de tumores de cabeza y cuello, sin que existan suficientes datos para recomendar su uso como prevención de la mucositis oral.

#### Otros citoprotectores específicos

Como ya he comentado previamente, cada vez son más los agentes que intentan modificar la interrelación entre el tumor y el huésped a través de la respuesta biológica de las células tumorales a los tratamientos oncológicos, con resultados de beneficio terapéutico. Diversas clases de moléculas están siendo investigadas como MRBs respecto a la irradiación, incluyendo citocinas, inmunomoduladores, agentes antiangiogénicos, inhibidores de la COX-2 e inhibidores proteosómicos. Todos estos estudios han sido posibles gracias a las nuevas tecnologías con DNA-recombinante y a técnicas de biología molecular que permiten modificar funcionalmente a estos MRBs.

Uno de los más investigados hasta el momento es el TGF- $\beta$ 1, identificado como un importante mediador de daño tisular, implicado en la migración de linfocitos y fibroblastos al tejido dañado, a la proliferación de fibroblastos y a la producción de colágeno<sup>42</sup>. Estudios *in vivo* han demostrado que la administración exógena de FGF- $\beta$ 1 estimula la formación de tejido conectivo. Un estudio clínico en mujeres sometidas a cirugía conservadora de mama seguida de radioterapia demostró que niveles elevados de FGF- $\beta$ 1 fue un factor predictivo para mayor fibrosis sobre la mama tratada. Según estos datos, si consiguiéramos inhibir el TGF- $\beta$ 1 podríamos limitar o reducir buena parte de la toxicidad tardía radioinducida.

Otro de los agentes investigados, el denominado inhibidor de la proteasa Bowman Birk, del cual se conoce que previene la carcinogénesis radioinducida<sup>43</sup>. Este efecto radioprotector es dependiente de la presencia de p53 funcional. Puesto que un gran número de tumores han perdido la fun-

ción de la p53, la aplicación clínica de este inhibidor de proteasa se basaría en una normal radioprotección de las células sanas frente a una nula protección de las células tumorales, una vez identificados los tumores con una p53 mutante, y por tanto, no funcionando.

También se han estudiado como posibles radioprotectores a los AINE y las prostaglandinas<sup>44</sup>, dada su capacidad de incrementar la supervivencia celular gracias a diferentes mecanismos, principalmente el reclutamiento de las células sanas hacia las fases G0/G1 del ciclo celular, como sabemos, fases más radiorresistentes, y a la elevación del nivel de SOD intracelular. Además, las prostaglandinas actúan como mediadores de la angiogénesis, e inhiben citocinas pro-inflamatorias como la IL-1 beta (moduladores de la inflamación). Sin embargo, un ensayo fase II de la RTOG (96-07), falló al intentar demostrar una mejora de la calidad de vida en 30 pacientes irradiados de forma exclusiva o postoperatoria por un carcinoma de cabeza y cuello añadiendo misoprostol (un análogo de la prostaglandina E1) 2 horas antes de la irradiación. En este grupo de pacientes se observó una tasa de mucositis superior a un grupo histórico utilizado como control<sup>45</sup>. Por tanto, como podemos observar, son muchos los agentes y fármacos que se están investigando para intentar aminorar la toxicidad asociada a la irradiación, pero, actualmente, son pocos los que realmente podemos utilizar con ciertas garantías en la práctica clínica.

## Modificadores de la toxicidad. Orgoteína

Aunque no es el objeto de esta revisión, ya que como hemos comentado al principio, no se trata de un citoprotector en el sentido estricto de la palabra, debemos hacer una mención especial a la superóxido dismutasa Cobre-Zinc (Orgoteína, Ontosein).

Orgoteína fue descubierta en 1969 por McCord y Fridovich<sup>46</sup>, publicándose una revisión definitiva sobre su papel en los procesos de inflamación y lesión tisular en 1978. Su mecanismo de acción consiste en dismutar los radicales superóxido convirtiéndolos en oxígeno y peróxido de hidrógeno. Los radicales superóxido formados en los procesos inflamatorios por las células fagocitarias son altamente reactivos y tienen gran capacidad de provocar daño tisular. Aunque la célula contiene superóxido dismutasa, peroxidasa y catalasa para convertir estas formas de oxígeno en oxígeno molecular (no tóxico) y agua, estas funciones son desbordadas cuando las células liberan estos radicales al espacio extracelular, ya que la SOD extracelular se encuentra normalmente en concentraciones muy bajas. Este ciclo de toxicidad puede detenerse añadiendo superóxido dismutasa exógena para eliminar los radicales superóxido extracelulares, el primer intermediario en la activación del oxígeno y para que actúe como una sustancia estabilizadora para el restablecimiento de la competencia tisular. Esta acción permite, en primer lugar, reducir los efectos agudos, consecuencia de fenómenos inflamatorios y, además, reducir los efectos tardíos consecuencia de la cicatrización de los fenómenos inflamatorios (Fig. 1).

Orgoteína tiene otros mecanismos de acción, aún no bien conocidos, como intervención en procesos de envejecimiento celular, en procesos de apoptosis, acción sobre la replicación viral (se está ensayando a nivel del laboratorio frente al virus del SIDA), acción antiálgica, etc.

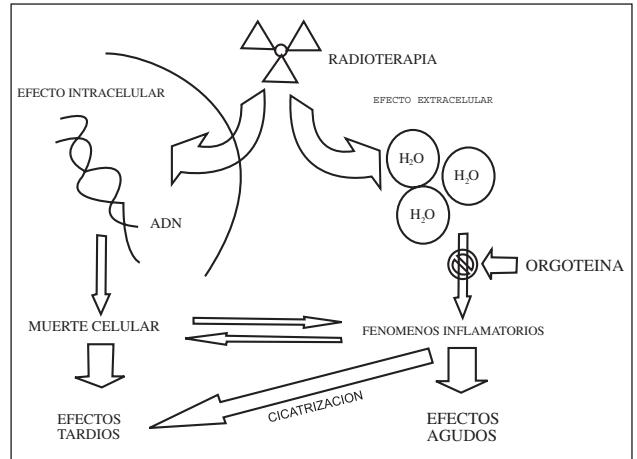


Fig. 1. Mecanismo de acción de Orgoteína.

Es posible, pues, que orgoteína no sólo se comporte como un antiinflamatorio inespecífico sino que, dados los mecanismos expuestos, se podría considerar como un antiinflamatorio con un grado de especificidad sobre los efectos agudos de radioterapia.

Podría interpretarse, dado su mecanismo de acción, que la orgoteína es un radioprotector tanto a nivel de tejido sano como tumoral, ya que el mecanismo de acción más importante de las radiaciones ionizantes es a través de la hidrólisis del agua, lo que provoca radicales oxígeno e hidroxilo que se encargan de producir el daño indirecto. Si la orgoteína es capaz de dismutar los radicales oxígeno a oxígeno molecular inactivo, podría disminuir los efectos de la radioterapia, tanto sobre las células tumorales como sobre las sanas, con lo que se limitaría su utilidad en la práctica clínica. Los estudios de Edeas<sup>47</sup> en Francia, demostrando el paso de SOD a través de la membrana de los linfocitos, refuerzan el conocimiento de su acción antiinflamatoria, sin que este paso signifique, al menos a nivel teórico, efecto radioprotector tumoral. Estudios experimentales<sup>48, 49</sup> han demostrado que la orgoteína no tiene efecto radioprotector, sino un efecto modificador de la toxicidad. Edsmyr et al<sup>48</sup>, en un estudio sobre la eficacia de la orgoteína en el tratamiento de los efectos secundarios tras la irradiación de tumores de vejiga, concluyen que si bien orgoteína es capaz de dismutar los radicales oxígeno tanto *in vitro* como *in vivo*, en la acción de la radioterapia estos radicales se forman en el mismo instante de la interacción por lo que la posibilidad de dismutarlos por la orgoteína es muy reducida. En este trabajo no se encuentran diferencias de control tumoral en los pacientes irradiados y tratados con orgoteína por cáncer de vejiga. Estos hallazgos fueron confirmados en la serie de Sanchiz<sup>50</sup> en la que no se encuentran diferencias de control tumoral en la serie de 222 pacientes tratados con orgoteína y radioterapia en cáncer de vejiga, y en trabajo de Valencia et al, sobre 58 pacientes con carcinoma rectal tratados con radioterapia postoperatoria (21 asociando orgoteína durante la radioterapia y 37 sin orgoteína), en el que se concluye que tanto las tasas de control local y a distancia, como las cifras de supervivencia no se ven afectadas por la asociación de orgoteína al tratamiento radioterápico<sup>51</sup>.

Se han publicado varios artículos en los que se encuentra

una relación entre la expresión de SOD-manganeso y la existencia de resistencia a la radioterapia<sup>52, 53</sup>. Estos hallazgos se refieren a la existencia de SOD-manganeso endógena, lo que no haría sino sustentar la teoría de que orgoteína es capaz de dismutar los radicales oxígeno tóxicos y que las células que expresan esta enzima se encuentran protegidas. Para que esto suceda es preciso que la orgoteína se encuentre presente en el interior de la célula, por lo que la orgoteína administrada de forma exógena no actuaría a dicho nivel.

En cuanto a su efectividad en el control de la toxicidad aguda radioinducida, no existe aún ningún ensayo randomizado publicado. Nuestro grupo de trabajo recogió los datos de 74 pacientes que recibieron tratamiento radioterápico por carcinoma de recto, cabeza y cuello o tumores torácicos, a los que se asoció orgoteína (8 mg a días alternos) por toxicidad aguda grado 2 o superior<sup>54</sup>. La tasa de respuesta global fue del 91,9%, con un 67,6% de pacientes finalizando la radioterapia sin toxicidad aguda. En ese mismo trabajo se analizaron separadamente los datos de 12 pacientes en los que orgoteína se utilizó para intentar mejorar la toxicidad tardía aparecida, obteniéndose una respuesta global del 91,7%, con un 42% de respuestas completas.

Estos buenos resultados en el control de la toxicidad tardía nos llevaron a analizar la posible efectividad de orgoteína en la prevención de la aparición de efectos secundarios tardíos, por lo que se puso en marcha un ensayo randomizado<sup>55</sup> sobre 100 pacientes sometidos a irradiación pélvica por carcinoma rectal; los pacientes fueron randomizados a recibir o no orgoteína a dosis de 8 mg a días alternos durante 7 semanas tras finalizar la radioterapia, obteniéndose una reducción de la toxicidad tardía digestiva de cualquier grado de un 19,4% a un 0% ( $p=0.007$ ), y vesical de un 3,2% a un 0%. La toxicidad tardía global se redujo de un 25,8% a un 3,2% ( $p=0.001$ ), lo que supone una reducción del riesgo relativo de padecer toxicidad tardía de un 37% a los 24 meses de finalizar la radioterapia.

Finalmente, también nuestro grupo de trabajo analizó los resultados sobre 41 pacientes tratados con radioterapia por un cáncer ORL a los que se administró orgoteína por toxicidad aguda grado 2 o superior, obteniendo una respuesta global del 92,5%, con un 30% de respuestas completas, y una reducción de hasta 2 grados de toxicidad en el 40% de los pacientes<sup>56</sup>.

Evidentemente, estos resultados esperanzadores obtenidos con orgoteína, tanto de forma terapéutica en toxicidad aguda, como profiláctica en toxicidad tardía, precisan de una confirmación con la puesta en marcha de ensayos randomizados con suficiente número de pacientes.

## Bibliografía

- González C, Calvo F. Radioprotectors. *Rev Oncol* 2002; 4(5):277-83.
- Pedraza V. Bases biológicas de la radioterapia. En *Manual de Radiología clínica*. MT Delgado, M Martínez Morillo, C. Otón. Editorial Harcourt. 2a edición. Madrid. Pp105-106.
- Steel G. *Basic clinical radiobiology*. Ed Arnold. London. 1993
- Grdina D, Murley J, Kataoka Y, Epperly W. Relationships between cytoprotection and mutation prevention by WR-1065. *Mil Med* 2002 Feb; 167(2 Suppl):51-3.
- Denekamp J, Michael B, Rojas A, Stewart F. Radioprotection of the mouse skin by WR 2721: the critical influence of the oxygen tension. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8:531-4.
- Marzatico F, Porta C, Moroni M, et al. In vitro antioxidant properties of Amifostine (WR2721, Ethylol). *Cancer Chemoter Pharmacol* 2000; 45:172-6.
- Grdina DJ, Murley JS, Kataoka Y. Radioprotectants: current status and new directions. *Oncology* 2002; 63 (Suppl 2):2-10.
- Fridovich I. The biology of superoxide and superoxide-dismutases in brief. *Prog Clin Biol Res* 1981; 51:153-72.
- Andreassen CN, Grau C, Lindegaard JC. Chemical radioprotection: a critical review of amifostine as a cytoprotector in radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2003; 13(1):62-72.
- Patt HN, Tyree EB, Straube RL. Cysteine protection against X irradiation. *Science* 1949; 110:213-4.
- Davidson DE, Grenana MM and Sweeney TR. Biological characteristics of some improved radioprotectors. In: *Radiation Sensitizers: Their use in the Clinical Management of cancer*, 1980; Vol. 5, Chap. 45. LW. Brady, ed., Masson Publishing USA Inc.
- Calabro-Jones PM, Fahey RC, Smoluk GD, Ward JF. Alkaline phosphatase promotes radioprotection and cumulation of WR-1065 in V79-171 cells incubated in medium containing WR-2721. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 47:23-7.
- Capizzi RL, Scheffler BJ, Schein PS. Amifostine-mediate protection of normal bone marrow from cytotoxic chemotherapy. *Cancer* 1993; 72:3495-501.
- Yuhás JM. On the potential application of radioprotective drugs in solid tumor radiotherapy. In *Radiation-drug interactions in the treatment of cancer*. G.H. Sokol and R.P. Maickel, eds., John Wiley & Sons, New York. 1981;113-35.
- Yang JL, Fernandes DJ, Capizzi RL. Amifostine (WR2721) selectively protects human lung fibroblasts versus non-small cell lung carcinoma cells from radiation damage. *Proc Annu meet Am Assoc Cancer Res*. 1994; 35:324.
- Yang JL, Fernandes DJ, Speicher L, Capizzi RL. Biochemical determinants of the cytoprotective effect of amifostine. *Proc Annu meet Am Assoc Cancer Res* 1995; 36:290.
- Yuhás JM. Active versus passive absorption kinetics as the basis for selective normal tissue protection by S-2-(3-aminopropylamino)ethylphosphorothioic acid. *Cancer Res* 1980; 40:1519-24.
- Yuhás JM, Storer JB. Differential chemoprotection of normal and malignant tissue. *J Natl Cancer Inst* 1969; 42:331-5.
- Murley J, Kataoka Y, Weydert C, Oberley L, Grdina D. Delayed cytoprotection after enhancement of Sod2 (MnSOD) gene expression in SA-NH mouse sarcoma cells exposed to WR-1065, the active metabolite of amifostine. *Radiat Res* 2002; 158(1):101-9.
- Grdina D, Kataoka Y, Murley J, Milas L. Prevention of spontaneous metastases formation in murine tumors models by Amifostine. *Proc 91st Ann Mtg Am Assoc Cancer Res, San Francisco, USA, Apr 1-5, 2000, Vol 44, Mar 2000, Abstr. 3096*.
- Kligerman MM, Turrisi AT, Urtasun R, et al. Final report on phase I trial of WR-2721 before protracted fractionated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14:1119-22.
- Turrisi AT, Glover DJ, Glick JH, et al. The final report of the phase I trial of single dose WR-2721, S-2-(3-aminopropylamino) ethylphosphorothioic acid. *Cancer Treat Rep* 1986; 70:1389-93.
- Brizel DM, Wasserman TH, Henke M, et al. Phase III randomi-

- zed trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:3339-45.
24. Wasserman TH, 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.
  25. Rudat V, Meyer J Momm F, et al. Protective effect of amifostine on dental health after radiotherapy of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:1339-43.
  26. Vacha P, Fehlauer F, Mahlmann B, et al. Randomized phase III trial of postoperative radiochemotherapy±amifostine in head and neck cancer. Is there evidence for radioprotection. *Strahlenther Onkol* 2003; 179(6):385-9.
  27. Vujaskovic Z, Feng QF, Brizel DM, et al. Assessment of the protective effect of amifostine on radiation induced pulmonary toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:163.
  28. Tannehill SP, Mehta MP, Larson M, et al. Effect of amifostine on toxicities associated with sequential chemotherapy and radiation therapy for unresectable non-small-cell lung cancer: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2850-7.
  29. Vujaskovic Z, Feng QF, Rabbani ZN, Anscher MS, Samulski TV, Brizel DM. Radioprotection of lungs by amifostine is associated with reduction in profibrogenic cytokine activity. *Radiat Res* 2002; 157(6):656-60.
  30. Antonadou D, Coliarakis N, Synodinou M, et al. Randomized phase III trial of radiation±amifostine in patients with advanced stage lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(4):915-22.
  31. Antonadou D, Throuvalas N, Petridis A, Bolanos N, Sagriotis A, Synodinou M. Effect of amifostine on toxicities associated with radiochemotherapy in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57(2):402-8.
  32. Komaki R, Lee JS, Milas L, et al. Effects of amifostine on acute toxicity from concurrent chemotherapy and radiotherapy for inoperable non-small-cell lung cancer: report of a randomized comparative trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58(5):1369-77.
  33. Leong SS, Tan EH, Fong KW, et al. Randomized double-blind trial of combined modality treatment with or without amifostine in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(9):1767-74.
  34. Liu T, Liu Y, He S, et al. Use of radiation with or without WR-2721 in advanced rectal cancer. *Cancer* 1992; 69:2820-25.
  35. Myerson R, Zobeiri I, Birnbaum E, et al. Early results from a phase I/II radiation dose-escalation study with concurrent amifostine and infusional 5-fluorouracil chemotherapy for preoperative treatment of unresectable or locally recurrent rectal carcinoma. *Semin Oncol* 2002; 29(6 Suppl 19):29-33.
  36. Menard C, Camphausen D, Muanza T, et al. Clinical trial of endorectal amifostine for radioprotection in patients with prostate cancer: rationale and early results. *Semin Oncol* 2003; 30 (6 Suppl 18):63-7.
  37. Small W Jr, Radiation Therapy Oncology Group C-0116 trial. Cytoprotection/radioprotection with amifostine: potential role in cervical cancer and early findings in the RTOG C-0116 trial. *Semin Oncol* 2003; 30(6 Suppl 18):68-71.
  38. Kouvaris J, Kouloulis V, Malas E, et al. Amifostine as radioprotective agent for the rectal mucosa during irradiation of pelvic tumors. A phase II randomized study using various toxicity scales and rectosigmoidoscopy. *Strahlenther Onkol* 2003; 179(3):167-74.
  39. Shaw LM, Bonner HS, Schuchter L, et al. Pharmacokinetics of amifostine: effects of dose and method of administration. *J Clin Oncol* 1999; 26:34-36.
  40. Cassats DR, Fazenbaker CA, Bachy CM, Hanson MS. Preclinical modeling of improved amifostine (Ethyol) use in radiation therapy. *Semin Radiat Oncol* 2002; 12 (Suppl 1):97-102.
  41. Anne P, Curran W, Machtay M, et al. A phase II trial of subcutaneous amifostine and radiation therapy in patients with head and neck cancer (WR-B060). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51:84-9.
  42. Breccia A, Fowler JF. New chemo and radiosensitizing drugs. Bologna, Italy: Lo Scarabeo, 1985.
  43. Dittman KH, Mayer C, Rodemann HP. Radioprotection of normal tissue to improve radiotherapy: the effect of the Bowman Birk protease inhibitor. *Curr Med Chem Anti-Canc Agents* 2003; 3(5):360-3.
  44. Lee TK, Stupans I. Radioprotections: the non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and prostaglandins. *J Pharm Pharmacol* 2002; 54(11):1435-45.
  45. Johnson DJ, Scott CB, Marks JE, et al. Assessment of quality of life and oral function of patients participating in a phase II study of radioprotection or oral and pharyngeal mucosa by the prostaglandin E (1) analog misoprostol (RTOG 96-07). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54(5): 1455-9.
  46. McCord JM, Fridovich I. The Biology and Pathology of oxygen radicals. *Ann Int Med* 1978; 89:122-7.
  47. Edeas M, Peltier E, Claise C, Khalifoum Y, Lindenbaum A. Immunocytochemical study of uptake of exogenous carrier free copper-cinc superoxide dismutase by peripheral blood lymphocytes. *Cell Mol Biol* 1996; 42(8):1135-43.
  48. Edsmyr F, Huber W, Menander K. Orgotein efficacy in ameliorating side effects due to radiation therapy I. Double-blind placebo-controlled trial in patients with bladder tumours. *Curr Therap Res* 1976; 19(2):198-211.
  49. Menander-Huber K, Edsmyr F, Huber W. Orgotein efficacy in ameliorating side effects due to radiation therapy. *Scan J Urol Nephrol* 1980; (Suppl 55):219-224.
  50. Sanchiz F, Milla A, Artola N, Julia JC, Moya LM, Pedro A, Vila A. Prevention of radioinduced cystitis by orgotein: a randomized study. *Anticancer Research* 1996; 16:2025-8.
  51. Valencia J, Velilla MC, Lainez C, López P, Bascón N, Martí JL y Esco R. ¿Influye el uso de orgoteína en el control tumoral? *Rev. Oncología* 1999; 1(Suppl 3):59.
  52. Nakano T, Oka K, Taniguchi N. Manganese superoxide dismutase expression correlates with p53 status and local recurrence of cervical carcinoma treated with radiation therapy. *Cancer Research* 1996; 56(12):2771-5.
  53. Urano M, Kuroda M, Reynolds R, Oberley TD, Clair DK. Expression of manganese superoxide dismutase reduces tumor control radiation dose: gene-radiotherapy. *Cancer Research* 1995; 55(12):2490-3.
  54. Análisis de los resultados del tratamiento con orgoteína asociada a radioterapia. Valencia J, Escó R, Bascón N, et al. *Rev Oncol* 1999; 1(6):307-12.
  55. Efficacy of orgotein (SOD) in the prevention of late side effects of pelvic irradiation: a randomized study: Esco R, Valencia J, Coronel P, Carceller JA, Gimeno M, Bascón N. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004. En prensa.
  56. Valencia J, Velilla C, Urpegui A, et al. The efficacy of orgotein in the treatment of acute toxicity due to radiotherapy on head and neck tumors. *Tumori* 2002; 88:385-9.