Interferón y Biotecnología, Vol. 6, No. 1, 62-66 (1989)

Acción radioprotectora local del factor de crecimiento epidérmico humano recombinante: reporte preliminar

J. ALERT, J. RODRÍGUEZ, J. LOMBARDERO y R. PÉREZ

Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, MINSAP, 29 y E, Vedado, Zona Postal 4, La Habana, Cuba

Recibido en septiembre de 1988
Aprobado en diciembre de 1988

RESUMEN

La radioterapia es una de las modalidades terapéuticas más empleadas en las neoplasias malignas. Una de las complicaciones más frecuentes es la radiodermitis, que obliga frecuentemente a interrumpir el tratamiento. En este trabajo presentamos una evaluación del efecto del factor de crecimiento epidérmico (EGF) en la prevención de la radiodermitis.

Se incluyeron 59 pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma de piel, los cuales recibieron 2 Gy diarios de roentgenterapia superficial (80 kV) hasta completar 60 Gy. Los pacientes fueron asignados, al azar, a tres grupos: el primer grupo recibió aplicación tópica del EGF (10 μg/g en crema de sulfadiazina de plata al 1 %) en el área irradiada, dos veces al día durante todo el tiempo de tratamiento; el segundo recibió aplicaciones de la crema de sulfadiazina de plata sin EGF y el tercer grupo no recibió tratamiento local. El porcentaje de aparición de radiodermitis fue de 4 %, 41 % y 64 % en los tres grupos, respectivamente. La diferencia en la frecuencia de aparición de radiodermitis entre el grupo tratado con EGF y los restantes fue estadísticamente significativa ($p<0,001$).

Otro grupo de pacientes -en este caso cinco niños que recibieron radioterapia sobre ojo y órbita-, fue tratado con colirio de kanamicina que contenía, además, EGF humano recombinante (10 μg/ml), aplicando 2 gotas cada 4-6 horas durante todo el período de tratamiento. Solamente uno de estos pacientes presentó conjuntivitis radiógena ligera, a una dosis acumulada de radiaciones de 50 Gy, lo cual se compara favorablemente con la experiencia histórica en que la mayoría de estos pacientes padecen conjuntivitis radiógena.

Estos resultados constituyen la primera evidencia clínica de efecto radioprotector del EGF humano recombinante, en la piel y en el epitelio ocular, lo cual tiene importancia práctica en el tratamiento radiante de los tumores malignos.

SUMMARY

Radiotherapy, one of the main cancer treatment modalities, often needs to be interrupted due to radiodermitis. In the present paper we show a clinical evaluation of the effect of epidermal growth factor (EGF) in protecting skin against radiation damage.

Fifty nine patients with histological diagnosis of skin carcinoma were included in the trial, and received roetgentherapy (80 kV) at a daily dose of 2 Gy, up to 60 Gy of total cumulative dose. Before the begining of radiotherapy, patients were randomly allocated to three groups. Group 1 received topical applications of an EGF cream (human recombinant EGF, 10 μg/g, in 1 % silver sulfadiazine

Copyright © 1989, Sociedad Iberolatinoamericana para Investigaciones sobre Interferón
Publicado por el Palacio de las Convenciones, La Habana, Cuba

cream) in the irradiated area twice a day; group 2 received topical applications of the silver sulfadiazine cream without EGF, and group 3 received no topical treatment. Radiodermitis appeared in these groups in 4 %, 41 % and 62 % of patients respectively. The decrease in the appearence of radiodermitis in the EGF group was statisfically significant ($p<0.001$).

Besides, a pilot trial was carried out in a gruop of 5 children that received radiotherapy on eyes and orbita. These patients were treated with EGF-containing eye drops (EGF 10 μg/ml in kanamycin eye drops), two drops each 4-6 hours during the whole radiotherapy period. Radiogenic cojunctivitis appeared only in one patient.

These results are the first clinical evidence of a radioprotection effect of EGF on human skin and eye epithelia, which can have important practical implications for the management of patients under radiotherapy.

INTRODUCCION

El factor de crecimiento epidérmico (EGF) fue aislado por primera vez en 1962, a partir de glándulas submaxilares de ratón (Cohen, 1962). Es una molécula que presenta una gran conservación evolutiva, existiendo más del 70 % de homología estructural entre el EGF humano y el murino (EGFh y EGFm) (Gospodarowicz, 1983).

El EGF estimula la proliferación *in vitro*, tanto de fibroblastos como de células epiteliales (Carpenter y Cohen, 1981). En los últimos años se han venido acumulando evidencias del efecto cicatrizante de esta molécula en modelos experimentales (Franklin y Lynch, 1979; Niall *et al.*, 1982; Artuson, 1984; Buckley *et al.*, 1985; Brown *et al.*, 1986). En particular, se ha reportado que el EGF es capaz de acelerar la cicatrización de quemaduras en piel de cerdos, con una mayor regeneración fisiológica del epitelio dañado, lo que ofrece ventajas funcionales y estéticas.

Una de las "armas" terapéuticas más utilizadas en el tratamiento oncoespecífico es la radioterapia. Entre las complicaciones más frecuentes de esta modalidad terapéutica se encuentra la radiodermitis o quemadura de la piel producida por radiaciones ionizantes (Alert, 1987), lo que conduce a la interrupción del tratamiento de los pacientes.

Teniendo en cuenta la similitud entre el proceso de radiodermitis y las quemaduras producidas por fuentes de calor, así como los resultados positivos obtenidos en el Servicio de Quemados del Hospital Calixto García, de La Habana, con la aplicación tópica del EGFh recombinante (R. García, comunicación personal), nosotros decidimos evaluar el posible efecto radioprotector local del EGFh recombinante.

En el presente trabajo se reportan los primeros datos clínicos que demuestran que el EGFh recombinante tiene un efecto radioprotector en piel humana sometida a irradiación superficial, así como que también puede prevenir la conjuntivitis radiógena.

MATERIALES Y METODOS

Materiales

El EGFh recombinante fue suministrado por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de La Habana. Se utilizaron dos formas terapéuticas: para la aplicación tópica se empleó crema de sulfadiazina de plata conteniendo 10 μg/g de EGFh recombinante y para el tratamiento ocular se utilizó un colirio de kanamicina donde la concentración de EGFh recombinante fue de 10 μg/ml.

Ensayo clínico controlado en tumores de la piel

Se incluyeron 59 pacientes con diagnóstico anatomopatológico de carcinoma de la piel. Todos estos pacientes recibieron el mismo esquema de tratamiento radiante, que consistió en 2 Gy diarios

(1 Gy = 100 rad), de lunes a viernes, hasta una dosis acumulativa total de 60 Gy, utilizando para ello un equipo de roentgenterapia superficial (80 kV), capa hemi-reductora de aluminio de 2 mm, filtro de aluminio de 2 mm, con campos entre 2 y 3 cm de diámetro.

Los pacientes fueron asignados, al azar, a tres grupos prospectivos concurrentes, tomándose como criterio de exclusión el tratamiento previo con quimioterapia local:

Grupo I. Veintitrés pacientes recibieron aplicación tópica de EGFh recombinante en el área irradiada, dos veces al día durante todo el tiempo de tratamiento radiante.

Grupo II. Diecisiete pacientes recibieron un tratamiento tópico similar, pero sólo con la crema de sulfadiazina de plata.

Grupo III. Ventiocho pacientes no recibieron ningún tipo de tratamiento local.

Se evaluó la aparición de radiodermitis durante el tratamiento radiante.

Ensayo clínico piloto en tumores de los ojos

Se incluyeron cinco niños que recibieron tratamiento radiante sobre el ojo o la órbita, o sobre ambos, por presentar tumores malignos que afectaban esta región (retinoblastomas, sarcomas de región orbitaria y metástasis de neuroblastoma). Estos pacientes recibieron 2 gotas del colirio, que contenía EGFh recombinante, cada 4 o 6 horas durante todo el período de tratamiento. Se evaluó la aparición de conjuntivitis radiógena.

RESULTADOS

Efecto radioprotector del EGFh en el tratamiento radiante de los tumores de la piel

Los resultados obtenidos en el ensayo clínico controlado sobre el efecto de la aplicación tópica del EGFh en el tratamiento radiante de tumores de la piel, se resume en la tabla 1. En el grupo de los 23 pacientes donde se aplicó el EGFh recombinante, solamente en un paciente (4 % aproximadamente) aparece un episodio de radiodermitis de ligera intensidad, a una dosis acumulada de 46 Gy, o sea prácticamente al final del tratamiento.

Tabla 1

RESULTADOS DEL EGF COMO PROTECTOR DE LA PIEL IRRADIADA

Tratamiento	*Aparición de radiodermitis*	*No aparición de radiodermitis*	*Total*
Crema de sulfadiazina de plata al 1 %	7	10	17
Crema de sulfadiazina de plata al 1 % + EGF	1	22	23
Sin tratamiento	18	10	28

Por el contrario, en el grupo de pacientes a los que sólo se aplicó la crema sulfadiazina de plata al 1 %, aparecieron 7 episodios de radiodermitis de diversos grados de intensidad, para el 41,2 %, mientras que en el grupo que no recibió tratamiento alguno hubo 64,3 % de los pacientes con radiodermitis. En estos dos últimos grupos, los episodios de radiodermitis aparecieron a una dosis acumulada de 20-30 Gy, es decir, antes de la mitad del tratamiento y muchos de estos pacientes "recidivaron" una vez reanudado el tratamiento radiante.

Las diferencias observadas entre el grupo tratado con EGFh y los dos grupos controles resultaron altamente significativas ($p < 0{,}001$, Test de chi-cuadrado), mientras

que las diferencias encontradas entre los tratados solo con sulfadiazina de plata y los no tratados, no fueron estadísticamente significativas.

Efecto radioprotector del EGFh en el tratamiento radiante de los tumores de los ojos

De los cinco niños tratados con EGFh recombinante durante la aplicación del tratamiento radiante, solamente uno presentó un episodio de conjuntivitis radiógena ligera, prácticamente al final del tratamiento, a una dosis acumulada superior a los 50 Gy, como puede apreciarse en la tabla 2.

Tabla 2

EMPLEO DEL EGF EN FORMA DE COLIRIO EN NIÑOS

Paciente	*Edad*	*Diagnóstico*	*Localización*	*Aparición de conjuntivitis*
1	3 años	Neuroblastoma	Retroorbitario	No
2	2 años	Rabdomiosarcoma	Orbita	Sí*
3	6 meses	Retinoblastoma	Ojo	No
4	2 años	Retinoblastoma	Ojo	No
5	9 años	Tumor indiferenciado	Nasofaringe	No

*Conjuntivitis radiógena ligera al final del tratamiento.

DISCUSION

El tratamiento con radiaciones ionizantes conlleva una alta morbilidad de radiodermitis, lo que ocasiona múltiples interrupciones en el tratamiento programado y molestias de diversos grados a los pacientes (Alert, 1987). Las radiaciones de bajo nivel de penetración producen un daño mayor en la piel, es por ello que tomamos como modelo para el estudio del posible efecto radioprotector de la aplicación tópica del EGFh recombinante la irradiación superficial de tumores de la piel, en los que más del 60 % de los casos desarrollan episodios de radiodermitis.

Los resultados obtenidos demuestran claramente que la aplicación tópica del EGFh recombinante posee un efecto radioprotector local en la piel humana. El tratamiento ensayado es capaz de prevenir casi totalmente los episodios de radiodermitis en pacientes sometidos a una irradiación superficial. Ha sido reportado que el EGF es capaz de estimular la proliferación celular de la capa basal de varios epitelios *in vivo* (Gospodarowicz, 1981 y 1983). Es posible, entonces, que la causa de este efecto radioprotector del EGFh recombinante sea la regeneración del epitelio proliferante dañado por las radiaciones ionizantes.

En el tratamiento radiante de las regiones orbitarias se produce radioconjuntivitis prácticamente en el 100 % de los casos (Jereb *et al.*, 1985; Alert *et al.*, 1988). Aunque no se realizó un ensayo controlado y el número de pacientes aún es pequeño, la aplicación del EGFh recombinante en forma de colirio, prácticamente evitó esta complicación. Solo uno de los cinco pacientes presentó radioconjuntivitis ligera al final del tratamiento. Este estudio debe extenderse e incluir un control concurrente, en el marco de un ensayo clínico controlado.

Por otra parte, el ojo irradiado presenta complicaciones tardías, como la catarata radiógena (Jereb *et al.*, 1985), se hace necesario entonces el seguimiento de estos pacientes a largo plazo para evaluar si presentan o no esta complicación. De hecho, se ha reportado que la aplicación tópica de EGF produce una regeneración fisiológica del epitelio de la córnea del conejo, sin que las capas celulares superiores se queratinicen (Artuson, 1984; Gospodarowicz, 1981), logrando de esta forma un proceso de cicatrización sin alteración funcional.

Por último, estos son los primeros datos clínicos que demuestran que el EGFh recombinante tiene un efecto radioprotector en la piel humana y en los epitelios oculares, lo que tiene importantes implicaciones prácticas para el tratamiento radiante de los pacientes oncológicos.

REFERENCIAS

ARTUSON, G. (1984). *Epidermal growth factor of corneal wounds, epidermal wounds and partial-thickness scalds.* Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. **18**: 33-37.

ALERT, J. (1987). *Evaluación de la eficiencia de diferentes modelos de fraccionamiento de la dosis de irradiación en los carcinomas de la piel.* Rev. Cub. Oncología **3**: 27-31.

ALERT, J.; M. LONGCHONG; M. VALDES; J. MENENDEZ; A. MENESES y U. HUERTA (1988). *Irradiación extendida a todo el cráneo en los tumores de los niños de localizaciones paramenínges: Informe preliminar.* Rev. Cub. Oncología **4**: 95-106.

BROWN, G.; L. CURTSINGER; J.R. BRIGHTWELL; D.M. ACKERMAN; G.R. TOBIN; H.C. POLK; C.G. NASCIMENTO; P. VALENZUELA y G. SCHULTZ (1986). *Enhancement of epidermal regeneration by biosynthetic epidermal growth factor.* J. Exp. Med. **163**: 1319-1324.

BUCKLEY, A.; J.M. DAVIDSON; C.D. KAMERATH; T.B. WOLT y S.C. WOODWARD (1985). *Sustained release of epidermal growht factor accelerates wound repair.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA **82**: 73-40-7343.

CARPENTER, G. y S. COHEN (1981). "EGF-receptor interactions and the stimulation of cell growth", en: *Receptor Regulation (series B)*, Vol. 13, Lefkowitz, Ed., Chapman and Hall, 41.

COHEN, S. (1962). *Isolation of a mouse submaxillary gland protein acceleratin incisor eruption and eyelid opening in the new-born animal.* J. Biol. Chem. **237**: 1555-1560.

FRANKLIN, D.J. y J.B. LYNH (1079). *Effects of topical applications of epidermal growth factor on wound healing.* Plastic and Reconstructive Surgery **64**: 766-770.

GOSPODAROWICZ, D. (1981). *Epidermal and nerve growth factors in mammalian development.* Ann. Rev. Physiol. **43**: 251-263.

GOSPODAROWICZ, D. (1983). *Growth factors and their action* in vivo *and* in vitro. Pathology **14**: 201-233.

JEREB, B.; B.J. HAIK; R. ONG y F. GHAVIMI (1985). *Parameningeal rhabdomyosarcoma (including orbit): Results of orbital irradiation.* Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. **11**: 2057-2065.

NIALL, M.; G.B. RYAN y B.M. O'BRIEN (1982). *The effect of epidermal growth factor on wound healing in mice.* Journal of Surgical Research **33**: 164-169.