

# Bases biológicas de la toxicidad en tejidos sanos de la combinación radioquimioterapia

J. Romero Fernández

## Resumen

La toxicidad en tejidos sanos está definida por factores derivados del tratamiento como son la dosis por fracción, en el caso de la toxicidad tardía; y el tiempo total de tratamiento, en el caso de la toxicidad aguda. En los últimos años se están empezando a conocer los factores moleculares determinantes de la toxicidad en tejidos sanos. La combinación de radio y quimioterapia incrementa la toxicidad debido a la modificación de la curva dosis-respuesta y a la inhibición de la proliferación.

## Introducción

Las bases biológicas que rigen la toxicidad en tejidos sanos en las combinaciones de radioterapia y quimioterapia son compartidas con las de la radioterapia exclusiva. Por tanto, se expondrán primero los factores de respuesta a la irradiación que intervienen en la toxicidad de los tejidos sanos, así como los mecanismos moleculares implicados en los mismos. Por último, se expondrán diversos aspectos de la toxicidad en tejidos sanos en la asociación radioquimioterapia.

## Factores de la toxicidad en tejidos sanos

El modelo radiobiológico clásico considera diversos factores de respuesta a la irradiación, que se desencadenan tras el daño al DNA y que se han conocido como las 4 erres de la radiobiología. En este modelo, la irradiación, bien sea por acción directa o indirecta por radicales libres, produciría roturas dobles en el DNA. La producción de 2 roturas dobles puede dar lugar a una aberración cromosómica que produzca finalmente la muerte celular. La célula posee la capaci-

dad de reparar las lesiones producidas en el DNA y permitir la supervivencia celular. Esta capacidad de reparación tiene capital importancia en los tratamientos con radioterapia puesto que es mucho más marcada en los tejidos sanos que en los tumores.

Además de la reparación, la irradiación produce otras respuestas que son: la proliferación celular, que afecta tanto a tejido tumoral, denominándose en este caso repoblación tumoral acelerada, como a tejidos sanos; la redistribución en el ciclo celular, es decir un acúmulo en la fase G2 más radiosensible; y la reoxigenación tisular.

En cuanto a la toxicidad de los tejidos sanos interesan fundamentalmente la reparación y la proliferación. Como se expondrá más adelante la toxicidad tardía está en relación con la primera y la aguda, con la segunda.

## Reparación del daño al DNA

La capacidad de reparación del tejido sano constituye una de las bases del fraccionamiento, ya que el tumor no tiene, o es escasa, capacidad de reparación. De forma que fraccionando la dosis permitimos que el tejido sano repare mientras que no se compromete la respuesta del tumor.

En una curva de supervivencia celular a la irradiación la curvatura u hombro representa la capacidad de reparación. El modelo lineal-cuadrático ajusta la curva de supervivencia según dos componentes: uno lineal, que representa el daño no reparable, dependiente de la dosis; y otro cuadrático, en relación con la reparación, dependiente de la dosis al cuadrado. El cociente alfa/beta que se define como la dosis a la cual los efectos debidos al componente alfa y beta son iguales. Los tejidos de respuesta aguda y los tumores se caracterizan por curvas más rectas y mayores cocientes alfa/beta; mientras que los tejidos de respuesta tardía se caracterizan por una mayor curvatura y menores cocientes alfa/beta. En un tratamiento fraccionado la supervivencia final es la suma de las curvas de supervivencia individuales.

Como se aprecia en la Figura 1 los tejidos de respuesta aguda y los tumores dependen poco de la dosis por fracción, mientras que en los tejidos de respuesta tardía los efectos se incrementan mucho al aumentar la dosis por fracción.

En las asociaciones de radio y quimioterapia se modifica la forma de la curva de supervivencia y esto ocasiona un cambio en las curvas de dosis-respuesta, consistente en un desplazamiento de las mismas hacia la izquierda, tanto para

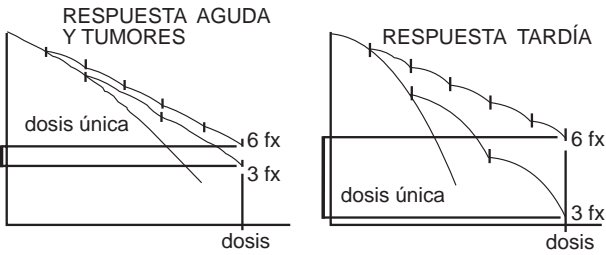


Fig. 1.

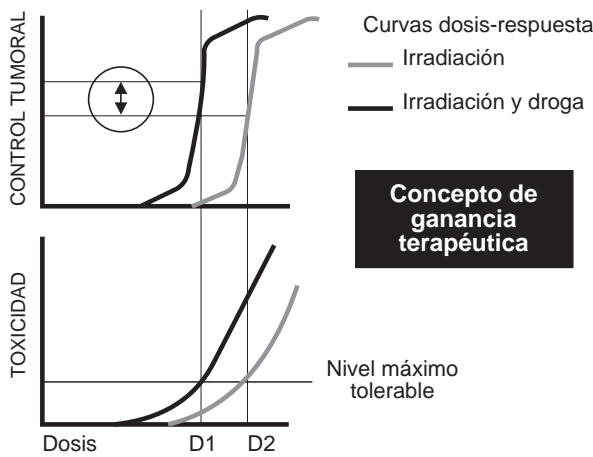


Fig. 2.

los tejidos sanos como para el tumor. A pesar de ello, aún sigue existiendo una ganancia terapéutica, al disminuir la dosis de radioterapia administrada. Por tanto, la ganancia terapéutica es debida a la modificación de las curvas de TCP y NTCP (Fig. 2).

**Proliferación**

Los tejidos de respuesta aguda presentan una estructura compuesta de una capa de células basales, en división; un compartimento funcional, de células en diferenciación; y una capa de células maduras a partir de la cual se produce la pérdida celular. El tiempo que tarda una célula en llegar a la capa madura se denomina turnover y es específico para cada tejido.

La cinética celular de la mucositis por radioterapia se encuentra esquematizada en la Figura 3. La irradiación elimina las células de la capa basal, que son las que están en división. La mucositis clínicamente visible no aparece hasta que no existe reemplazo celular, a las 2 semanas de comenzado el tratamiento. El tejido sano responde con una proliferación acelerada de la capa basal que es capaz de contrarrestar en parte los efectos de la irradiación.

Por tanto, los efectos agudos dependen del tiempo en que se administre el tratamiento.

La quimioterapia simultánea inhibe la capacidad de proliferación del tejido sano. En todos los protocolos de radioquimioterapia existe un incremento de la toxicidad aguda.

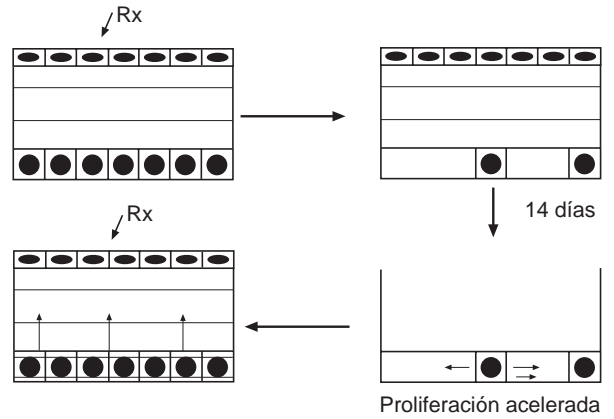


Fig. 3. Cinética celular de la mucositis por radioterapia.

En casos de toxicidad aguda importante (ej. protocolos de hiperfraccionamiento mas quimioterapia) puede presentarse el denominado *consequential late effect*: toxicidad tardía derivada de las secuelas de una toxicidad aguda incrementada.

En resumen, la toxicidad aguda depende de la dosis total y del tiempo en que se administre. A efectos prácticos, se puede considerar la dosis semanal. En los tejidos de repuesta tardía, la dosis total y el tiempo de tratamiento no influyen, ya que dependen de la dosis por fracción.

**Aspectos moleculares de la toxicidad en tejidos sanos**

Actualmente, se conocen en parte los mecanismos moleculares de respuesta a la irradiación. Aunque se sigue considerando el daño al DNA como el principal desencadenante de la respuesta celular a la irradiación, existen otros sensores de la irradiación como los receptores de membrana, peroxidación lipídica, ATM o NFkB. Posteriormente se produce la activación de una serie de vías de traducción de señal citoplásmicas que, a nivel nuclear, activan una serie de genes precoces como c-jun/c-fos, AP1, EGR1, NFkB o p53. Los productos de estos genes actúan de factores de transcripción para una serie de genes tardíos que codifican para diferentes citoquinas y factores de crecimiento que son los finalmente responsables de los efectos de la irradiación. El tumor necrosis factor (TNF), basic fibroblast growth factor (bFGF) y el platelet derived growth factor (PDGF) se han relacionado con la inflamación aguda y los efectos vasculares de la irradiación. La fibrosis postradioterapia está en relación con la producción de transforming growth factor beta (TGFB).

La asociación de quimioterapia a la radioterapia puede incrementar la producción de citoquinas y los fenómenos inflamatorios.

**Toxicidad de la asociación radioquimioterapia**

En todos los protocolos de tratamientos combinados existe un incremento de la toxicidad de los tejidos sanos que de-

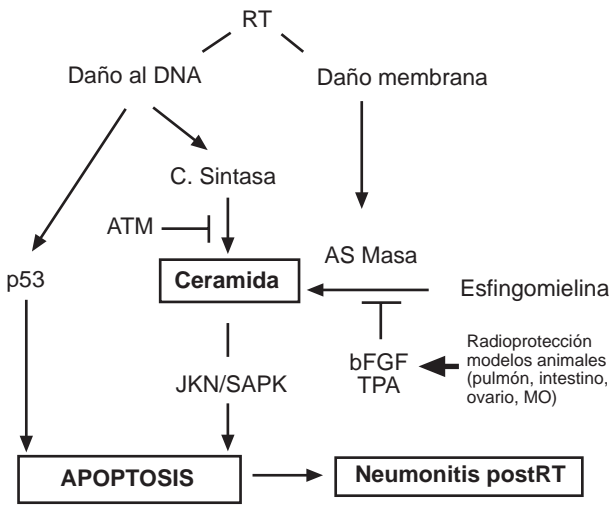


Fig. 4.

pende del tipo de fármaco y protocolo empleados pero que puede estimarse en un aumento del 20% respecto a los tratamientos con radioterapia exclusiva.

Este aumento de toxicidad puede encuadrarse en 3 aspectos: aparición de efectos secundarios independientes; incremento de la toxicidad de la irradiación; y el denominado radiation recall, efecto muy raro.

La aparición de efectos secundarios independientes es una de las estrategias de la combinación y consiste en toxicidad no producida por la asociación sino por uno de los tra-

tamientos de forma independiente. Ejemplos de ello serían la toxicidad hematológica o la neuropatía por cisplatino fuera del campo de irradiación.

El mecanismo más frecuente de aumento de la toxicidad en las combinaciones se produce por un incremento de la toxicidad de la irradiación. Este incremento puede ser debido a la aparición de toxicidad poco frecuente en ausencia de la droga; o bien, al aumento de una toxicidad habitual de la irradiación. Ejemplos de la primera serían la toxicidad cardíaca de la adriamicina o la pulmonar de la bleomicina o busulfan. Los mecanismos potenciales del aumento de la radiosensibilidad de los tejidos sanos serían la modificación curva radiosensibilidad, por inhibición de la reparación; el incremento de la apoptosis postirradiación; y la interferencia con la repoblación. Las drogas que más frecuentemente interfieren con la reparación son las fluoropirimidinas; gemcitabina; cisplatino; y los inhibidores de la topoisomerasa I. El aumento de la apoptosis tras irradiación como causante de toxicidad en tejidos sanos se ha estudiado poco, aunque este mecanismo ha sido extensamente estudiado en la neumonitis postradioterapia. En este caso se ha implicado a la apoptosis que se produce por la vía de las ceramidas y, en cuanto a su modificación terapéutica, se ha demostrado en modelos animales la protección que ejerce el bFGF (Fig. 4).

El denominado radiation recall es un fenómeno muy raro que consiste en la aparición de una reacción inflamatoria cutánea en una zona previamente irradiada. La quimioterapia debe haberse administrado al menos 7 días después del tratamiento con radioterapia. En cuanto al mecanismo no se conoce aunque se han invocado el daño vascular, inhibición de la repoblación, sensibilización stem cells (cambios en DNA), y la reacción de hipersensibilidad.