

Caracterización clínica de pacientes con carcinoma anal

Clinical characterization of anal carcinoma patients

Masiel González Meisozo^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-5433-014X>

Mayté Lima Pérez¹ <https://orcid.org/0000-0001-6607-3913>

Jorge Luis Soriano García¹ <https://orcid.org/0000-0002-7713-5750>

Vilma Fleites Calvo¹ <https://orcid.org/0000-0001-7218-4118>

Dunia Morales Morgado¹ <https://orcid.org/0000-0001-8499-0790>

Iván Ramón Concepción¹ <https://orcid.org/0000-0001-7541-1777>

Noyde Batista Albuerne¹ <https://orcid.org/0000-0002-2234-5689>

¹Hospital "Hermanos Ameijeiras", Servicio de Oncología Clínica. La Habana, Cuba.

*Autora para la correspondencia: oncohamasi@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El carcinoma anal es un tumor poco frecuente pero su incidencia está en aumento.

Objetivo: Evaluar las características clínicas y patológicas, respuesta a tratamiento y supervivencia de pacientes con carcinoma anal.

Métodos: Se realizó un estudio monocéntrico, longitudinal, observacional, analítico y retrospectivo, en 173 pacientes con diagnóstico de carcinoma anal. Las variables de salida fueron: respuesta a tratamiento, tasa de recaída, supervivencia global y libre de enfermedad.

Resultados: La edad media fue 64 años (rango 30-94); 84,4 % fueron mujeres; 68,8 % color de la piel blanca; ECOG 0 (68,8 %); y estadios II (52,6 %). El tipo histológico epidermoide predominó en 97,1 % de los pacientes, así como la radioquimioterapia (87,9 %) y esquema de quimioterapia con 5-

fluouracilo/mitomicina-c (85,8 %), en el tratamiento de primera línea. La respuesta completa se obtuvo en 66,5 % de los pacientes, y respuesta objetiva de 87,2 %. Las tasas de supervivencia global y libre de enfermedad a 5 años fueron 85,2 % y 52,6 %, respectivamente. La toxicidad se presentó en 93,6 % de los pacientes, fundamentalmente de intensidad leve o moderada. Las toxicidades más frecuentes fueron: gastrointestinales (46,2 %), hematológicas (32,4 %) y cutáneas (4,0 %).

Conclusiones: La supervivencia global a cinco años es comparable a lo reportado internacionalmente, pero la libre de enfermedad fue baja. Los factores que afectaron estas fueron: presentación de pacientes con tumores mayores de dos centímetros, ganglios positivos y una intensidad de dosis baja de radioterapia.

Palabras clave: carcinoma anal; radio-quimioterapia; mitomicina-c; 5-fluouracilo; radioterapia.

ABSTRACT

Introduction: Anal carcinoma is an infrequent tumor, but its incidence is on the increase.

Objective: Evaluate the clinical and pathological characteristics, response to treatment and survival of patients with anal carcinoma.

Methods: A monocentric observational analytical retrospective longitudinal study was conducted of 173 patients diagnosed with anal carcinoma. The output variables were response to treatment, relapse rate, and overall and disease-free survival.

Results: Mean age was 64 years (range 30-34); 84.4% women; 68.8% white skin color; ECOG 0 (68.8%) and stages II (52.6%). A predominance was found of the epidermoid histological type in 97.1% of the patients, as well as radio-chemotherapy (87.9%) and the chemotherapy scheme with 5-fluorouracil / mitomycin C (85.8%) in the first-line treatment. Complete response was obtained in 66.5% of the patients, whereas objective response was 87.2%. Overall and disease-free survival rates at 5 years were 85.2% and 52.6%, respectively. Toxicity was present in 93.6% of the patients and it was mostly of

a mild or moderate intensity. The most frequent toxicities were gastrointestinal (46.2%), hematological (32.4%) and cutaneous (4.0%).

Conclusions: Overall survival values at five years are comparable to those reported internationally, but disease-free survival was low. The factors affecting the two survival variants were presentation of patients with tumors larger than two centimeters, positive ganglia and a low radiotherapy dose intensity.

Key words: anal carcinoma; radio-chemotherapy; mitomycin C; 5-fluorouracil; radiotherapy.

Recibido: 31/05/2020

Aprobado: 15/06/2020

Introducción

El carcinoma anal es una neoplasia asociada a la infección por el virus del papiloma humano (VPH),⁽¹⁾ que afecta al conducto, y se origina preferentemente en la zona de transformación entre el epitelio escamoso anal y la mucosa rectal. En los últimos años se han producido grandes avances en la comprensión de la etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de esta entidad. En la actualidad, se engloban bajo el término de carcinoma anal tanto el carcinoma del propio conducto como el carcinoma perianal, ya que comparten un origen común a pesar de las diferencias en cuanto a evolución, riesgo de diseminación regional y sistémica, y abordaje terapéutico.⁽²⁾

Se ha establecido claramente que se trata de un tumor biológicamente muy similar a las neoplasias de cuello uterino y tiene como factor etiopatogénico fundamental a la infección por el VPH. También hay que destacar otros factores etiológicos, muchas veces coexistentes y cuya interacción supone un aumento indudable del riesgo para la aparición de la enfermedad, además, de una probable predisposición genética. Como se puede apreciar, desde el punto de vista

etiológico el carcinoma anal se aproxima más a las neoplasias genitales que a los cánceres gastrointestinales.^(3,4,5)

El carcinoma anal se ha considerado clásicamente como una neoplasia poco frecuente, corresponde hasta un 4 % de los tumores malignos anorrectales y un 1,5 % del tracto gastrointestinal, que afecta a individuos de edad avanzada (superior a 60 años) y con predominio de las mujeres (4:1 a 2:1).⁽⁶⁾ Si bien se señala su mayor prevalencia entre los 50 y 60 años, en individuos con factores de riesgo puede observarse en edades más tempranas.⁽⁷⁾

Tradicionalmente, se consideró que el carcinoma anal se desarrollaba en áreas de inflamación local crónica secundaria a diversos procesos como hemorroides, fisuras y fístulas.⁽⁸⁾ Posteriormente, estudios de casos y controles descartaron la relación entre los antecedentes de patología benigna y la aparición del carcinoma anal. Hay que tener en cuenta que estas lesiones pueden dificultar el diagnóstico clínico de las lesiones precursoras de carcinoma anal, impidiéndose su diagnóstico temprano. Tampoco se ha demostrado relación causal entre enfermedad inflamatoria intestinal y cáncer anal.⁽⁹⁾

El tratamiento inicial se basaba en la resección abdomino-perineal, la cual presentaba altas tasas de recurrencia y mayor morbimortalidad con colostomía permanente. Posterior a los años 70, las combinaciones de radioquimioterapia con 5-fluorouracilo (5-FU) y otros agentes citotóxicos como la mitomicina-c (MMC) se establecen como el tratamiento estándar, con una regresión tumoral completa en un 80-90 % de los pacientes. El manejo multidisciplinario es obligatorio involucrándose oncólogos médicos, radiólogos, cirujanos y patólogos.^(10,11)

De ahí que fue de interés, caracterizar el comportamiento desde el punto de vista clínico de estos pacientes teniendo en cuenta las características particulares en el manejo de los mismos.

Métodos

Se trató de un estudio monocéntrico, longitudinal, observacional, analítico y retrospectivo, en el cual se caracterizaron los pacientes con diagnóstico clínico y

anatomopatológico de carcinoma anal atendidos en el Servicio de Oncología Clínica del HHA, en el período comprendido entre enero 2006 y diciembre 2016. El universo quedó constituido por el total de pacientes con diagnóstico primario de carcinoma anal ($n = 188$). La muestra fue consecutiva (muestreo no probabilístico), hasta el final del periodo señalado, quedó conformada por los pacientes ($n = 173$) que cumplieron los criterios de selección: diagnóstico clínico y confirmación anatomopatológica de carcinoma anal corroborado en el Departamento de Anatomía Patológica del HHA, edad igual o superior a 18 años; cualquier sexo y color de piel, cualquier estadio clínico, ECOG ≤ 2 . Se excluyeron 15 pacientes del estudio, por datos incompletos en historias clínicas (10), manejo oncológico previo en otra institución (3), y neoplasia cérvico-uterina (2).

Con la información acopiada se confeccionó una base de datos en el sistema SPSS (versión 20) para el registro y análisis de todos los datos de cada individuo incluido. Las variables cualitativas se resumieron mediante frecuencias absolutas y cifras porcentuales. Para la descripción de las variables cuantitativas como medida de tendencia central se emplearon la media y la mediana, mientras que para la evaluación de la dispersión de los datos se utilizó la desviación estándar (DE) en el caso de la media y el rango intercuartílico (RI) en el caso de la mediana. Para la evaluación de la supervivencia global, supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia libre de colostomía se estimaron las curvas de Kaplan-Meier. Se estimaron las medias y las medianas (en los casos posibles), así como los intervalos de confianza para estos. Las curvas de supervivencia se compararon usando la prueba Log Rank. Se realizó análisis de regresión de Cox para evaluar las relaciones de asociación entre la supervivencia global y las variables demográficas y de base. Se prefijó nivel de significación alfa = 0,05.

Se respetó la privacidad, confidencialidad e integridad de los datos obtenidos de los pacientes con la responsabilidad y obligación de no divulgar su identidad. El protocolo de investigación fue evaluado y aprobado por el Consejo Científico y el Comité de Ética para la Investigación del HHA.

Resultados

La tabla 1 muestra las características clínicas - demográficas. La edad osciló entre 30 y 94 años, y la media global fue de 64 años. El 62,4 % de los pacientes tuvieron 60 años y más. La mayoría de los pacientes fueron del sexo femenino, y solo el 15,6 % fueron hombres. El 69,9 % de los pacientes tenían ECOG 0, y de acuerdo a los factores de riesgo, se observó mayor frecuencia del hábito de fumar (32,4 %), mientras que el 25,4 % de los pacientes no presentaron ningún factor de riesgo.

Tabla 1- Características de los pacientes con diagnóstico de carcinoma anal, acorde a las variables relacionadas con el paciente (n = 173)

Variables		n	%
Sexo	Masculino	27	15,6
	Femenino	146	84,4
ECOG	0	121	69,9
	1	51	29,5
	2	1	0,6
Edad estratificada	< 60 años	65	37,6
	≥ 60 años	108	62,4
<i>Estadísticos descriptivos (n = 173)</i>			
Edad (años)	Media/DE		64,1/12,6
	Mediana		64,0
	RI		54,0-73,5
	Min-Máx		30-94
Factores de riesgo (%)	Fumador	56	32,4
	Obesidad	30	17,3
	VPH	8	4,6
	VIH	2	1,2
	Otros	33	19,1
	No factores	44	25,4

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

Las características de los pacientes acorde a las variables relacionadas con la enfermedad se muestran en la tabla 2, donde el sangramiento y el dolor fueron las formas de presentación más frecuentes (42,8 y 32,9 %, respectivamente). Más del 80 % de las lesiones se localizaron en el conducto anal. Histológicamente predominaron los carcinomas epidermoides en el 97,1 %, así como los tumores moderadamente o pobremente diferenciados en el 74 %. Del total de pacientes,

dos fueron metastásicos al debut (1,2 %). El 68,2 % de los pacientes presentaron tumores mayores de 5 cm y en el 75,1 % no existió afectación ganglionar. Más del 80 % de los casos fueron clasificados entre los estadios I y IIIa, siendo el estadio IIa el más frecuente (37 %).

Tabla 2-Características de los pacientes con diagnóstico de carcinoma anal, acorde a variables relacionadas con la enfermedad (n = 173)

Variables		n	%
Síntomas al diagnóstico	Sangramiento	74	42,8
	Dolor	57	32,9
	Dolor y sangramiento	28	16,2
	Prurito anal	13	7,5
	No síntomas	1	0,6
Localización tumoral primaria	Conducto anal	143	82,7
	Margen anal	21	12,1
	Ambos	9	5,2
Patrón histológico	Epidermoide	168	97,1
	Adenocarcinoma	2	1,2
	Carcinoma <i>in situ</i>	3	1,7
Grado histológico	Bien diferenciado	41	23,7
	Moderadamente diferenciado	81	46,8
	Pobrementemente diferenciado	47	27,2
	Indiferenciado	4	2,3
Localización de metástasis (n=2)	Hueso	1	50,0
	Pulmones	1	50,0
Estadios Clínicos	0	3	1,7
	I	26	15,0
	IIA	64	37,0
	IIB	27	15,6
	IIIA	24	13,9
	IIIB	12	6,9
	IIIC	15	8,7
	IV	2	1,2
	≤5 cm (Tis-T2)	55	31,8
	>5 cm (T3-T4)	118	68,2
Tamaño tumoral (cm)	Sin compromiso	130	75,1
	Con compromiso	43	24,9
Compromiso ganglionar	Con compromiso	43	24,9

La tabla 3 resume las especificaciones del tratamiento recibido. Se realizó exéresis completa de la lesión a 11 pacientes (6,4 %). En los pacientes que recibieron quimioterapia, sola (1,7 %) o combinada con radioterapia (87,9 %), el esquema más utilizado fue 5-FU/MMC (85,8 %). La radioterapia se realizó en el 91,9 % de los casos (7 pacientes recibieron radioterapia, sin quimioterapia) fundamentalmente a una dosis menor de 60 Gy (73,6 %).

Tabla 3- Características de los pacientes con diagnóstico de carcinoma anal, acorde a variables relacionadas con el tratamiento (n = 173)

Variables		n	%
Tratamiento	Quimioterapia + radioterapia	152	87,9
	Solo cirugía	11	6,4
	Solo radioterapia	7	4,0
	Solo quimioterapia	3	1,7
Quimioterapia	No	18	10,4
	Si	155	89,6
		↓	
Esquema de QT 1ra línea (n=155)	5-fluouracilo/mitomicina-c	133	85,8
	mitomicina-c + capecitabina	22	14,2
Radioterapia	No	14	8,1
	Si	159	91,9
		↓	
Dosis de radioterapia n = 159	≥ 60 Gy	42	26,4
	< 60 Gy	117	73,6

La evaluación de la respuesta y los aspectos relacionados con la recaída y su respuesta se resumen en la tabla 4. El 68,2 % de los pacientes tuvo respuesta completa. La respuesta objetiva (RO) se alcanzó en el 87,2 % y en más del 94,2 % hubo control de la enfermedad. Poco más del 50 % de los pacientes recayó. El 51,6 % de las recaídas fueron de tipo local/regional. La conducta de tratamiento ante la recaída fue mayoritariamente, tratamiento con quimioterapia y quimioterapia más cirugía (35,5 % y 49,5 %, respectivamente). Luego de la recaída, aproximadamente el 50 % de los pacientes en cada grupo logró estabilización; 26,9 % de estos obtuvieron respuesta completa. El 93,6 % de los pacientes presentaron toxicidades siendo las más frecuentes las gastrointestinales

(diarreas, náuseas y vómitos) y las hematológicas (leucopenia y anemia), con un 46,2 %, y 32,4 %; respectivamente. La inmensa mayoría fueron clasificadas como grado 1, acorde a CTC-NCIC. (Datos no mostrados).

Tabla 4- Evaluación de la respuesta a primera línea y recaída (n = 173)

	Variables	n	%
Respuesta	Respuesta completa	118	68,2
	Respuesta parcial	33	19,1
	Enfermedad estable	12	6,9
	Enfermedad en progresión	10	5,8
Respuesta objetiva	Si (RC+RP)	151	87,2
	No (EE+EP)	22	12,7
Control de la enfermedad	Si (RC+RP+EE)	163	94,2
	No (Enfermedad en progresión)	10	5,8
Recaída	No	80	46,2
	Sí	93	53,8
	↓	↓	
Tipo de recaída (n = 93)	Recaída local	23	24,7
	Recaída local/regional	48	51,6
	Recaída regional	7	7,5
	*Recaída a distancia	15	16,1
Tratamiento de la recaída (n = 93)	Quimioterapia	33	35,5
	Quimioterapia + cirugía	46	49,5
	Quimioterapia + nimotuzumab	14	15,1
Respuesta al tratamiento de la recaída (n = 93)	Respuesta completa	25	26,9
	Respuesta parcial	2	2,2
	Enfermedad estable	45	48,4
	Enfermedad en progresión	21	22,6

RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; EE: enfermedad estable; EP: enfermedad en progresión.

Las tasas de supervivencia global (SV) fueron de 93 %; 89,8 % y 85,2 % a los 2; 3 y 5 años, respectivamente, mientras que las tasas de SV Libre de Enfermedad (SLE) fueron de 72,8 %; 63,8 % y 52,6 % a los 2; 3 y 5 años, respectivamente (Fig.).

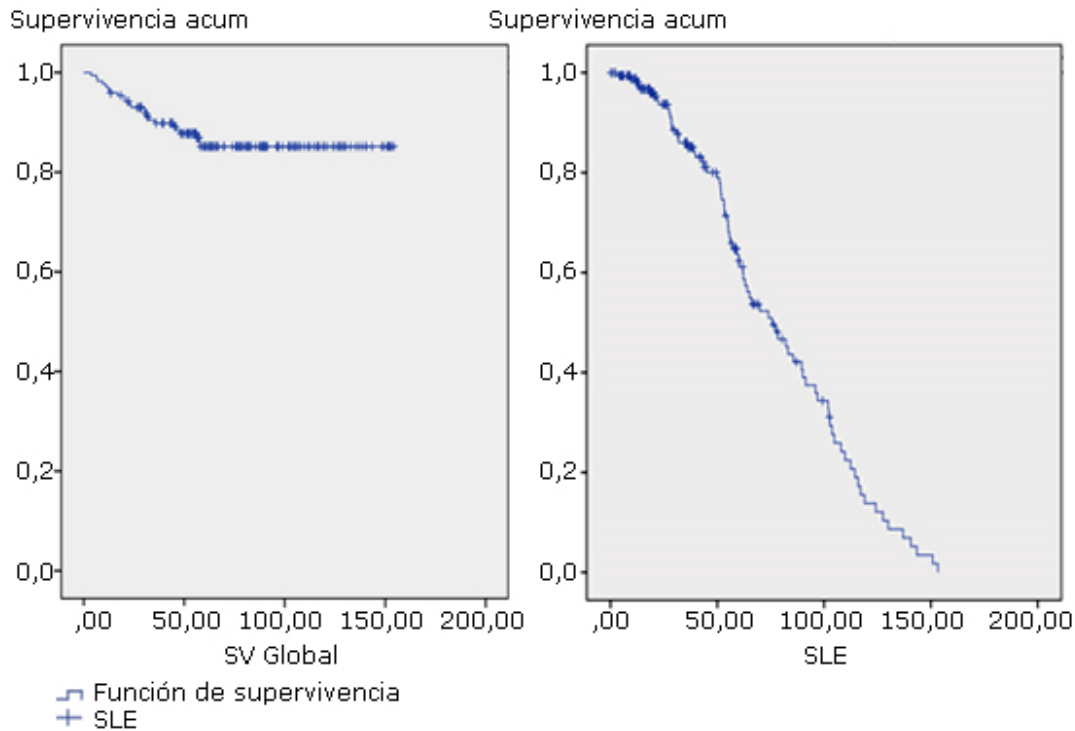


Fig. Supervivencia Global (izquierda) y Supervivencia Libre de Enfermedad (derecha) de los pacientes con cáncer de canal anal incluidos en la serie.

En la tabla 5 se resumen las características de la supervivencia global y libre de enfermedad a 5 años acorde a algunas variables seleccionadas. Las variables que muestran una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la SV global fueron la presentación en edades menores de 50 años, tener un ECOG de cero al diagnóstico, recibir una combinación de quimioterapia más radiaciones y obtener una respuesta completa a la primera línea de quimioterapia. El sexo masculino, la toma de margen y canal anal combinada, el ECOG cero, el estadio I, recibir una combinación de quimioterapia más radiaciones y obtener una respuesta completa a la primera línea de quimioterapia fueron las variables que se asociaron significativamente a una mejor SLE a los cinco años.

Tabla 5. Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad a 5 años acorde a variables seleccionadas

Variables		SV Global a 5 años			SLE a 5 años		
		SV	IC (95%)	P (log-rank)	SV	IC (95%)	P (log-rank)
Edades (años)	≤50	89,5	89,5; 93,1	0,026*	51,1	45,7; 56,5	0,4
	>50	80,2	75,5; 84,9		54,4	48,4; 60,4	
Sexo	Masc	80,1	72,1; 88,1	0,4	65,9	55,8; 76,0	0,03
	Fem	86,1	83,0; 89,2		45,1	40,6; 49,6	
Localización	canal	84,9	81,6; 88,2	0,9	45,9	41,3; 50,5	0,03
	margen	85,2	77,5; 93,1		45,8	34,5; 57,1	
	ambos	87,5	75,8; 99,2		87,5	75,8; 99,2	
ECOG	0	92,2	89,5; 94,9	0,00	53,0	48,2; 57,8	0,00
	1	69,4	62,4; 76,4		35,8	27,9; 43,7	
Grado Diferenciación	BD	85,0	79,4; 90,6	0,9	55,1	46,9; 63,3	0,23
	MD	85,5	81,1; 89,9		48,8	42,6; 55,0	
	PD	85,2	79,4; 91,0		38,0	30,1; 45,9	
Estadios	I	93,9	87,5; 99,3	0,3	64,6	54,0; 75,2	0,04
	II	87,6	83,2; 92,0		48,5	41,8; 55,2	
	III	75,4	66,9; 83,9		36,6	26,1; 47,1	
	IV	-	-		-	-	
Tratamiento	Cir	68,2	54,2; 84,0	0,00	30,3	14,4; 46,2	0,03
	QT	33,3	6,1; 60,5		33,3	6,2; 60,5	
	RT	50,0	14,6; 85,6		0	-	
	QT+RT	84,6	80,4; 88,8		47,9	42,1; 53,7	
	Cir+RT	75,0	53,3; 96,7		0	-	
	QT+RT+Cir	93,1	89,8; 96,4		55,8	49,1; 6,5	
Respuesta al Tratamiento	RC	93,8	93,1; 96,3	0,00	57,4	52,5; 62,3	0,00
	RP	79,1	71,4; 86,8		15,2	8,5; 21,9	
	EE	50,9	35,1; 66,7		-	-	
	Progresión	40,0	24,5; 55,5		-	-	

SV-Supervivencia Global; SLE-Supervivencia Libre de Enfermedad; Masc-Masculino; Fem-Femenino; BD-Bien Diferenciado; MD-Moderadamente Diferenciado; PD-Poco Diferenciado; Cir- Cirugía; RT- Radiaciones Ionizantes; QT- Quimioterapia; RC-Respuesta Completa; RP-Respuesta Parcial; EE-Enfermedad Estable. *p < 0,05 acorde a Breslow.

Las tasas de supervivencia libre de colostomía fueron del 78 %; 72 % y 56 % a los 2; 3 y 5 años, respectivamente. (Datos no mostrados). Se ajustó un modelo de regresión de Cox, eliminándose en cada paso, las variables sin influencia significativa respecto a la supervivencia global. La única variable con influencia significativa en la supervivencia resultó ser el ECOG, teniendo los pacientes con ECOG inicial de 0 un riesgo de muerte significativamente inferior.

Discusión

Pocos trabajos se han realizado en Cuba que evalúen una serie de más de 100 pacientes con diagnóstico clínico y anatomopatológico de carcinoma de canal anal, durante un periodo largo de tiempo (once años). Esta caracterización en particular, se realizó en condiciones de práctica clínica, por lo que refleja de forma fidedigna la problemática del reclutamiento y seguimiento de los pacientes con carcinoma anal en el país de forma general, y en el HHA, en particular.

En la presente serie de casos, la máxima incidencia de esta enfermedad se encontró en pacientes mayores de 60 años, resultado acorde con lo informado por *Grabebauer* y otros.⁽¹²⁾ Así también lo evidenciaron *Goffredo* y otros,⁽¹³⁾ en su estudio de análisis secundario del RTOG 9811 para subclasificación de los estadios IIA y IIB en el carcinoma escamoso anal (tipo histológico que fue el más observado en el presente estudio).

La relación mujer/hombre en el presente trabajo fue de 5:1, muy similar a otros estudios,⁽¹⁴⁾ donde existe un predominio del sexo femenino. Esto se fundamenta en el hecho de que, en el caso de la mujer, el riesgo de padecer carcinoma anal aumenta en dependencia de la exposición a los factores de riesgo vinculados a la actividad sexual (sexo anal, enfermedades de transmisión sexual, entre otros).⁽¹⁵⁾

La frecuente asociación de cáncer anal a la enfermedad de Paget, leucoplasia, hemorroides, fisuras y fístulas dificulta el diagnóstico. Por todas estas razones, la mayoría de los pacientes se presenta con enfermedad avanzada (casi el 70 % de los casos tienen tumores de 5 cm o más de diámetro máximo).^(2,3) Síntomas como dolor durante la defecación, secreción anal o cambio de los hábitos intestinales sugieren lesiones más grandes, mientras que la incontinencia y la fístula rectovaginal generalmente se encuentran en casos más avanzados. Es de señalar, que uno de cada cuatro pacientes, tenían compromiso ganglionar.

Tal como se informa en la literatura internacional, en la presente serie, los síntomas de presentación más frecuentes fueron el sangramiento y el dolor. La mayoría de los cánceres de la región anal se presentan con rectorragia. Esto ocurre en el 50 % de los casos, y, en un 30 % se presentan con dolor o masa palpable.⁽¹⁶⁾ De forma general, la sintomatología estuvo relacionada con la localización del tumor y el tamaño tumoral. De hecho, el dolor y el sangramiento

estuvieron más asociados a la localización en el canal anal; mientras que el prurito anal se correspondió con la localización en el margen anal.

Antes de la década de 1980, el estándar de cuidados para el carcinoma anal era la resección abdominoperineal (RAP). Los tumores en etapa temprana podrían curarse, mientras, las tasas de supervivencia a 5 años oscilaron entre 50 % y 70 %, pero con una considerable morbilidad asociada con una operación pélvica extensa y estoma permanente. En mayo de 1974, *Nigro* publicó su serie sobre pacientes con cáncer anal tratados con quimio-radioterapia combinada. Un estudio de seguimiento publicado en 1985 de 45 pacientes que se sometieron al protocolo, mostró que el 84 % de los pacientes estaban libres de enfermedad, y siete pacientes murieron por metástasis a distancia.⁽¹⁷⁾ El ensayo RTOG 98-11, asignó al azar a los pacientes a 5-FU y radiación sola, o la inclusión de mitomicina-c, y mostró una mayor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia libre de colostomía a los 4 años con la adición de mitomicina.⁽¹⁸⁾

En correspondencia con el estándar de tratamiento de primera línea para el carcinoma anal, la mayoría de los pacientes recibieron radioquimioterapia con esquema de 5-FU/MMC. La frecuencia de respuestas completas lograda en la serie actual es similar (67 %) a la encontrada por *Kachnic* y otros, en el estudio RTOG-0529.⁽¹⁹⁾ De hecho, el esquema de tratamiento y el nicho de pacientes tratados, fue similar en ambos casos, lo que puede explicar la similitud de respuestas. Igual se constató en el estudio de *Abunassar* y otros.⁽¹⁵⁾ Estos autores evaluaron carcinomas anales con patrón histológico similar a la presente serie y describieron una frecuencia de 72 % de respuestas completas.

Por demás, se detectó influencia significativa del estado general respecto a la respuesta objetiva. Es decir, los pacientes con ECOG 0, tienen más posibilidades de lograr una respuesta clínica (aproximadamente 20 % de diferencia), mientras que las pacientes femeninas, muestran una mayor frecuencia de respuestas objetivas, aunque sin ser significativa. En el estudio de *Eng* y otros, no se detectó influencia de estas variables en la respuesta.⁽¹³⁾

Vale señalar, que la actual serie de pacientes abarcó un periodo de 11 años donde en varias ocasiones hubo dificultades con el tratamiento de la radioterapia, fundamentalmente por rotura de los equipos. Esto trajo como consecuencia que

la mayoría de los pacientes recibieran una intensidad de dosis por debajo de lo planificado, lo cual pudo disminuir el por ciento de respuestas completas, y muy fundamental, la SV libre de enfermedad (SLE). Un aspecto importante y que influyó en un incremento de las respuestas completas (+12 %) y de la SLE (+23 %) y de la SL de colostomía (+33 %) en el periodo del 2013 al 2017 en comparación al de 2006-2012, es la protocolización de la atención del paciente con cáncer anal en la institución, con la homogeneización de los protocolos y estandarización de los procedimientos, que incluye un seguimiento más exhaustivo, fundamentalmente al término de la quimiorradioterapia, y la toma de decisiones en la consulta multidisciplinaria.⁽²⁰⁾

Al revisar la literatura, es sorprendente que los datos reportados de la respuesta acorde a las subcategorías TNM son muy escasos. El control tumoral es alto para pacientes con ganglios negativos (cT1-2N0), mientras que los tumores más grandes y/o afectación ganglionar, tienen mal pronóstico con respecto al control locorregional y/o metástasis a distancia evolutiva. Estudios retrospectivos sugieren que los pacientes con carcinoma anal localmente avanzado (cT3/4 y/o N+) tienen tasas de control locorregional que varían de 50 a 70 %, y SLE de 48 a 60 %, luego de quimiorradioterapia.^(21,22,23) En este estudio, acorde al tamaño del tumor, la tasa de supervivencia global a los 5 años fue de 97,4 % (tumor \leq 5 cm) y 75,5 % (tumor > 5 cm), mientras que la tasa de supervivencia global a los 5 años fue de 83,8 % vs. 68,4 %, para pacientes sin y con compromiso ganglionar, respectivamente, ($p = 0,019$).

Se estimó la SLE para algunas variables con cierta tendencia a relación respecto a la supervivencia, lo que corroboró la dependencia respecto al ECOG inicial, aportándose una ganancia de aproximadamente 2 años en los pacientes con ECOG 0. Se confirmó de igual modo la dependencia respecto al sitio del tumor, lo cual tiene el sesgo del desbalance en los tamaños de muestra por subgrupo. Los pacientes que recibieron tratamiento de primera línea con quimio-radioterapia tuvieron una SLE superior en aproximadamente 3 años a los que tuvieron alguna modalidad sola, aunque también en este caso la comparación es desbalanceada en cuanto a tamaño de muestra por subgrupo, y por tanto no tiene el mismo valor inferencial.

Aunque no es el objetivo fundamental en esta publicación, la tasa de recaídas en la serie es muy alta por los factores antes mencionados, acortando la SLE. La mayoría de las recaídas es de localización loco-regional, de ahí también el incremento del número de colostomías. No obstante, la tasa de metástasis a distancia evolutivas es baja. Este resultado no se corresponde con lo descrito en literatura consultada, donde se plantea que el riesgo de recaída local es de 20-30 %, a nivel extrapelviano, incluso otros han reportado menores tasas de recaída local (11 %) y metástasis a distancia (8 %).^(24,25) El tratamiento más común para las recaídas es la cirugía con quimioterapia. Esta modalidad terapéutica, que incluye cirugía de rescate con RAP y colostomía permanente, más quimioterapia, prolonga el tiempo de supervivencia con buen control local (30-77 %).⁽¹¹⁾

La inmensa mayoría de los pacientes presentaron eventos adversos al tratamiento recibido. Las toxicidades con mayor presentación fueron gastrointestinales y hematológicas. Ningún paciente falleció por esta causa. Esto coincide con lo descrito por otros autores para el tratamiento del carcinoma anal con radioquimioterapia.^(19,25) Solo dos pacientes presentaron manifestaciones de toxicidad crónica (una fibrosis retráctil del margen anal y una estenosis anal) que no requirieron solución quirúrgica. Deben mitigarse las toxicidades e individualizar el manejo terapéutico de los pacientes para obtener el máximo beneficio de estos, con la menor toxicidad aguda y crónica de las diferentes terapias a que es sometido el paciente, teniendo en cuenta que puede obtenerse una larga supervivencia con una mejor calidad de vida.⁽²⁶⁾

A diferencia de otros cánceres gastrointestinales, como el colorrectal y cáncer de páncreas, la presencia de la mutación KRAS es muy rara y se encuentra en menos del 3 % de todos pacientes.⁽²⁷⁾ Sin embargo, en un análisis retrospectivo de 148 pacientes con enfermedad localmente avanzada y localmente recurrente, PIK3CA es la mutación más común (28,9 %) y es un factor pronóstico para mayor riesgo de recaída. En 24 pacientes con carcinoma anal metastásico que se les realiza secuenciación completa del genoma, revela que la mutación PIK3CA sigue siendo el gen más comúnmente alterado (29%).⁽²⁸⁾

Los conocimientos actuales sobre los biomarcadores pronósticos informan sobre cómo los factores biológicos median la progresión de la enfermedad y la

respuesta. La integración de este conocimiento a los actuales y futuros ensayos clínicos permitirán en un futuro, una mejor estratificación de los tratamientos y facilitar la incorporación de nuevas intervenciones terapéuticas para mejorar los resultados en esta enfermedad.⁽²⁹⁾

En esta serie pudieran considerarse algunas limitaciones inherentes al diseño (estudio monocéntrico, análisis retrospectivo, y no aleatorizado). Sin embargo, el diseño realizado permite dar respuesta a los objetivos trazados, así como la validez externa de los resultados, ya que en el HHA, se atienden pacientes con características sociodemográficas comparables a otros hospitales cubanos.

No obstante, nuevos estudios, especialmente diseñados para evaluar la presencia de HPV como factor de riesgo y el impacto de la radioquimioterapia a modo de terapia de primera línea, podrían considerarse. De cualquier forma, los datos presentados basados en la experiencia del hospital deben contribuir a impulsar programas de preservación del complejo ano-rectal, y corregir los problemas que han afectado la intensidad de dosis baja de la radioterapia.

Referencias bibliográficas

1. McQuillan G, Kruszon-Moran D, Markowitz LE, Unger ER, Paulose-Ram R. Prevalence of HPV in adults aged 18-69: United States, 2011-2014. NCHS Data Brief. 2017;280(280): 1-8.
2. Valvo F, Ciurlia E, Avuzzi B, Doci R, Ducreux M, Roelofsen F, et al. Cancer of the anal región. Crit Rev Oncol Hematol. 2019;135:115-27. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.12.007>.
3. Nelson VM, Benson AB 3rd. Epidemiology of anal canal cancer. Surg Oncol Clin N Am. 2017;26:9-15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.soc.2016.07.001>.
4. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. N Engl J Med. 2011;365:1576-85. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1010971>.
5. U.S. Department of Health and Human Services: HPV and Cancer. Atlanta: Center for Disease Control and Prevention. 2018 [acceso 30/01/2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/cancer/hpv/index.htm>.

6. Morton M, Melnitchouk N, Bleday R. Squamous cell carcinoma of the anal canal. *Curr Probl Cancer*. 2018;42:486-92. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.currproblcancer.2018.11.001>.
7. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin*. 2020;70:7-30. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21590>.
8. Osborne MC, Maykel J, Johnson EK, Steele SR. Anal squamous cell carcinoma: an evolution in disease and management. *World J Gastroenterol*. 2014;20:13052-9. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i36.13052>.
9. Serra F, Naves A. Cáncer anal: lesiones precursoras y cáncer temprano. Consideraciones sobre terminología, diagnóstico y terapéutica. *Rev Méd Rosario*. 2014;80:21-32.
10. Martin D, Rödel C, Fokas E. Chemoradiotherapy for anal cancer: are we as good as we think. *Strahlenther Onkol*. 2019;195:369-73. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00066-019-01444-7>.
11. Martin D, Balermipas P, Winkelmann R, Rödel F, Rödel C, Fokas E, et al. Anal squamous cell carcinoma. State of the art management and future perspectives. *Cancer Treat Rev*. 2018;65:11-21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.02.001>.
12. Grabenbauer GG, Kessler H, Matzel K, Sauer R, Hohenberg W, Scheider I, et al. Tumor site predicts outcome after radiochemotherapy in Squamous-cell carcinoma of the anal region: Long-term results of 101 patients. *Dis Colon Rectum*. 2005;48:1742-51. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10350-005-0098-5>.
13. Goffredo P, Garancini M, Robinson TJ, Frakes J, Hoshi H, Hassan I, et al. A National-Level Validation of the New American Joint Committee on Cancer 8th Edition Subclassification of Stage IIA and B Anal Squamous Cell Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2018;25: 1654-60. Disponible en: <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6449-y>.
14. Eng C, Chang GJ, You YN, Das P, Xing Y. Long-Term results of weekly/daily cisplatin-based chemoradiation for locally advanced squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer*. 2013;119:3769-75. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.28296>.

15. Abunassar M, Reinders J, Jonker DJ, Asmis T. Review of anal cancer patients at the Ottawa hospital. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41:653-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.02.004>.
16. Serra FO, Chacón C, Gavosto S, Gallo L. Avances en el diagnóstico precoz y tratamiento del cáncer de ano. *Rev Argent Coloproct*. 2012;23:121-74.
17. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine Jr B. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum*. 1993;36:709-11.
18. Doci R, Zucali R, La Monica G, Meroni E, Kenda R, Eboli M, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol*. 1996;14:2527-39. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.12.3121>.
19. Kachnic LA, Winter K, Myerson RJ, Goodyear MD, Willins J, Esthappan J, et al. RTOG 0529: A Phase II evaluation of dose-painted intensity modulated radiation therapy in combination with 5-Fluorouracil and Mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86:27-33. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.09.023>.
20. Lima M, Soriano JL, Llovera JA, Llanes G, Peraza C, Domínguez C, et al. Cáncer de Canal Anal. En: *Manual de Prácticas Médicas IV Edición. Unidad Funcional de Tumores. Tomo 1. La Habana. Editorial de Ciencias Médicas. 2012. p. 405-19.*
21. Oblak I, Petric P, Anderluh F, Velenik V, Fras PA. Long-term outcome after combined modality treatment for anal cancer. *Radiol Oncol*. 2012;46(2):145-52. DOI: <https://doi.org/10.2478/v10019-012-0022-2>.
22. Tomaszewski JM, Link E, Leong T, Heriot A, Vazquez M, Chander S, et al. Twenty-five-year experience with radical chemoradiation for anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83:552-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.07.007>.
23. Leon O, Guren M, Hagberg O, Glimelius B, Dahl O, Havsteen H, et al. Anal carcinoma—Survival and recurrence in a large cohort of patients treated according to Nordic guidelines. *Radiother Oncol*. 2014;113:352-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.10.002>.

24. Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, Pedersen JE, Moughan J, Benson AB, et al. Long-term update of US GI intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin. *J Clin Oncol*. 2012;30:4344-51. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.8085>.
25. Ghosn M, Jourie HR, Abdayem P, Antoun J, Nasr D. Anal cancer treatment: current status and future perspectives. *World J Gastroenterol*. 2015;21:2294-2302. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i8.2294>.
26. Ludmir EB, Kachnic LA, Czito BG. Evolution and Management of Treatment-Related Toxicity in Anal Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2017;26:91-113. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.soc.2016.07.004>.
27. Cacheux W, Rouleau E, Briaux A, Tsantoulis P, Mariani P, Richard-Molard M, et al. Mutational analysis of anal cancers demonstrates frequent PIK3CA mutations associated with poor outcome after salvage abdominoperineal resection. *Br J Cancer*. 2016;114:1387-94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2016.144>.
28. Morris V, Rao X, Pickering C, Foo WC, Rashid A, Eterovic K, et al. Comprehensive genomic profiling of metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. *Mol Cancer Res*. 2017;15:1542-50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-17-0060>.
29. Jones CM, Goh V, Sebag-Montefiore D, Gilbert DC. Biomarkers in anal cancer. *Br J Cancer*. 2017;116:156-62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2016.398>.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Masiel González Meisozo: Idea original, recolección de datos, preparación y aprobación del artículo final.

Mayté Lima Pérez: Idea original, recolección de datos, análisis estadístico, preparación y aprobación del artículo final.

Jorge Luis Soriano García: Idea original, recolección de datos, análisis estadístico, preparación y aprobación del artículo final.

Vilma Fleites Calvo: Recolección de datos, preparación y aprobación del artículo final.

Dunia Morales Morgado: Recolección de datos, preparación y aprobación del artículo final.

Iván Ramón Concepción: Recolección de datos, preparación y aprobación del artículo final.

Noyde Batista Albuerne: Recolección de datos, preparación y aprobación del artículo final.