

IMRT, RapidArc ® y radioterapia conformacional en el tratamiento de tumores del canal anal.

Autores: Ricardo Cendales; Jaider Vásquez; Juan Arbeláez; Iván Bobadilla; Felipe Torres; Armando Gaitán.

Keywords:

Anus Neoplasms

Radiotherapy, Conformal

Radiotherapy, Intensity-Modulated

Palabras clave:

Neoplasias del Ano

Radioterapia Conformal

Radioterapia de Intensidad Modulada

Corresponding Author:

Ricardo Cendales, MD MSc

acardocen@yahoo.com

Corresponding Author's Institution: Centro de Control de Cáncer Ltda.

IMRT, RapidArc® y radioterapia conformacional en el tratamiento de tumores del canal anal.

Resumen

Objetivo: Comparar los resultados dosimétricos del uso de RapidArc® con boost integrado simultáneo, IMRT con ventana deslizante con boost integrado simultáneo y radioterapia conformacional con boost secuencial en el manejo del cáncer de canal anal.

Métodos: Se incluyeron dos pacientes con cáncer escamocelular de canal anal con compromiso ganglionar inguinal. Se realizó la simulación en decúbito supino con inmovilizador personalizado tipo Vac-Lok™. Se definieron volúmenes de tratamiento y órganos a riesgo de acuerdo con recomendaciones internacionales. Se realizaron comparaciones dosimétricas en el volumen blanco a través del índice de conformación tumoral, de cobertura y de homogeneidad; en órganos sanos se compararon las dosis integrales.

Resultados: Se logró una cobertura similar del PTV con las tres técnicas. Las dos técnicas de IMRT demostraron ventajas en cuanto a dosis recibidas por órganos sanos en comparación con la radioterapia conformacional. RapidArc® mostró reducción del tiempo de ejecución y unidades monitor requeridas para el tratamiento en comparación con IMRT de ventana deslizante.

Conclusiones: La IMRT demostró índices de cobertura y conformación tumoral similares a los de la radioterapia conformacional, con mejores resultados dosimétricos en los órganos a riesgo lo cual se debe ver traducido en un mejor perfil de toxicidad. RapidArc® demostró ventajas con respecto a la IMRT de ventana deslizante, lo cual lo hace un tratamiento más cómodo para el paciente, con menos incertidumbre por movimientos intrafracción y menor potencial de tumores radioinducidos.

Introducción

El cáncer de colon, recto y ano corresponde a la tercera causa de incidencia y mortalidad por cáncer en Colombia (1,2). El estándar actual de manejo para cáncer escamocelular de canal anal se basa en radioterapia asociada a quimioterapia con 5-fluorouracilo y mitomicina C (3). Los campos tradicionales de tratamiento de radioterapia ejecutados mediante técnica convencional son amplios pues deben incluir los ganglios iliacos e inguinales y requieren que se incluya la piel de la región perianal con un margen de seguridad. En consecuencia, diversas estructuras como el intestino, la vejiga, los alerones iliacos, los genitales y la piel de la región genital e inguinal terminan recibiendo dosis de radiación que aunadas a la quimioterapia, determinan una toxicidad importante que suele ser la causa de interrupciones, abandono del tratamiento e incluso muerte debida a la toxicidad del tratamiento (4).

El tratamiento de radioterapia se puede hacer mediante técnica convencional, conformacional, **radioterapia de intensidad modulada (IMRT) con modulación directa**, IMRT con planeación inversa o IMRT con arco dinámico (**RapidArc®**). Diversos estudios dosimétricos han mostrado beneficios de la IMRT con planeación inversa en pacientes con cáncer de canal anal, pues se logra una mejor homogeneidad de dosis sobre el volumen blanco, al tiempo que se disminuyen las dosis que reciben los genitales, la vejiga, el intestino, la piel de la región genital e inguinal, los alerones iliacos y las cabezas femorales (5). Las técnicas de RapidArc® permiten además disminuir las unidades monitor y el tiempo diario de ejecución de tratamiento en comparación con las técnicas de IMRT estándares (6).

El objetivo de este estudio es comparar en el contexto local, los resultados dosimétricos con el uso de RapidArc® con boost integrado simultáneo, IMRT con ventana deslizante con boost integrado simultáneo y radioterapia conformacional con boost secuencial en el tratamiento de dos pacientes típicos con cáncer de canal anal localmente avanzado. Esta comparación se establecerá en términos de índices de cobertura, homogeneidad, conformación tumoral, unidades monitor, tiempos de

ejecución y dosis **recibidas por** los tejidos sanos como genitales, vejiga, piel de la región inguinal, intestino, cabezas femorales y alerones iliacos.

Materiales y métodos

Pacientes

Se seleccionaron dos pacientes (uno de sexo masculino y otro de sexo femenino) con cáncer de canal anal T3 con compromiso de ganglios inguinales.

Simulación

Los dos pacientes se simularon en decúbito supino, con las piernas separadas, en la posición tradicionalmente conocida como “de rana”, con un dispositivo personalizado de inmovilización al vacío del tipo Vac-Lok™. Se realizó una simulación tridimensional con cortes axiales de 3 mm de espesor en un equipo de TAC dedicado.

Volúmenes de tratamiento

Un oncólogo radioterapeuta con experiencia en IMRT delimitó el GTV con base en los hallazgos combinados del TAC de simulación, el examen físico, la TAC y la RNM de diagnóstico y la ultrasonografía transrectal. En el GTV se incluyó la enfermedad macroscópica tanto del tumor primario como de los ganglios comprometidos. El CTV59,4 se definió añadiendo 1 cm de margen al GTV, excluyendo estructuras óseas. El PTV59,4 se definió añadiendo 0,5 cm al CTV59,4. El CTV49,5 se definió como las áreas con alto riesgo de compromiso tumoral pero que resultaron ser negativas por los estudios previamente descritos; dentro de estas áreas se incluyeron la pared rectal, la fosa isquiorectal, el mesorecto, el canal anal, los ganglios perirrectales, ganglios ilíacos internos y externos, obturadores e inguinales. El PTV49,5 se definió añadiendo 1 cm al CTV49,5. Las definiciones de GTV, CTV y PTV, corresponden a las recomendadas a nivel internacional (7,8).

Órganos a riesgo

Se delimitaron como órganos a riesgo los genitales externos incluyendo en el paciente masculino el pene y los testículos y en la paciente de sexo femenino los labios mayores, labios menores, clítoris y tercio distal de la vagina. **Adicionalmente, se** delimitaron los alerones ilíacos desde el nivel de los acetábulos, la vejiga, el intestino y las cabezas femorales. El tejido sano se definió como la diferencia entre el contorno del paciente y el volumen del PTV.

Prescripción de dosis y técnicas de tratamiento

Se compararon tres técnicas de tratamiento: radioterapia conformacional con boost secuencial; IMRT de ventana deslizante con planificación inversa y boost integrado simultáneo; IMRT con arco dinámico (arcoterapia con modulación volumétrica - VMAT) mediante la solución comercial RapidArc® de Varian, con planificación inversa y boost integrado simultáneo.

Para los dos planes de IMRT se prescribió sobre el PTV_{49,5} una dosis de 49,5 Gy en 33 fracciones de 1,5 Gy diarios. Para el PTV_{59,4} **se prescribió** una dosis de 59,4 Gy en 33 fracciones de 1,8 Gy diarios. Se estableció que un 95% del volumen del PTV_{59,4} debía recibir el 100% de la dosis prescrita ($V_{59,4Gy} \geq 95\%$) y que el volumen del PTV que recibe 107% o más de la dosis prescrita debía ser inferior al 2% ($V_{63,5Gy} \leq 2\%$). Los demás objetivos dosimétricos **se describen** en la tabla 1. Para la técnica de IMRT con ventana deslizante se emplearon 9 campos coplanares, mientras que para la técnica de **RapidArc®** se emplearon 2 arcos.

Para el tratamiento de radioterapia conformacional se ejecutó una primera fase hasta 45 Gy en la que se trató el PTV₄₅ en 25 fracciones de 1,8 Gy, por medio de 5 campos pélvicos. Después de completar 45 Gy sobre este PTV se planeó un refuerzo secuencial conformado con fotones hasta 59,4 Gy en igual fraccionamiento sobre el PTV_{59,4}.

Se empleó el software Eclipse versión 8.9 para la planeación. El tratamiento se administró con un acelerador lineal marca Varian, referencia Clinac IX, equipado con

CBCT (ConeBeam Computerized Tomography), dispositivo para imágenes electrónicas portales tipo EPID (Electronic Portal Image Device) y un equipo de 120 multihojas de tipo Millenium (MMLC-120).

Evaluación de los planes

Se describió el volumen del PTV que recibe el 90% **de la dosis prescrita** (V90), el V95, y el V107; **así como** la dosis que recibe el 2% del volumen (D2), D50, D95 y D98. Se calculó el índice de cobertura como la dosis mínima (D98) dividida por la dosis prescrita, el índice de homogeneidad como la dosis máxima (D2) dividida por la dosis prescrita y el índice de conformidad tumoral como el volumen del PTV cubierto por la isodosis de prescripción dividido por el volumen total del PTV. Se describieron los objetivos dosimétricos para cada uno de los órganos a riesgo. La dosis integral (9) se calculó como la dosis media en Gy, multiplicada por el volumen del órgano en litros (10).

Resultados

La cobertura del PTV lograda por las tres técnicas fue similar, mientras que la homogeneidad fue ligeramente mejor para la IMRT con arco dinámico. El índice de conformación tumoral fue ligeramente mejor para las dos técnicas de IMRT.

El tiempo de ejecución del tratamiento con RapidArc® fue 23% más largo en comparación con el tiempo requerido por la radioterapia conformacional. Así mismo, el tiempo de tratamiento con IMRT de ventana deslizante fue 4,9 veces más largo que el de la radioterapia conformacional.

En cuanto a las unidades monitor, RapidArc® requirió un promedio de 770 UM, 3,5 veces más que las requeridas por la radioterapia conformacional. La IMRT de ventanas deslizantes requirió 3288 UM en promedio, 15 veces más que las requeridas por la radioterapia conformacional (tabla2).

La IMRT logró mejores resultados dosimétricos en todos los órganos evaluados tanto en el paciente masculino como en el femenino. En comparación con la radioterapia conformacional, la IMRT logró reducir las dosis de vejiga en 59%, en intestino en 14%, en genitales en 41%, en alerones iliacos en 26%, en cabezas femorales en 75% y en tejido sano en 14%. Las dosis integrales para todos los órganos fueron menores con RapidArc® que con la IMRT con ventana deslizante o la radioterapia conformacional (tabla 3, figuras 1-5).

Discusión

Este estudio comprueba los beneficios dosimétricos de **dos técnicas de** IMRT en comparación con la radioterapia conformacional en pacientes con cáncer de canal anal localmente avanzado con compromiso ganglionar inguinal bilateral, bajo condiciones similares de cobertura, lo cual permite hacer comparaciones válidas con respecto a los índices de homogeneidad, conformación tumoral y dosimetría de órganos a riesgo. Los resultados obtenidos en el contexto local replican los hallazgos de otros estudios dosimétricos que han empleado IMRT en cáncer de canal anal en un contexto clínico diferente, puesto que en este estudio se han incluido pacientes con tumores localmente avanzados, con compromiso ganglionar inguinal bilateral y se han tratado con boost integrado simultáneo.

La toxicidad reportada en pacientes con cáncer de canal anal tratados con radioterapia conformacional asociada a mitomicina C y 5-fluorouracilo es alta, particularmente en lo que respecta a la toxicidad hematológica, dermatológica y gastrointestinal. Reportes vigentes indican toxicidad hematológica aguda grado 3 o 4 hasta en un 61% de pacientes y toxicidad aguda no hematológica grado 3 o 4 hasta en un 74%. Esta toxicidad permanece como toxicidad crónica grado 3 o 4 a nivel intestinal, vesical o en piel hasta en un 11% de los pacientes (4).

El uso de IMRT con preservación de medula ósea en pacientes con cáncer de canal anal tratados con quimiorradioterapia concomitante demostró una disminución en la toxicidad hematológica grave con cifras inferiores a 5-10 % cuando se logran dosis medias en la pelvis ósea inferiores a 22,5-25 Gy respectivamente (11). Otro estudio concluyó que el volumen de la pelvis ósea que recibe 10-20 Gy es un buen trazador de toxicidad hematológica y que en consecuencia deberían diseñarse técnicas orientadas a disminuir las dosis de radiación en la pelvis ósea (12). De hecho, se está desarrollando un ensayo clínico orientado a establecer el beneficio de la IMRT preservadora de medula ósea en pacientes con tumores pélvicos, luego de que esta técnica demostrara beneficios en un estudio preliminar (13). En este reporte hemos

demostrado que el uso de IMRT redujo las dosis de los alerones iliacos hasta en un 26%, lo cual significó pasar de una dosis media de 27 Gy con radioterapia conformacional a 18 Gy con IMRT, lo cual **se refleja** en una menor toxicidad hematológica.

La IMRT no solo logró una disminución en las dosis de radiación de la pelvis ósea; también demostró una reducción hasta de un 59% en vejiga, un 14% en intestino y un 41% en genitales. Ello debería impactar las toxicidades reportadas con más frecuencia y mayor gravedad en pacientes con cáncer de canal anal tratados con quimiorradioterapia concomitante. Algunos reportes preliminares han demostrado un mejor perfil de toxicidad entre pacientes tratados con IMRT (14,15); sin embargo, todavía no se han realizado estudios que permitan demostrar estos beneficios en el contexto de un ensayo clínico aleatorizado.

Los beneficios potenciales de la IMRT no se limitan a una disminución de la toxicidad sino que además deberían traducirse en una mejor adherencia al tratamiento tanto de radioterapia como de quimioterapia. En la actualidad, un 9% de los pacientes tratados en ensayos clínicos no logra terminar el tratamiento de radioterapia y un 5% no logra completar la quimioterapia (4). Estas cifras podrían ser más altas en la práctica rutinaria, por fuera de un ensayo clínico. La falta de adherencia puede afectar la efectividad del tratamiento si se considera que durante las interrupciones puede ocurrir un fenómeno de repoblación tumoral.

Aunque las dos técnicas de IMRT demostraron beneficios dosimétricos similares en los órganos a riesgo, **RapidArc® redujo el tiempo de ejecución en un 75% con respecto a la IMRT de ventana deslizante.** Un tratamiento ejecutado de forma más rápida disminuye las incertidumbres debidas al error por movimientos intrafracción, resulta más cómodo para el paciente y permite un mejor flujo de pacientes en servicios de radioterapia con alta demanda. Una desventaja potencial de los tiempos prolongados de ejecución observados con la IMRT con ventana deslizante es una posible disminución en la efectividad del tratamiento (16). RapidArc® también

demostró una reducción del 77% en las unidades monitor en comparación con la IMRT de ventana deslizante. Un menor número de unidades monitor se asocia con una disminución, al menos teórica, en el riesgo de tumores radioinducidos secundarios a la radiación dispersa.

Una desventaja conocida RapidArc® en comparación con la IMRT de ventana deslizante o la radioterapia conformacional, es la dosis integral que reciben los tejidos sanos; sin embargo, en esta situación, debido al volumen de tratamiento, las dosis integrales recibidas por los órganos sanos, resultaron ser menores con RapidArc®. Sin embargo, las dosis integrales no describen el riesgo potencial de tumores radioinducidos que pueden surgir en las áreas que reciben bajas dosis las cuales son mayores cuando se emplean técnicas de IMRT (17).

El estudio tiene limitaciones pues solamente incluye dos pacientes; sin embargo, consideramos que los resultados obtenidos pueden replicarse en otros pacientes con cáncer de canal anal localmente avanzado, **ya que las diferencias observadas entre las diferentes técnicas son importantes y confirman lo que ya se ha observado en otros estudios**. Implementar esta técnica de manera rutinaria requiere formación específica por parte del radioterapeuta oncólogo, el físico médico y el tecnólogo; debe acompañarse siempre de un dispositivo de inmovilización personalizado y un protocolo específico de IGRT, puesto que la alta conformación del haz obtenida con la IMRT sin IGRT asociada puede incrementar el riesgo de fallos geográficos (18). **Se recomienda** que los pacientes con cáncer de canal anal sean remitidos a centros de referencia del orden nacional, con experiencia en IMRT e IGRT con el fin de que puedan beneficiarse de las nuevas tecnologías disponibles y se puedan incluir en estudios que describan los beneficios clínicos derivados de una mejor dosimetría.

Conclusión

La IMRT demostró **tener** índices de cobertura y conformación tumoral similares a los de la radioterapia conformacional, con mejores resultados dosimétricos en los

órganos a riesgo los cuales se **traducen** en una menor toxicidad dermatológica, hematológica y gastrointestinal, con una consecuente disminución en las interrupciones o abandonos de tratamiento. La IMRT con RapidArc® demostró ventajas con respecto a la IMRT de ventana deslizante en cuanto a la homogeneidad de la dosis, el tiempo de ejecución de tratamiento y las unidades monitor administradas. El uso de RapidArc® se traduce en tratamientos más cómodos para el paciente, con menos incertidumbre por movimientos intrafracción y un potencial teórico de disminución de tumores radioinducidos.

Tabla 1. Objetivos dosimétricos para la planeación inversa

Tabla 2. Resultados dosimétricos para el PTV de alto y bajo riesgo

Tabla 3. Resultados dosimétricos para los órganos a riesgo

Figura 1. Resultados dosimétricos obtenidos con RapidArc

Figura 2. Resultados dosimétricos obtenidos con IMRT

Figura 3. Resultados dosimétricos obtenidos con radioterapia conformada

Figura 4. Histograma Dosis-Volumen Femenino

Figura 5. Histograma Dosis-Volumen Masculino

Referencias

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>. Consultada el 17 de mayo de 2011.
2. Pardo C, Cendales R. Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en Colombia, 2002-2006. Primera edición. Bogotá. D.C. Instituto Nacional de Cancerología, 2010, v.1. p. 143.
3. Jiang Y, Mackley H, Cheng H, Ajani JA. Anal carcinoma therapy: can we improve on 5-fluorouracil/mitomycin/radiotherapy? J Natl Compr Canc Netw. 2010; 8(1):135-44.
4. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, Pedersen J, Benson AB, Thomas CR Jr, et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. JAMA. 2008; 299(16):1914-21.
5. Peiffert D, Moreau-Claeys MV, Tournier-Rangeard L, Huger S, Marchesi V. [Intensity-modulated radiation therapy for anal carcinoma]. Cancer Radiother. 2011; 15(6-7):549-54.
6. Vieillot S, Azria D, Lemanski C, Moscardo CL, Gourgou S, Dubois JB, et al. Plan comparison of volumetric-modulated arc therapy (RapidArc) and conventional intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in anal canal cancer. Radiat Oncol. 2010; 5:92.
7. Menkarios C, Azria D, Laliberté B, Moscardo CL, Gourgou S, Lemanski C, et al. Optimal organ-sparing intensity-modulated radiation therapy (IMRT) regimen for the treatment of locally advanced anal canal carcinoma: a comparison of conventional and IMRT plans. Radiat Oncol. 2007; 2:41.
8. Myerson RJ, Garofalo MC, El Naqa I, Abrams RA, Apte A, Bosch WR, et al. Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: a radiation therapy oncology group consensus panel contouring atlas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009; 74(3):824-30.

9. Aoyama H, Westerly DC, Mackie TR, Olivera GH, Bentzen SM, Patel RR, et al. Integral radiation dose to normal structures with conformal external beam radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 64(3):962-7.
10. Yang R, Xu S, Jiang W, Xie C, Wang J. Integral dose in three-dimensional conformal radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy and helical tomotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2009; 21(9):706-12.
11. Bazan JG, Luxton G, Mok EC, Koong AC, Chang DT. Normal Tissue Complication Probability Modeling of Acute Hematologic Toxicity in Patients Treated with Intensity-Modulated Radiation Therapy for Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 84(3):700-6.
12. Mell LK, Schomas DA, Salama JK, Devisetty K, Aydogan B, Miller RC, et al. Association between bone marrow dosimetric parameters and acute hematologic toxicity in anal cancer patients treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 70(5):1431-7.
13. Liang Y, Bydder M, Yashar CM, Rose BS, Cornell M, Hoh CK, et al. Prospective Study of Functional Bone Marrow-Sparing Intensity Modulated Radiation Therapy With Concurrent Chemotherapy for Pelvic Malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013; 85(2):406-14.
14. Defoe SG, Beriwal S, Jones H, Rakfal S, Heron DE, Kabolizadeh P, et al. Concurrent Chemotherapy and Intensity-modulated Radiation Therapy for Anal Carcinoma - Clinical Outcomes in a Large National Cancer Institute-designated Integrated Cancer Centre Network. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2012; 24(6):424-31.
15. Kachnic LA, Tsai HK, Coen JJ, Blaszkowsky LS, Hartshorn K, Kwak EL, 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(1):153-8.
16. Wang JZ, Li XA, D'Souza WD, Stewart RD. Impact of prolonged fraction delivery times on tumor control: a note of caution for intensity-modulated radiation therapy (IMRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 57(2):543-52.

17. Hall EJ. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 65(1):1-7.
18. Yoon M, Kim D, Shin DH, Park SY, Lee SB, Kim DY, et al. Inter- and intrafractional movement-induced dose reduction of prostate target volume in proton beam treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 71(4):1091-102.