

ESTUDIO DE LA RAZÓN DE MEJORA POR OXÍGENO (OER) EN EL TRATAMIENTO DE TUMORES BAJO IRRADIACIÓN

STUDY OF THE OXYGEN ENHANCEMENT RATIO (OER) IN THE TREATMENT OF TUMOURS UNDER IRRADIATION

J. A. Horas, O. R. Olguín, M. G. Rizzotto

IMASL – Instituto de Matemática Aplicada San Luis
Departamento de Física
Universidad Nacional de San Luis – Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas
Ejército de los Andes 950, (5700) San Luis - Argentina
e-mail: jhoras@unsl.edu.ar

Recibido: 31/10/2013; Aceptado: 21/08/2014

El control del crecimiento de esferoides tumorales multicelulares es más efectivo bajo condiciones óxicas. Esto se debe a que los tratamientos de control de crecimiento de tumores bajo los efectos de la radiación ionizante son diferentes de acuerdo al nivel de oxígeno presente en las distintas zonas del tumor. Los esferoides multicelulares tienen muchas características que los hacen interesantes en su uso como modelos radiobiológicos de pequeños tumores sólidos. En este trabajo se estudia la Razón de Mejora por Oxígeno (OER) en el crecimiento de esferoides tumorales multicelulares para cuatro líneas celulares. Se utiliza el modelo Lineal Cuadrático (LQ) para obtener los parámetros de radiosensibilidad, usando datos experimentales obtenidos de bibliografía para dichas líneas celulares.

Palabras claves: Razón de Mejora por Oxígeno (OER), Modelo Lineal Cuadrático (LQ), Fracción de Sobrevida (SF), Esferoides Tumorales Multicelulares.

The growth's control of multicellular tumor spheroids is more effective under oxic conditions. This is because treatments that control tumors growth under the effects of ionizing radiation are different according to oxygen level which is present in the different regions of the tumor. Multicellular spheroids have many characteristics which make them interesting in its use as radiobiological models of small solid tumors. In this work the oxygen enhancement ratio (OER) in growth of small multicellular tumors spheroids for four cell lines is studied. The Linear Quadratic (LQ) model is used for obtaining the radiosensitivity parameters, using experimental data obtained from bibliography for these cellular lines.

Keywords: Oxygen Enhancement Ratio (OER), Linear Quadratic Model (LQ), Surviving Fraction (SF), Multicellular Tumors Spheroids.

I. INTRODUCCIÓN

Los efectos del oxígeno son de particular interés en tumores cancerígenos. La hipoxia tumoral tiene una positiva correlación con la falla en los tratamientos para muchos cánceres humanos. La hipoxia se define como el escaso nivel de oxigenación de las células del tumor (presión de oxígeno < 0.5 mm Hg), y está contrapuesta a la situación aeróbica que tiene un grado de oxigenación normal (presión de oxígeno > 0.5 mm Hg). La hipoxia tumoral se atribuye fundamentalmente a perturbaciones funcionales y estructurales de la microcirculación, las cuales dificultan la difusión de oxígeno en el tumor. Generalmente se la asocia con estados avanzados de la enfermedad. Las células hipóxicas pueden ser del orden de tres veces más radiorresistentes que su contraparte óxica. La disminución de sensibilidad de las células hipóxicas a la radiación ionizante es considerada la principal razón para la falla de tratamientos en tumores con altos niveles de hipoxia. La mayor radiorresistencia de las células hipóxicas se atribuye a una disminución en la cantidad de ADN dañado en bajas condiciones de oxigenación. El ADN dañado puede ser químicamente

restaurado bajo hipoxia, pero puede ser permanente en la presencia de oxígeno. En condiciones normales de oxigenación pueden incrementarse tanto el número de roturas de cadena simple (SSB) como el de roturas de cadena doble (DSB).

Los esferoides celulares tumorales (MTS) son un modelo tumoral *in vitro* que imita el crecimiento de tumores reales y la micrometástasis. Son utilizados en muchos aspectos de la investigación sobre cáncer. Los MTS están compuestos de una mezcla de poblaciones celulares y permiten la descripción y estudio de la etapa no vascular de tumores sólidos. Los MTS son altamente relevantes para la terapia adyuvante y son considerados un buen escenario para investigar la radiobiología del tumor y evaluar los efectos de diferentes terapias.

En este trabajo usamos datos experimentales de cuatro líneas celulares que crecen como esferoides (MTS) y determinamos los parámetros de radiosensibilidad de las células aeróbicas e hipóxicas. Testeamos una simple relación entre los parámetros del modelo lineal cuadrático (LQ) y la razón de mejora por

oxígeno (OER). Analizamos también si existe dependencia de este último con la dosis de radiación.

II. MODELOS Y MÉTODOS

Usando el modelo LQ, para isosobrevida obtenemos

$$(1) \quad \alpha_A D_A + \beta_A D_A^2 = \alpha_H D_H + \beta_H D_H^2$$

donde D_A y D_H son las dosis de radiación en condiciones aeróbicas e hipóxicas y α y β son los conocidos parámetros lineal y cuadrático del modelo LQ, respectivamente.

El parámetro OER se define como la relación de dosis que da el mismo nivel de efecto biológico (sobrevida) en condiciones hipóxicas y óxicas

$$(2) \quad OER_i = \frac{D_{Hi}}{D_{Ai}}$$

D_{Hi} y D_{Ai} son las dosis que producen el mismo nivel de supervivencia, i , bajo condiciones hipóxicas y aeróbicas, respectivamente. Esta definición produce un OER que es dependiente de la dosis de radiación aplicada. Puede considerarse la existencia de un OER_α , que es el límite de OER para bajas dosis de radiación y de un OER_β , que es el límite para altas dosis.

La ecuación (1) puede satisfacerse de dos maneras:

A) Asumiendo que las componentes lineales y cuadráticas contribuyen al daño celular independientemente. O sea

$$(3) \quad \frac{\alpha_H}{\alpha_A} = \frac{1}{OER_\alpha} \quad ; \quad \frac{\beta_H}{\beta_A} = \frac{1}{OER_\beta^2}$$

Esto implícitamente supone

$$(4) \quad OER_\alpha \neq OER_\beta$$

B) Asumiendo que la dosis a la cual la contribución lineal es la misma que la contribución cuadrática para células aeróbicas e hipóxicas, tenemos

$$(5) \quad OER_\alpha = OER_\beta$$

El objetivo central de este trabajo es analizar datos de fracción de supervivencia en MTS para determinar si OER_α es distinto de OER_β (ecs. (3) y (4)) o bien ambos toman el mismo valor (ec. (5)). Se busca mostrar la existencia de diferentes mecanismos de daño biológico que resultan en una idéntica SF.

III. RESULTADOS Y DISCUSION

Se han realizado ajustes simultáneos por cuadrados mínimos, todos ellos al 95% de nivel de confianza, para obtener los parámetros de radiosensibilidad del modelo LQ. Se ajustaron los siguientes sistemas, que crecen en forma de esferoides tumorales multicelulares (MTS):

- V79-379A Chinese hamster cells (West et al., 1984).
- ME-MAR Lung cells (West et al., 1984).
- HX-117 melanoma cells (West et al., 1984).
- HX-118 melanoma cells (West et al., 1984).

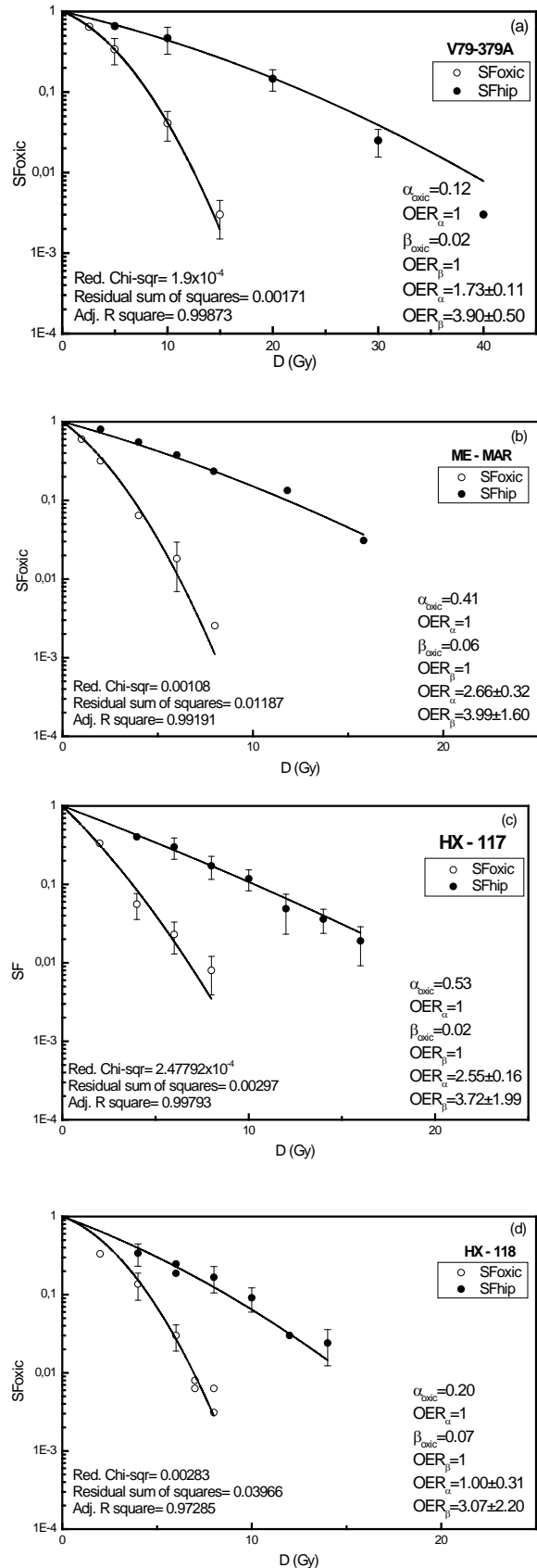


Figura 1. Fracción de Supervivencia (SF) versus la dosis aplicada (D). Ajuste usando ecuaciones (4) y (6).

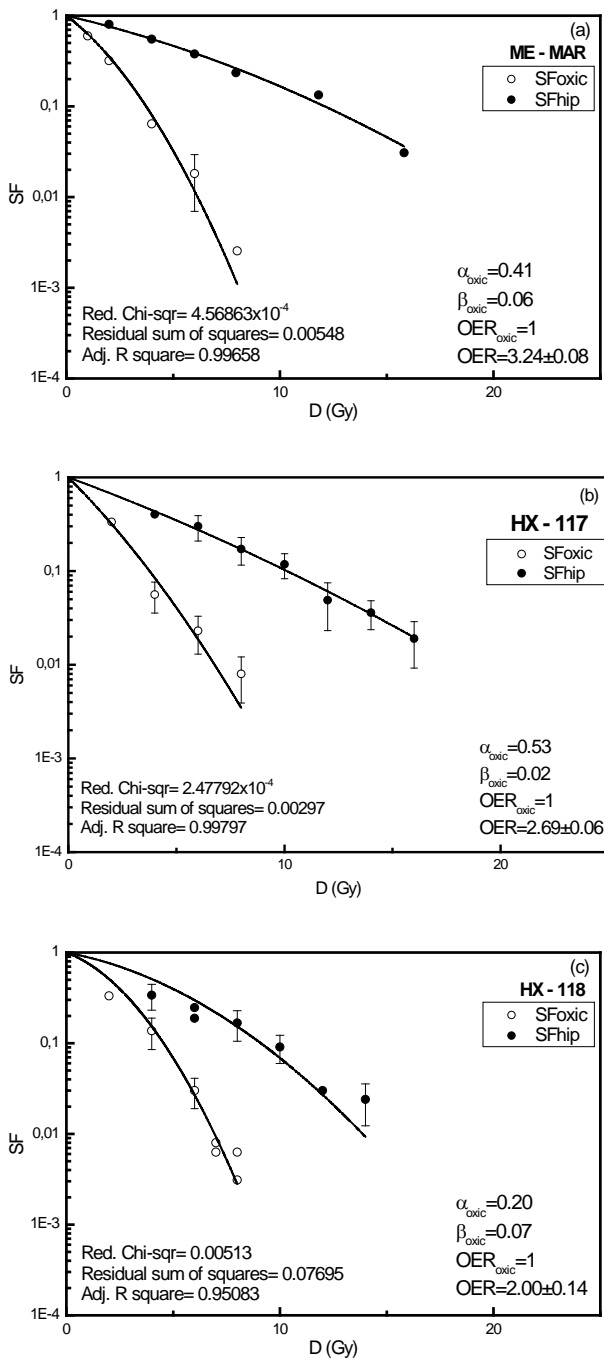


Figura 2

Figura 2. Fracción de Sobrevida (SF) versus la dosis aplicada (D). Ajuste usando ecuaciones (5) y (7).

En estos sistemas se han probado ambas alternativas:

- 1) $OER_\alpha \neq OER_\beta$ (ecs. (4) y (6)): En la Figura 1 a, b, c y d (SF versus D) se observa el ajuste del modelo LQ para los cuatro sistemas y el valor de los parámetros de radiosensibilidad (α y β). En estos ajustes se analizó primeramente la eventual existencia de un OER_α y un OER_β . En el sistema V79-379A se pudo establecer la existencia de diferentes mecanismos de daño biológico a partir de los valores numéricos de los parámetros y sus

errores (Fig. 1 a). Lo contrario ocurre en los sistemas ME-MAR, HX-117 y HX-118 (Fig. 1 b, c y d).

- 2) $OER_\alpha = OER_\beta$ (Ecs. (5) y (7)): en la Figura 2 a, b y c (SF versus D) se muestra el ajuste simultáneo del modelo LQ para los sistemas que mostraron el mismo OER. En la Figura 2 el parámetro de ajuste es denotado por OER. Es de notar que este comportamiento ocurre en las líneas celulares humanas.

Procedimiento para el ajuste

En todos los sistemas considerados, los datos se agruparon en óxicos e hipóxicos, según se muestra en las figuras. Las líneas llenas son el ajuste y los puntos los datos experimentales, las barras muestran el error experimental en los casos informados por los autores. Los parámetros α_{oxic} y β_{oxic} fueron fijados en los valores obtenidos en un ajuste previo solo sobre los datos óxicos. Se procedió luego a realizar los ajustes simultáneos usando una única ecuación según:

Caso 1: $OER_\alpha \neq OER_\beta$

La ecuación usada fue

$$(6) \quad SF = \exp \left[-\frac{\alpha_{oxic}}{OER_\alpha} D - \frac{\beta_{oxic}}{OER_\beta^2} D^2 \right]$$

donde para el conjunto de los datos óxicos se fijó el valor de los parámetros OER_α y OER_β en 1. Para los datos hipóxicos, el valor se muestra en cada figura.

Caso 2: $OER_\alpha = OER_\beta$

La ecuación usada fue

$$(7) \quad SF = \exp \left[-\frac{\alpha_{oxic}}{OER} D - \frac{\beta_{oxic}}{OER^2} D^2 \right]$$

realizándose los ajustes en forma similar al caso anterior. Los mismos se efectuaron solo en los sistemas que mostraron $OER_\alpha = OER_\beta$, dentro de los errores del ajuste.

IV. CONCLUSIONES

Este trabajo nos permite concluir que:

- 1) El modelo LQ es adecuado para describir los sistemas, en condiciones óxicas e hipóxicas.
- 2) Es conveniente en general realizar el análisis del caso 1 para todos los sistemas y proceder luego con el caso 2 ($OER_\alpha = OER_\beta$) para los sistemas que correspondan.
- 3) Los datos de sobrevida del sistema V79-379A permiten establecer una diferencia significativa entre ruptura simple, SSB (OER_α) y ruptura doble, DSB (OER_β).
- 4) Los otros sistemas, ME-MAR, HX-117 y HX-118, por el contrario, no indicarían la existencia de dos mecanismos diferenciados para producir el mismo daño celular.

VI. REFERENCIAS

1. West C. M. L., Sandhu R. R. and Stratford I. J., 1984. The radiation response of V79 human tumour

- multicellular spheroids – cell survival and growth delay studies. *Br. J. Cancer* 50, 143-151.
2. Carlson D. J., Stewart R. D. and Semenenko V. A., 2006. Effects of oxygen on intrinsic radiation sensitivity: A test of the relationship between aerobic and hypoxic linear-quadratic (LQ) model parameters. *Med. Phys.* 33 (9) 3105-3115.
 3. Hirayama R., Furusawa Y., Fukawa T. and Ando K., 2005. Repair kinetics of DNA-DSB induced by X-rays of carbon ions under oxic and hypoxic conditions. *J. Radiat. Res.* 46, 325-332.