

Cáncer de canal anal

Dr. Juan Manuel Ruíz Molina,* Dr. Roilán Gómez Aceytuno,* Dra. Dolores Gallardo Rincón,** Dr. Roberto Herrera,*** Dr. Ricardo J Mondragón Sánchez,* Dr. Luis Fernando Oñate Ocaña,* Dr. Vincenzo Aiello Crocifoglio*

*Departamento de Gastroenterología, **Oncología Médica y *** Patología, Instituto Nacional de Cancerología, México, D.F.

Correspondencia: Dr. Juan Manuel Ruíz Molina. Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Cancerología, Av. San Fernando No.22 Delegación Tlalpan C.P. 14000, México, D.F. Tel., Fax: 6-28-04-64.

RESUMEN El carcinoma de canal anal es una neoplasia poco frecuente, ocupa sólo el 0.02% de todas las neoplasias malignas. En México, la frecuencia de tumores anorrectales es de 1.5% y los de canal anal corresponden al 0.18%. La incidencia ha tendido a aumentar en años recientes debido a su asociación con el virus del papiloma humano (IVPH). Las variedades histológicas más frecuentes son el carcinoma epidermoide y el cloacogénico.

Los factores pronósticos más importantes son el tamaño tumoral y el estado ganglionar. El manejo tradicional era el quirúrgico, pero hoy en día el manejo combinado de quimioterapia y radioterapia ofrece los mejores resultados y la cirugía se reserva para recurrencia local o paliación. Se revisó la experiencia del Instituto Nacional de Cancerología en el manejo de esta tumoración, se analizaron 34 pacientes los cuales no habían recibido tratamiento previo y se excluyeron pacientes con diagnóstico de SIDA. Se formaron cuatro grupos de acuerdo al tipo de manejo, (cirugía, radioterapia, quimio-radioterapia) (QT-RT) con 5FU, MMC, y QT-RT 5FU, CDDP. El esquema que ofreció los mejores resultados fue utilizando QT-RT con 5FU-CDDP ya que presenta menor toxicidad, mejor respuesta clínica y mejor sobrevida. El tamaño tumoral y el estado ganglionar, influyeron en la respuesta al tratamiento teniendo mejor respuesta los menores de 5 cm con ganglios negativos ($p: 0.01$ y $p: 0.00004$, respectivamente). El carcinoma epidermoide es de mejor pronóstico que el carcinoma cloacogénico ($p: 0.07$).

Palabras clave: Cáncer de canal anal, radioterapia, cirugía.

SUMMARY Anal carcinoma is a rare malignant tumor, It occurs in only 0.02% of all malignant neoplasms. In Mexico, the incidence is of 1.5%, and only 0.18% belong to the anal canal.

In recent years it has been reported an increased incidence of this tumor due to the association with the human papilloma virus in HIV positive patients. The most common histological forms are the epidermoid and the cloacogenic carcinomas. The most relevant pronostic factors are the size of the tumor and the presence of lymph node metastasis. Surgery has been the traditional form of treatment but the combined use of chemotherapy and radiotherapy seems to have the best results and surgery is reserved for local recurrences or paliation. A review of our experience at the National Institute of Cancer at Mexico city with the management of this tumor was performed. Thirty-four patients with the diagnosis of carcinoma of the anal canal were included of which none of them received previous treatment or have the diagnosis of AIDS. Patients were divided in four groups according to the form of treatment (surgery, radiation, and chemoradiation either with 5FU-MMC or 5FU and CDDP). The group that received chemotherapy with 5FU and CDDP combined with radiotherapy had the best results in terms of clinical response, survival and toxicity. The size of the tumor and the presence of lymph node metastasis are the pronostic factors that influence in survival: tumor smaller than 5 cm without lymph node metastasis have the best prognosis ($p: 0.01$ and $p: 0.00004$). Epidermoid carcinoma have a better prognosis than cloacogenic carcinoma ($p: 0.07$).

Key words: Anal canal carcinoma, radiotherapy, surgery.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de canal anal (CCA) es raro, tiene una incidencia menor de 0.2% de todas las neoplasias represen-

tando el 1.5% de las malignidades anorrectales, en Estados Unidos se reportan de 900-2,000 casos anuales.¹⁻⁴

En México la frecuencia de CCA no se conoce con exactitud pero se puede estimar que del total de las ma-

lignidades anorrectales que representa 1.6% de todas las neoplasias, el CCA corresponda al 0.18%.⁵

Es más frecuente en mujeres en la séptima década de la vida, aunque cada vez con mayor frecuencia se reportan casos en la segunda y tercera década, esto en pacientes varones homosexuales y en relación a infecciones por virus de papiloma humano (VPH) que ha sido implicado en la patogénesis.⁶⁻⁸

Se ha implicado como factores de riesgo los antecedentes de hemorroides, fístulas anorrectales, fístula, abscesos rectales; linfogranuloma venéreo y se ha establecido riesgo relativo total de 4.4%.⁹⁻¹²

El canal anal anatómicamente se extiende de la línea dentada al margen anal teniendo aproximadamente entre 3 y 5 cm de longitud.^{13,14} Identificándose mucosa glandular (proximal) variante epitelial de transición y epitelial escamoso de células en forma dispersa (distal); esta última da lugar a la neoplasia con tipo histológico epidermoide (70-80%) y cloacogénico (20%) y el 10% restante a variedades menos comunes como melanoma, adenocarcinoma, sarcoma, etc.¹³ (Figura 1).

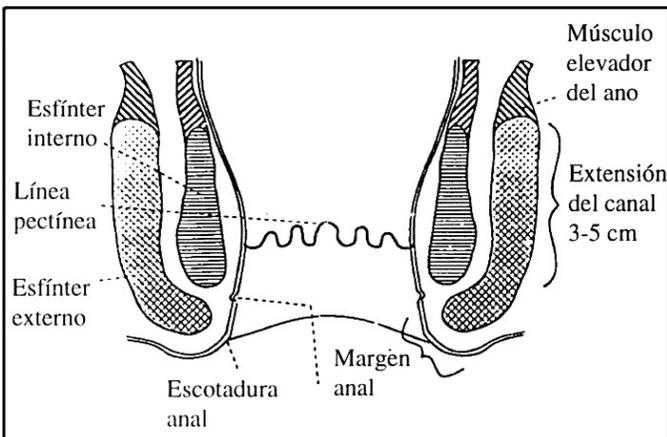


Figura 1. Canal anal. Corte anatómico.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Las enfermedades benignas anorrectales que son tan comunes, son frecuentemente confundidas con carcinomas, originados en el ano.

Es así frecuente que se haga el diagnóstico después de practicar una «hemorroidectomía» o drenar un «absceso perirrectal».

El signo clínico común es la presencia de un tumor que ocasiona dolor y sangrado, en algunas ocasiones crece tanto que puede ocasionar datos obstructivos y presencia de humedad constante y mal olor.

La probabilidad de que los ganglios linfáticos inguinales estén afectados es frecuente aun en tumores pequeños, por lo que la exploración cuidadosa de la región inguinal es obligada en cáncer anal. A la presentación el promedio es 43% a ganglios pélvicos y 36% a ganglios inguinales.¹⁴

PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS

Una gran masa en la región anal no presenta dificultades para el diagnóstico, sin embargo lesiones pequeñas deben ser evaluadas con rectosigmoidoscopia, por lo que a veces el diagnóstico se retrasa mucho tiempo.

Es la biopsia el único procedimiento útil para diagnóstico de certeza y ésta se tomará de acuerdo a la localización del tumor: en el consultorio (si es superficial y grande) o en el quirófano (si es pequeña y profunda).

Los ganglios palpables deben evaluarse con citología, por punción y no por biopsia excisional.

Es necesario completar la evaluación clínica con estudios de laboratorio preoperatorios, radiografía de tórax, tomografía computada de abdomen y pelvis y ultrasonido transrectal, para poder asegurar una correcta etapificación.

CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS

La diferenciación histológica de tumores del canal anal, está relacionada directamente al sitio anatómico de donde se deriva.

Muchos autores agrupan a estos tumores como «cánceres epidermoides» dado su similitud de respuesta a los tratamientos y su similitud pronóstica.

Los carcinomas de células escamosas crecen comúnmente del epitelio superior no queratinizado del canal anal. Las columnas rectales (Morgagni) que se extienden proximales a la línea dentada, originan a los tumores de células transicionales o cloacogénicos. Cada columna está unida a la línea dentada, por una válvula, creando las criptas anales, pequeñas glándulas que se abren en las criptas y son de éstas de donde se originan los cánceres mucoepidermoides. Cuando los tumores recuerdan histológicamente carcinomas de células basales de la piel se les llaman carcinomas basoloides.

ESTADIFICACIÓN Y TRATAMIENTO

La estadificación utilizada actualmente es la unificada de la UICC y AJC, siendo el estadio clínico (EC) I: tumor igual o menor a 2 cm y ganglios negativos; EC II:

tumor de 2 a 5 cm o más sin invasión a estructuras y ganglios negativos; EC III: tumor hasta 5 cm o más sin invasión a estructuras cercanas con ganglios perirrectales (N1) o tumor de cualquier tamaño con invasión a órganos adyacentes y ganglios negativos; EC IIIB, tumor de cualquier tamaño con invasión a estructuras y ganglio perirrectal (N1) o cualquier tamaño; o con ganglios inguinales o ilíacos internos unilaterales (N2) o ganglios perirrectales o inguinales o inguinales o ilíacos bilaterales (N3); EC IV cualquier tamaño y cualquier N con metástasis a distancia (*Cuadro 1*).¹⁵

CUADRO 1
CÁNCER DE CANAL ANAL. ESTADIFICACIÓN AJC

T1 = tumor ≤ 2 cm
T2 = tumor 2 - 5 cm
T3 = tumor < 5 cm
T4 = tumor de cualquier tamaño con invasión a órganos adyacentes

N0 = sin tumor en ganglios
N1 = nódulos linfáticos perirrectales
N2 = ganglio ilíaco interno unilateral y/o nódulos linfáticos inguinales
N3 = nódulos linfáticos inguinales o perirrectales bilaterales y/o ganglios ilíacos internos bilaterales

M0 = sin metástasis a distancia
M1 = metástasis a distancia

Etapa clínica

I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T4	N0	M0
IIIB	T (cualquiera)	N1	M0
	T4	N0	M0
	T (cualquiera)	N2-3	M0
IV	T (cualquiera)	N (cualquiera)	M1

TRATAMIENTO

Los tumores candidatos a excisión local son aquellos cánceres epidermoides bien diferenciados menores de 2 cm de diámetro, que invaden sólo la submucosa y localizados distalmente en el canal anal o margen anal.

Usualmente se da un margen cercano a 1 cm y si el defecto es grande puede usarse un injerto.

Todos los demás casos en el pasado se trataban en forma clásica con resección abdomino-perineal (RAP) con tasas globales de recurrencia entre 11% y 40%.¹⁴

Generalmente y dependiendo del tamaño del tumor era necesario abarcar parte de vagina en el caso de pacientes femeninas y se hacían amplias linfadenectomías con gran morbilidad.

Actualmente la RAP está sólo reservada a tumores recurrentes o persistentes después de terapia multimodal con quimio y radioterapia.

Los tumores epidermoides del canal anal son radiosensibles, por lo que esta modalidad de tratamiento, se ha ensayado en muchas Instituciones con tasas de sobrevida a cinco años del 46% al 92% con recurrencia local promedio de 26%.¹⁶⁻¹⁹

Las complicaciones de la radioterapia incluyen incontinencia, estenosis, necrosis de la mucosa y otras relacionadas con órganos vecinos como la vejiga (cistitis) y los genitales (fístulas, inflamación, etc.). Cuando la radioterapia se selecciona como única modalidad de tratamiento las dosis son de 65 a 70 cGy.

No existen estudios que comparen radioterapia sola, contra quimio-radioterapia al momento, siendo las dos alternativas muy eficientes por separado.

En el año de 1974 Nigro y colaboradores,²¹ reportaron su experiencia en tres pacientes en los que utilizaron una combinación de 5FU, mitomicina C y radioterapia (3,000 cGy) a dos pacientes los llevaron a RAP, con resultado de estudio histopatológico negativo, para viabilidad tumoral, el 3er. paciente estaba sin tumor y en control a 14 meses.

El esquema de Nigro incluye radioterapia externa 3,000 cGy al primario y a ganglios pélvicos e inguinales 200 cGy por día; 5FU 1000 mg/m²/24 horas en infusión continua por 4 días y mitomicina C 15 mg/m² en bolo intravenoso solo el primer día.

A partir de esta experiencia muchos autores repitieron con variaciones en el esquema en tratamientos combinados con otras drogas como cisplatino y RT un número muy grande de pacientes que han hecho posible llegar a la conclusión de que el manejo combinado QT-RT es muy útil y que si bien es cierto, aun la terapia combinada QT-RT y RT sola tienen resultados similares, no se han llegado al estándar de oro en el tratamiento multimodal.

Definitivamente los factores pronósticos de más peso son el tamaño del tumor y la presencia de ganglios inguinales positivos.

Actualmente la disección inguinal se indica sólo si la enfermedad persiste después de tratamiento con quimio-radioterapia y se hace en forma convencional, es bien

sabido que los nódulos o conglomerados que no tienen respuesta al tratamiento con QT-RT difícilmente pueden ser resecados.

Clásicamente el cáncer de canal anal se había manejado como el adenocarcinoma rectal utilizando la resección abdominoperineal como estándar; actualmente el manejo inicial es con una combinación de manejo con quimio y radioterapia, logrando con más frecuencia la conservación y función del esfínter anal y lo que es más importante la posibilidad de curación.

EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

De enero de 1985 a diciembre de 1995, se trataron 70 pacientes con diagnóstico de cáncer de canal anal en el Instituto Nacional de Cancerología.

Para fin de analizar resultados de tratamiento se tomó en cuenta que los pacientes no hubieran sido tratados previamente y se excluyeron quienes se encontraban con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

De acuerdo a criterios de selección se conformaron cuatro grupos: el primero tratado con Resección abdominoperineal (RAP), el grupo II fueron tratados con RT; el grupo III con 5FU-MMC y RT concomitante; y el grupo IV con 5FU-cisplatino (CDDP) y RT concomitante.

Los resultados fueron analizados en base a tamaño tumoral y estado ganglionar.

Se incluyeron 70 pacientes obteniendo incidencia de 7.25% en relación a cáncer de recto (55.23%); cáncer de colon (37.51%); promedio de edad fue 61.7% (intervalo de 22-88 años), siendo el sexo femenino el más afectado, relación hombre:mujer de 1:3.

El 94.3% refirió sangrado, 67.7% sensación de masa, estreñimiento en 48.6%, prurito 25.7%. El antecedente de hemorroides fue referido en 31.4%, fístula rectal 8.5%, absceso rectal en 1.5%.

De acuerdo a criterios de inclusión se seleccionó a 34 pacientes con seguimiento de 5.5-150 meses, media de 37.7 meses.

En el grupo I (cuatro pacientes) eran EC II, se dio seguimiento de 32 a 150 meses (promedio 98.7) uno recibió RT complementaria por tumor a 0.5 cm del lecho quirúrgico. Un paciente falleció sin actividad tumoral (AT) por otra causa, actualmente tres se encuentran vivos sin AT.

En el grupo II, nueve pacientes fueron tratados con RT, recibieron promedio de 6,195 cGys (5,000-7,250 cGys) con sobredosis de 1,000-3,800 cGys, cuatro en EC II tuvieron respuesta completa (RC), actualmente

vivos sin AT. Cinco pacientes tuvieron respuesta parcial (RP) con EC IIIB, cuatro fueron sometidos a RAP presentando periodo libre de enfermedad (PLE) promedio de seis meses (rango de 3-9 meses); uno se perdió con AT. No acepto cirugía.

En el grupo III se analizó a nueve pacientes que fueron tratados con 5FU-MMC-RT (esquema de D Nigro); dos fallecieron por toxicidad hematológica; neutropenia y plaquetopenia G III.

De los siete restantes, tres tuvieron RP, se perdieron con AT. Cuatro tuvieron RC (57.1%) siendo dos EC II; en EC IIIA y uno en EC IIIB; el PLE fue de 6-111 meses (promedio 59.2), uno se perdió sin AT; uno falleció por otra causa (sin AT); a 110 meses de seguimiento dos se encuentran vivos sin AT de quienes uno fue sometido a RAP por TAC de control con AT y en cuya pieza patológica no hubo tumor residual. El rango de RT fue de 3,075-6,000 cGys (promedio de 4,910 cGys); tres recibieron sobredosis adicional.

En el grupo IV se incluyó a 12 pacientes siendo tratados con 5FU-CDDP-RT concomitante; el cisplatino fue utilizado en base a su uso en cáncer epidermoide de cabeza y cuello.

El rango de RT fue de 4,400-6,600 cGys (promedio de 5,666) solo un paciente recibió sobredosis adicional.

De los 12 pacientes uno (8%) no tuvo respuesta y se perdió con AT; 11 (92%) tuvieron RC encontrándose 1 en EC I; siete EC II; dos EC IIIA; uno EC IIIB; con PLE de 4-82 meses (promedio 34). Actualmente seis se encuentran vivos sin AT y seguimiento de 31-84 meses y promedio LE de 52 meses. Quienes tuvieron RC cuatro recayeron (35.6%) en un periodo de 3-38 meses (promedio de 14) de quienes tres eran EC II, y uno EC IIIB. Uno recayó con metástasis hepática siendo tratado con mismo esquema de QT, tuvo seguimiento de ocho meses con primario controlado. Tres recayeron localmente y se trataron con cirugía de rescate (RAP) se obtuvo PLE de 10-17 meses (promedio de 13) cuando presentaron segunda recurrencia.

Del grupo total, tres presentaron algún grado de mielosupresión; dos neutropenia grado (G) II; dos plaquetopenia G III; y dos plaquetopenia G IV, quienes fueron controlados intrahospitalariamente sin mortalidad alguna.

CONCLUSIONES

La QT-RT concomitante resulta ser efectiva en el tratamiento de cáncer de canal anal, obteniendo mejor respuesta clínica (92%) utilizando 5FU-Cisplatino-RT, ob-

servando efectos secundarios controlables sin mortalidad, discreta mejoría en la SV ($p < 0.07$), y preservando el esfínter anal que denota calidad de vida.

El tamaño tumoral y el estado ganglionar influyeron en la respuesta al tratamiento, teniendo mejor respuesta los menores de 5 cm y ganglios negativos ($p < 0.01$ y 0.00004, respectivamente) como en la literatura^{12,16,20} y mejoría en la sobrevida, el carcinoma epidermoide tuvo mejor respuesta que el cloacogénico ($p < 0.07$). Se trató de establecer la dosis estándar de RT en la cual se pudo observar que no se obtuvo mayor beneficio y SV al administrar más de 5,000 cGys, con RT los resultados no fueron alentadores, obteniendo menos respuesta poco control y menor sobrevida.

La resección abdominoperineal todavía se encuentra indicada como cirugía de rescate en pacientes sin respuesta clínica o recaída de QT-RT; en esta revisión se obtuvo control de la enfermedad de 11 meses después del tratamiento quirúrgico de rescate.

REFERENCIAS

1. Beck DE, Darolf RE. Combination therapy for epidermoid carcinoma of the anal canal. *Dis Colon Rectum* 1994; 337: 1118-25.
2. Corman Marvin L. Carcinoma of the anal canal. *Surgery Gynecol and Obst* 1977; 145: 674-77.
3. López MJ, Myerson R. Squamous cell carcinoma of the anal canal. *Am J Surg* 1991; 162: 580-4.
4. Tarazi Read. Anal adenocarcinoma a comprehensive review. *Semin Surg Oncol* 1994; 10: 235-40.
5. Epidemiología. comprendido del *Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas*. Secretaría de Salud, México D.F. 1995.
6. Brennan JT, Steart Charle F. Epidermoid carcinoma of the anus. *Ann Surg* 1972; 176: 878-90.
7. Palefsky JM, Holly EA. Detection of human papillomavirus DNA in anal intraepithelial neoplasia and anal cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 1014-9.
8. Palefsky J. Anal human papillomavirus and anal cancer in HIV positive individuals, an emergin problem. *AIDS* 1994; 8: 283-95.
9. Cummings BJ. Epidermoid and anal cancer treatment by radiation alone or by radiation and 5 FU with and without mitomicin C. *Int Journ Radial Oncol Biol Phys* 1991; 21: 1115-25.
10. Frysck M, Olsen JH. Cancer of the anal canal and report on the experience of 61 patients. *Int Jour Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 575-80.
11. Frysck M, Olsen JH. Malignancies that occur before and after anal cancer. *Am J Epidem* 1994; 140: 12-9.
12. Shackelford. *Cirugia aparato digestivo*, Tomo IV. Colon. 3era. edición, 1991.
13. Stemberg. *Histology for pathology*, 1992.
14. WINEBO.
15. Stagin of cancer. *Manual for Stagin of Cancer*, Fourth edition, J:B: Lippincott Company, Philadelphia, 1993.
16. DEVITA. *Cancer Principles & Practice of Oncology*. fourth ed. JB Lippincott Co. Pha. 1993.
17. Zelnich RS, Hass PA. Results of abdominoperineal resections for faillures After combination chemotherapy and radiation for anal canal cancer. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 574-7.
18. Gordon Phillip. Current status perineal and anal canal neoplasms. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 799-808.
19. Leichman LP. Anal Carcinoma. *Curr Probl Cancer* 1990; 24: 117-59.
20. Tonboul E, Schalienger M. Conservative vs no conservative treatment of epidermoide carcinoma of the anal canal for tumors longer than or equal to 5 cm. A retrospective comparison. *Cancer* 1995; 75: 786-93.
21. D. Nigro Norman. An evaluation of combined therapy for squamous cell cancer of the anal canal. *Dis Colon Rectum* 1984; 27: 763-66.
22. Long WE, Vernava. Recurrent squamous cell carcinoma of the anal canal predictors of initial treatment faillure and results of salvage therapy. *Ann Surg* 1994; 220: 40-9.