

Cáncer del canal anal

Una neoplasia radioquimiocurable

Dr. Miguel Torres¹, Tec. Isabel Avondet²,
Anal. Javier Vázquez³, Dr. Alejandro Santini⁴

Resumen

En el presente trabajo se hace una exhaustiva revisión de la anatomía de la región, de la historia de los tratamientos y de los tratamientos actuales del cáncer de canal anal. Se hace énfasis en la importancia del tratamiento conservador con radioquimioterapia (RQT). El presente es un estudio prospectivo, longitudinal descriptivo.

Material y método: entre enero de 1989 y diciembre de 1994 se asistieron 20 pacientes con cáncer de canal anal con una enfermedad no metastásica. La edad media fue de 62,4 años. El sexo, 16 hombres y 4 mujeres. El performan status 0, 1 o 2 de la escala del ECOG. En la anatomía patológica: 15 pacientes carcinoma epidermoide, 5 pacientes carcinoma basaloide. Estadificación E I: 2 pacientes, E II: 12 pacientes, E III: 6 pacientes, E IV: 0 pacientes.

Tratamiento: La radioterapia se realizó con cobalto 60 y se irradió el tumor primario y las estructuras ganglionares regionales, pelvianas e inguinales. Se entregaron 2 Gy/día de lunes a viernes hasta 50 Gy.

La quimioterapia se realizó con mitomicina C 10 mg/m²/día previo a la radioterapia y 5-FU 1 g/m² intravenoso en infusión los días 1 al 4 y 29 al 32 luego de la radioterapia.

Resultados: a) Control locorregional RC- 16 pacientes (80%), RP 2 pacientes (10%), sin respuesta o con progresión lesional un paciente (5%). b) Estado vital: vivos 15 pacientes, fallecieron 5 pacientes (seguimiento 12 a 60 meses). c) Tolerancia: no hubo muertes por el

tratamiento, gastrointestinal y hematológica con toxicidad moderada.

Conclusiones: 1) La radioquimioterapia es el tratamiento de elección.

2) Es un tratamiento factible de realizarse en nuestro medio.

3) Requiere de una buena relación interdisciplinaria.

4) Toxicidad predecible y tolerable.

5) Resultados de conservación del esfínter en 80%.

6) Se replantea el rol de la cirugía.

Palabras clave: Quimioterapia
Radioterapia
Neoplasmas del ano
Anatomía regional

Summary

This paper makes a thorough revision of this regions anatomy, treatment history and present treatments for cancer of the anal canal. Emphasis is made on the importance of conservative treatment with radio-chemotherapy. This is a prospective longitudinal descriptive study.

Material and method: between January 1989 and December 1994 20 patients were treated for non-metastatic cancer of the anal canal. Mean age was 62,4 years. Sex rate was male/female 16/4. Performance status corresponded to 0, 1 or 2 of the ECOG scale. Pathology: 15 cases corresponded to epidermoid carcinoma, 5 to basaloid carcinoma. Staging: I: 2 patients, II: 12 patients, M: 6 patients, IV: 0 patients.

Treatment: Radiotherapy was carried out with Cobalt 60; primary tumour and inguinal regional lymph node structures were radiated. 2 Gy were applied from Monday to Friday up to 50 Gy. Chemotherapy consisted of mitomycin C 10 mg/m² on day 1 prior to radiotherapy and SFU 1 g/m² i/v in perfusion from day 1 to 4 and 29 to 32 after radiotherapy.

Results: A) Locoregional control. RC: 16 patients

1. Profesor Agregado de Radioterapia Oncológica, Departamento de Oncología, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

2. Técnica en Radioterapia, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

3. Analista de Sistemas, Universidad Católica "Dámaso A. Larrañaga".

4. Asistente de Radioterapia, Departamento de Oncología, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Presentado a la Sociedad de Cirugía del Uruguay el 12 de junio de 1996.

Correspondencia: Dr. Miguel Torres. Consultorio de Oncología y Radioterapia (C.O.R.). Soriano 1171. 11.100 Montevideo, Uruguay.

(80%), RP: 2 patients (10%), without response or lesional progression 1 patient (5%). B) Vital status: 15 patients alive, 5 deaths (12 to 60 month follow up). C) Tolerance: no deaths due to treatment, moderate gastrointestinal and hematologic toxicity. **Conclusions:** 1) Radiochemotherapy is the elective treatment. 2) It is a feasible treatment in our comity. 3) It requires good interdisciplinary relationships. 4) Predictable and tolerable toxicity. 5) 80% sphincter conservation. 6) Surgery role is discussed.

Introducción

Se analizarán sucesivamente los antecedentes históricos, las consideraciones anatómicas, la etioepidemiología y la patología.

Antecedentes históricos

En 1908 William Ernest Miles ⁽¹⁾, cirujano del Royal Cancer Hospital de Londres (actualmente Royal Marsden Hospital) y del Gordon Hospital for Diseases of the Rectum, publica en la revista "Lancet" una intervención conocida a partir de ese momento como operación de Miles o amputación abdómino-perineal del recto. Su finalidad radicaba en la extirpación total del recto con la consiguiente y obligatoria colostomía definitiva, así como también de una amplia exéresis perivisceral. El concepto aplicado por Miles fue el inicialmente descrito por Halsted en sus consideraciones acerca de la mastectomía radical, donde se aceptaba que los beneficios derivados de un mejor control de la enfermedad compensarían la pérdida tanto estructural como funcional resultante en ambos casos.

La cirugía a expensas de la operación de Miles fue históricamente el primer procedimiento terapéutico en el tratamiento del cáncer del canal anal. Dicha técnica se expandió rápidamente por Europa y América y fue incorporada por innumerables escuelas quirúrgicas como tratamiento de elección para dicha patología tumoral.

La terapia radiante para esas escuelas jugaba un papel enteramente secundario y era indicada solamente en tumores inoperables, tumores irrecesables y en recidivas postcirugía. Se trataba de evitar el uso de la radioterapia como primer tratamiento en virtud de la alta frecuencia de no esterilizaciones y de graves complicaciones que posteriormente requerían cirugía.

La radioterapia como tratamiento de alternativa a la cirugía inicia sus primeras experiencias luego de la primera guerra mundial. En Inglaterra se publicaron comunicaciones científicas a cargo

de Gordon-Watson⁽²⁾ y de Gabriel⁽³⁾ pero sin lugar a dudas fue la escuela francesa del Instituto Curie la que hizo la mayor contribución con numerosas publicaciones fundamentalmente a cargo de Roux-Berger⁽⁴⁾ Ennuyer y de Coutial y Fernández Colmeiro⁽⁵⁾.

Si bien se obtenían resultados relativamente satisfactorios en el control tumoral también se presentaban un elevado porcentaje de complicaciones que terminaban necesitando solución quirúrgica⁽⁶⁾.

Todo esto era debido a un equipamiento radiante sumamente precario y obsoleto que existía en ese momento (radium para braquiterapia, rayos X de 200 y 500 Kev para teleterapia). Pero a partir de 1955, el advenimiento de los equipos de megavoltaje (unidades de telecobaltoterapia, aceleradores de electrones), el resurgimiento de la braquiterapia (nuevos radioisótopos, nuevos aplicadores) y a una mejor comprensión de los fenómenos radiobiológicos, la radioterapia aparece como un tratamiento altamente eficaz compitiendo con la cirugía en las tasas de sobrevida a los 40 años y en las tasas de recurrencias locoregionales pero preservando la función esfinteriana anal prácticamente en 50–70% de los pacientes. También la escuela francesa de radioterapia en estos últimos 40 años ha tenido un papel muy importante a través de las publicaciones de Rousseau del Instituto Curie en 1979⁽⁷⁾, de Eschwege del Instituto G. Roussy en 1979⁽⁸⁾ y fundamentalmente Papillon del Centro León Berard de Lyon en 1982^(9,10) en el manejo radiante exclusivo de los neoplasmas de canal anal. Dichas experiencias fueron reproducidas por autores americanos de los que debemos destacar a Cummings del Hospital Princesa Margarita de Toronto en 1982⁽¹¹⁾ y a Cantril y Dogget del San Francisco Memorial Hospital en 1983 y 1988 respectivamente, que obtuvieron resultados totalmente comparables a los autores franceses^(12,13).

Pero si nos retrotraemos en el tiempo debemos consignar que Norman Nigro, cirujano de la Mayne State University de Detroit marca el evento terapéutico más relevante de la historia del tratamiento del cáncer de canal anal. En 1973 presenta en la Sociedad Americana de Proctología y en 1974 publica en la revista "Diseases of the Colon and Rectum" un informe preliminar sobre los resultados obtenidos utilizando radioquimioterapia concomitante en carácter preoperatorio⁽¹⁴⁾. Fueron tan espectaculares como sorprendentes que a partir de ese momento en sus protocolos de investigación clínica se eliminó a la cirugía como procedimiento terapéutico primario. Su serie evidenció controles locoregionales y sobrevidas a los 5 años de alrededor de 84%, cifras superiores a las obtenidas por la amputación abdo-

minoperineal y sin la morbimortalidad de la misma ⁽¹⁵⁻¹⁸⁾. Series europeas (Papillon ⁽¹⁰⁾, Pipard ⁽¹⁹⁾, Tanum ⁽²⁰⁾, Zucalis ⁽²¹⁾) y americanas (Miller ⁽²²⁾, Flans ⁽²³⁾, Hugles ⁽²⁴⁾, Sischy ⁽²⁵⁾, Cummings ⁽¹¹⁾) igualaron los resultados de Nigro e incluso llegaron a superarla en algunas de ellas.

Actualmente y en base a lo anteriormente expuesto, el tratamiento de elección y primario del cáncer de canal anal es la asociación concomitante de radio y quimioterapia que obtiene controles locorregionales y sobrevividas a los 5 años promedialmente de 80%, preservando en la mayoría de los casos un correcto "funcionalismo" esfinteriano anal.

La cirugía, pionera en el tratamiento de esta afección, juega en el momento actual, salvo excepciones, un protagonismo secundario, quedando relegada a situaciones de progresión leisional, recurrencias y complicaciones de la radioquimioterapia.

Consideraciones anatómicas

La región anal se divide en una porción interna denominada canal anal y una porción externa, perianal, habitualmente designada como margen anal ⁽²⁶⁾.

El término de canal anal (recto perineal) fue introducido por Symington en 1888, y se trata de un estrecho pasaje músculo-membranoso de una longitud que oscila entre 2 y 5 cm, habitualmente en estado de colapso por la contracción tónica del aparato esfinteriano anal. Su dirección es oblicua de arriba hacia abajo y de adelante hacia atrás, aproximándose al plano horizontal y formando con el recto pelviano un ángulo abierto hacia atrás de unos 90°.

Sus límites superior e inferior, siguiendo a Fenger, coinciden con el borde superior e inferior del esfínter anal interno.

En su configuración interna se encuentra una estructura anatómica sumamente importante que se denomina línea dentada o pectínea y que representa el lugar de encuentro del endodermo con el ectodermo durante el desarrollo embrionario. Está constituida por la unión de las válvulas anales que son pliegues semilunares localizados entre las columnas de Morgagni y permite separar dos sectores vásculo-nerviosos. Por encima de la misma la irrigación arterial depende de la arteria mesentérica inferior, las venas drenan en el sistema venoso portal, los linfáticos se dirigen a los ganglios pelvianos y tiene inervación vegetativa (mucosa insensible). Por debajo de la línea dentada las arterias provienen de la arteria hemorroidal inferior, las venas son tributarias del sistema venoso cava inferior, los linfáticos dre-

nan en los ganglios inguinales superficiales y tiene inervación cerebro-espinal (mucosa sensible).

Una de las características a destacar del canal anal es la compleja constitución del epitelio de la mucosa que lo recubre. Se distinguen de arriba abajo tres zonas:

- proximal o rectal con una epitelio monoestratificado cilíndrico glandular similar al de la mucosa rectal normal;
- media o transicional, situada también por encima de la línea dentada y con una extensión de hasta 2 cm, representa un área de considerable inestabilidad epitelial donde existen diferentes variedades de epitelios y explica los diversos tipos histológicos de neoplasias originadas en el canal anal;
- distal o cutánea, situada por debajo de la línea dentada y constituida por un epitelio poliestratificado plano sin capa córnea, sin folículos pilosos y sin glándulas sudoríparas y sebáceas ⁽²⁷⁾.

Debemos señalar también que la musculatura del canal anal está constituida por dos sistemas: el sistema muscular liso que es el esfínter interno del ano originado en un espesamiento anular de la capa muscular circular del recto, y el sistema muscular estriado integrado por el esfínter externo con sus tres haces (profundo, intermedio, subcutáneo) y el músculo elevador del ano.

Finalmente analizaremos brevemente las relaciones del canal anal, que podemos clasificar en anteriores, laterales y posteriores. Las anteriores con el núcleo fibroso central del periné y a través de éste con la uretra en el hombre y con la vagina en la mujer, las laterales son con las fosas isquiorrectales y su contenido y las posteriores son con el rafe anococcígeo.

Etio-epidemiología

El cáncer del canal anal es una enfermedad neoplásica sumamente infrecuente. En EE.UU. se estiman 1.600 nuevos casos para 1995, lo que porcentualmente significa para ese país las siguientes cifras: 0,13% de todas las neoplasias que acontecen en el ser humano; 0,7% de todos los tumores del aparato digestivo y 4,2% de los tumores rectales. Es decir su incidencia aproximada es de 0,1. 0,5 nuevos casos anuales por cada 100.000 personas.

Sobreviene fundamentalmente entre los 50 y 70 años de edad, aunque un porcentaje no despreciable se diagnostica en adultos jóvenes. Predomina en el sexo femenino en una relación 4-5/1 frente al sexo masculino, pero lentamente va

incrementándose en este sexo en virtud del homosexualismo en el hombre.

La etiología del cáncer de canal anal permanece desconocida, aunque estudios recientes estarían implicando un agente causal exógeno transmitido por contacto sexual de naturaleza viral.

El incremento de la incidencia del cáncer de canal anal por debajo de los 40 años en varones homosexuales receptivos y la presencia de enfermedades anorrectales provocadas por papiloma virus humano (HPV) del tipo 6, 16 y 18 son datos epidemiológicos que fortifican la hipótesis previamente citada.

Se han señalado como factores mórbidos asociados la presencia de linfogranuloma venéreo, leucoplasia, fístulas, fisuras, abscesos, hemorroides así como también estados de inmunosupresión como en los pacientes nefro-transplantados.

Patología

Analizaremos sucesivamente la localización, macroscopía, histopatología y diseminación.

Topográficamente y en los comienzos del desarrollo del cáncer de canal anal, el origen de los mismos es el siguiente: 40% por encima de la línea dentada, 25% por debajo de la misma y 35% en forma intrincada ocupando el canal anal por encima y por debajo de la línea dentada simultáneamente.

La configuración macroscópica del neoplasma del canal anal puede adaptar múltiples y variables apariencias.

Clásicamente puede ser vegetante, infiltrante o ulcerada, así como también alcanzar formas mixtas que son combinaciones de las anteriores.

Desde el punto de vista histológico, en el canal anal pueden encontrarse tumores no epiteliales, melanomas malignos, tumores no clasificados, tumores secundarios y lesiones seudotumorales, pero la patología tumoral maligna dominante son los epitelomas. Dentro de ellos la OPS/OMS (1981) reconoce los siguientes tipos: carcinoma epidermoide, carcinoma basaloide, carcinoma mucopidermoide, adenocarcinoma (de tipo rectal de las glándulas anales, originado en una fístula anorrectal), carcinoma indiferenciado y carcinoma no clasificado. De todos ellos, el carcinoma epidermoide representa 75%, el carcinoma basaloide 20% el resto de los epitelomas constituyen en su totalidad 5%.

La diseminación de los neoplasmas de canal anal es local, regional y a distancia. La difusión local es la vía directa y es la extensión local del

tumor primario que va tomando estructuras y órganos vecinos.

Hacia arriba puede dirigirse hacia el recto, hacia abajo puede comprometer el margen anal, lateralmente puede invadir las fosas isquiorrectales con su contenido, hacia atrás puede invadir el rafe anococcígeo y en su extensión anterior en la mujer puede comprometer la vagina y en el hombre la uretra.

La diseminación regional es la vía linfática y significa el compromiso eventual de los ganglios linfáticos regionales que son los inguinales y los pelvianos viscerales, perirrectales, y parietales, ilíacos internos.

La extensión a distancia es la vía hematógena que es muy poco frecuente y cuando se efectiviza se hace fundamentalmente en el hígado y en el pulmón.

De todo lo dicho en este capítulo se puede definir e inferir en la historia natural del cáncer de canal anal. Es un cáncer fundamentalmente de evolución locorregional siendo las metástasis a distancia poco frecuentes.

En lo local, 85% de los tumores del canal anal no tienen evasión más allá del órgano en que se originaron; en lo regional, el compromiso ganglionar linfático oscila en alrededor de 33% y en lo sistémico, la diseminación hematógena es infrecuente y se observa aproximadamente en 10% de los casos.

Esta evolución locorregional constituye la primera causa de la radioquimiocurabilidad de esta neoplasia.

Procedimientos terapéuticos

Se hará una revisión crítica y analítica de los tres métodos terapéuticos que clásicamente han alternado y que alternan en el manejo del cáncer del canal anal.

Cirugía

Dos tipos de procedimientos han sido indicados habitualmente en el tratamiento quirúrgico del cáncer de canal anal: la exéresis local y la amputación abdomino-perineal⁽²⁸⁾.

Exéresis local

Conceptualmente significa la remoción total del tumor primario con un margen de seguridad de 1 cm de mucosa sana peritumoral, conservando la mayor parte del canal anal y preservando el funcionalismo esfinteriano. La exéresis local puede hacerse por vía transanal (técnica de Francillon y

técnica de Faivre) y por vía posterior (técnica de Kaske o transperineococcígea y técnica de Mason o transesfinteriana).

Representan 4% de las intervenciones quirúrgicas por cáncer del canal anal. Este método quirúrgico es insatisfactorio desde el punto de vista oncológico porque ignora completamente la extensión ganglionar linfática regional y además es inaceptable por el elevado índice de recidivas locorregionales (16–78%). Estaría indicado en casos altamente seleccionados como en aquellos pacientes con tumores topografiados debajo de la línea dentada, menores o iguales a 2 cm de diámetro, móviles y de grado histológico favorable (grado 1). Aplicando dichos criterios Boman de la Mayo Clinic obtiene resultados excelentes con un índice de recidivas locales menor a 10% y una supervivencia a los 5 años de 100% pero hay que señalar que estos pacientes representan solamente 7,5% de todos los pacientes con cáncer del canal anal.

Debemos consignar además que en aquellos casos que se efectúa la exéresis local la misma debe ser seguida de irradiación locorregional para disminuir las recidivas locorregionales y que según la encuesta de la Asociación Francesa de Cirugía tiene una mortalidad posoperatoria de 1,4% y de causa digestiva fundamentalmente.

Amputación abdómino–perineal^(28,29)

Se trata de la operación de Miles, que representa la exéresis total del recto acompañada de una importante exéresis perivisceral donde transcurren las vías de diseminación locorregionales del cáncer del canal anal.

Además con cierta frecuencia la exéresis se amplía a otras estructuras viscerales pelvianas ya sea como procedimiento de elección o de necesidad. Cualquiera sea la situación, la restauración del tránsito intestinal se realiza por medio de una colostomía definitiva terminal plana con sutura primaria mucocutánea. Representa 96% de las intervenciones quirúrgicas que se indican en aquellos pacientes portadores de cáncer de canal anal.

Si bien es oncológicamente satisfactoria, es inaceptable por su elevada morbimortalidad posoperatoria. La mortalidad es de 6 a 8%, siendo en un tercio de los casos de causa digestiva (fístula, peritonitis, sepsis, oclusiones, etcétera) y en los dos tercios restantes de causa extradigestiva (complicaciones cardiorrespiratorias, enfermedad tromboembólica, etcétera). La morbilidad es de 100% y con elementos de severa repercusión psicosomática como la colostomía definitiva y trastornos urogenitales.

En cuanto a los resultados obtenidos por esta

técnica quirúrgica, las tasas de supervivencia a los 5 años son del orden de 33–69%, y en lo que respecta a la tasa de recidivas locorregionales la misma oscila entre 19 y 59%⁽³⁰⁾.

Radioterapia

Antes de analizar las diversas técnicas que se pueden utilizar en el tratamiento radiante del cáncer de canal anal debemos efectuar algunas precisiones sobre el comportamiento de los mismos frente a las radiaciones ionizantes.

En primer lugar los tumores del canal anal y fundamentalmente el carcinoma epidermoide que constituye la amplia mayoría (75%), presentan una elevada radiosensibilidad, extendiéndose la misma al carcinoma basaloide así como en el tumor primario y en las adenopatías inguinales o pelvianas. En segundo lugar, siempre deben ser consideradas las estructuras anatómicas perianales por su escasa tolerancia a las radiaciones, con gran propensión a la radionecrosis y donde existe un estrecho margen entre la recurrencia local debida a dosis insuficientes y a una grave complicación por dosis excesivas. En tercer lugar, la respuesta tumoral a las radiaciones es lenta, por lo que se recomienda según algunos autores la conveniencia de realizar tratamientos en *split-course*, con un intervalo de descanso de 6 a 8 semanas con el doble objetivo de permitir la reducción tumoral y mejorar la tolerancia al tratamiento. La repoblación tumoral durante la pausa no parece ser un inconveniente mayor en esta localización tumoral. La primera precisión, es mencionar la exquisita radiosensibilidad que poseen estas neoplasias que también predice una gran quimiosensibilidad, explican la segunda causa de su radioquimiocurabilidad.

El cáncer de canal anal puede ser tratado exclusivamente por la radioterapia de las siguientes formas: braquiterapia, teleterapia y la combinación de ambas.

a) *Braquiterapia*: la modalidad intersticial de braquiterapia aplicada a los neoplasmas de canal anal administra una dosis alta de irradiación a un volumen–blanco perfectamente definido en un corto período de tiempo preservando las estructuras vecinas. Es un procedimiento aplicable solamente a tumores muy limitados y superficiales donde el riesgo de compromiso ganglionar es mínimo. Las series de Devois y Decker (1960), Paris⁽³¹⁾, Dalby y Pointon (1961 Manchester⁽³²⁾) y de Papillon (1973, 1974, 1979), Lyon⁽³³⁾, refieren sobrevidas a los 5 años del orden de 39–69% con una tasa de complicaciones severas necróticas de 5–23%.

La braquiterapia exclusiva se abandonó a partir de 1970 en favor de su asociación con la teleterapia, ya que la primera presentaba una alta incidencia de complicaciones necróticas así como también una elevada incidencia de fallos nodales porque no contemplaba las áreas de drenaje linfático.

- b) *Teleterapia*: la irradiación externa exclusiva con fotones del Co 60 o de los aceleradores lineales ha sido extensamente utilizada tanto por centros europeos como estadounidenses. Se comienza con un volumen–blanco extenso que engloba el tumor primario y su extensión local, así como también las áreas de drenaje linfático inguino–pelvianas para finalizar el tratamiento con un volumen–blanco reducido para sobredosificar el tumor primario.

Los diversos autores que han trabajado con esta técnica señalan una tasa de control locorregional que oscila entre 54–81%, una supervivencia a los 5 años del orden de 48–92% con un índice de complicaciones severas de 0–20%⁽³⁴⁾.

La irradiación externa puede controlar un número importante de cánceres de canal anal, pero no se aplica a tumores mayores de 4 cm porque la tasa de control locorregional desciende significativamente y se incrementa sustancialmente el índice de complicaciones graves radionecróticas.

- c) *Teleterapia más braquiterapia*: es el procedimiento radiante de elección. Combina en forma sucesiva la irradiación externa con la irradiación intersticial, obteniendo excelentes resultados en cuanto a tasas de supervivencia a los 5 años, así como también en la preservación del funcionalismo esfinteriano con índices bajos de complicaciones severas. La teleterapia con fotones del Co 60 o de los aceleradores lineales trata un volumen–blanco grande que abarca simultáneamente el tumor primario y su extensión local así como también las áreas de drenaje linfático.

Luego de un intervalo de aproximadamente dos meses se complementa con braquiterapia intersticial que actúa sobre un volumen–blanco menor, que involucra exclusivamente el tumor primario residual.

En función de la utilización de esta técnica radiante, los resultados obtenidos según los diversos autores señalan una tasa de control locorregional que oscila entre 75–88%, una supervivencia a los 5 años del orden de 38–88% y una incidencias de complicaciones severas entre 3,2–22%^(35,36).

Radioquimioterapia

La combinación concomitante de ambas modalidades terapéuticas se fundamenta en objetivos, bases y mecanismos. Los objetivos son el incremento de la supervivencia y de la mejoría de la calidad de vida. El primero se logra obteniendo el control total y permanente de la enfermedad neoplásica con una toxicidad permisible y el segundo que a expensas de una reducción en la magnitud terapéutica se logra la preservación de órganos. Las bases de la interacción concomitante de la radioquimioterapia son: colaboración espacial, toxicidad independiente, protección de los tejidos normales e incremento de la respuesta tumoral. Los mecanismos de dicha interacción son los siguientes: modificación de la pendiente de la curva dosis–respuesta, inhibición de la reparación del daño subletal y potencialmente letal, sensibilización de células hipóxicas por la quimioterapia, prevención de resistencia clonal, inhibición de la repoblación tumoral, inducción de sincronización celular, incremento de la oxigenación tumoral e incremento de la biodisponibilidad de los fármacos.

El cáncer de canal anal constituye un excelente modelo clínico donde la radioquimioterapia concomitante ha demostrado claramente sus objetivos.

Desde los trabajos originales de Nigro con resultados notables y que fueron reproducidos posteriormente en el ámbito oncológico internacional, esta asociación terapéutica se ha transformado en el tratamiento de elección para el cáncer de canal anal. La radioquimioterapia concomitante elimina la morbimortalidad de la cirugía y de la radioterapia y obtiene mejores resultados cuali–cuantitativos^(14–18,37,38)

La cirugía, históricamente el tratamiento pionero de esta localización neoplásica, ha pasado a un segundo plano con respecto a las indicaciones primarias y sería su aplicabilidad en casos de progresión lesional, recurrencias y complicaciones de la radioquimioterapia. Las comunicaciones de los diversos autores ya sea europeos o norteamericanos establecen tasas de controles locorregionales de 73–97% y tasas de supervivencia a los 5 años de 60–100%^(39–43)

El protocolo habitual es asociar el 5–fluoracilo (5–FU) y mitomicina C (MMC) con irradiación externa fotónica del Co 60 o de los aceleradores lineales. La radioterapia se administra a un volumen–blanco perfectamente delimitado, en un fraccionamiento convencional, llegando a una dosis total de 4.500–5.000 cGy en 5 semanas con fracciones diarias de 180–200 cGy comenzando el mismo día que se inicia la quimioterapia. El 5–FU se administra por vía intravenosa en

infusión continua de 4–5 días según los autores, los días 1–4/5 y 9–32/33 a razón de 750–1.000 mg/m² por día, comenzando la infusión luego de la sesión de radioterapia. La MMC, cuyo valor se ponía en tela de juicio, pero que ha comprobado su eficacia según la comunicación de Flam en la convención de ASCO'95, se indica a razón de 10 mg/m² en forma intravenosa en bolo el día previo a la sesión de radioterapia. Este último autor también agrega una segunda dosis de MMC el día 9 a la misma cantidad y con misma forma de administración.

Análisis de la casuística

Considerando la información que se brinda en los capítulos de la introducción y de los procedimientos terapéuticos, hemos efectuado un estudio clínico para determinar el valor de la radioquimioterapia concomitante en el control locoregional, tolerancia y sobrevida del cáncer del canal anal. Según las normas básicas de la investigación clínica, el tipo de estudio que desarrollaremos se clasifica según la metodología en: experimental, longitudinal, prospectivo y descriptivo.

Material y método

Entre enero de 1989 y diciembre de 1994 (5 años) se analizaron 20 historias clínicas de pacientes portadores de cáncer de canal anal confirmados histológicamente. Todos procedían del ámbito asistencial privado (IAMC)*. Los pacientes tenían un seguimiento completo, eran vírgenes de tratamientos oncológicos previos y ninguno presentaba metástasis a distancia o coexistencia de un segundo primario.

La edad de los pacientes tuvo un rango entre 41 y 74 años con una media de 62,4 años; dentro del sexo predominó francamente el femenino con una relación mujer/hombre de 16,4; todos los pacientes fueron de raza blanca y su procedencia geográfica señala que 14 eran de la capital y 6 del interior. El "performance status" de todos los pacientes era de 0–1–2 de la escala ECOG y según la clasificación histológica internacional de tumores de la OPS/OMS de 1981, 15 casos correspondían a carcinomas epidermoides y 5 casos a carcinomas basaloideos. El estudio según los criterios de la UICC (1987) y de la AJCC (1993) en el momento del diagnóstico fue: estadio I, 2; estadio II, 12; estadio III, 6 y estadio IV, 0. La discriminación de los mismos por el tumor

primario y los ganglios linfáticos regionales fue la siguiente: T1, 3; T2, 7; T3, 5; T4, 5; N0, 16; N1, 0; N2, 1; N3, 3. Para la estadificación se utilizó: examen clínico y proctológico, fibroscopía recto-colónica, ecografía transrectal, tomografía computarizada abdómino-pélvica, radiografía de tórax, cito e histopatología de las adenopatías inguinales cuando estuvieran presentes clínicamente y el perfil bioquímico habitual de laboratorio.

El tratamiento de todos los pacientes fue desde el punto de vista radiante efectuado por el mismo equipo de profesionales (médico radioterapeuta, técnico en radiaciones y analista en planificación), mientras que la quimioterapia fue indicada en perfecta sincronización por el oncólogo médico de la IAMC a la que pertenecía el paciente.

El régimen de radioterapia usado presenta las siguientes características:

- Planificación anatómica: se utilizó toda la clínica y la imagenología disponible para delimitar perfectamente el volumen-blanco. Las estructuras anatómicas que se deben incluir en carácter obligatorio dentro del volumen blanco son el tumor primario con su extensión local y los ganglios linfáticos regionales pelvianos e inguinales con los siguientes límites anatómicos: superior: línea horizontal que pasa entre L5–S1 (promontorio); inferior: línea horizontal que sobrepasa el nivel topográfico habitual de los ganglios inguinales; laterales: 1,5 cm por fuera del diámetro transversal del estrecho superior de la pelvis.
- Planificación geométrica: hemos acompañado el volumen-blanco con una configuración geométrica simple con el uso de campos paralelos y opuestos en sentido ántero-posterior. Habitualmente de forma rectangular en sentido vertical, no hemos modificado el tamaño de los campos para hacer sobredosificaciones sobre el tumor primario ni adicionamos campos inguinales independientes.
- Energía: se utilizó megavoltaje procedente de la radiación electromagnética gamma del Co 60.
- Dosis y fraccionamiento: el fraccionamiento empleado fue el convencional, con fracciones diarias de 200 cGy y llegando a una dosis de 5.000 cGy en 5 semanas.

El protocolo de quimioterapia utilizado conjuntamente con la radioterapia es el siguiente: MMC 10 mg/m² en forma intravenosa en bolo el día previo a la sesión de radioterapia; 5-FU 1.000 mg/m² en forma intravenosa en infusión continua los días 1–4 y 29–32, comenzando la misma luego de la sesión de radioterapia.

En la evolución de los resultados de nuestros

* Instituciones de Asistencia Médica Colectiva.

objetivos nos hemos basado en los siguientes criterios: para el control locorregional definimos las respuestas según las recomendaciones de la OMS (1981); para la tolerancia también aplicamos las sugerencias de la OMS (1981); para el análisis de la sobrevida utilizamos el método de Kaplan–Meier.

Resultados

Los 20 pacientes que constituyen el material básico de la presente comunicación fueron analizados a los seis meses (junio de 1995) de cerrado nuestro estudio clínico. Estudiaremos sucesivamente nuestros objetivos.

a) Control locorregional: las respuestas obtenidas en función del tratamiento instituido se agrupan de la siguiente manera: remisión completa, 16 pacientes (80%); remisión parcial, 2 pacientes (10%); sin cambios, un paciente (5%); enfermedad progresiva, un paciente (5%). El estado vital postratamiento de los pacientes que obtuvieron dichas respuestas es el siguiente: vivos, 15, con un seguimiento entre 1 y 60 meses; fallecidos, 5, con muertes producidas a los 5, 17, 19, 26 y 31 meses respectivamente.

Un paciente que había obtenido una remisión completa y los cuatro que no la habían logrado son los que fallecieron, siendo todos ellos formas avanzadas en el momento del diagnóstico (estadio III). Las causas de sus muertes fueron: falla local en un paciente con hemorragia cataclísmica a expensas del tumor primario; 3 fallas locorregionales que provocaron a los pacientes caquexia neoplásica, sepsis y hemorragia cataclísmica por erosión de los vasos femorales respectivamente; falla sistémica en el paciente restante, que fue el que presentó una progresión lesional e hizo metástasis hepáticas masivas.

b) Tolerancia: la toxicidad del tratamiento empleado la podemos sintetizar en lo siguiente: no hubo mortalidad asociada al procedimiento terapéutico concomitante; todas las intolerancias fueron precoces (intra y postratamiento inmediato); los tipos de toxicidades fueron fundamentalmente cutáneas, gastrointestinales y hematológicas; según la localización, los grados de las manifestaciones indeseables fueron leves, moderadas y severas. Las cutáneas se vieron prácticamente en todos los pacientes y fundamentalmente en los pliegues inguinocrurales, pliegue interglúteo y periné siendo habitualmente moderados (grado 2) y severos (grado 3) requiriendo en algunos casos inte-

rrupción del tratamiento para mejorar la tolerancia. Las gastrointestinales también se vieron en todos los pacientes y consistieron en náuseas, vómitos o diarreas o todas, que se resolvieron con medicación antisintomática y fueron de grado leve (grado 2) y moderado (grado 3). La hematológica se vio en 40% de los pacientes y se caracterizó por leucopenia o trombocitopenia o ambas de grado leve sin manifestaciones febriles o hemorragíparas y que no requirieron reposición hematológica

c) Sobrevida: la supervivencia, obtenida en nuestra serie de 20 pacientes aplicando el método de Kaplan–Meier, sin evidencias de enfermedad es de 60% a los 5 años preservando en todos ellos la función esfinteriana anal. El valor obtenido en sobrevida es altamente comparable a la de las publicaciones internacionales.

Discusión

La amputación abdómino–perineal que fuera el tratamiento de elección para pacientes portadores de cáncer del canal anal por más de sesenta años, ha sido actualmente sustituida por la combinación terapéutica concomitante de la radioquimioterapia. La disminución de la morbilidad (100%) al no indicarse dicha intervención y también la ausencia de complicaciones graves vinculadas a la radioterapia cuando se indicaba en forma exclusiva ha provocado un relevante y significativo incremento cuanti y cualitativo de la sobrevida.

En el cáncer del canal anal la cirugía tipo amputación abdómino–perineal estaría restringida a aquellas situaciones de progresión lesional, recurrencias y complicaciones de la radioquimioterapia. Aún más, en las dos primeras situaciones señaladas previamente, en el momento actual se plantean uno o dos cursos adicionales de radioquimioterapia concomitante antes de tomar la decisión de indicar la operación de Miles.

Nigro, luego del primer curso de radioquimioterapia y si existe persistencia o progresión lesional, indica un segundo curso a partir de la sexta semana de haber terminado el primero, asociando 2.000 cGy en dos semanas con radioterapia externa, ya sea con campos pelvianos reducidos o con un campo perineal directo y tres series de quimioterapia de una combinación de cisplatino y 5–FU. Para tumores del canal anal mayores de 5 cm pero contenidos dentro del canal, el mismo autor aconseja estos dos cursos de radioquimioterapia concomitante por considerarlos de alto riesgo de no esterilización. Si persiste el neoplasma luego de seis semanas de haber terminado

los dos cursos de terapia combinada se indicaría un tercer curso asociando braquiterapia intersticial y combinaciones de fármacos de segunda línea (bleomicina, etopósido, etcétera).

No obstante, en base también a nuestro resultado y a los reportes de la bibliografía internacional, debemos plantearnos otras indicaciones de la cirugía aparte de las citadas previamente. En primer lugar, en casos de estenosis circunferencial total, hemorragia incoercible y síndrome anorrectal severo, nuestra sugerencia terapéutica es la siguiente: comenzar casi en carácter urgente con una colostomía, seguir con la radioquimioterapia concomitante y replantear el caso clínico a las 6–8 semanas de haberlo finalizado. Si hay remisión completa, restauración del tránsito intestinal con cierre de la colostomía. Si no hay remisión completa, es poco probable que se mantenga el tratamiento preservador y se terminaría con una operación de Miles.

También en casos de T4 con invasión de vagina y eventualmente de recto, fundamentalmente tercio medio, y en los adenocarcinomas y carcinomas mucoepidermoides nos planteamos la necesidad de la cirugía radical previa radioquimioterapia. En nuestra serie cuatro de cinco pacientes que fallecieron tenían invasión de vagina o de recto que no pudo ser controlada por la terapia combinada concomitante, probablemente porque tenían más de 5 cm de diámetro. Los tipos histológicos señalados se caracterizan por tener una radioquimiosensibilidad menor que los carcinomas epidermoides y los carcinomas basaloideos que no los haría aptos para la radioquimioterapia concomitante.

Nuestros resultados en lo que tiene que ver con el control locorregional (80%) y sobrevida a los 5 años (60%) son comparables a los comunicados por otros centros usando terapias radicales por lo que la utilización de la radioquimioterapia concomitante se ha constituido en una alternativa terapéutica lógica y razonable. La eliminación de la morbimortalidad de la cirugía y de la radioterapia sumada a que el cáncer del canal anal es una enfermedad neoplásica locorregional y radioquimiosensible, han transformado a ésta patología en una neoplasia radioquimiocurable.

Conclusiones

De lo expuesto precedentemente así como también de nuestro estudio clínico se extraen conclusiones sumamente importantes y a su vez definitivas de las que recalamos las siguientes:

a) la radioquimioterapia concomitante es actual-

mente el tratamiento de elección universalmente aceptado.

- b) Es una terapia factible de realizar en nuestro medio.
- c) Se requiere una estrecha integración multidisciplinaria para alcanzar los resultados publicados internacionalmente.
- d) La terapia combinada simultánea tiene una toxicidad previsible y permisible.
- e) Los resultados obtenidos en nuestro protocolo terapéutico son comparables a los de la bibliografía europea y americana.
- f) Se deben replantear las indicaciones de la cirugía.

Bibliografía

1. Miles E. A method of performing abdominoperineal excision for carcinoma of the rectum and the terminal portion of perlvic colon. *Lancet* 1908; 2: 1812–3.
2. GordonWatson C. The treatment of carcinoma of the rectum with radium. *Br J Surg* 1935; 17(68): 643–9.
3. Gabriel WB. Squamous–cell carcinoma of anus and canal anal: analysis of 55 cases. *Proc R Soc Med* 1941; 34: 139–57.
4. Roux–Berger JL, Ennuyer A. Carcinoma of the anal canal. *Am J Roentgenol* 1948; 60(6): 807–15.
5. Courtial J, Fernandez Colmeiro JM. Les indications et les resultats de la roentgentherapie et de la curietharapia dans le cancer du canal anal. *Arch Mal Appar Dig* 1960; 49: 43.
6. Williams IG. Carcinoma of the anus and anal canal. *Clin Radiol* 1962; 13: 30–4.
7. Rousseau J et al. Resultats et complications de la radiotherapie des epitheliomas du canal anal. *Etude de 128 cas traités de 1956 a 1970. Gastroenterol Clin Biol* 1979; 3: 207–8.
8. Eschwege F et al. Squamous–cell carcinoma of the anal canal: treatment by external beam irradiation. *Radiother Oncol* 1985; 3: 145–50.
9. Papillon J. Rectal and anal cancers. Conservative treatment by irradiation. An alternative to radical surgery. Berlin: Spinger–Verlag, 1982.
10. Papillon J et al. Epidermoid carcinoma of the anal canal. A series of 276 cases. *Dis Colon Rectum* 1987; 30: 324–33.
11. Cummings MB et al. Epidermoid anal cancer: treatment by radiation alone or by radiation on 5–Fluoracil with and without Mitomycin C. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 1115–25.
12. Cantril ST et al. Primary radiation therapy in the treatment of anal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 1271–8.
13. Dogget SW et al. Efficacy of radiation therapy alone for limited squamous cell carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 1069–72.
14. Nigro N et al. Combined therapy for cancer of the anal canal: preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1974; 17(3): 354–6.
15. Nigro N et al. Combined therapy for cancer of the anal canal. *Dis Colon Rectum* 1981; 24(12) 73–5.
16. Nigro N. An evaluation of combined therapy for squamous cell cancer of the anal canal. *Dis Colon Rectum* 1984; 27(12): 763–866.

17. **Nigro N.** Multidisciplinary management of cancer of the anus. *World J Surg* 1987; 11: 446–51.
18. **Nigro N et al.** Preservation of the anus in the treatment of cancer of the anus. In: De Vita V, Helman S, Rosenberg S. Important advances in oncology. Philadelphia: JB Lippincott, 1989.
19. **Pipard G.** The Geneva University Hospital experience with interstitial Ir-192 implants in carcinoma of the canal anal. *Activity Vol 2*, 1989.
20. **Tanum G et al.** Quemothérapie and Radiation therapy for anal carcinoma. *Cancer* 1991; 67: 2462–6.
21. **Zucali R et al.** Combined quemothérapie–radiothérapie of anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 23: 1221–3.
22. **Miller EJ et al.** Treatment of squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer* 1991; 67: 2038–41.
23. **Flam M et al.** Radiation and 5-Fluoracil vs. Radiation, 5 FU, Mitomycin in the treatment of anal carcinoma: results of a phase III randomized RTOG/ECOG intergroup trial. *Proceedings of the ASCO*, 1995.
24. **Hughes H et al.** Radiothérapie for anal cancer: experience from 1979–1987. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 1553–60.
25. **Sischy B et al.** Definitive irradiation and quemothérapie for radiosensitización in management of anal carcinoma. *RTOG Study nº 8314. JNCI* 1989; 81: 850–6.
26. **Estapé C et al.** Anatomía del recto. Cátedra y Departamento de Anatomía. Facultad de Medicina. Montevideo. 1984.
27. **Fenger C.** Histology of the anal canal. *Am J Surg Pathol* 1988; 12(1): 41–55.
28. **Chifflet D et al.** Tratamiento de los cánceres de recto. Montevideo: Rosgal, 1961.
29. **Gómez Fossati C, Bergalli LA, Crestanello F, Harretche M, Kamaid G.** Amputaciones de recto por cáncer. *Cir Uruguay* 1977; 47(6): 447–93.
30. **Salmon R et al.** Treatment of epidermoid anal canal cancer. *Am J Surg* 1984; 147: 43–7.
31. **Devois A et al.** La curiepuncture du cancer de l'anús. *Arch Fr Mal Appar Dig* 1960; 49: 54–8.
32. **Dalby JE et al.** The treatment of anal carcinoma by interstitial irradiation. *Am J Roentgenology* 1961; 88: 515–20.
33. **Papillon J et al.** Les radionecrosis apres curietherapie des carcinomas epidermoides de l'anús. *Gastroenterol Clin Biol* 1979; 3: 193–8.
34. **Dobrowsky W.** Radiothérapie of epidermoid anal cancer. *Br J Radiol* 1989; 62: 53–8.
35. **Martínez A et al.** Combination of external beam irradiation and multiple-site perineal applicator (MUPIT) for treatment of locally advanced or recurrent prostatic, anorectal and gynecologic malignances. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11(2): 391–8.
36. **Ying Kin NYK et al.** Our experience of consentive treatment of anal canal carcinoma combining external irradiation and interstitial implant: 32 cases treated between 1973 and 1982. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14(2): 253–9.
37. **Nigro N.** The force of change in the management of squamous–cell cancer of the anal canal. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 482–6.
38. **Nigro N.** Treatment of squamous cell cancer of the anus. In: De Cosse JJ, Cherlock P. Clinical management of gastrointestinal cancer. Philadelphia: JB Lippincott, 1984.
39. **Schlienger M et al.** Epidermoid carcinoma of the anal canal treatment results and prognostic variables in a series de 242 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 1141–51.
40. **Habr–Gama A et al.** Epidermoid carcinoma of the anal canal. Results of treatment by combined quemothérapie and radiation therapy. *Dis Colon Rectum* 1989; 32(9): 773–7.
41. **Baeza R et al.** Tratamiento conservador del cáncer de ano. *Rev Chilena de Cancerología* 1992; 2(2–3): 132–5.
42. **Torres M.** Tratamiento combinado no quirúrgico del cáncer del canal anal. *Congreso Uruguayo de Oncología*, 2. Montevideo: SOMPU, 1990.
43. **Dubois JB et al.** Cancer of the anal canal: report on the experience of 61 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 575–80.