

El tratamiento de los pacientes con carcinoma epidermoide del canal anal en los últimos 20 años en nuestro hospital

Hui Jer Hwang,² Claudia Bestani,² René Jiménez,² Guillermo Masciángoli,³ Alejandro Gutiérrez,³ Cristina Cartelli,⁴ Luisa Rafailovici,⁵ Mario Barugel,¹ Gabriela Rodríguez,⁶ Guillermo Méndez¹

Acta Gastroenterol Latinoam 2005;35:94-98

Resumen

El carcinoma epidermoide del canal anal (CCA) constituye el 1.5% de los cánceres del sistema digestivo. La mayoría de los pacientes puede acceder a la cura a través de radioquimioterapia (RT-QT) concurrente. **Objetivos:** evaluar qué ocurrió con todos los pacientes con CCA registrados por la Sección Oncología en 20 años. **Pacientes y métodos:** se revisaron las fichas de 108 pacientes: 64% eran mujeres y la edad media fue de 57.6 años (27-83), sólo 1 paciente tenía confirmación de HIV (+). **Resultados:** tratamiento inicial: 87 pacientes recibieron RT-QT (81%), 5 QT sola, 2 RT sola, 8 resección local y 6 resección abdominoperineal (RAP). 1) Grupo con RT-QT de inicio: 76% realizó telecobalto-terapia y 24% acelerador lineal, 24% de los pacientes recibió un esquema con Mitomicina (Nigro modificado), 66% esquemas con Cisplatino y 10% 5FU solo; respuesta clínica completa 66% (26% de ellos recidivaron). La mediana de seguimiento fue de 2.16 años (1 mes-15.5 años), la mediana de tiempo a la progresión fue de 11.8 meses y la supervivencia global fue de 76.7% a los 3 años (IC 95%: 65.2-87.7). 2) Grupo con resección local de inicio: 6 pacientes sin enfermedad a largo plazo y 2 recidivas (1 de ellas rescatada con RT-QT con respuesta completa). 3) RAP de inicio: 5 con intención curativa (4 recidivaron localmente) y 1 paliativa. 4) Cirugía luego de RT-QT: en 6 pacientes con intención curativa (4 RAP y 2 resecciones locales), y en 15 pacientes con intención paliativa (2 RAP y 13

otras cirugías). **Conclusiones:** nuestro grupo es pionero en el empleo de RT-QT basada en Cisplatino para el tratamiento de pacientes con CCA. Las tasas de respuesta completa y la de pacientes vivos a 3 años fueron similares a las reportadas en la literatura internacional. Dado que esta es probablemente la experiencia actualizada en CCA más grande de nuestro país, confiamos en que la elaboración de los datos que aquí presentamos sea el punto de partida para desarrollar ensayos clínicos prospectivos.

Index (palabras claves): tumores del canal anal, radioquimioterapia, Cisplatino.

Lista de abreviaturas: CCA: cáncer del canal anal; RAP: resección abdominoperineal; RL: resección local; RT/QT: radioquimioterapia; LV: leucovorina cálcica; 5FU: fluorouracilo.

Summary

Treatment of patients with squamous cell carcinoma of the anal canal in the last 20 years in gastroenterology hospital

Anal cancers compromise only 1.5% of all digestive tumors. At present, concurrent radiochemotherapy (RT-CT) is the treatment of choice for most of these lesions. **Objective:** to collect and analyze clinical data from the medical records of all consecutive patients with squamous cell carcinoma of the anal canal (SCCAC) treated by the Oncology Section in 20 years. **Patients and methods:** the medical records of 108 patients with SCCAC were reviewed: 64% were women, mean age was 57.6 years (27-85), only 1 patient was HIV (+).

Results: initial treatment: 87 patients were treated with RT-CT (81%), 5 CT only, 2 RT only, 8 local resection and 6 abdominoperineal resection (APR). 1)

Sección Oncología,¹ Dto de Medicina - Caseros 2061 - CP1264 Capital Federal-Argentina² y Servicio de Proctología³ del Hospital de Gastroenterología "Dr Carlos B. Udaondo", Buenos Aires, Argentina. ALCCA,⁴ Buenos Aires, Argentina. VIDT Centro Médico,⁵ Buenos Aires, Argentina. Estadística.⁶

Correspondencia: Hui Jer Hwang. Avenida Caseros 2061. CP 1264, Capital Federal. Argentina. Tel./fax: 4306 4641 al 49. Email: hwanghuijer@yahoo.com.ar

Patients initially treated with RT-CT: cobalt therapy was given to 76% of pts and linear accelerator was used in 24% of patients. 24% of patients received Mitomycin C based CT (modified Nigro), 66% Cisplatin based CT and 10% 5FU alone; 66% had clinical complete response (CCR) (26% of them relapsed). Median follow up was 2.16 years (1 month ñ 15.5 years), median time to progression was 11.8 months and overall survival was 76.7% at 3 years (CI 95%: 65.2-87.7). 2) Patients initially treated with local resection: 6 patients NED and 2 relapsed (1 had CCR after RT-CT). 3) Patients initially treated with APR: 5 with curative intent (4 had local recurrence), and 1 was palliative. 4) Surgical rescue after RT-CT: in 6 patients with curative intent (4 APR and 2 local resections), and in 15 patients was palliative (2 APR and other surgeries in 13). Conclusions: our group is pioneer in the use of Cisplatin based RT-CT for the treatment of patients with SCCAC. Complete response rate and overall survival at 3 years, were similar to those reported by international data. As this is probably one of the largest series of SCCAC in Argentina, we hope that this analysis of our data would be a starting point to develop prospective clinical trials.

Introducción

Los cánceres del canal anal (CCA) son infrecuentes (1.5% de todos los tumores del sistema digestivo) pero su incidencia ha aumentado en los últimos años, con una estimación de 4.000 nuevos casos en EE.UU. en el 2003.¹ No hay datos en Argentina. La mayoría de los pacientes tiene tumores de células escamosas (80%), más del 90% se presentará con enfermedad locorregional y menos del 20% desarrollará, en algún momento de su evolución, enfermedad metastásica.²

El tratamiento de esta enfermedad ha tenido un cambio profundo en los últimos 25 años. La resección abdominoperineal (RAP) era considerada el tratamiento *standard*. Implicaba una colostomía definitiva y secuelas funcionales (urinarias y sexuales). Aproximadamente 50% de los pacientes estaba vivo a los 5 años con un 30% de riesgo de recidiva local o locorregional.³ Actualmente su tratamiento es no quirúrgico, con conservación de la función esfinteriana. El *standard* actual es la radioquimioterapia que logra tasas de respuesta que varían entre 55 y 95%, sobrevivida a los 5 años de 75 a 80%, con preservación de la función anorectal en 65% de los pacientes.⁴ La RAP se transformó en un procedimien-

to de rescate. Este exitoso cambio es un modelo para el cuidado multidisciplinario en distintos tumores.

La Sección Oncología asiste desde 1984 a pacientes con CCA. La experiencia desarrollada puede considerarse única en nuestro país, dado que se trata de una sola institución y de un mismo grupo de profesionales cumpliendo esta tarea durante un período de 20 años.

Esta experiencia ha sido predominantemente asistencial. Estuvo influida por las limitaciones de nuestra estructura sanitaria, con francas desigualdades en el acceso a la atención, tales como la falta de una moderna terapia radiante pública y de una enfermería, y una internación adecuada para la administración endovenosa de infusiones prolongadas. A la vez, los recursos destinados para la investigación clínica independiente son escasos.

Sin embargo, fuimos uno de los primeros grupos en el mundo que utilizó radioquimioterapia con Cisplatino en CCA en la práctica asistencial.

Decidimos analizar toda la experiencia de la Sección Oncología en el tratamiento de los pacientes con CCA, como un punto de partida para la planificación de futuras líneas de investigación clínica.

Nuestros objetivos fueron evaluar retrospectivamente las características de todos los pacientes con CCA tratados en la Sección Oncología desde su inicio y de los tratamientos efectuados por ellos.

Pacientes y métodos

Se revisaron las fichas de 108 pacientes ingresados desde 1984 hasta la actualidad: 64% fueron mujeres, la edad media fue de 57.6 años (27-83) y 1 paciente fue HIV (+). Todos los pacientes fueron estadiados con examen físico (incluyendo examen proctológico por especialista), radiografía de tórax y tomografía computada de abdomen y pelvis. Sólo un pequeño porcentaje de los pacientes fue estudiado por ecoendoscopia. De esta manera, los estadíos clínicos fueron, adaptándolos según la AJCC Cancer Staging Manual:⁵ EI: 19%, EII: 40%, EIIIA: 16%, EIIIB: 19% y EIV: 6%.

El tratamiento de inicio en los 108 pacientes fue el siguiente: 87 (81%) realizaron radioquimioterapia, 5 quimioterapia sola, 2 radioterapia sola, 8 resección local y 6 resección abdominoperineal.

Todos los pacientes tenían diagnóstico de carcinoma epidermoide. Los informes histológicos de los 87 pacientes tratados con radioquimioterapia fueron: 25% carcinomas diferenciados, 33% modera-

damente diferenciados, 30% pobremente diferenciados y 12% basaloides.

Tanto para la evaluación de respuesta clínica como para el seguimiento clínico-proctológico (cada 3 a 6 meses) se realizó: examen físico, tacto rectal y anoscopía-rectoscopia. Los estudios de laboratorio, radiografía de tórax y tomografía computada fueron solicitados según criterio clínico. Se hizo biopsia anal sólo en caso de sospecha de persistencia o recidiva de enfermedad.

La sobrevida del grupo tratado con radioquimioterapia de inicio fue calculada según el método de Kaplan-Meier.⁶

Resultados

Grupo "Radioquimioterapia de inicio"

Este grupo incluyó 87 pacientes, 76% de ellos recibió un tratamiento radiante con telecobaltoterapia, y 24% con acelerador lineal. La dosis de radioterapia varió entre 4.500 y 5.500 cGy, más un boost anal de 1.000 cGy, en fracciones de 180 cGy/día.

24% de los pacientes recibió un esquema de quimioterapia con Mitomicina, 66% un esquema con Cisplatino y 10% 5-Fluorouracilo solamente.

Se logró respuesta completa clínica en 66% de los pacientes y parcial en 20%. El 14% restante tuvo progresión de enfermedad.

De los pacientes que lograron respuesta completa

clínica, 26% tuvo recidiva (20% locoregional, 6% a distancia).

Ante la persistencia de la enfermedad o la recaída, 21 pacientes fueron sometidos a cirugía: 6 con intención curativa (4 RAP y 2 RL) y 15 con intención paliativa (2 RAP, 4 RL y 9 colostomías). Por lo tanto, con los datos disponibles podríamos tener la certeza de que, al menos 20 pacientes tuvieron colostomía, 15 de ellas definitivas.

Recibieron quimioterapia paliativa como 2TM línea de tratamiento, sólo 8 pacientes.

La mediana de seguimiento fue de 2.16 años (1 mes-15.5 años), la mediana de tiempo a la progresión fue de 11.8 meses y la sobrevida global fue de 76.7% a los 3 años (IC 95%: 65.2-87.7).

Grupo "Resección local de inicio"

Está constituido por 8 pacientes. Representa a una población muy seleccionada, sometida a un tratamiento quirúrgico conservador. Sus características y su evolución se detallan en la Tabla 1.

Grupo "Resección abdominoperineal de inicio"

Fueron tratados con esta modalidad 6 pacientes: 5 fueron resecados con intención curativa (4 recidivaron localmente) y 1 como paliación.

Discusión

La modalidad combinada basada en el trabajo pionero de Nigro⁷ publicado hace 30 años, consistió en una dosis de radioterapia que actualmente po-

Tabla 1. Grupo "Resección local de inicio"

Pac N°	Sexo	Edad	Anat Pat	Estadío	Evolución	Tratamiento de la recidiva	Seguimiento
1	F	52 a	Bien dif.	1	Sin enfermedad	-----	1 año
2	F	84 a	Mod dif.	1	Sin enfermedad	-----	4 años
3	F	61 a	Pobremente dif.	1	Sin enfermedad	-----	7 años
4	M	63 a	<i>In situ</i>	----	Sin enfermedad	-----	----
5	M	74 a	Bien dif.	1	Sin enfermedad	-----	4 años
6	F	56 a	<i>In situ</i>	----	Sin enfermedad	-----	----
7	F	46 a	Bien dif.	1	Recidiva local	RT con RP Clínica	1 año
8	M	36 a	Mod dif	1	Recidiva local	RT/QT en RC Clínica	7 años

RT: radioterapia, RT/QT: radioquimioterapia, RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial

dríamos considerar baja, y quimioterapia con Mitomicina y 5FU.

Sin necesidad de contar con una evidencia surgida de trabajos randomizados, diversos grupos se volcaron a la aplicación clínica de esta modalidad combinada y reportaron su experiencia en numerosas publicaciones. Se trata de trabajos monoinstitucionales, con una cantidad reducida de pacientes (entre 19 y 104), con un amplio rango de dosis de radioterapia (30 a 65 Gy), y quimioterapia con 5FU y Mitomicina.⁸⁻¹⁰ Más recientemente 3 trabajos randomizados reconfirmaron la validez de la RT-QT con 5FU y Mitomicina versus radioterapia sola o radioterapia con 5FU (sin Mitomicina).¹¹⁻¹³

El Cisplatino es una droga efectiva para el tratamiento de diferentes carcinomas epidermoides (esófago, cabeza y cuello y cuello, uterino) y de los pacientes con CCA progresados al esquema clásico de RT-QT, o con enfermedad metastásica.¹⁴ Tiene además propiedades radiosensibilizantes.¹⁵ Por estos hechos fue considerado un agente atractivo para reemplazar a la Mitomicina, una droga más tóxica, en particular por sus efectos a largo plazo a nivel renal, pulmonar y medular.

Muy tempranamente nuestro grupo utilizó Cisplatino con 5FU y radioterapia concurrente para el tratamiento de pacientes con CCA, con intención curativa, dado que en Argentina la Mitomicina no estaba disponible.¹⁶ Nuestra experiencia clínica y las series internacionales que se fueron publicando, confirmaron la eficacia del Cisplatino. La tasa de respuesta completa reportada en la literatura para radioquimioterapia con Cisplatino varía entre 70 y 95%.¹⁷⁻²⁰

Si bien aún esperamos los resultados de 2 trabajos randomizados en marcha, el Cisplatino es utilizado en forma rutinaria en pacientes con CCA por muchos oncólogos clínicos de diferentes países del mundo.

Nuestro grupo de pacientes tratados con RT-QT de inicio fue muy heterogéneo: se conformó a lo largo de 20 años, a través de los cuales fueron variando los esquemas de radioquimioterapia. Sin embargo, los resultados son similares a los reportados en la literatura internacional. Por ejemplo, aproximadamente 33% de los pacientes de un importante estudio inglés randomizado murió por el CCA luego de 3 años, versus el 23% de nuestros pacientes.¹³⁻²¹

En nuestro grupo, 58 (66%) de 87 pacientes realizaron RT-QT con intención curativa, empleando distintos regímenes de Cisplatino, 5FU y radioterapia

concurrente. El esquema más reciente (Cisplatino con bolos de 5FU y LV y radioterapia concurrente con 55 Gy) es completamente ambulatorio y se transformó en nuestro *standard*. Es sencillo, es uno de los más económicos regímenes de quimioterapia, y su tasa de respuesta parece comparable a la de experiencias internacionales (con 5FU en infusión), en 26 pacientes obtuvimos 81% de respuestas completas.²¹

Estos datos (sobrevida a 3 años, tasa de respuesta) estuvieron disponibles para el actual análisis. Sin embargo, la recolección de otros datos, como toxicidad tardía y seguimiento a largo plazo, fue dificultosa por registros incompletos, con una alta tasa (cercana al 60%) de pacientes perdidos en seguimiento.

Esperamos que la elaboración de los datos que aquí presentamos sea un punto de partida para nuevos proyectos.

REFERENCIAS

1. Jemal A, Murray T, Samuels A, Gahfoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003;53:5-26.
2. Eng C, Abbruzzese J, Minsky DB. Chemotherapy and radiation of anal canal cancer: the first approach. In: Kahlenberg MS, Thomas CR, eds. *The multidisciplinary management of anal cancer*. *Surgical Oncology Clinics of North America* 2004;13:309-320.
3. Boman BM, Moertel CG, O'Connell MJ, Scott M, Weiland LH, Beart RW, Gunderson LL, Spencer RJ. Carcinoma of the anal canal: a clinical and pathologic study of 188 cases. *Cancer* 1984;71:1736-1740.
4. Esiashvili N, Landry J, Matthews RH. Carcinoma of the anus: strategies in management. *The Oncologist* 2002;7:188-199.
5. AJCC Cancer Staging Handbook. American Joint Committee on Cancer Staging Manual. Greene FI et al, eds; 2002:139-144.
6. Kaplan EL, Meier E. Non Parametric estimation for incomplete observation. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-481.
7. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine Jr B. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1974;17:354-356.
8. Sischky B. The use of radiation therapy combined with chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the anus and marginally resectable adenocarcinoma of the rectum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:1587-1593.
9. Flam MS, John MJ, Mowry PA, Loyalvo LJ, Ramalho LD, Wade J. Definitive combined modality therapy of carcinoma of the anus: a report of 30 cases including results of salvage therapy in patients with residual disease. *Dis Colon Rectum* 1987;30:495-502.
10. Cummings BJ, Keane TJ, O'Sullivan B, Wong CS, Catton

- CN. Epidermoid anal cancer: treatment by radiation alone or by radiation and 5-fluorouracil with and without mitomycin c. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:1115-1125.
11. Flam M, John M, Pajak TF, Petrelli N, Myerson R, Doggett S, Quivey J, Rotman M, Kerman H, Coia L, Murray K. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and 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;14:2537-2539.
 12. Bartelink H, Roelofsens F, Eschwege F, Rougier P, Bosset JF, Gonzalez DG, Peiffert D, van Glabbeke M, Pierart M. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: a phase III randomized trial of the European Organization. *J Clin Oncol* 1997;15:2040-2049.
 13. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil and mitomycin. *Lancet* 1997;348:1049-1054.
 14. Bartelink H, Schellens JH, Verheij M. The combined use of radiotherapy and chemotherapy in the treatment of solid tumours. *Eur J Cancer* 2002;38:216-222.
 15. Zak, M, Drobnik, J. Effects of cis-dichlorodiammineplatinum (II) on the post irradiation lethality in mice after irradiation with X-rays. *Stahlentherapie* 1971;142:112-115.
 16. Roca E, Milano C, Pennella E, Barugel M, Gualdrini U, Lumi M, González G, Sardi M, Fleischer I, Graciano A. Tratamiento médico de 44 pacientes con carcinoma del conducto anal. *Medicina (Buenos Aires)* 1995;55:243-248.
 17. Salem PA, Habboubi N, Anaissie E, Brihi ER, Issa P, Abbas JS, Khalyf MF. Effectiveness of cisplatin in the treatment of anal squamous cell carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1985;69:891-893.
 18. Ajani JA, Carrasco CH, Jackson DE, Wallace S. Combination of cisplatin plus fluoropyrimidine chemotherapy effective against liver metastases from carcinoma of the anal canal. *Am J Med* 1989;87:221-224.
 19. Rich TA, Ajani JA, Morrison WH, Ota D, Levin B. Chemoradiation therapy for anal cancer: radiation plus continuous infusion of 5-fluorouracil with or without cisplatin. *Radiother Oncol* 1993;27:209-215.
 20. Hung A, Crane C, Delclos M, Ballo M, Ajani J, Lin E, Feig B, Skibber J, Janjan N. Cisplatin-based combined modality therapy for anal carcinoma: a wider therapeutic index. *Cancer* 2003;97:1195-1202.
 21. Roca E, Carraro S, Castillo Odena MS, Cartelli C, Rafailovici L, Chacón C, Lougedo M, Barugel M, Giannone C. Esquema ambulatorio con cisplatino, 5-FU y leucovorina, más radioterapia concurrente, en pacientes con carcinomas del conducto anal. *Oncología Clínica* 2002;7:760 (abstract 22).