

# MECANISMOS GENERALES DE INTERACCIÓN ENTRE LA RADIOTERAPIA Y LA QUIMIOTERAPIA

Manuel de las Heras González

Servicio de Oncología Radioterápica  
Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia

La combinación de la radioterapia y la quimioterapia administradas de forma simultánea ha conseguido limitados, aunque significativos avances en el tratamiento de los tumores sólidos malignos. Las ventajas teóricas de la administración de ambos tratamientos coincidentes en el tiempo sobre cada tratamiento administrado de forma única o secuencial son evidentes, al conseguir tratar a la vez el tumor primitivo y las micrometástasis y evitar el retraso de cada modalidad terapéutica. Se consigue así aplicar un tratamiento más intensivo, y evitar la selección de clones celulares resistentes al tratamiento administrado en último lugar, generalmente la radioterapia, que es por otra parte el más eficaz contra la mayoría de los tumores sólidos.

Los avances conseguidos en los últimos años de la radioquimioterapia administrada de forma concurrente han significado mejoras terapéuticas en un gran número de localizaciones, como son los carcinomas de cabeza y cuello, pulmón no microcítico, esófago, estómago, cuello uterino etc, aunque este evidente beneficio debe ser contrarrestado con el aumento de las toxicidades agudas y tardías. La interacción biológica entre ambos tratamientos ha sido investigada durante décadas con el objetivo de mejorar el llamado "*índice terapéutico*", aunque la complejidad de la asociación terapéutica en tejidos sanos y tumorales es en muchos aspectos todavía desconocida. La relación dosis-efecto en función del nivel de dosis del tratamiento simultáneo ha llevado a desarrollar métodos semi-cuantitativos para determinar a nivel teórico los efectos producidos tanto a nivel tumoral como en tejidos sanos, aunque estos modelos matemáticos no siempre se adaptan a la realidad clínica.

En 1979 Steel y Peckham propusieron el marco teórico de la radioquimioterapia simultánea, definiendo los términos de *aditividad*, en donde cada tratamiento se limita a producir logaritmos de muerte celular de forma individual sin un incremento importante del beneficio terapéutico, *supraaditividad o sinergismo*, cuando la suma de la combinación terapéutica es mayor a la suma de cada uno de los tratamientos e *infraaditividad o protección*, en la que el efecto promedio de los dos tratamientos es menor que la suma de los efectos acumulativos de muerte celular de cada modalidad tomada de forma individual. El caso extremo es el llamado antagonismo o inhibición, en donde la suma de la combinación es menor que lo conseguido por cada modalidad individual. El término *radiosensibilización (radiopotenciación)*, debería ser reservado exclusivamente cuando se utiliza una droga que no produce citotoxicidad por sí misma o si la tiene es utilizada a dosis menores de las necesarias para conseguir los efectos citotóxicos deseables, pero cuando es combinada con la radiación, potencia el efecto terapéutico de ésta. Este es el caso de algunos sensibilizadores de células hipóxicas, muchos agentes citotóxicos utilizados como monoterapia y de las nuevas dianas terapéuticas cuando se administran con la radioterapia. En el supuesto de utilizar quimioterapia simultánea con radioterapia se consigue el llamado "triple efecto": el efecto de la quimioterapia, de la radioterapia y de la interacción entre ambas. Es lo que conocemos por supraaditividad, aunque su eficacia es siempre limitada, al mantener sólo la radioterapia a las dosis tumoricidas a expensas de una menor dosis de la quimioterapia. Este es un tratamiento muy eficaz a nivel local, pero limitado sistémicamente salvo en un mayor control de las oligometástasis.

Existen numerosos mecanismos de interacción biológica en la radioquimioterapia como son la reparación del daño en el ADN, los cambios en la distribución del ciclo celular, la repoblación y reoxigenación del tumor y de los tejidos sanos, la promoción de los factores inductores de la hipoxia y de la angiogénesis etc, que hace que la conducta del tumor y de los tejidos sanos difiera radicalmente a la esperada cuando se utiliza radioterapia de forma exclusiva.

Las posibilidades de mejora de la radioquimioterapia pueden venir por una mejora de la administración de radioterapia, con esquemas de radioterapia hiperfraccionada o acelerada, sobre todos en tumores con una rápida repoblación celular, y por supuesto las mejoras tecnológicas como son la radioterapia con intensidad modulada (IMRT), que va a permitir una escalada de dosis en el tumor y liberar de toxicidad a los tejidos sanos de alrededor.

Otra posibilidad de mejora es la llamada quimioterapia y radioterapia rápidamente alternante, la cual minimiza la toxicidad aguda de la quimioterapia concurrente y evita el excesivo retraso de ambas modalidades terapéuticas. También se está investigando la cronotolerancia de los tejidos normales a la radioquimioterapia, basadas en las variaciones circadianas de la proliferación aguda de las mucosas y de los tejidos de un "turn-over" rápido, con lo que puede aminorarse las toxicidades agudas, uno de los mayores problemas de la radioquimioterapia y que limita una mejor y más específica aplicación en la clínica.

La llamada en radioterapia con *alta intensidad de dosis* (radioterapia acelerada) o *alta densidad de dosis* (quimioterapia y radioterapia administradas de forma secuencial y en intervalos cortos de tiempo o radioquimioterapia simultánea).

La radioquimioterapia concurrente ha demostrado su enorme utilidad en el tratamiento oncológico en los últimos años en la mayoría de los tumores sólidos, con un nivel I de evidencia, aunque todavía existen enormes evidencias de mejora terapéutica. Los nuevos tratamientos de radioquimioterapia con nuevas drogas más eficaces y menos tóxicas, con esquemas de fraccionamiento alterados con radioterapia adaptados a la conducta clínica de cada tumor y los nuevos esquemas terapéuticos con dianas específicas asociadas a la radioquimioterapia, son una alta prioridad en la oncología clínica actual para poder tratar más eficazmente la mayoría de los tumores sólidos de los adultos.

El estudio del perfil molecular de cada tumor y de los tejidos sanos de alrededor, podrá seleccionar mejor cada tratamiento y adaptarlo para cada paciente de forma individual. La máxima oncológica de que: "Una mayor intensidad terapéutica no siempre es mejor para todos los pacientes" va a transformarse en "Tratamientos adaptados a cada tumor y a cada paciente". La radioquimioterapia junto a las nuevas dianas terapéuticas van a ser motivo de un enorme estudio en los próximos años en esta excitante área de investigación clínica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Steel CG, Peckham MJ. Exploitable mechanism in combined radiotherapy-chemotherapy: the concept of additivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5: 85-91.
2. Bourhis J and Mornex f. The biologic basis for chemoradiation. 16-25. Concomitant chemoradiation: Current status and future. Edited by F.Mornex
3. J.J.Mazeron, J.P.Droz and M.Marty. Elsevier. Paris. 1999.
4. Tannock IF. Potential for therapeutic gain from combined modality treatment. *Front. Radiat. Ther. Oncol.* 1992; 26:1.
5. Radiation interactions in the treatment of cancer. Edited by Sokol G and Maickel RP. A Wiley Medical Publication. John Wiley & Sons. 1980.
6. Fu KK. Interactions of chemotherapeutic agents and radiation. *Front. Radiat. Ther. Oncol.* 1992; 26:16.
7. Tubiana M, Arriagada R, Cosset JM: Sequencing of drugs and radiation, the integrated alternating regimen. *Cancer* 1985; 55: 2131.
8. Rotman M. Asiz H, Wasserman T. Chemotherapy and radiation: Principles and practice of Radiation Oncology. Third edition. In: Perez ed. Philadelphia: Lippincott Raven publishers; 1997. 705-715.
9. Lombard-Bohas C, Cottu PH, Dumortier J, Marty M and Mornex F. Chemoradiation: which new drugs can be combined with radiotherapy? 271-230. Concomitant chemoradiation: Current status and future. Edited by F.Mornex
10. J.J. Mazeron, J.P. Droz and M. Marty. Elsevier. Paris. 1999.