



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO**

**EVALUACIÓN DE RESPUESTA Y SUPERVIVENCIA EN CÁNCER  
ANAL POSTQUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA  
CONCURRENTE HOSPITAL NACIONAL CAYETANO HEREDIA**

**2010-2016**

**PRESENTADO POR  
JUAN MANUEL PAREDES TORRES**

**ASESOR  
JOSE LUIS PACHECO DE LA CRUZ**

**TESIS  
PARA OPTAR EL GRADO DE MAESTRO EN MEDICINA CON MENCIÓN  
EN ONCOLOGÍA**

**LIMA – PERÚ**

**2018**



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual  
CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**SECCIÓN DE POSGRADO**

**EVALUACIÓN DE RESPUESTA Y SUPERVIVENCIA EN CÁNCER  
ANAL POSTQUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA CONCURRENTE  
HOSPITAL NACIONAL CAYETANO HEREDIA 2010-2016**

**TESIS**

**PARA OPTAR EL GRADO DE MAESTRO EN MEDICINA CON MENCIÓN EN  
ONCOLOGÍA**

**PRESENTADO POR**

**JUAN MANUEL PAREDES TORRES**

**ASESOR**

**MAESTRO EN SALUD PÚBLICA  
JOSE LUIS PACHECO DE LA CRUZ**

**LIMA, PERÚ**

**2018**

## **JURADO**

**Presidente: Paola Montenegro Beltrán, Magister en Ciencias Médicas**

**Miembro 1: Paul Alfaro Fernández, doctor en medicina**

**Miembro 2: Humberto Poma Torres, doctor en medicina**

A mi madre, por darme la vida, brindarme su dedicación y amor

A cada una de las personas que confiaron en mí

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis tutores, por el tiempo invertido en la transmisión del conocimiento.

A todos los doctores de la Universidad de San Martín de Porres.

A mis amigos de la maestría, por contar siempre con su apoyo incondicional.

A los pacientes, sin los cuales no se hubiese podido realizar esta investigación.

Al Creador de toda la obra.

## ÍNDICE

	<b>Págs.</b>
<b>Portada</b>	i
<b>Jurados</b>	ii
<b>Dedicatoria</b>	iii
<b>Agradecimiento</b>	iv
<b>Índice</b>	v
<b>Resumen</b>	vii
<b>Abstract</b>	viii
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	1
<b>II. METODOLOGÍA</b>	18
<b>III. RESULTADOS</b>	24
<b>IV. DISCUSIÓN</b>	34
<b>CONCLUSIONES</b>	45
<b>RECOMENDACIONES</b>	46
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>	47
<b>ANEXOS</b>	

## RESUMEN

**Objetivos:** La finalidad de la investigación fue evaluar la respuesta completa y supervivencia en los pacientes con cáncer de canal anal sometidos al tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia, además de describir las características generales de los pacientes y las toxicidades relacionadas al tratamiento.

**Metodología:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, longitudinal de cohorte único, en pacientes con cáncer escamoso de canal anal atendidos en el Hospital Nacional Cayetano Heredia, que fueron incluidos entre enero 2010 y diciembre 2016, donde se estudiaron 73 pacientes que fueron tratados con 2 ciclos de 5 FU/Mitomycin concurrente a la radioterapia (RT) a dosis total de 50.4 Gy.

**Resultados:** La mayoría de los pacientes fueron mujeres mayores de 60 años con tumores T2-T3. Se obtuvo un 90.41% de respuestas completas, principalmente en mujeres menores de 60 años con tumores pequeños, con una mediana de supervivencia libre de enfermedad mayor en tumores menores a cinco centímetros con grado histológico diferenciado; el grado histológico se asoció de forma significativa con la supervivencia libre de enfermedad (P: 0,001), las toxicidades más frecuentes fueron hematológicas y gastrointestinales de ligeras a moderadas.

**Conclusiones:** La respuesta completa obtenida y la mediana de supervivencia libre de enfermedad según las variables estudiadas en los pacientes en el Hospital Cayetano Heredia son similares con los datos publicados en otras investigaciones internacionales, por lo que resulta ser un tratamiento eficaz y bien tolerado.

**Palabras clave:** Quimioradioterapia, Cáncer escamoso de canal anal, Respuesta completa, Supervivencia libre de enfermedad.

## ABSTRACT

**Goals:** The aim of the study was to evaluate the complete response and survival in patients with anal canal cancer undergoing combined chemotherapy and radiotherapy, in addition to describing the general characteristics of patients and treatment-related toxicities.

**Methodology:** An observational, descriptive, retrospective, longitudinal study of a single cohort was performed in patients with squamous anal canal cancer treated at the Cayetano Heredia National Hospital, which were included between January 2010 and December 2016, where 73 patients who were treated with 2 cycles of 5 FU / Mitomycin concurrent to radiotherapy (RT) at a total dose of 50.4 Gy

**Results:** The majority of the patients were women older than 60 years with T2-T3 tumors; A total of 90.41% of the responses were obtained, mainly in women younger than 60 years with small tumors, with a median of disease-free survival in tumors smaller than 5 cm with differentiated histological grade; The histological grade was significantly associated with disease-free survival (P: 0.001), the most frequent toxicities were mild to moderate haematological and gastrointestinal.

**Conclusions:** The complete response obtained and the median of disease-free survival according to the variables studied in the patients in the Cayetano Heredia Hospital are similar with the data published in other international investigations, making it an effective and well tolerated treatment.

**Keywords:** Chemoradiotherapy, Anal canal squamous cell carcinoma, Complete response, Disease free survival.

## INTRODUCCIÓN

El empleo de la combinación de radioterapia y quimioterapia, es una alternativa eficaz para el tratamiento de pacientes con cáncer de canal anal, propicia el abandono completo de la cirugía radical como tratamiento inicial y reporta beneficios en términos de calidad de vida.

En Estados Unidos se reportaron 3400 casos en el 2000; y en el 2009 hubo 5400 casos nuevos y fallecieron 700. Con una mayor incidencia en el sexo femenino, aunque en los últimos 30 años la incidencia aumentó 96% en hombres y 36% en mujeres <sup>(1)</sup>.

De acuerdo a la publicación Cancer Incidence in Five Continents volumen IX Globocan 2010, la tasa de incidencia del cáncer de ano más alta se observó en Washington DC, con niveles de 2.8 por cien mil en la población negra y 2.3 en la población blanca; otras ciudades de Estados Unidos tienen las tasas más altas del mundo (New Orleans y San Francisco). En el resto del mundo las tasas son muy bajas. En gran parte del mundo el riesgo de cáncer anal es mayor en hombres que en mujeres <sup>(1)</sup>.

En el Perú, se estimó unos 181 casos nuevos en las mujeres y 44 casos en el sexo masculino en el período 2010 a 2012, actualmente el número de casos nuevos de cáncer anal incrementó en el período 2012 a 2016, llegando sólo en el último año a sesenta y seis casos nuevos, con una mayor incidencia en el sexo femenino con alrededor de 51 casos en comparación al sexo masculino <sup>(2)</sup>.

Johnson et al. (2004) señalan que los cánceres del conducto del ano, debido a su variable crecimiento frecuentemente comprendían o infiltraban la mucosa terminal del recto, el epitelio de la cloaca, la región del pectén y la piel del margen anal. Inicialmente se usaron términos como carcinoma basaloide, epidermoide, de células transicionales o cloacogénico, mucoepidermoide, etc. para definir esta neoplasia <sup>(3)</sup>.

Nigro et al. (1974) en su estudio de tratamiento combinado hacen referencia a la clasificación histológica de tumores intestinales de la Organización Mundial de la Salud, considerando dos categorías para los tumores del canal anal con relación a si están por encima o por debajo de la línea dentada; en consecuencia, los carcinomas del canal anal se llamarán de células escamosas, basaloideas, mucoepidermoide o adenocarcinoma, que además se dividen en de tipo rectal, de glándulas y conductos anales y el que se encuentra asociado a la fístula rectal <sup>(4)</sup>.

La casuística del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) revela que en los últimos años se recibe en promedio 60 casos de cáncer de ano, con tendencia al incremento; se observa un predominio del sexo femenino, una relación de 3.7 casos en mujeres por cada caso en hombres <sup>(5)</sup>.

En el 2012, se desarrolló una investigación de tipo prospectivo longitudinal y diseño de cohorte que incluyó como población de estudio 20 paciente, con carcinoma de canal anal quienes recibieron radioterapia (RT) con o sin quimioterapia (QT) seguido de resección del tumor comparándolos a 20 pacientes que solo recibieron quimioradioterapia (QRT) definitiva, la investigación determinó supervivencia libre de

enfermedad (SLE) y supervivencia global (SVG) a los cinco años, concluyendo que las mismas fueron 97.5% y 90% respectivamente sin diferencias significativas entre ambos grupos con similares toxicidades agudas y tardías <sup>(6)</sup>.

En 1997, se desarrolló un estudio que investigó el potencial de la quimioterapia y radioterapia concurrente en la mejoría del control local y reducir la necesidad de colostomía, incluyeron tumores de cualquier tamaño con o sin toma ganglionar, el tratamiento empleado consistió en 5-fluorouracilo junto a Mitomicin concurrente a la radioterapia, la investigación mostró mejoría del control local con la combinación en un 80% versus 50% con la radioterapia sola <sup>(7)</sup>.

Entre el 1997 y 2008, se desarrolló una investigación de tipo retrospectivo transversal que incluyó 21 pacientes VIH positivos en tratamiento antirretroviral que fueron tratados con QRT (50.4Gy por 1.8 Gy/fracción más un boost externo de 5.4–10.8-Gy; la quimioterapia consistió en 5-fluorouracilo, 1000 mg/m<sup>2</sup>, días 1–4 y 29–32; junto a mitomycin C, 10 mg/m<sup>2</sup>, días 1 y 29), la investigación determinó control local y supervivencia, se logró respuesta completa en el 81% de los casos, toxicidad grado tres en el 38%, la tasa de control local a los cinco años fue de 59%, la tasa de SVG fue de 67% concluyendo que los pacientes con cáncer anal y terapia antirretroviral pueden ser tratados con el estándar QRT sin reducción de dosis con seguimiento de los parámetros inmunológicos <sup>(8)</sup>.

En el 2013, se desarrolló una investigación de tipo descriptivo retrospectivo de corte transversal que incluyó como población de estudio 620 paciente, con carcinoma de

canal anal T2-4 N1-3 (pélvica o inguinal), quienes recibieron RT con QT basada en 5-Fluorouracilo/Mitomycin C (5FU/MMC) o Cisplatino/5-Fluorouracilo (Cisplatino/5FU), se determinó el impacto del tamaño del tumor (T) y los nódulos regionales (N) en la supervivencia, concluyendo que la SLE y SVG a los cinco años era pobre para los pacientes con T3-4, N positivo <sup>(9)</sup>.

En el 2012, se desarrolló una investigación de tipo prospectivo longitudinal que incluyó como población de estudio 649 pacientes, con carcinoma de canal anal quienes recibieron RT con 5FU/MMC o Cisplatino/5FU la investigación comparó tasas de SLE y SVG a los cinco años concluyendo que las mismas fueron 67.8% Vs. 57.8%,  $P=0.006$  y 78.3% Vs. 70.7%,  $P=0.026$  a favor de la QT basada en 5FU/MMC <sup>(10)</sup>.

En el 2010, se desarrolló una investigación de tipo prospectivo longitudinal que incluyó como población de estudio 644 pacientes, con carcinoma de canal anal quienes recibieron RT con 5FU/MMC o Cisplatino/5FU la investigación determinó las características de los pacientes como la media de edad que fue 55 años, el 70% fueron mujeres, el 30% tuvo tumores con más de cinco centímetros y el 25% tuvo nódulos positivos y además comparó tasas de SLE y SVG a los cinco años, concluyendo que las mismas fueron 60% Vs. 54%,  $P=0.17$  y 75% Vs. 70%,  $P=0.10$  a favor de la QT basada en 5FU/MMC; las toxicidades hematológicas fueron peores en el grupo de la QT basada en 5FU/MMC <sup>(11)</sup>.

En el 2014, se desarrolló una investigación de tipo descriptivo retrospectivo que incluyó como población de estudio 886 pacientes, con carcinoma de canal anal

quienes recibieron RT con 5FU/MMC o Cisplatino/5FU la investigación determinó las características de los pacientes como la presencia de otras enfermedades malignas como cáncer de cuello uterino, vulva o pulmón, presentes hasta en un 15% de los pacientes, la media de edad que fue 63 años, el 70% fueron mujeres, el 90% tuvo un ECOG 0-1, el 50% fueron tumores T1-2 y el 30% tuvo ganglios positivos, la tasa de SLE a los tres años fue de 70%, concluyendo que el esquema concurrente es beneficioso en el cáncer de canal anal, siendo importante también la irradiación profiláctica a las regiones inguinales incluso en tumores pequeños, las toxicidades más importantes fueron las hematológicas y gastrointestinales <sup>(12)</sup>.

En el 2013, se desarrolló una investigación de tipo descriptivo retrospectivo que incluyó como población de estudio 38 paciente, con carcinoma de canal anal quienes recibieron RT con o sin QT con 5FU/MMC o Cisplatino/5FU la investigación determinó tasas de control locoregional, además SLE y SVG a los tres años concluyendo que las mismas fueron 92%, 80% y 85% respectivamente con similares toxicidades agudas y tardías <sup>(13)</sup>.

En el 2014, se desarrolló una investigación de tipo descriptivo retrospectivo que incluyó como población de estudio 36 pacientes, con carcinoma de canal anal, 19 pacientes inmunocompetentes y 17 pacientes inmunodeficientes, recibieron QRT con 5FU/MMC, la investigación determinó control locoregional y supervivencia a los tres años concluyendo que las mismas fueron similares en ambos grupos de pacientes, sin diferencias significativas en cuanto a toxicidades agudas y tardías, por lo que el

tratamiento concurrente de QRT es seguro y efectivo en pacientes inmunocompetentes e inmunodeficientes <sup>(14)</sup>.

En el año 2014, se desarrolló una investigación de tipo descriptivo retrospectivo que incluyó como población de estudio 44 pacientes, con carcinoma de canal anal, recibieron QRT con 5FU/MMC la investigación determinó control locoregional y supervivencia a los cinco años concluyendo que las mismas se vieron favorecidas con el tratamiento concurrente, el control local fue de 85 % y la SLE fue de 60%, en cuanto a las toxicidades agudas y tardías, se reportó mayor número de toxicidades hematológicas por lo que se concluyó que el tratamiento concurrente de QRT es seguro y efectivo en pacientes inmunocompetentes <sup>(15)</sup>.

En el 2014, se desarrolló una investigación de tipo prospectivo longitudinal que incluyó como población de estudio 66 pacientes, con carcinoma de canal anal, recibieron QRT con capecitabine/MMC teniendo en cuenta que la capecitabine es una fluoropirimidina oral que ha demostrado ser equivalente al 5FU, la investigación determinó la tasa de respuesta objetiva, concluyendo que la misma fue de un 94%, en cuanto a las toxicidades agudas y tardías, se reportó mayor número de toxicidades dermatológicas <sup>(16)</sup>.

El conducto del ano o canal anal, es una estructura tubular muscular que se extiende desde la piel del orificio anal hasta el anillo ano-rectal en el suelo de la pelvis. Está constituido embriológicamente en su mitad superior, por la cloaca endodérmica que es una expansión terminal del intestino posterior del feto, y en su mitad inferior, por

una depresión ectodérmica, el proctodeo. Entre estas dos porciones fusionadas se encuentran la línea pectínea o unión ano-rectal que representa una zona transicional constituida por repliegues semilunares llamados valvas anales, que muestra una membrana delgada y brillante interrumpida por puentes mucosos verticales llamados columnas de Morgagni, entre los que existen unas depresiones que son las criptas de Morgagni <sup>(2,3)</sup>.

Desde el punto de vista histológico, podemos encontrar variaciones epiteliales a nivel y por encima de la línea dentada o pectínea, que incluye células epiteliales columnares cuboideas y escamosas estratificadas. Por debajo hay una zona conocida como pecten y el resto está cubierto de piel pigmentada <sup>(2)</sup>.

Los linfáticos tienen diferentes vías de drenaje en relación con la línea dentada; por encima llegan hasta la pelvis a través de los ganglios perirectales, iliacos primitivos, mesentéricos inferiores y paraaórticos; mientras que por debajo terminan en los ganglios linfáticos inguinales <sup>(3)</sup>.

El cáncer de canal anal y ano es considerado como poco frecuente, pero sin embargo aumentó ligeramente su incidencia. En esta región ocurre del 1 al 2% de todas las neoplasias del intestino grueso. Estimándose una tasa de incidencia de 0.9 por 100,000 habitantes de la población general <sup>(1)</sup>.

Brasilia y Sao Paulo, son las ciudades de América Latina que presentan las tasas de incidencia más altas. Se observa también que en esta región es más frecuente el

cáncer de ano en la población femenina, y en la sexta década de la vida con tasas que en promedio duplican a la de los hombres <sup>(1)</sup>.

Por lo general, el cáncer de ano se asocia con el virus del papiloma humano (VPH). Este virus produce verrugas dentro y alrededor del ano y en el cuello del útero. Se asocia con un riesgo mayor de cáncer cervical en las mujeres <sup>(3)</sup>.

El factor de riesgo es lo que aumenta las probabilidades de que una persona contraiga una enfermedad. Además, de la exposición al virus del papiloma humano, existen otros factores de riesgo <sup>(3)</sup>.

Edad: La mayoría de las personas con cáncer de ano son mayores de 50 años.

Sexo anal: Tienen un riesgo mayor las personas que practican sexo anal.

Tabaquismo: Las sustancias químicas peligrosas del tabaco aumentan el riesgo de la mayoría de los cánceres, incluso el cáncer de ano.

Inmunodepresión: Tienen un riesgo mayor las personas con sistemas inmunitarios débiles; tal es el caso de los pacientes de trasplantes que deben tomar fármacos para suprimir sus sistemas inmunitarios, y los pacientes infectados con VIH (virus de inmunodeficiencia humana).

Inflamación local crónica: Tienen un riesgo ligeramente mayor las personas que durante largo tiempo tienen fístulas anales o heridas abiertas.

Radiación pélvica: Tienen un riesgo mayor las personas que han recibido terapia de radiación pélvica para cáncer de recto, próstata, vejiga o cuello del útero.

El cáncer ocurre cuando células en el cuerpo (en este caso células que cubren el lumen del ano) se dividen sin control ni orden; generalmente, las células se dividen de forma regulada, si las células continúan dividiéndose sin control cuando no se necesitan células nuevas, se forma una masa de tejido llamada neoplasia o tumor. El término cáncer se refiere a tumores malignos, que pueden invadir los tejidos cercanos y propagarse a otras partes del cuerpo <sup>(1,3)</sup>.

El término concurrente se refiere a la administración conjunta de ambas modalidades de tratamiento.

En la quimioterapia se usan medicamentos para matar células cancerosas. Los medicamentos quimioterapéuticos viajan por todo el cuerpo para matar la mayoría de células cancerosas, pero también algunas células saludables. En el control del cáncer anal, la quimioterapia se administra a través de la vena, por lo general cada cuatro semanas durante el transcurso de la radioterapia la que se administra diariamente. Los agentes citotóxicos usados en el tratamiento fueron el 5 Fluorouracilo, que es un agente estrictamente intravenoso, se administra en infusión en NaCl 0.9% o Dextrosa al 5%, si está previsto administrar siempre primero el ácido folínico antes del 5-FU. Es un análogo de fluoropirimidina específico de fase S del ciclo celular. Para ejercer su acción precisa la activación intracelular de la molécula mediante una cadena de reacciones que conducen a la formación de FdUMP, su metabolito activo, en la que participan enzimas claves como la timidina fosforilasa y la timidina cinasa. En presencia de folatos reducidos (cofactor 5,10 metilentetrahidrofolato) se une la timidilato sintetasa (TS), formando un

complejo estable mediante enlace covalente, e inhibe la síntesis de dTMP o timidina, interfiriendo en la síntesis y reparación del DNA; el estrés genotóxico derivado de la inhibición de la TS puede también activar mecanismos apoptóticos. Las principales reacciones adversas son diarrea, estomatitis, náusea, vómito. alopecia parcial, hiperpigmentación, descamación de manos y pies, toxicidad cardíaca (fundamentalmente en las infusiones continuas).

Mitomicina C es un citostático que es un producto natural derivado del *Streptomyces caespitosus* que pertenece a los agentes alquilantes y dentro de ellos al grupo de las Aziridinas. Es activado en los tejidos formando un agente alquilante que rompe el ácido desoxirribonucleico (ADN) en la células cancerígenas al formar un complejo con el ADN y actúa también, inhibiendo la división de las células cancerosas al interferir en la biosíntesis del ADN. Las reacciones adversas más frecuentes son mielosupresión con leucopenia (nadir entre 24-28 días), estomatitis ligera, náusea y vómito, anorexia, irritación local, y cistitis. Menos frecuentes: Fallo renal y anemia hemolítica microangiopática, alopecia, eritema palmar con descamación, fiebre, flebitis química, neumonitis intersticial, fibrosis crónica, y amenorrea. Raras: fenómeno de “recuerdo” en los sitios irradiados previamente, encefalopatía aguda, bandas azules en las uñas, y visión borrosa <sup>(6,7)</sup>.

La radioterapia se inicia al mismo tiempo que la quimioterapia. En comparación con la cirugía, una combinación de quimioterapia y radioterapia puede aumentar la tasa de supervivencia.

En algunos casos, se puede usar la radioterapia sola si se cree que la quimioterapia provoca demasiados efectos secundarios (por ejemplo, en

pacientes con VIH). En el tratamiento de cáncer anal, la radiación se suministra externamente todos los días en un transcurso de cinco a seis semanas <sup>(4,6-8)</sup>.

Debido a que la radioterapia daña el tejido saludable, así como células cancerosas, hay algunos efectos secundarios asociados con la radioterapia para el tratamiento de cáncer anal, se puede formar tejido cicatrizante en el ano, evitando que el esfínter anal abra adecuadamente, además podría ocurrir daño que provoque sangrado rectal crónico <sup>(6,7)</sup>.

Desde el punto de vista de la Radioterapia, es una técnica que usa las radiaciones ionizantes para el tratamiento de enfermedades neoplásicas, se lleva a cabo a través de dos técnicas: la radioterapia externa y la braquiterapia.

Mediante la radioterapia externa se busca eliminar las células tumorales utilizando haces de radiación ionizante que se dirigen desde el exterior del cuerpo del paciente hacia el volumen de localización del tumor maligno. Es un objetivo asociado minimizar el daño al tejido sano que lo circunda.

La braquiterapia consiste en el uso de fuentes radiactivas encapsuladas que se ubican en cavidades naturales (intracavitaria) o que se implantan en la zona tumoral (intersticial).

El plan de tratamiento en nuestro estudio estuvo acorde a las recomendaciones de las guías internacionales NCCN 2016 y consistió en quimioterapia (QT) administrada con el paciente hospitalizado con esquema 5 Fluorouracilo/Mitomycin C (1000 mg/m<sup>2</sup>/ 10 mg/m<sup>2</sup>), 5 Fluorouracilo (5FU) administrado en infusión continua los días 1-4 y 29-32, Mitomycin C (MMC)

administrado endovenoso en bolo los días 1 y 29 por un total de 2 cursos, asociado a la radioterapia (RT) externa, administrada de forma ambulatoria fraccionada a partir del día 1 de lunes a viernes junto a la QT <sup>(25)</sup>.

Los pacientes recibieron dosis de 45 - 50 Gy en 25 fracciones de 1,8 - 2 Gy durante 5 semanas sobre el tumor primario, usando técnicas multicampos (en caja), luego de alcanzar la dosis planeada se redujo el campo superior y se administró un refuerzo de 10 Gy adicionales en 5 fracciones en caso de enfermedad residual y en tumores T3 y T4, con una reducción adicional en las regiones inguinales (si ganglios negativos) luego de 36 Gy <sup>(25)</sup>.

En técnica de caja (límite superior entre L5 - S1 y el límite inferior incluye el ano con un margen mínimo de 2,5 cm alrededor del ano y tumor, los campos laterales incluyen los ganglios inguinales) utilizando un equipo de Cobalto 60 o acelerador lineal de electrones <sup>(25)</sup>.

Volumen Blanco: tumor del canal anal y ano, ganglios peri-rectales, ganglios ilíacos externos, y ganglios inguinales.

Órganos Críticos: vejiga, recto, esfínter anal, intestino delgado, vasos femorales, piel y tejido sub-cutáneo.

Se define como “respuesta” al “efecto que se pretende conseguir con una acción”. En el ámbito de la oncología y de la radiología se trata de medir la respuesta a los tratamientos con biomarcadores de imagen, para mantener un tratamiento o suspenderlo evitando posibles toxicidades y gastos innecesarios. La respuesta al

tratamiento de los tumores sólidos se basa en los cambios de tamaño, elemento base de los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos utilizando la TEM (Tomografía Espiral Multicorte) como recurso de evaluación: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST.1.1 <sup>(34,35)</sup>. La evaluación basal consistió en hemograma completo, química sanguínea (que incluyó enzimas hepáticas, creatinina, LDH, proteínas totales y albúmina evaluación de infección por VIH-SIDA, y si positivo, medición de los niveles de CD4 y evaluación por el servicio de Infectología, estudio de orina (si positivo de hematíes, evaluación por Urología por sospecha de toma vesical o uretra prostática en hombres). Anoscopía, examen radiográfico simple de tórax, ecografía abdominal, tomografía de abdomen y pelvis. En la evaluación de seguimiento se realizó el examen físico. Los exámenes hematológicos y hemoquímicos se realizaron cada 21 días, previo a cada tratamiento. Los pacientes se evaluaron entre la octava y duodécima semana, luego de completar el tratamiento. El método principal de evaluación fue examen digito-rectal y el examen minucioso de ambas regiones inguinales y una Tomografía contrastada de pelvis.

Los fármacos antitumorales ejercen su acción actuando sobre las células cancerígenas, las cuales comparten procesos metabólicos y funcionales con las células sanas, por lo que cualquier fármaco que actúe sobre las neoplásicas también lo hará, en mayor o menor grado, sobre las demás células del cuerpo. De ahí que los tratamientos quimioterápicos se asocien a una serie de efectos sobre el resto del organismo denominados efectos tóxicos o secundarios, que son citotóxicos en la mayoría de los casos; la radioterapia también presenta efectos tóxicos durante y después del tratamiento los mismos suelen ser locales del tipo de la radioepitelitis o

radiodermatitis por su acción sobre la pelvis también puede afectar órganos internos en el área irradiada.

La toxicidad derivada del tratamiento de quimioterapia debe ser evaluada minuciosamente tras cada ciclo y la recogida de datos debe incluir su intensidad, frecuencia y duración, considerando tanto los síntomas que no se relacionan con signos físicos evaluables ni alteraciones analíticas (toxicidad subjetiva) como las que aparecen en el examen físico y/o los análisis de laboratorio (toxicidad objetiva).

Los criterios comunes de toxicidad (CTC) son un sistema ordenado según la intensidad de la misma y los diferentes órganos o sistemas afectados; los más empleados son: los del NCI, del ECOG y de la OMS.

La toxicidad inducida por radioterapia es un evento frecuente en los pacientes que se someten a dicho tratamiento y debemos tenerla en cuenta en todas aquellas personas que inician o han iniciado un tratamiento radiante. Su recogida debe ser sistematizada y su presencia evaluada para minimizar sus efectos y no deteriorar la calidad de vida los pacientes durante el tratamiento; también debe considerarse en aquellos pacientes que han concluido dicho tratamiento y se encuentran en fase de seguimiento evolutivo, para diagnosticar de manera precoz cualquier efecto tóxico que pueda aparecer a medio o largo plazo <sup>(36)</sup>.

En las enfermedades crónicas, tales como el cáncer, la supervivencia se mide como la probabilidad de permanecer vivo durante una determinada cantidad de tiempo. La supervivencia al año o a los cinco años es a menudo expresada como indicador de la severidad de una enfermedad y como pronóstico. Típicamente, el pronóstico del cáncer se valora determinando el porcentaje de pacientes que sobrevive al menos

cinco años después, en el caso de la supervivencia libre de enfermedad se define como el tiempo que transcurre desde que el paciente se encuentra libre de enfermedad hasta la reaparición de la misma detectada por estudios imagenológicos, endoscópicos y confirmada por biopsia <sup>(37)</sup>.

A partir de los años 70, algunos cirujanos han venido aplicando combinaciones de quimioterapia y radioterapia con la cirugía radical. Nigro et al. (1974), llevaron a cabo la combinación siguiente: 1) un curso de radioterapia en la pelvis y el perineo, con una duración de tres semanas y administración de 3.000 rads: 2) inmediatamente después de la terminación de la radioterapia, administraron en una tanda de cinco días, 5-fluoruracilo a 25 mg/kg de peso/día; 3) resección abdominoperineal a las seis semanas del comienzo del tratamiento. De los nueve pacientes tratados según esta pauta terapéutica, en cinco no se encontraron signos neoplásicos residuales en las piezas operatorias, lo que indujo a Nigro (1982) a ponderar el abandono completo de la cirugía radical en algunos de los pacientes que respondieron bien a la radioterapia y quimioterapia <sup>(3-6)</sup>.

Teniendo en cuenta que últimamente se observó una respuesta importante al uso de la quimioterapia y la radioterapia concomitante preservando la función esfinteriana con un gran impacto en la calidad de vida y supervivencia libre de recaída en estos pacientes, nos resultó interesante escoger este tema y poder dar respuesta a la interrogante ¿Cuál será la respuesta completa y la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes con cáncer anal luego del tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia en el hospital nacional Cayetano Heredia durante el periodo 2010-2016?.

Para lo cual nos planteamos el objetivo general de evaluar la respuesta completa y supervivencia libre de enfermedad en los pacientes con cáncer de canal anal posterior al tratamiento combinado de Quimioterapia y Radioterapia.

Nuestros objetivos específicos fueron caracterizar los pacientes estudiados según datos demográficos, clínicos y anatomopatológicas del tumor, además de evaluar la tasa de respuesta completa y mediana de supervivencia libre de enfermedad según las características clínicas y anatomopatológicas e identificar las toxicidades más frecuentes durante el tratamiento concurrente. Para objeto del presente estudio no fue necesario el planteamiento de la hipótesis debido a que se trata de un estudio descriptivo, que incluyó una muestra total de 73 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión planteados en la investigación.

Los datos aportados por el estudio permitirá conocer las características clínicas y patológicas más importantes que muestran los pacientes que mejor respondan, además de evaluar la respuesta completa y supervivencia en los pacientes con cáncer de canal anal sometidos al tratamiento combinado identificando toxicidades relacionadas al mismo; de esta manera podremos contar con una mejor caracterización sobre el comportamiento clínico de la enfermedad en el Hospital Nacional Cayetano Heredia, teniendo como base la aparición de este nuevo conocimiento se podrán proponer estrategias futuras para el abordaje integral de estos casos, y se podrá valorar continuar, modificar o ajustar el tratamiento según los resultados, los mismos serán particularmente importante para radio oncólogos y oncólogos clínicos, ya que son estos los directamente involucrados en el manejo del cáncer de canal anal en la práctica clínica diaria, de tal manera que podrán plasmarse

los resultados obtenidos con la terapéutica para luego ser valorados permitiendo su análisis crítico y a la vez servirá como conocimiento retroalimentador para estos profesionales, permitiendo un mejor enfoque y manejo multidisciplinario en estos pacientes, por lo que resulta trascendente la realización de esta investigación en aras también de llenar el vacío que hasta la fecha existe en nuestra institución en materia de resultados relacionados al tratamiento combinado en esta patología oncológica.

## **METODOLOGÍA**

### **Tipo y Diseño del estudio**

Para poder dar cumplimiento a los objetivos se realizó un estudio observacional, cuantitativo, descriptivo, retrospectivo, longitudinal, pronóstico de cohorte único en pacientes con cáncer de canal anal atendidos por el servicio de Oncología médica del Hospital Nacional Cayetano Heredia (HNCH), que fueron incluidos entre enero 2010 y Julio 2016.

### **Diseño muestral**

#### **Población universo**

El universo de estudio estuvo constituido por todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de canal anal y margen anal.

#### **Población de estudio**

Estuvo constituida por los pacientes con diagnóstico de cáncer de canal anal y margen anal que recibieron tratamiento concurrente en el Hospital Nacional Cayetano Heredia en el período señalado, representado por ochenta pacientes.

#### **Tamaño de la muestra**

La muestra estuvo constituida por los pacientes que cumplieron los criterios de selección, con un total de setenta y tres pacientes. El tamaño de la muestra se calculó mediante el programa Granmo, para una población de referencia de 80 casos, con un 95% de nivel de confianza, con un 5 % de precisión y de acuerdo a la literatura con un 95% de respuestas adecuadas, con una pérdida aproximada de 8%, donde se obtuvo que el tamaño muestral aleatorio era de 48 casos justificable para hacer uso de

pruebas estadísticas, pero nosotros ampliamos el número de casos incluyendo aquellos que cumplieron los criterios de selección, por lo que el tamaño final de la muestra estuvo constituido por 73 pacientes.

### **Muestreo o selección de la muestra**

La selección de la muestra fue censal probabilística, la selección de los pacientes quedó constituida por aquellos que completaron el tratamiento concurrente y cumplieron los criterios de inclusión y que tuvieron un registro adecuado de sus datos, los que fueron extraídos de las historias clínicas, informes de biopsias, planillas de tratamiento y que fue plasmada en el cuaderno de recolección de datos (Anexo 2).

### **Criterios de selección**

#### **Criterios de inclusión**

- Pacientes con confirmación histológica o citológica de cáncer de canal anal todos carcinoma epidermoide.
- Pacientes tributarios de recibir tratamiento con la primera línea de quimioterapia y que posean funcionamiento normal de órganos y de la médula ósea definidos por los siguientes parámetros:
  - Hemoglobina  $\geq 10$  g/dL
  - Leucocitos  $\geq 3\ 000/\mu\text{L}$
  - Conteo absoluto de neutrófilos  $\geq 1\ 500/\mu\text{L}$
  - Conteo de plaquetas  $\geq 100\ 000/\mu\text{L}$
  - Bilirrubina total: Dentro de límites normales para la institución (0-1 mg/dl).

- Transaminasa glutámico-pirúvica (TGP) y transaminasa glutámico-oxalacética (TGO)  $\leq 2.5$  veces el límite normal superior institucional.
  - Creatinina: Dentro de límites normales para la institución (0-1.3 mg/dl).
- Tumores T2- T4, N0, M0 o Cualquier T, M0, con ganglio regional positivo de enfermedad, por clínica, imagenología o biopsia.
  - Estado general (ECOG 0, 1 y 2; Anexo 4).
  - Pacientes con enfermedad medible por los criterios RECIST versión 1.1.

### **Criterios de exclusión**

- Carcinomas epidermoides a los cuales se les realizó la cirugía abdominoperineal de Miles como tratamiento inicial.
- Tumores del margen anal, menores de 2 cm, localizados, que puedan ser resecados con márgenes quirúrgicos libres de enfermedad sin mayores morbilidades.
- Pacientes VIH positivos.

### **Técnicas y procedimientos de recolección de datos**

Se utilizó la información registrada en la Planilla de Recolección de Datos diseñada al efecto (ver Anexo 2), la cual se obtuvo gracias a la aplicación sistemática y consecuente de la observación científica, y a una filtración en el orden metodológico para decantar los datos necesarios para satisfacer los objetivos propuestos en el trabajo. Las fuentes empleadas fueron: interrogatorio, examen físico, estudios de laboratorio e imagenológicos, informes operatorios, informes histopatológicos e

inmunohistoquímicos, historias clínicas. Sobre esta base, a través de la utilización de procesos de síntesis y análisis se desencadenaron los mecanismos inferenciales que permitían dar respuesta a los mencionados objetivos, en particular, al “Problema científico de la investigación” (formulado con anterioridad), principal objetivo a satisfacer en el orden de estrategia científica.

Los detalles de los procedimientos cuantitativos empleados se ofrecen más adelante, en el acápite “Procesamiento y análisis de la información”.

### **Instrumento**

La planilla se estructuró en las siguientes cinco secciones: la primera parte comprende los datos generales del paciente, antecedentes personales y familiares; la segunda sección abarca las características del tumor anatomopatológicos; la tercera parte involucra a los estudios endoscópicos e imagenológicos realizados; la cuarta parte obtiene datos en relación a la fecha de inicio del tratamiento concurrente, la respuesta obtenida (Criterios RECIST 1.1), la fecha de recaída, sitio de recaída; finalmente la quinta parte corresponde a las toxicidades relacionadas al tratamiento (según CTCAE 3.0).

### **Procesamiento y análisis de la información**

Para el procesamiento de la información, se creó una base de datos automatizada con la hoja de cálculo electrónica SPSS V19. Para garantizar la seguridad de la misma, se hicieron copias de resguardo en discos compactos, y USB (Universal Serial Bus).

Se confeccionó una base de datos en el sistema SPSS (versión 19) para el registro y análisis de todos los datos de cada individuo incluido en la investigación. Las variables cualitativas llevadas a escala ordinal se describieron estadísticamente mediante frecuencias absolutas y cifras porcentuales. Los estadígrafos empleados para la descripción de las variables cuantitativas fueron la media, la mediana y el rango.

La investigación de la asociación entre variables cualitativas se realizó con la prueba no paramétrica de Chi cuadrado de asociación con corrección o bien con la prueba de probabilidad exacta de Fisher. Los resultados serán presentados en tablas.

El análisis de la supervivencia de los pacientes en forma global se llevó a efecto sobre la base de mediana, tasas, intervalos de confianza con el 95% de confiabilidad (IC al 95%): Estadígrafos de uso habitual. Se calcularon las probabilidades de supervivencia libre de enfermedad con el método de Kaplan-Meier y para la comparación de curvas de supervivencia el test de Log Rank y en caso de que se entrecruzaran dichas curvas el de Breslow. En todas las pruebas de hipótesis se fijó un nivel de significación de 0,05.

### **Aspectos éticos**

El procedimiento se realizó bajo estricto cumplimiento de los principios éticos, explicándosele a cada miembro del estudio, de forma independiente los objetivos del mismo y el tipo de cooperación que demandamos de ellos. Partiendo de la aplicación

de los principios de la Bioética, en primera instancia se priorizó la no divulgación o anonimato de los datos personales de los pacientes. Se tuvo en cuenta además los principios de la beneficencia y no maleficencia pues la investigación supuso la obtención de datos precisos y veraces para profundizar en los factores asociados a su comportamiento, para así poder influir en ellos y revertir la situación. La investigación se diseñó y ejecutó según los principios éticos para la investigación médica con sujetos humanos, establecidos en la actualización de la Declaración de Helsinki en la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, Edimburgo, Escocia, octubre 2000, acatando siempre los cuatro principios éticos básicos: el respeto a las personas, la beneficencia, la no maleficencia, y el de justicia. Además, en todo momento, la investigación se condujo de acuerdo con las normas éticas imperantes en el Sistema Nacional de Salud del cual disfrutamos en nuestra sociedad. Los procedimientos terapéuticos de tipo farmacológico o no farmacológico aplicados a los pacientes les fueron explicados inicialmente, de igual manera cuando hubo que realizar algún cambio en la terapéutica. La información obtenida se utilizará solamente con fines científicos y docentes.

## RESULTADOS

### Características generales de los pacientes

Nuestra muestra de trabajo estuvo constituida por 73 pacientes con confirmación histológica de carcinoma epidermoide de canal anal tributarios de tratamiento con quimioterapia y radioterapia concurrente desde enero 2010 hasta octubre 2016.

**Tabla 1.** Características clínicas Hospital Nacional Cayetano Heredia 2010-2016 N=73

Variable	N	%
<b>Media de Edad</b>	60.1	
<b>Mínimo- máximo</b>	35 - 83	
<b>Edad</b>		
< 60 años	34	46.5
60 años o más	39	53.5
<b>Sexo</b>		
Masculino	16	22
Femenino	57	78.0
<b>ECOG</b>		
0	15	20.5
1	54	74
≥2	4	5.5

**Fuente:** Planilla de recolección de datos

En la tabla 1 se describen las características clínicas de los casos estudiados, La media de la edad correspondió a 60.1 años, con un intervalo de valores mínimo y máximo de 35 y 83 años, respectivamente. La distribución porcentual de los grupos de edades definidos resultó mayor en pacientes de más de 60 años, con el 53.5%.

Predominó el sexo femenino, en el cual se registraron 57 casos, representativo del 78% del total de los pacientes. La distribución por sexo denotó un predominio del sexo femenino con una relación mujer-hombre de 3.5: 1. Atendiendo a la capacidad funcional, la clasificación de los casos de acuerdo con el ECOG puso de manifiesto que 54 pacientes tenían un ECOG 1 para el 74%, seguido de 15 pacientes en ECOG 0, para un 20.5%.

**Tabla 2.** Características Histológicas Hospital Nacional Cayetano Heredia 2010-2016  
N=73

<b>Variable</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Tamaño del tumor</b>		
T 2	50	68.5
T 3	19	26.0
T 4	4	5.5
<b>Localización del Tumor Primario</b>		
Canal anal	62	85.0
Borde anal	11	15.0
<b>Tipo histológico.</b>		
Basaloide	59	80.9
Queratinizante	8	10.9
No Queratinizante	6	8.2
<b>Grado de diferenciación</b>		
Bien diferenciado	26	35.6
Moderada diferenciación	18	24.7
Pobre diferenciación	23	31.5
Indiferenciado	6	8.2

**Fuente:** Planilla de recolección de datos

En la tabla 2 respecto al tamaño del tumor, se muestra que 50 casos tenían un T2, para un 68.5%, y la localización más frecuente fue en canal anal con 62 casos, que representa el 85%. El patrón histológico de células basaloide fue el más frecuente con 59 pacientes, para un 81%. En cuanto al grado de diferenciación se muestra que el mayor número de pacientes presentaron tumores bien y moderadamente diferenciados en un 35.6% y 24.7%, respectivamente.

**Tabla 3.** Evaluación de la respuesta completa al tratamiento acorde a características de los pacientes Hospital Nacional Cayetano Heredia 2010-2016 N= 73

Variables	Respuesta Completa (RC)		No RC (RP+EE+EP)		P
	N	%	N	%	
<b>TOTAL</b>	66	90.41	7	9.59	0.438 <sup>a</sup>
<b>Edad</b>					
< 60 años	32	94.1	2	5.9	
60 años o más	34	87.2	5	12.8	
<b>Sexo</b>					0.978 <sup>b</sup>
Masculino	14	87.5	2	12.5	
Femenino	52	91.2	5	8.8	
<b>Tamaño del tumor</b>					0.673 <sup>a</sup>
T2	45	91.3	5	8.6	
T3-T4	21	90.0	2	10.0	
<b>Grado de diferenciación</b>					0.083 <sup>a</sup>
Bien diferenciado/ Moderadamente diferenciado	43	97.2	1	2.8	
Pobremente diferenciado/ Indiferenciado	23	79.31	6	20.68	

a: Test exacto de Fisher

b: Prueba chi cuadrado con corrección

En la tabla 3 se muestra un análisis comparativo de la evaluación de eficacia de la combinación de quimioterapia y radioterapia (obtenida en este estudio). Se observó que se obtuvo respuesta completa en 66 pacientes para un 90.41%, la misma fue

superior en los pacientes mayores de 60 años, en 34 casos se manifestó respuesta completa para un 87.2% del total, 52 mujeres obtuvieron respuesta completa para un 91.2%. La progresión se observó en 7 pacientes, de los cuales 5 eran mayores o iguales a 60 años, del sexo femenino, con un tamaño tumoral T2 y T3. 43 casos tenían respuesta completa, con un grado de diferenciación de bien y moderadamente diferenciado; 23 casos fueron pobremente diferenciados e indiferenciados. La progresión fue de la siguiente forma, 1 caso en el grupo bien y moderadamente diferenciado; 6 casos en el pobremente diferenciado e indiferenciado. No se identificó asociación estadísticamente significativa en ninguna de las variables estudiadas.

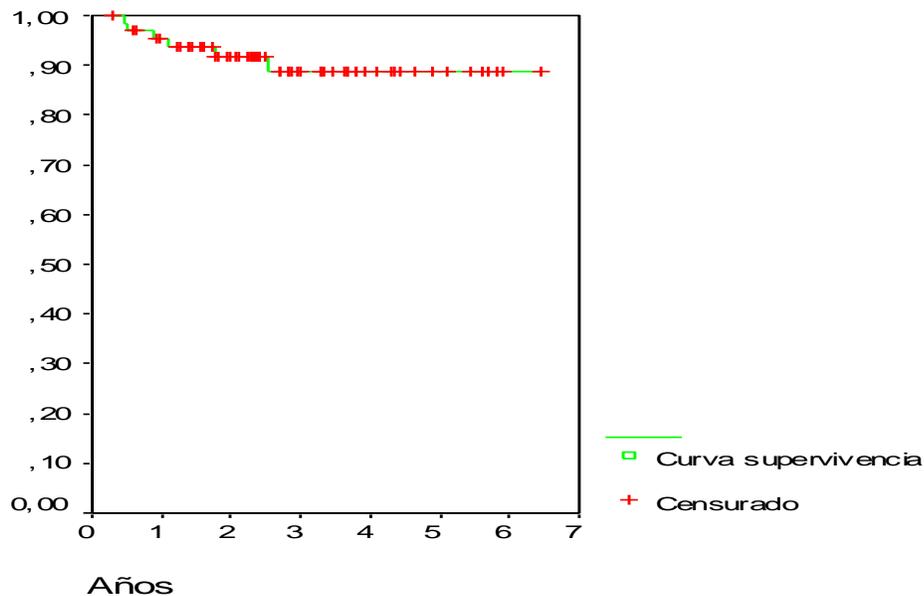
**Tabla 4.** Supervivencia libre de enfermedad para el cáncer del canal anal Hospital Nacional Cayetano Heredia 2010-2016 N=73

Tiempo en años	Eventos (recaída)	Probabilidad de sobrevivir	Probabilidad de recaer
0.46	1	0.98	0.02
1.09	4	0.94	0.06
1.76	5	0.92	0.08
2.54	6	0.89	0.11
6.44	6	0.89	0.11
0.46	1	0.98	0.02
1.09	4	0.94	0.06

**Fuente:** Planillas de recolección de datos

En la tabla 4 se describe el análisis del tiempo libre de enfermedad en años de los pacientes con cáncer de canal anal hasta la ocurrencia de la recaída, se observó que el 6.7% del total de las recaídas (6) aconteció a los 1.09 años con una probabilidad de supervivencia libre de enfermedad del 94% y de recaer del 6%. El total de recaídas había ocurrido hasta los 2.54 años con una probabilidad de supervivencia libre de enfermedad del 89% y de recaer del 11% la cual se mantuvo hasta los 6.44 años.

**Gráfico 1.** Curva de supervivencia libre de enfermedad para el cáncer de canal anal Método de Kaplan Meier Hospital Nacional Cayetano Heredia 2010-2016 N=73



**Fuente:** Tabla 4

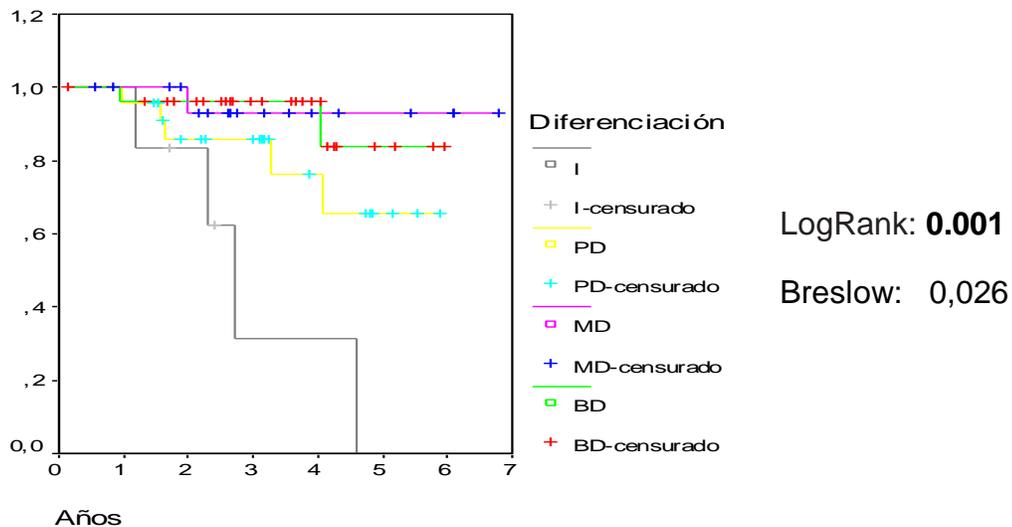
**Tabla 5.** Evaluación de la mediana de Supervivencia libre de enfermedad (SLE) acorde a características de los pacientes Hospital Nacional Cayetano Heredia 2010-2016 N=73

Característica	Mediana SLE (en años)	IC (95%)		p
		Inferior	superior	
<b>Edad (años)</b>				
< 60	5.61	4.80	6.41	0.9136*
≥ 60	5.22	4.60	5.4	
<b>Sexo</b>				
Femenino	5.36	4.91	5.82	0.2150*
Masculino	5.06	3.76	6.36	
<b>Tamaño del tumor</b>				
T2	5.82	4.82	6.22	0.066*
T3	5.52	5.30	6.66	
T4	2.71	1.11	4.32	
<b>Grado de diferenciación</b>				
Bien diferenciado	5.54	4.98	6.10	<b>0.001*</b>
Moderadamentediferenciado	6.43	5.79	7.08	
Pobrementediferenciado	4.80	4.00	5.61	
Indiferenciado	2.71	2.10	3.33	

**Fuente:** Planilla de recolección de datos

\*Log Rank

**Gráfico 2.** Curva de supervivencia libre de enfermedad para el cáncer de canal anal según grado de diferenciación Método de Kaplan Meier



**Fuente:** Tabla 5

En la tabla 5 se exponen los resultados de la evaluación de eficacia en términos de supervivencia (mediana en meses) acorde a las características de las pacientes, donde el grado de diferenciación constituye la variable con un nivel de significación estadística que influyen en la supervivencia libre de enfermedad. El grado bien diferenciado se asocia a una mayor SLE mientras que el indiferenciado es la más influyente y se asocia a una mediana menor de SLE ( $p=0.001$ ).

**Tabla 6.** Toxicidades del tratamiento concurrente, según CTC versión 3.0. Hospital Nacional Cayetano Heredia. 2010-2016. N= 73

TOXICIDADES	Grado 1		Grado 2		Grado 3		TOTAL	
	N	%**	N	%**	N	%	N	%*
Leucopenia- Neutropenia	9	75.0	3	25.0	0	0	12	16.4
Nauseas/Vómitos	6	60.0	4	40.0	0	0	10	13.6
Mucositis	2	25.0	6	75.0	0	0	8	10.9
Diarreas	4	57.1	2	28.6	1	14.3	7	9.5
Flebitis	3	60.0	2	40.0	0	0	5	6.8
Cistitis	8	72.7	3	27.3	0	0	11	15.0
Radiodermatitis	1	12.5	5	62.5	2	25.0	8	10.9
Proctitis	2	33.3	4	66.7	0	0	6	8.2

**Fuente:** Planilla de recolección de datos

\* % calculado con respecto al total de la muestra (73)

\*\* % calculado con respecto al total de casos según efecto secundario

La tabla 6 muestra las toxicidades relacionadas al tratamiento, el mismo fue considerado como tolerable, aunque 53 pacientes para un (72.6%) presentaron toxicidad; sólo se reportaron tres eventos grado 3; un paciente con diarreas, el cual necesitó hospitalización por deshidratación; y dos con radiodermatitis, lo que motivó el cese de la radioterapia a los 50Gy los eventos de leucopenia-neutropenia y la cistitis fueron los más frecuentes, con 12 y 11 casos para un 16.4% y 15% respectivamente. 35 casos presentaron toxicidad grado 1, y 29 casos grado 2. Todos cedieron rápidamente con manejo médico habitual.

## DISCUSIÓN

La primera causa de falla en el tratamiento del carcinoma del conducto anal sigue siendo la recurrencia local. El principal factor limitante para el tratamiento conservador es la toxicidad tardía y el riesgo de disfunción del esfínter. Con los nuevos esquemas terapéuticos se intenta aumentar el control local y disminuir la toxicidad para obtener mayor probabilidad de preservación de esfínter <sup>(4-7)</sup>.

La asociación de varios citotóxicos que actúan con diferentes mecanismos de acción, sinérgicamente, con el fin de disminuir la dosis de cada fármaco individual y aumentar la potencia terapéutica de todas las sustancias juntas se le denomina Poliquimioterapia. Varios estudios grandes han mostrado que el control local del tumor anal es significativamente mejor cuando se unen el 5-FU y el Mitomicín C <sup>(4,6)</sup>.

La elección de un esquema de quimioterapia combinando 5-FU y Mitomicín C, es el tratamiento estándar en carcinomas de células escamosas del conducto anal. El Mitomicín C tiene actividad citotóxica en el tratamiento de cánceres escamocelulares cuando se combina con el 5-FU. Las dosis del 5-FU utilizadas en nuestro caso (1000 mg/m<sup>2</sup> por 5 días) fueron similares a las empleadas por Bartelink et al. <sup>(7)</sup> (1 000 mg/m<sup>2</sup> por 5 días) y superiores a las utilizadas por Fraunholz et al. <sup>(8)</sup> (750 mg/m<sup>2</sup> por 5 días). United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Rsearch (UKCCCR) coincide con la dosis de Mitomicín C empleada en nuestra investigación por el Hospital Cayetano Heredia (10 mg/m<sup>2</sup> por 1 d). El Cisplatino puede sustituir al Mitomicín C, con el propósito de reducir toxicidades de la quimioterapia. Dicha

combinación junto a la radioterapia demostró tener un impacto positivo mejorando el control local, disminuyendo la tasa de cirugías radicales y supervivencia libre de colostomía <sup>(9-11)</sup>.

La quimioterapia ha mostrado ser radiosensibilizante cuando es administrada al mismo tiempo con la radioterapia. Esto significa que el efecto de la radiación se incrementa cuando es dada concurrente con la quimioterapia <sup>(10)</sup>.

Cuando se usa la quimioterapia y la radiación, juntas no demostraron cambios en el índice de la supervivencia global en los pacientes cuando se compara con la radiación solamente. Sin embargo, se demostró que usar la quimioterapia y la radiación juntas reduce el riesgo de que el cáncer recurra; por esta razón, el tratamiento de modalidad combinada se recomienda para la mayoría de los pacientes con el cáncer anal, a menos que cierto paciente no pueda tolerar la quimioterapia y la radiación juntas. Si este es el caso, el paciente puede tener radiación con o sin la quimioterapia administrada en un tiempo separado <sup>(11-13)</sup>.

En nuestro estudio, todos los pacientes pudieron completar el tratamiento con buena tolerancia. En el caso de que sucediera algún evento adverso desfavorable en la inducción, se podía disminuir la dosis de la QT previniendo así la suspensión del tratamiento en la modalidad combinada. Nuestros resultados concuerdan con los reportados en la literatura en cuanto a la media de edad, donde se señala el pico de ocurrencia máxima de presentación de la enfermedad la que se encuentra alrededor de la séptima década de la vida. <sup>(1,3)</sup>

En su estudio Johnson et al (2004), determinaron que la edad media al diagnóstico fue de 65 años (rango 41-84) <sup>(3)</sup>.

En la serie revisada por Siegel et al. (2016) el mayor número de casos tenía una edad promedio de 65,7 años y con un rango de 51 a 82 años <sup>(1)</sup>. Leon et al. (2014) mostraron en su estudio que los resultados de esa serie son consistentes con los estudios internacionales de referencia; los rangos de edad oscilaron entre 47 a 75 años, con una media de 62,5 años. El 66.66% de los casos ocurrió en personas de 60 años y más contra el 33.33% de los casos que se presentó en menores de 60 años<sup>(12)</sup>.

En nuestra investigación, la media de la edad correspondió a 60.1 años, con un intervalo de valores mínimo y máximo de 35 años y 83 años, respectivamente. Estos datos son congruentes con lo reportando en otras series internacionales y es reflejo del envejecimiento de la población y el incremento conforme transcurre la edad, de la posibilidad de padecer enfermedades oncológicas, en este caso el cáncer anal.

En el estudio realizado por Seo et al. (2009) observaron que hubo un incremento de la enfermedad en hombres jóvenes y en la población homosexual masculina; lo cual difiere del nuestro y en la totalidad de los consultados en nuestra investigación pues no se consideró la orientación sexual como una variable a estudiar <sup>(14)</sup>.

Otros estudios de referencia para la literatura mundial, como el de Spithoff et al. (2014) reportaron 123 casos, vistos en 20 años con una tasa de frecuencia mayor en el sexo femenino, que se comportó de igual manera a lo observado en nuestro estudio <sup>(15)</sup>.

Los datos obtenidos en el estudio, se comportaron de forma similar a los hallazgos en la investigación de Thind et al. (2014) que señalaron en su serie, que el 83.33% pertenecían al sexo femenino (80) las mismas que tenían un ECOG menor o igual a 2<sup>(16)</sup>. Similar comportamiento tuvo la investigación de Glynne-Jones et al. (2012) donde predominó el sexo femenino (65), para un 83.54%, y que además presentaban un buen estado general con ECOG 0-1 <sup>(17)</sup>.

Las mujeres son más propensas al cáncer de ano y canal anal, sin precisar aún la causa cierta de ello. Existen otros factores de riesgo, además de los mencionados como son la predisposición genética familiar, enfermedades genéticas del intestino, ingestión de bebidas alcohólicas, dietas ricas en grasas (particularmente las grasas insaturadas o de origen animal), entre otros. Todo esto influye en la génesis de la enfermedad y posiblemente en las diferencias identificadas en cuanto a números de casos por sexo.

Resultados recogidos en la serie de pacientes publicadas por Cummings et al. (1987) refieren que la distribución por sexo denotó una relación mujer/ hombre de 3,3:1, así como la observación del predominio en los individuos blancos <sup>(27)</sup>. Nuestro estudio se comportó de forma similar y en lo referente al aspecto racial no se consideró para nuestra población, la que se conoce tiene un predominio de mestizos. En 69 casos tenían al diagnóstico un ECOG menor que dos, al parecer el buen estado general de las pacientes (expresado en la escala ECOG) condiciona una mejor respuesta.

Glynne-Jones et al. (2012) encontraron en su estudio un 75 por ciento de tumores menores de 5 cm (T2), del tipo carcinoma epidermoide queratinizante 65%, principalmente bien diferenciados y moderadamente diferenciados 77% de localización en canal anal 80%<sup>(17)</sup>. Estos datos son similares a los encontrados en nuestra serie a excepción de la alta tasa de la variante queratinizante probablemente se deba a que este estudio consideró la variante basaloide dentro de los de tipo queratinizante.

Graham et al (2016) observaron una mayor incidencia de la variedad cloacogénica o basaloide, representando el 40% de esta variante <sup>(18)</sup>. Se ha descrito el subtipo de células pequeñas que tiene una agresividad particular, con rápida diseminación a ganglios y vísceras, similar a lo que sucede en el cáncer de pulmón de células pequeñas <sup>(19,20)</sup>.

Gerard et al. (2001) reportaron un mayor número de pacientes con tumores en estadio T3 (75 casos), bien diferenciados, todos pertenecientes al canal anal de histología queratinizante <sup>(22)</sup>. Con todo lo anterior reflejado se evidencia que nuestros datos son similares a lo reportado en otras investigaciones aunque consideramos que la diferenciación de los términos de canal anal y margen anal son únicamente anatómicos ya que ambas entidades tienen un manejo oncológico similar con resultados idénticos <sup>(20,21)</sup>.

En lo relacionado a la respuesta completa alcanzada en el estudio (90.41%), Gunderson et al. (2012) alcanzaron tasas de respuesta superiores al 90% en

pacientes con cáncer anal y ganglios regionales positivos <sup>(23)</sup>. Es importante señalar que en la muestra de nuestro estudio no se identificó ningún paciente que presentara ganglios regionales positivos al diagnóstico, por lo que los tumores incluidos fueron T2-T3-T4 N0 M0 que corresponde al estadio II y IIIA de la clasificación de la AJCC. Séptima edición del 2010; las tasas de respuestas completas reportadas en otras investigaciones como la de Glynne-Jones R, <sup>(26)</sup> Flam M, <sup>(28)</sup> Eng C, <sup>(29)</sup> señalan cifras que van todas por encima del 90%, particularmente importante en tumores pequeños, T1-T2, bien o moderadamente diferenciados y menor tasa en tumores T3-T4, pobremente diferenciados o indiferenciados; lo que quiere decir que el tamaño y el grado de diferenciación tiene relación con las tasas de respuesta obtenidas lo que se ve reflejado en la investigación aunque desde el punto de vista estadístico no se observó asociación significativa, posiblemente por el pequeño tamaño de la muestra, ya que los estudios antes señalados incluyeron muestras mayores. Es importante señalar que nuestra serie estuvo constituida por 50 casos de tumores T2 (menores de 5 cm) y 19 pacientes con tumores T3; como se expuso anteriormente no se identificó ningún paciente con ganglio regional clínico o imagenológicamente patológico.

Bartelink et al. (1997) incluyeron pacientes con carcinoma anal con o sin toma de ganglios linfáticos regionales positivos, y los aleatorizó a un brazo con RT sola y otro a recibir quimioterapia más radioterapia concurrente, en su estudio observó que la edad y el sexo no influyeron en la respuesta obtenida, pero que el sexo masculino así como el mayor tamaño del tumor y la presencia de ganglios positivos se asoció a un mayor número de recurrencias <sup>(30)</sup>. Cantril et al. (1993) demostraron la sensibilidad del

carcinoma de canal anal para obtener con el tratamiento estándar altas tasas de respuesta, considerando a la radioterapia como piedra angular del tratamiento independientemente de la edad y el sexo <sup>(32)</sup>. Esto último no se ajusta a nuestros resultados ya que la investigación encontró mayores tasas de respuesta en el sexo femenino probablemente porque la mayor cantidad de los pacientes incluidos fue del sexo femenino.

El VIH está asociado a una mayor incidencia de cáncer de canal anal, aunque en materia de respuesta obtenida y supervivencia en pacientes con un conteo de CD 4 superior a 200/ mm<sup>3</sup> en tratamiento antirretroviral no se diferencia de lo reportado para los pacientes sin VIH positivo <sup>(24)</sup>.

Glynne-Jones et al. (2012) compararon radioterapia concurrente a tratamiento con MMC (Mitomicin C) versus Cisplatino concurrente seguido o no de cisplatino/5FU como mantenimiento, los datos reflejan que las tasas de respuesta completa con el estándar 5FU/MMC fueron ligeramente superiores al segundo (mayor del 90%), con menor toxicidad principalmente hematológica, por lo que hasta la fecha es el tratamiento de elección <sup>(26)</sup>. En los últimos años otros esquemas han sido propuestos como el uso de capecitabine, pero los resultados en términos de respuesta, supervivencia libre de enfermedad y toxicidades no han demostrado ser superiores al esquema clásico de Leichman L, y Nigro N, <sup>(33)</sup> publicado en 1985, aunque en un estudio retrospectivo con 58 pacientes empleando MMC más capecitabine se observó respuesta completa en el 100% de los casos en concurrencia con la RT. Sin embargo, tampoco se identificó asociación de la respuesta completa ni con la edad ni con el

sexo, aunque es importante señalar que en estos estudios la mayoría de la población fue del sexo femenino por epidemiología <sup>(16, 17,23)</sup>.

Los datos observados en tasas de mayor respuesta completa para los tumores menores de 5 cm, bien y moderadamente diferenciados y en su mayoría en las mujeres son coherentes con lo reportado en otras investigaciones, aunque no se identificó asociación estadísticamente significativa con la respuesta completa.

En la investigación se realizó una media de seguimiento de 22 meses, donde se obtuvo una tasa de SLE al año de 94% y a los 2 años y 5 años de 89%.

Kapacee et al. en el 2016, estudiaron 148 pacientes donde se observó una tasa de SLE a los 2 años de 85%, similar a lo encontrado en nuestro estudio, además no reportó asociación estadísticamente significativa con el sexo ni la edad, pero si con el tamaño del tumor mayor a un T3 (mayor de 5 cm) y la presencia de ganglios positivos al diagnóstico ( $P < 0.05$ ), pero en el análisis multivariable sólo el tamaño del tumor tuvo valor significativo de recurrencia <sup>(38)</sup>; lo cual no ocurrió así en nuestro estudio aunque la mediana fue mayor para los tumores T2-T3 en comparación a los T4 ( $P: 0.06$ ), la explicación de estos datos posiblemente se deba a la pequeña muestra estudiada.

Yordanov et al. (2017) realizaron un estudio de cohorte con 21 pacientes con cáncer anal tratados con quimioterapia y RT (técnica VMAT) reportó una SLE a los 3 años de 73% cifra por debajo de los obtenidos en nuestro estudio, además no se observó asociación de la SLE con la edad, sexo, ni tamaño del tumor <sup>(39)</sup>.

White et al. (2017) estudiaron 217 pacientes que fueron tributarios de quimioterapia y radioterapia concurrente, observando una tasa de SLE de 80% a los cinco años, donde los tumores T3 y T4 junto al sexo masculino fueron factores pronósticos desfavorables, es decir asociados a una menor SLE; esto no se relacionó con nuestros resultados, aunque si con el tamaño de tumor, ya que mientras mayor sea la enfermedad menor será la mediana de SLE <sup>(40)</sup>.

En otro estudio Wright et al. (2010) encontraron en una muestra constituida por 180 pacientes con carcinoma escamoso de canal anal una tasa de SLE a los 3 años de 89% y nuevamente el mayor tamaño del tumor se asoció a una menor SLE, datos que se corresponden con lo observado en nuestro estudio y que nos revelan que tumores diagnosticados tempranamente tendrán un mejor pronóstico en términos de mediana de SLE, como se dijo anteriormente la edad no influye en la supervivencia libre de enfermedad, pero el sexo masculino aparentemente tiene relación directa con ella <sup>(41)</sup>.

Respecto al grado de diferenciación del cáncer anal. Voong et al. (2015) reflejaron en su estudio que las formas indiferenciadas o de alto grado son las que presentan el mayor número de recurrencias por lo que se asocian a una mediana menor de supervivencia libre de enfermedad <sup>(42)</sup>.

Bilimoria et al. <sup>(43)</sup> en el 2003 observaron en su estudio de factores pronósticos asociado a supervivencia con 19199 pacientes con carcinoma anal, que el riesgo de recurrencia y morir estaba asociado al sexo masculino, mayores de 65 años, a tumores grandes, ganglios regionales positivos y a las formas pobremente diferenciadas ( $P < 0.0001$ ), estos datos reflejan concordancia con nuestros resultados

en cuanto al grado histológico, pues a medida que el tumor se hace más indiferenciado la mediana de SLE se hace menor, por lo que se abre la interrogante respecto a si el tratamiento estándar debe o no modificarse para los tipos pobremente diferenciados e indiferenciados, ya que sus resultados en términos de SLE son peores en comparación a las formas más diferenciadas.

El tratamiento con radioterapia y quimioterapia puede provocar múltiples toxicidades. En el estudio realizado por Gunderson et al. (2012) incluyeron 307 pacientes, 118 pacientes presentaron toxicidad aguda hematológica, diarreas, mucositis, dolor anal; predominando los grados 3 y 4, falleciendo luego 4 pacientes por la toxicidad <sup>(23)</sup>. Nuestra serie no se comportó de esa manera, no falleció nadie por toxicidades, aunque las más frecuentes fueron hematológicas, náuseas, vómitos, mucositis y diarreas. Solo 3 casos presentaron toxicidad grado 3, el resto presentó toxicidad grado 1 y 2. Glynne-Jones et al. (2012) en su muestra refieren que las toxicidades más frecuentes fueron dermatológicas, hematológicas y diarreas, con grados de 1 al 3, sin identificar un falleció por esta causa <sup>(17)</sup>.

Es un hecho innegable que desde que Norman Nigro et al. <sup>(4,33)</sup>, publicaron en 1974 su trabajo sobre "Terapia combinada para el cáncer del canal anal" (Quimioradioterapia preoperatoria + resección abdominoperineal), las opciones de tratamiento quirúrgico para el carcinoma de células escamosas del conducto anal se han visto relegados a lugares secundarios y quedan como procedimiento de rescate cuando la quimioradioterapia no evita la recurrencia ni la reducción de la masa tumoral. Si presenta progresión o recaída se recomienda la cirugía abdominoperineal, debido a que la combinación de quimioterapia y radioterapia han mostrado

tener índices similares de control local y supervivencia cuando fue comparada con la cirugía, la quimio-radiación ha sido preferida sobre la cirugía. La quimioterapia y radioterapia ofrecen una mejor oportunidad de preservar la función del esfínter anal, evitando la necesidad de una colostomía permanente.

De nuestro estudio, Luego del tratamiento combinado 66 pacientes (90.4%) tuvieron respuesta completa (RC); de ellos 2 que se habían interpretado con persistencia tumoral se les realizó la Resección Abdomino Perineal (RAP), y luego del examen de Anatomía Patológica resultaron negativo de tumor. Por otra parte, 7 casos progresaron para un 9.6%, a los cuales se les realizó RAP. Luego de 10 meses de seguimiento un paciente presentó recurrencia a distancia (hígado, pulmón), y 3 pacientes luego de 12 meses libre de enfermedad tuvieron recaída local, uno a los 19 meses con igual sitio, y uno a los 29 meses con recaída regional, siendo posible el rescate quirúrgico.

Podemos concluir que desde los reportes iniciales de Nigro et al. (1983) se confirmó que la combinación de RT externa y QT trae un índice elevado de control local y de preservación de la función del esfínter <sup>(4,33)</sup>. De acuerdo con nuestro estudio, los pacientes con carcinoma del conducto anal, tratados con 5-FU/MMC/radiación, tuvieron una supervivencia libre de enfermedad de 89 por ciento en 6, 44 años.

La supervivencia de los pacientes de nuestro estudio en el Hospital Cayetano Heredia, se comportó dentro del promedio según lo reportado en la mayoría de las investigaciones analizadas a nivel internacional.

## CONCLUSIONES

Los pacientes con cáncer de canal anal fueron en su mayoría mujeres por encima de los 60 años, con tumores menores de 5 cm, y con grado histológico diferenciado.

La respuesta completa se alcanzó en el 90.41% de los pacientes, principalmente en mujeres menores de 60 años con tumores pequeños y diferenciados.

La mediana de supervivencia libre de enfermedad fue mayor en los pacientes con tumores menores o iguales a 5 cm, siendo el grado histológico la variable que se asoció directamente a la supervivencia.

Se observó una mayor frecuencia de toxicidades gastrointestinales y hematológicas, generalmente de ligeras a moderadas.

## RECOMENDACIONES

Mejorar la calidad de las historias clínicas con la recogida de la máxima información posible, así como en las consultas de seguimiento.

Disminuir el tiempo de espera para la realización de los tratamientos.

Continuar la investigación para recoger información sobre los efectos adversos tardíos del tratamiento.

Abrir una nueva investigación en el grupo de pacientes con formas histológicas menos diferenciadas.

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Siegel RL, Miller KD and Jemal A (2016) Cancer statistics, 2016 CA Cancer J Clin 66 7–30.
2. Ramos WC, Venegas DR, Medina JR, Guerrero PC, et al. Análisis de la Situación del Cáncer en el Perú. 2013. Lima: primera edición, noviembre 2013. Disponible en: [http://www.dge.gob.pe/portal/docs/asis\\_cancer.pdf](http://www.dge.gob.pe/portal/docs/asis_cancer.pdf)
3. Johnson LG, Madeleine MM and Newcomer LM, et al. (2004) Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000 Cancer 101 281–288.
4. Nigro ND, Vaitkevicius VK and Considine B, et al. (1974) Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report Dis Colon Rectum 17 354–356.
5. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana, 2004-2005. Informe Ejecutivo. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Departamento de Epidemiolo-9 guía y Estadística, enero 2011.
6. Berger B, Menzel M, Breucha G, Bamberg M, Weinmann M. Postoperative versus definitive chemoradiation in early-stage anal cancer. Strahlenther Onkol. 2012 ;188(7):558–63.

7. Bartelink H, Roelofsen F and Eschwege F et al. (1997) Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups J Clin Oncol 15 2040–2049 PMID: 9164216.

8. Fraunholz I, Weiss C, Eberlein K, Haberl A, Rödel C. Concurrent Chemoradiotherapy With 5-Fluorouracil and Mitomycin C for Invasive Anal Carcinoma in Human Immunodeficiency Virus-Positive Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Apr;76(5):1425-32.

9. Gunderson LL, Moughan J, Ajani JA, Pedersen JE, Winter KA, Benson AB 3rd, et al. Anal Carcinoma: Impact of TN Category of Disease on Survival, Disease Relapse, and Colostomy Failure in US Gastrointestinal Intergroup RTOG 98-11 Phase 3 Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013 ;87(4):638-45.

10. Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, Pedersen JE, Moughan J, Benson AB 3rd. 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(35):4344-51.

11. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, Pedersen J, Benson AB 3rd, Thomas CR Jr, et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(16):1914-21.

12. 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(3):352-8.

13. Kim KH, Chang JS, Keum KC, Ahn JB, Lee CG, Koom WS. Chemoradiotherapy in squamous cell carcinoma of the anal canal: a single institution experience. *Radiat Oncol J*. 2013 ;31(1):25-33.

14. Seo Y, Kinsella MT, Reynolds HL, Chipman G, Remick SC, Kinsella TJ. Outcomes of chemoradiotherapy with 5-Fluorouracil and mitomycin C for anal cancer in immunocompetent versus immunodeficient patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75(1):143-9.

15. Spithoff K, Cummings B, Jonker D, Biagi JJ; Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Chemoradiotherapy for squamous cell cancer of the anal canal: a systematic review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2014;26(8):473-87.

16. Thind G, Johal B, Follwell M, Kennecke HF. Chemoradiation with capecitabine and mitomycin-C for stage I-III anal squamous cell carcinoma. *Radiat Oncol*. 2014 May 29;9:124.

17. Glynne-Jones R, James R, Meadows H et al. Optimum time to assess complete clinical response (CR) following chemoradiation (CRT) using mitomycin (MMC) or cisplatin (CisP), with or without maintenance CisP/5FU in squamous cell carcinoma of the anus: results of ACT II. 2012 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 2012; 30(suppl): abstr 4004.

18. Graham RP, Arnold CA, Naini BV, Lam-Himlin DM. Basaloid Squamous Cell Carcinoma of the Anus Revisited. *Am J Surg Pathol*. 2016 Mar;40(3):354-60.

19. Licitra L, Spinazze´ S, Doci R, Jeffry Evans T, Tanum G, Ducreux M. Cancer of the anal region. *Oncology/Hematology*. 2002;43:77–92.

20. Oliver GC, Labow SB. Neoplasms of the anus. *Surg Clin North Am* 1994;74:1475-1490.

21. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007. 2010.

22. Gerard JP, Chapet O, Samiei F, et al. Management of inguinal lymph node metastases in patients with carcinoma of the anal canal: experience in a series of 270 patients treated in Lyon and review of the literature. *Cancer* 2001;92:77-84.

23. Gunderson LL, Winter KA and Ajani JA et al. (2012) 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* 30 4344–4351.

24. Shiels MS, Pfeiffer RM and Chaturvedi AK et al. (2012) Impact of the HIV epidemic on the incidence rates of anal cancer in the United States *J Natl Cancer Inst* 104 1591–1598.

25. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2016) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Anal Carcinoma (Version 1.2016) Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/anal.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anal.pdf). Accessed February 15.

26. Glynne-Jones R, James R and Meadows H et al. (2012) Optimum time to assess complete clinical response (CR) following chemoradiation (CRT) using mitomycin (MMC) or cisplatin (CisP), with or without maintenance CisP/5FU in squamous cell carcinoma of the anus: results of ACT II ASCO Meeting Abstracts 30 4004.

27. Cummings B.J. Current management of epidermoid carcinoma of the anal canal. *Gastroenterol. Clin. North Ann.* 1987; 16:125-35.

28. Flam M, John M and Pajak TF et al. (1996) 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 ran-domized intergroup study J Clin Oncol 14 2527–2539 PMID: 8823332.

29. Eng C, Chang GJ and You YN et al. (2013) Long-term results of weekly/daily cisplatin-based chemoradiation for locally advanced squamous cell carcinoma of the anal canal Cancer 119 3769–3775.

30. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomised trial of the EORTC Radiotherapy and Gastro-intestinal Cooperative Groups. J Clin Oncol 1997;15: 2040e2049.

31. Stearns MW, Quan SH: Epidermoid carcinoma of the anorectum. Surg Gynec & Obstet. 1970;131:953-957.

32. Cantril ST, Green JP, Schall GL, et al.: Primary radiation therapy in the treatment of anal carcinoma. Int J Radiation Oncology, Biology, Physics. 1983; 9:1271-1278.

33. Leichman L, Nigro N, Vaitkevicius VK, et al.: Cancer of the anal canal: model for preoperative adjuvant combined modality therapy. Am J Med.1985; 78: 211-215.

34. Moskowitz CS, Jia X, Schwartz LH, Gonen MA. Simulation study to evaluate the impact of the number of lesions measured on response assessment. *Eur J Cancer*. 2009;45:300–10.
35. Bogaerts J, Ford R, Sargent D, et al. Individual patient data analysis to assess modifications to the RECIST criteria. *Eur J Cancer*. 2009;45:248–60.
36. National Institutes of Health National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 3.0. NIH Publication 2010;9-5410.
37. Lee ET, Wang JW. *Statistical Methods for survival data analysis*. 3rd. ed. Belmont, CA: Lifetime learning Publications; 2013.
38. Kapacee ZA, Susnerwala S, Wise M, Biswas A, Danwata F, Scott N. Chemoradiotherapy for squamous cell anal carcinoma: a review of prognostic factors. *Colorectal Dis*. 2016 Nov;18(11):1080-1086.
39. Yordanov K, Cima S, Richetti A, Pesce G, Martucci F, Azinwi NC, Valli MC. Concurrent chemoradiation with volumetric modulated Arc therapy of patients treated for anal cancer-acute toxicity and treatment outcome. *J Gastrointest Oncol*. 2017 Apr;8(2):361-367.

40. White EC, Goldman K, Aleshin A, Lien WW, Rao AR. Chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal: Comparison of one versus two cycles mitomycin-C. *Radiother Oncol*. 2015 Nov;117(2):240-5.

41. Wright JL, Patil SM, Temple LK, Minsky BD, Saltz LB, Goodman KA. Squamous cell carcinoma of the anal canal: patterns and predictors of failure and implications for intensity-modulated radiation treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Nov 15;78(4):1064-72.

42. Voong KR, Rashid A, Crane CH, Minsky BD, Krishnan S, Yao JC, et al. Chemoradiation for High-grade Neuroendocrine Carcinoma of the Rectum and Anal Canal. *Am J Clin Oncol*. 2015 Jul 31.

43. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Rock CE, Stewart AK, Ko CY, Halverson A. Outcomes and prognostic factors for squamous-cell carcinoma of the anal canal: analysis of patients from the National Cancer Data Base. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(4):624-31.

**ANEXOS**

## 1. Matriz de consistencia

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	OBJETIVO DE LA INVESTIGACIÓN	TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO	POBLACIÓN DE ESTUDIO Y PROCESAMIENTO DE DATOS	INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN
<p>¿Cuáles serán las características clínicas y anatomopatológicas en los pacientes con cáncer anal sometidos al tratamiento combinado de Quimioterapia y Radioterapia?</p>	<p><b>Objetivo general</b>            Evaluar la respuesta completa y supervivencia en los pacientes con cáncer anal sometidos al tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia.</p> <p><b>Objetivos específicos</b></p> <p>1. Caracterizar a los pacientes estudiados según datos demográficos, clínicas y anatomopatológicas del tumor.</p> <p>2. Evaluar la tasa de respuesta completa y supervivencia libre de enfermedad según las características clínicas y anatomopatológicas.</p> <p>3. Identificar las toxicidades más frecuentes durante el tratamiento concurrente.</p>	<p>Estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo.</p>	<p>Pacientes con diagnóstico de cáncer de canal anal y margen anal que recibieron tratamiento concurrente.</p>	<p>Planilla de Recolección de Datos diseñada al efecto (ver anexo 2).</p>

## 2. Instrumento de recolección de datos

### Planilla de recolección de datos canal anal

Nombre completo \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_

Sexo: Masculino \_\_\_ Femenino\_\_\_

Historia clínica: \_\_\_\_\_

Raza: Blanca \_\_\_ Negra \_\_\_ Mestiza \_\_\_ Amarilla\_\_\_

<b>Antecedentes Patológicos</b>
Fístula Anal
HTA
Gastritis(Crónica)
Operada de Carcinoma Epidermoide de canal anal en o/c
Insuficiencia cardiaca congestiva
Homosexual
Angina de pecho inestable
Arritmia cardiaca
Enfermedades psiquiátricas
Colitis Crónica inespecífica
Antecedentes familiares de cáncer
Neoplasia de mama ET-
Carc canal anal recibió QT Y RT neoadyuvante
VIH- VPH
Transplantado
Otros

TNM: T \_\_\_ N \_\_\_ M \_\_\_

Estadio: 0 \_\_\_ I \_\_\_ II \_\_\_ IIIa \_\_\_ IIIb \_\_\_ IV \_\_\_

Biopsia: N° \_\_\_\_\_ Tamaño tumoral: \_\_\_\_\_

Informe: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

U/S Transrectal ..... y regiones inguinales informe:

- Características de la lesión
- Tamaño
- Grado de invasión
- Toma de adenopatías peri rectales

### **TEM TÓRAX-ABDOMEN Y PÉLVIS:**

Se evaluará la presencia de invasión en la región perineal y estructuras de la pelvis.

Informe:

Anoscopia: Rectoscopia-

Colonoscopia-

	1er ciclo	2do ciclo	3er ciclo	4to ciclo	5to ciclo
<b>Fecha de QTR</b>					
<b>Fecha del diagnóstico</b>					
<b>Fecha de evaluación</b>					
<b>Tipo de cirugía</b>					
<b>Fecha de recaída</b>					
<b>Sitio de recaída</b>					
<b>Fecha desfallecimiento</b>					
<b>Fecha de radioterapia</b>					
<b>Fecha de operación</b>					



**3. Sistema de clasificación TNM y el agrupamiento por estadios más vigente de la AJCC del 2010. (AJCC. Cancer Staging Handbook. Seventh Edition, 2010)**

<b>TUMOR PRIMARIO (T)</b>	
<b>Tx</b>	El tumor primario no puede ser evaluado
<b>T0</b>	No existe evidencia de tumor primario
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ: enfermedad de Bowen, lesión escamosa intraepitelial de alto grado, neoplasia anal intraepitelial II, III ( NIA II-III)
<b>T1</b>	Tumor menor de 2 cm de diámetro mayor
<b>T2</b>	Tumor mayor de 2 y menor de 5 cm
<b>T3</b>	Tumor mayor de 5 cm
<b>T4</b>	Tumor de cualquier tamaño que invade órganos adyacentes como vagina, uretra y vejiga
<b>GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)</b>	
<b>Nx</b>	Ganglios linfáticos regionales que no pueden ser evaluados
<b>N0</b>	No metástasis en ganglios linfáticos regionales
<b>N1</b>	Metástasis en ganglios linfáticos peri-rectales
<b>N2</b>	Metástasis en iliacos internos unilaterales, o ganglios linfáticos inguinales
<b>N3</b>	Metástasis en ganglios linfáticos peri-rectales e inguinales, y/o iliacos internos bilaterales
<b>METÁSTASIS A DISTANCIA</b>	
<b>M0</b>	No metástasis a distancia
<b>M1</b>	Presencia de metástasis a distancia

**Nota:** la invasión directa de pared rectal, piel perirrectal, tejido celular subcutáneo o esfínter anal no se considera T4

<b>ESTADIO</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>I</b>	T1	N0	M0
<b>II</b>	T 2-3	N0	M0
<b>IIIA</b>	T1-T2-T3	N1	M0
	T4	N0	M0
<b>IIIB</b>	T4	N1	M0
	cualquier T	N2	M0
	cualquier T	N3	M0
<b>IV</b>	cualquier T	cualquier N	M1

**4. Capacidad funcional del paciente según escala ECOG  
(Eastern Cooperative Oncology Group)**

0	Capaz de llevar a cabo una actividad física normal sin restricciones
1	Sintomático, pero ambulatorio. Restricción en actividades físicas vigorosas, pero ambulatorio y capaz de hacer trabajos ligeros o de naturaleza sedentaria.
2	En cama menos del 50 % del tiempo. Ambulatorio y capaz de valerse por sí mismo, pero incapaz de trabajar. Más del 50 % del tiempo de vigilia, fuera de la cama.
3	Capaz de realizar sus cuidados personales, pero más del 50 % del tiempo confinado a la cama o silla
4	Completamente incapaz de realizar ningún esfuerzo, confinado totalmente a la cama.
5	Fallecido

## 5. Definición de los criterios RECIST 1.1

<b>RESPUESTA COMPLETA</b>	Desaparición de todas las lesiones diana. Cualquier ganglio linfático patológico (diana o no diana) debe tener una reducción en su eje menor a $< 10$ mm.
<b>RESPUESTA PARCIAL</b>	Reducción de al menos el 30 % de la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana, tomando como referencia la suma de diámetros mayores de base.
<b>ENFERMEDAD ESTABLE</b>	Reducción no suficiente para calificar como respuesta parcial o incremento insuficiente para calificar como enfermedad progresiva, tomando como referencia la suma más pequeña de los diámetros durante el estudio.
<b>PROGRESIÓN</b>	Incremento de al menos el 20% en la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana, tomando como referencia la suma más pequeña de diámetros mayores registrada en el estudio (esto incluye la suma basal si esta fue la menor en el estudio). Además del incremento relativo del 20%, la suma debe también demostrar un incremento absoluto de al menos 5 mm. La aparición de una o más nuevas lesiones es también considerada progresión.

## 6. Toxicidades criterios de toxicidad común de eventos adversos 3.0

### Gastrointestinales

#### Clasificación de las náuseas y vómitos según los criterios de toxicidad común

TOXICIDAD	GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
<b>Náuseas</b>	Ninguna	Capaz de comer una cantidad razonable	Ingesta notablemente disminuida, pero come	Ingesta no significativa	No ingesta
<b>Vómitos</b>	Ninguno	Un episodio en 24 horas	Dos a cinco episodios en 24 horas	Seis a diez episodios en 24 horas	>10 episodios en 24 horas o precisa soporte parenteral

#### Clasificación de la diarrea constipación y mucositis según los criterios de toxicidad común

TOXICIDAD	GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
<b>Diarrea</b>	Ninguna	Menos de 4 diarreas por día	4 a 6 diarreas por día	Más de 7 diarreas, requiere hospitalización	Grave que amenaza la vida
<b>Constipación</b>	Ninguna	Ocasional o intermitente. Uso ocasional de laxantes	Síntomas persistentes a pesar del uso de laxantes	Síntomas que interfieren con las actividades diarias	Grave que amenaza la vida (obstrucción, megacolon)
<b>Mucositis</b>	Ninguno	Síntomas mínimos, dieta normal, mínimos síntomas respiratorios	Sintomático pero puede comer y tragar	Sintomático y no puede alimentarse ni hidratarse adecuadamente	Síntomas asociados graves para la vida

#### Clasificación de la proctitis

TOXICIDAD	GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
<b>Proctitis*</b>	Ninguno	Molestia rectal	Sintomático, requiere intervención médica	Síntomas severos, urgencia fecal	Afecta la calidad de vida

\*Inflamación del recto

## NEUROLÓGICAS

### Criterios de Toxicidad Común de Eventos Adversos 3.0

TOXICIDAD	GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
<b>Neuropatía Periférica Sensorial</b>	Ninguna	Parestesias, no interfiere con las funciones	Parestesias que interfieren con las funciones, pero no con la vida diaria	Parestesias que interfieren con la vida diaria	inválido
<b>Ototoxicidad</b>	Ninguna	Asintomático, detectado sólo al examen físico	tinnitus, no interfiere en las actividades diarias	Sintomático, interfiere en las actividades diarias	inválido
<b>Vértigos</b>	Ninguna	Sólo con los movimientos de la cabeza, no interfiere con las funciones	Interfiere con las funciones	Interfiere con la vida diaria	inválido

## HEMATOLÓGICAS

### Criterios de Toxicidad Común de Eventos Adversos 3.0

TOXICIDAD	GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
<b>Leucopenia</b>	Ninguna	LNI* - $3.0 \times 10^9/L$	$3.0-2.0 \times 10^9/L$	$2.0-1.0 \times 10^9/L$	$1.0 \times 10^9/L$
<b>Neutropenia</b>	Ninguna	LNI* - $1500/mm^3$	$1500-1000/mm^3$	$1000-500/mm^3$	$500/mm^3$
<b>Trombocitopenia</b>	Ninguna	LNI* - $75000/mm^3$	$75000-50000/mm^3$	$50000-25000/mm^3$	$25000/mm^3$
<b>Anemia</b>	Ninguno	LNI* - $10.0g/dl$	$10.0-8g/dl$	$8.0-6.5g/dl$	$6.5g/dl$

\*Límite normal inferior

## DERMATOLÓGICA

### Criterios de Toxicidad Común de Eventos Adversos 3.0

TOXICIDAD	GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
<b>Radiodermatitis</b>	Ninguna	Eritema ligero o descamación seca	Eritema moderado descamación húmeda incompleta, confinado a pliegues cutáneos	Descamación húmeda en otras zonas del cuerpo, sangrado al menor trauma	Necrosis o ulceración de toda la dermis, sangrado espontáneo

## RENAL

### Criterios de Toxicidad Común de Eventos Adversos 3.0

TOXICIDAD	GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
<b>Elevación de la Creatinina</b>	Ninguno	LNS_ 1.5xLNS	1.5_3xLNS	3_ 6xLNS	6 xLNS

\*LNS: Límite Normal Superior

TOXICIDAD	GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
<b>Dolor del tracto urinario*</b>	Ninguno	Leve	Moderado	Severo	-

\*Sensación de disconformidad del tracto urinario

TOXICIDAD	GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
<b>Incontinencia urinaria*</b>	Ninguno	Ocasional	Espontáneo	Requiere intervención quirúrgica	-

\*Incapacidad para controlar el flujo urinario de la vejiga