

CÁNCER ANAL: RESULTADOS CLÍNICOS, TOXICIDADES, Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE COLOSTOMÍA COMPARANDO TÉCNICAS DE RADIOTERAPIA CONFORMADA TRIDIMENSIONAL VERSUS RADIOTERAPIA DE INTENSIDAD MODULADA

Ariel Gomez Palacios, Ofelia Pérez-Conci, Pablo Andrada, Leticia Alvarado, Daniel Dávalos, María Fernanda Díaz Vázquez, Mario Ferraris, Ronald Choque-Condori, Diego Fernández, Lucas Causa, Gabriela Avellaneda, Luciana Brun, Hernán Castro Vita, Graciela Herrera, Gustavo Ferraris

Centro Médico Deán Funes, Córdoba Argentina

Dirección postal: Ariel Gómez Palacios, Centro Médico Deán Funes, Deán Funes 2869, 5003 Córdoba, Argentina
e-mail: arielgp1987@gmail.com

Resumen

Las técnicas definitivas de quimio-radioterapia para el cáncer anal, radioterapia tridimensional conformada (3DCRT) o radioterapia de intensidad modulada (IMRT) dan excelentes resultados a largo plazo. Evaluamos resultados en centros de radiación basados en la comunidad.

Se evaluaron retrospectivamente 281 pacientes tratados con quimio-radioterapia definitiva para carcinoma anal loco-regional, entre 2006 y 2014.

El 95% realizó quimioterapia. Se evaluaron datos de toxicidades, progresión de la enfermedad y necesidad de colostomía durante el período de seguimiento. La supervivencia global, supervivencia libre de progresión y colostomía libre se calcularon con métodos de Kaplan-Meier.

La edad media fue 63.7 años con seguimiento medio de 60 meses. Ciento sesenta y nueve pacientes recibieron IMRT y 112 recibieron 3DCRT. La dosis total media tumoral fue 54 Gy. El 80% experimentó complicaciones agudas, y el 56% requirió interrupción de tratamiento. No hubo diferencias significativas en supervivencia global, supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de colostomía ni control local a dos años entre ambos grupos. La IMRT tuvo menos suspensión del tratamiento (48% vs. 65%) ($p=0.0261$). El grupo IMRT tuvo una reducción significativa de todas las toxicidades agudas ≥ 3 y gastrointestinales (GI) tardías, en comparación con los tratados con 3DCRT.

Esta serie representa una de las mayores comparaciones 3DCRT vs. IMRT para el tratamiento definitivo de cáncer anal. Los resultados a largo plazo no difieren significativamente en función de la técnica de radioterapia (RT). La IMRT reduce todas las toxicidades $\geq$ grado 3 y la necesidad de interrupción en comparación con 3DCRT.

Palabras clave: radioterapia conformada 3D, radioterapia de intensidad modulada, neoplasias del ano

Abstract

The definitive techniques of chemo-radiotherapy for anal cancer, 3DCRT or IMRT, give excellent long-term results. We evaluated results in community-based radiation centers.

We retrospectively evaluated 281 patients treated with definitive chemo-radiotherapy for loco-regional anal carcinoma, between 2006 and 2014.

The 95% performed chemotherapy. Toxicity data, progression of the disease, need of colostomy during the follow-up period were evaluated. Global survival (GS), progression free survival (PFS), and free colostomy survival (CFS) were calculated with Kaplan-Meier methods.

Mean age was 63.7 years with a mean follow-up of 60 months. One hundred and sixty nine patients received IMRT and 112 received 3DCRT. The total mean tumor dose was 54 Gy. The 80% experienced acute complications, and 56% required treatment interruption. There was no significant difference in GS, PFS, CFS or local control at two years between both groups. The IMRT had less treatment discontinuation (48% vs. 65%) ($p = 0.0261$). The IMRT group had a significant reduction in all acute toxicities ≥ 3 and late gastrointestinal, compared with those treated with 3DCRT.

This series represents one of the largest 3DCRT vs. IMRT comparisons for the definitive treatment of anal cancer. The long-term results do not differ significantly depending on the RT technique. The IMRT reduces all toxicities $\geq$ grade 3 and the need for interruption compared to 3DCRT.

Key words: radiotherapy 3D-CRT, radiotherapy IMRT, anus neoplasm

Introducción

La radioterapia con 5-fluorouracilo concurrente (5FU) y mitomicina-C (MMC) es el estándar de atención para los pacientes con cáncer de células escamosas no metastásico del canal anal¹⁻⁵. Este tratamiento da como resultado una supervivencia sin enfermedad a largo plazo y preservación del esfínter, pero a menudo con toxicidad aguda significativa, debido en parte a los grandes campos de radiación no convencionales utilizados para abarcar las regiones nodales electivas.

A partir de pequeñas series retrospectivas que sugirieron menor toxicidad aguda con el uso de la radioterapia IMRT⁶⁻⁸, y del RTOG 0529, estudio multi-institucional fase 2⁹, se determinó que las técnicas de IMRT en el tratamiento del cáncer de ano han disminuido en forma importante la toxicidad, manteniendo los resultados en comparación con las técnicas 3D.

A partir de aquí se decide informar nuestra experiencia multi-institucional utilizando técnicas 3D en comparación a IMRT evaluando: resultados clínicos, toxicidades y supervivencia libre de colostomía (SLC).

Materiales y métodos

Este es un estudio retrospectivo, multicéntrico en el que se evaluaron 281 pacientes tratados con quimio-radioterapia definitiva para carcinoma anal loco-regional entre 2006 y 2014.

Se evaluaron todos los pacientes con tumores anales no metastásicos tratados con quimio-radioterapia definitiva. La rama IMRT fue tratada con dosis media de 56 Gy/2 Gy día a la enfermedad grosera y 36 Gy en áreas ganglionares en pacientes sin adenopatías, o 50-54 Gy en áreas ganglionares en pacientes con adenopatías evidentes en tomografía a 1.8 Gy/día. La rama 3D fue tratada con dosis de 1.8 Gy/día tanto a regiones ganglionares y tumor, dosis media 45 Gy y *boost* a 54 Gy. Todos recibieron quimioterapia concurrente, la mayoría con esquema de mitomicina C y 5FU (95%) (Tabla 1).

Se evaluaron datos de toxicidades, progresión de la enfermedad y necesidad de colostomía durante el período de seguimiento. La supervivencia global (SG), supervivencia libre de progresión (SLP) y libre de colostomía (SLC), se calcularon con métodos de Kaplan-Meier.

Resultados

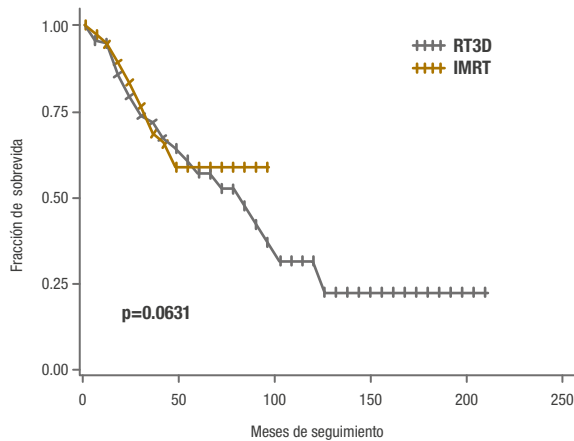
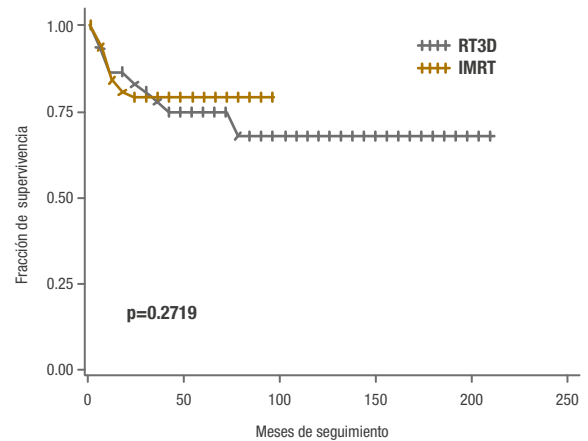
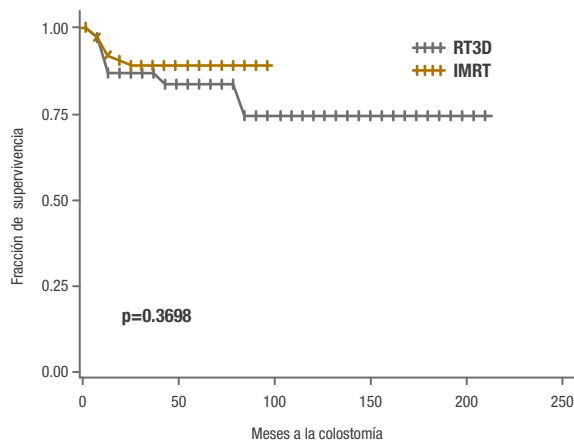
La edad media fue 63.7 años con seguimiento medio de 60 meses. En el 90% se informó histología escamosa, siendo 15% tumores T1, 50% T2, 30% T3, 5% T4. Ciento sesenta y nueve recibieron IMRT y 112 3DCRT. La dosis total media tumoral fue 54 Gy. El 80% experimentó complicaciones agudas, y el 56% requirió interrupción del tratamiento.

El seguimiento medio de todos los pacientes fue de 26 meses, con un rango de entre 3.5 y 134 meses. No hubo diferencias significativas en las características de los pacientes, salvo mayor porcentaje de estadios IIIA/B en grupo IMRT (46% vs. 21%; $p=0.001$). En los resultados a dos años se evaluó: SG, SLP, control loco-regional y SLC.

No hubo influencia en SG (Figura 1), SLP (Figura 2), control local (CL) y SLC (Figura 3) a 2 años en ambas series. El grupo IMRT tuvo menos suspensión del tratamiento (48% vs. 65%) ($p = 0.0261$).

El análisis univariado y multivariado (Tabla 2) mostró que el estado general, sexo, dosis y tamaño tumoral fueron estadísticamente significativos para SG. El *performance status*, tamaño tumoral, y suspensión de tratamiento predijeron SLP.

El grupo IMRT tuvo una reducción significativa de todas las toxicidades agudas ≥ 3 y GI tardía, en comparación con los tratados con 3D. La toxicidad no hematológica fue 59.9% 3D vs. 21% IMRT ($p<0.0001$) y la toxicidad cutánea $>$ grado 3 en la rama 3D ($p<0.0001$).

Figura 1. Supervivencia global de acuerdo a tipo de tratamiento**Figura 2.** Supervivencia libre de progresión de acuerdo a tipo de tratamiento**Figura 3.** Supervivencia libre de colostomía de acuerdo a tipo de tratamiento**Tabla 1.** Estadísticas descriptivas-frecuencias

Variable	Todos los pacientes		Pacientes RT 3D/2D		Pacientes IMRT		Valor de p
	N° de pacientes	%	N° de pacientes	%	N° de pacientes	%	
Total	281	100	100	100	174	100	N/A
Género							
Masculino	99	35.2	32	32	65	37.4	0.3721
Femenino	182	64.8	68	68	109	62.6	
Etnia							
Blanca	222	79	84	84	153	87.9	0.3653
Negra	13	4.6	7	7	6	3.4	
Hispanica	27	9.6	2	2	5	2.9	
Otra	5	1.8	3	3	2	1.1	
Desconocida	14	5	4	4	8	4.6	

(Continuación Tabla 1)

(Continuación Tabla 1)							
	Todos los pacientes		Pacientes RT 3D/2D		Pacientes IMRT		
Variable	N° de pacientes	%	N° de pacientes	%	N° de pacientes	%	Valor de p
Estadio T							
1	51	18.1	16	16	34	19.5	0.4886
2	128	45.6	43	43	83	47.7	
3	68	24.2	29	29	38	21.8	
4	17	6	7	7	9	5.2	
Desconocido	17	6	5	5	10	5.7	
Estadio N							
0	188	66.9	61	61	122	70.1	0.0099
1	30	10.7	10	10	20	11.5	
2	9	3.2	4	4	5	2.9	
3	9	3.2	4	4	5	2.9	
X	24	8.5	17	17	7	4	
Desconocido	21	7.5	4	4	15	8.6	
Grado Tumoral							
Bien diferenciado	34	12.1	11	11	23	13.2	0.9322
Moderadamente diferenciado	89	31.7	30	30	57	32.8	
Pobremente diferenciado	78	27.8	27	27	48	27.6	
Desconocido	80	28.5	32	32	46	26.4	
KPS							
<70	6	2.1	0	0	6	3.4	0.0039
70	21	7.5	6	6	14	8	
80	26	9.3	10	10	16	9.2	
90	85	30.2	45	45	40	23	
100	94	33.5	27	27	66	37.9	
Desconocido	49	17.4	12	12	32	18.4	
Histología							
Células escamosas	238	84.7	80	80	151	86.8	0.6294
Basaloide	14	5	4	4	10	5.7	
Cloacogénico	11	3.9	6	6	5	2.9	
Mixto	17	6	10	10	7	4	
Adenoescamoso	1	0.4	0	0	1	0.6	
Diagnóstico							
Colonoscopia	144	51.2	43	43	99	56.9	0.0267
TAC	171	60.9	65	65	104	59.8	0.3913
PET	101	35.9	19	19	80	46	<0.0001
Rectoscopia/Sigmoidectomía	39	13.9	16	16	23	13.2	0.5258
Biopsia ganglionar	15	5.3	6	6	9	5.2	0.7717
Obstrucción intestinal al inicio							
No	241	85.8	81	81	155	89.1	0.9511
Parcial	20	7.1	7	7	13	7.5	
Desconocido	20	7.1	12	12	6	3.4	
Cirugía							
Biopsia solamente	188	66.9	56	56	128	73.6	0.6802
Escisión completa	45	16	16	16	27	15.5	
Escisión parcial	7	2.5	2	2	5	2.9	
Desconocido	41	14.6	26	26	14	8	
Tipo de radioterapia							
2D	14	5	14	14	0	0	N/A
3D	86	30.6	86	86	0	0	
IMRT	169	60.1	0	0	164	97.1	
3D e IMRT	5	1.8	0	0	5	2.9	
Desconocido	7	2.5	0	0	0	0	
IGRT (Radioterapia guiada por imágenes)							
No	205	73	97	97	101	58	<0.0001
Si	76	27	3	3	73	42	

(Continuación Tabla 1)

(Continuación Tabla 1)								
	Todos los pacientes		Pacientes RT 3D/2D		Pacientes IMRT			
Variable	N° de pacientes	%	N° de pacientes	%	N° de pacientes	%	Valor de p	
Dosis RT (Gy)								
<50.4	53	18.9	22	22	31	17.8	0.0098	
50.4-53.9	41	14.6	14	14	27	15.5		
54-59.3	122	43.4	32	32	87	50		
> 59.3	63	22.4	31	31	29	16.7		
Desconocido	2	0.7	1	1	0	0		
Interrupción de tratamiento								
Si	155	55.2	65	65	85	48.9	0.0261	
No	126	44.8	35	35	89	51.1		
Quimioterapia								
No	16	5.7	8	8	8	4.6	0.2476	
Si	265	94.3	92	92	166	95.4		
Drogas de quimioterapia								
5FU-Mitomicina C	126	47.5	46	50	78	47	N/A	
5FU-Cisplatino	15	5.7	4	4.3	11	6.6		
5FU solo	16	6	8	8.7	8	4.8		
Mitomicina C-capecitabina	1	0.4	0	0	1	0.6		
Cisplatino solo	2	0.8	0	0	1	0.6		
Capecitabina solo	2	0.8	1	1.1	0	0		
Mitomicina C solo	2	0.8	2	2.2	0	0		
5FU-Carboplatino	0	0	0	0	0	0		
Mitomicina C-5FU-Cisplatino	2	0.8	0	0	2	1.2		
5FU -Cisplatino-Capecitabina	1	0.4	0	0	1	0.6		
5FU-Mitomicina C-Carboplatino	0	0	0	0	0	0		
Capecitabina-Cisplatino	2	0.8	0	0	2	1.2		
Desconocido	96	36.2	31	33.7	62	37.3		
Complicaciones agudas								
No	56	19.9	24	24	29	16.7	0.139	
Si	225	80.1	76	76	145	83.3		
Complicaciones tardías								
No	223	79.4	77	77	142	81.6	0.3591	
Si	58	20.6	23	23	32	18.4		
Descripción de complicaciones tardías								
Incontinencia fecal	14	24.1	4	17.4	10	31.3	N/A	
Diarrea	9	15.5	3	13	6	18.8		
Rectitis	12	20.7	5	21.7	5	15.6		
Sangrado rectal	4	6.9	4	17.4	0	0		
Fibrosis anal/estenosis	4	3.4	2	8.7	2	6.3		
Obstrucción intestinal	2	3.4	0	0	2	6.3		
Fistula	2	5.2	0	0	2	6.3		
Estenosis vaginal	3	5.2	1	4.3	1	3.1		
Pérdida de peso	3	3.4	1	4.3	2	6.3		
Dolor anal	2	3.4	0	0	2	6.3		
Cistitis actínica	2	1.7	1	4.3	1	3.1		
Colitis actínica	1	1.7	1	4.3	0	0		
Drenaje rectal/mucosidad	1	1.7	1	4.3	0	0		
Edema de extremidades inferiores	1	1,7	0	0	0	0		
Incontinencia urinaria	1	1.7	0	0	1	3.1		
Síndrome de intestino irritable	1	1.7	0	0	1	3.1		
Cambios por radiación	1	1.7	0	0	1	3.1		
Calambres abdominales / dolor	1	1.7	1	4.3	0	0		
Balanitis	1	1.7	0	0	1	3.1		
Nota: algunos pacientes tuvieron más de una complicación								
Colostomía en el seguimiento								
No	257	91.5	88	88	162	93.1	0.1503	
Si	24	8.5	12	12	12	6.9		

(Continuación Tabla 1)

(Continuación Tabla 1)							
	Todos los pacientes		Pacientes RT 3D/2D		Pacientes IMRT		
Variable	N° de pacientes	%	N° de pacientes	%	N° de pacientes	%	Valor de p
Razón de la colostomía (% de pacientes con colostomía)							
Enfermedad persistente	10	41.7	4	33.3	6	50	0.6634
Recurrencia local	10	41.7	5	41.7	5	41.7	
Complicaciones	4	16.7	3	25	1	8.3	
Estado Vital							
Vivo	222	79	69	69	146	83.9	0.0039
Muerto	59	21	31	31	28	16.1	
Recurrencia locoregional							
No	246	87.5	87	87	153	87.9	0.7879
Si	35	12.5	13	13	21	12.1	
Metástasis a distancia							
No	266	94.7	94	94	165	94.8	0.7717
Si	15	5.3	6	6	9	5.2	
Localización de las metástasis a distancia							
Hígado	6	40	3	50	3	33.3	N/A
Pulmón	6	40	1	16.7	5	55.6	
Ganglios linfáticos distantes	7	46.7	3	50	4	44.4	
Hueso	3	20	1	16.7	2	22.2	
Cerebro	2	13.3	1	16.7	1	11.1	
Nota: algunos pacientes tuvieron múltiples sitios de metástasis							

Nota: algunos pacientes tuvieron múltiples sitios de metástasis

Tabla 2. Análisis univariado de supervivencia y Cox multivariado

Análisis univariado de supervivencia			
Variable	Valores de p		
	SG	SLP	SLC
Estadio T	0.0082	0.0003	0.0004
Grado	0.8201	0.941	0.173
Género	0.414	0.4612	0.0586
KPS	<0.0001	0.002	0.7776
Estadio N	0.3368	0.5452	0.0897
Edad	0.3636	0.1078	0.3094
IMRT vs. RT convencional	0.859	0.9413	0.3979
Suspensión de tratamiento	0.7623	0.0207	0.0162
Tiempo de tratamiento	0.7643	0.7613	0.2975
Dosis total	0.0343	0.9305	0.6338
Análisis de supervivencia Cox multivariado			
Variable	Valores de p		
	SG	SLP	SLC
Estadio T	0.0006	<0.0001	0.0593
Grado	0.3482	0.5113	0.9893
Género	0.0011	0.0753	0.3104
KPS	0.588	0.6093	0.91
Estadio N	0.5561	0.0822	0.2796
Edad	0.0631	0.2719	0.3698
IMRT vs. RT convencional	0.0631	0.2719	0.3698
Suspensión de tratamiento	0.6241	0.0604	0.5132
Tiempo de tratamiento	0.6967	0.4269	0.7534
Dosis total	0.3581	0.7535	0.4494

Discusión

Esta serie representa una de las mayores comparaciones 3DCRT vs. IMRT para el tratamiento definitivo de cáncer anal.

Los resultados alcanzados son comparables a los dos grandes estudios realizados previamente en ambas ramas, RTOG 0529⁹ para la rama IMRT y RTOG 9811¹⁰ para la rama 3D.

Los resultados a largo plazo no difieren significativamente en función de la técnica de RT. Sin embargo, estos resultados no concuerdan con la cohorte de pacientes estudiada por Cooper y col.¹¹, estudio retrospectivo realizado en una única institución sobre 107 pacientes, en el cual los tratados con IMRT tenían mejor SG y supervivencia libre de metástasis a distancia que los tratados con 3D. No obstante, los tratados con IMRT recibieron dosis mayores en los ganglios linfáticos inguinales (47 Gy frente a 39 Gy; $p < .001$) y pélvicos (40 Gy frente a 32 Gy; $p < .001$). Las dosis más altas para los ganglios linfáticos pélvicos ($p = .008$) e inguinal ($p = .049$), se correlacionaron con una mayor supervivencia general.

En esta serie, la IMRT reduce todas las toxicidades $\geq$ grado 3 y la necesidad de interrupción en comparación con 3DCRT, resultados comparables a los estudios previamente nombrados.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B Jr. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1974; 17:354-6.
2. Epidermoid anal cancer: Results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Co-ordinating Committee on Cancer Research. *Lancet* 1996; 348:1049-54.
3. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol* 1997; 15:2040-9.
4. Flam M, John M, Pajak TF, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 1996; 14:2527-39.
5. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299:1914-21.
6. Milano MT, Jani AB, Farrey KJ, et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in the treatment of anal cancer: toxicity and clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:354-61.
7. Salama JK, Mell LK, Schomas DA, et al. Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy for anal canal cancer patients: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2007; 25:4581-6.
8. Kachnic LA, Tsai HK, Coen JJ, et al. Dose-painted intensity-modulated radiation therapy for anal cancer: a multi-institutional report of acute toxicity and response to therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82:153-8.
9. Kachnic LA, Winter K, Myerson RJ, et al. RTOG 0529: a phase 2 evaluation of dose-painted intensity modulated radiation therapy in combination with 5-fluorouracil and mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86:27-33.
10. Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, et al. Long-term update of US GI intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin. *J Clin Oncol* 2012; 30:4344-51.
11. Cooper BT, Bitterman DS, Grew D, No HS, Sanfilippo NJ, Du KL. Cancer outcomes in patients treated with intensity modulated compared to 3-dimensional radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 93:E165.