

Neoplasias del ano y del conducto anal 27

NORMAN D. NIGRO

Este capítulo se ocupa de los cánceres de la región anal que incluyen los de la piel perianal, los del área conocida como margen anal y los que se desarrollan en el epitelio del conducto anal. Desde el punto de vista histológico, los cánceres del margen anal son similares a los cánceres de piel de cualquier otro sitio. En consecuencia, su manejo no suele constituir un problema y el pronóstico en general es bueno. Por el contrario, los cánceres del conducto anal consisten en células escamosas invasivas o en diversas variantes de células escamosas. Estos tumores son más agresivos y su manejo es más complejo y radical que en el caso de los cánceres del margen anal. Como el tratamiento es similar a despecho del tipo celular, resulta más conveniente usar una única denominación que los abarque a todos como cáncer de células escamosas o epidermoide del conducto anal. Cualquiera de estos dos términos comprende todas las variedades de células tumorales escamosas, incluidas las cloacogénicas.

Adenocarcinomas y melanomas también se desarrollan en la región anal, aunque en muy raras ocasiones. El adenocarcinoma puede desarrollarse en la mucosa rectal de la parte proximal del conducto anal, en una glándula ubicada en torno del conducto o en una glándula apocrina de la piel perianal. Estos cánceres son similares al adenocarcinoma del recto, que difiere significativamente de la variedad de células escamosas en su respuesta al tratamiento. En consecuencia, su manejo es similar al del adenocarcinoma del recto. Mencionaremos muy brevemente al melanoma porque el tratamiento de esta lesión en el conducto anal ha sido uniformemente ineficaz.

Para el cáncer del margen anal el tratamiento de elección ha sido la cirugía, y ello sigue siendo válido —en su mayor parte— hoy en día. Por

el contrario, el tratamiento para el cáncer del conducto anal cambió en el transcurso de la década pasada. Tradicionalmente, el tratamiento era una operación radical, aunque unos pocos médicos usaron durante años las radiaciones como terapia primaria. Recientemente se manifestó una tendencia en favor del abordaje con modalidad combinada para el tratamiento del cáncer en general, y esto es aplicable también al cáncer del conducto anal. En efecto, se está investigando ampliamente sobre radiaciones, quimioterapia y cirugía en diferentes combinaciones. Ya existen evidencias considerables en cuanto a que una combinación de irradiación y quimioterapia solamente es bastante efectiva para tratar la lesión local y de que la resección abdominoperineal del recto no es necesaria en todos los casos. Este concepto bastante reciente justifica una discusión de todos los aspectos del problema, con el fin de aclarar cuál es en la actualidad el mejor tratamiento para cáncer de células escamosas del conducto anal.

ANATOMÍA

La palabra ano se define como “el orificio anal, la abertura inferior del tracto digestivo”,⁵¹ pero los cirujanos a menudo la usan para indicar la región en general. La región anal se divide en una parte interna —el conducto anal— y un componente externo —la piel del margen anal—. Aunque la anatomía macroscópica fue descrita varios siglos atrás y las características microscópicas fueron estudiadas durante más de 100 años, todavía existe confusión en cuanto a definiciones, nomenclatura y límites. Ello se debe a la complejidad de las estructuras anatómicas situadas tan próximas y a la falta de líneas de demarcación identificables. Una estructura im-

portante que puede ser identificada en el examen anoscópico es la unión mucocutánea, llamada comúnmente línea dentada (fig. 27-1). Ése es el sitio donde se unen el endodermo y el ectodermo durante el desarrollo embrionario. Se considera que las papilas anales, que varían en cantidad hasta seis u ocho, son remanentes de la membrana del proctodeo. Se trata de proyecciones triangulares pequeñas, parecidas a dientes de sierra, que rodean el área y están ubicadas en la base de las columnas longitudinales de Morgagni. Presumiblemente estas columnas son resultado de la disminución del tamaño del intestino posterior para unirse al conducto anal. Las válvulas anales constituyen una serie de pliegues semilunares ubicados entre las bases de las columnas verticales. Por detrás de cada válvula hay un receso o cripta anal donde se vacían las glándulas anales. Todas estas estructuras ayudan a identificar la línea dentada. Además, los tejidos situados por encima de esta línea tienen aspecto de mucosa y la superficie distal a ella se parece más a la piel.⁵³

El margen anal se refiere al área perianal que se extiende desde el orificio anal durante una distancia de 5 o 6 cm a su alrededor. Como ya se dijo, el orificio anal se refiere a la abertura misma. No existe ninguna línea que lo marque, ni macroscópica ni microscópicamente. En realidad, el nivel preciso de la abertura varía ligeramente, de acuerdo con el grado de contracción muscular a su alrededor. Justo por dentro del orificio la piel es más clara y carece de pelos. Hacia afuera del orificio anal la piel parece más normal. Microscópicamente hay un cambio gradual desde piel que contiene folículos pilosos y glándulas sudoríparas en el exterior hasta piel modificada sin esas estructuras en el interior. El término conducto anal se define de dos maneras. Uno es el llamado conducto anal anatómico, basado en la parte derivada del ectodermo. Por lo tanto, se extiende desde la línea dentada hasta el orificio anal. Tiene unos 2 cm de longitud. El otro es el llamado conducto anal quirúrgico. Es parte del conducto situado dentro del alcance de la musculatura del esfínter anorrectal, de manera que se extiende desde el piso pélvico hasta el orificio anal y su longitud es de unos 5 cm. Recientemente, Fenger, en una excelente revisión de la anatomía del conducto anal, lo definió de forma más simple diciendo que se extiende desde el extremo superior al extremo inferior del esfínter interno.⁹ Hoy en día la versión usada con mayor frecuencia es el conducto anal quirúrgico.

El conducto anal y el área perianal contienen una profusa provisión de vasos sanguíneos y linfáticos. Los vasos sanguíneos rectales medios ayudan a irrigar la parte inferior del recto y la porción superior del conducto anal. Los

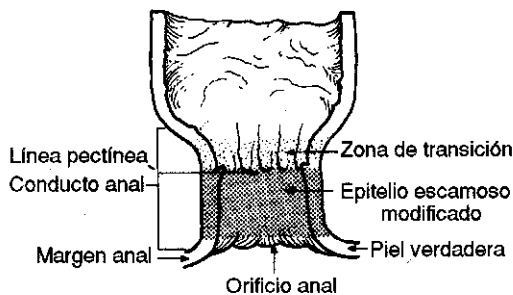


Fig. 27-1. Hitos anatómicos importantes del área anal. El área de piel perianal que rodea al orificio anal unos 6 cm en todas las direcciones se denomina margen anal.

vasos rectales inferiores irrigan la porción inferior del conducto y los músculos que lo rodean, así como la piel del margen anal. Debajo del revestimiento del conducto anal existe una profusa red de vasos linfáticos. La propagación del cáncer por este sistema es común y ocurre en todas las direcciones (fig. 27-2). En general, las lesiones del tercio superior del conducto anal se extienden primariamente al sistema mesentérico, las de la porción media se diseminan hacia los ganglios pélvicos y los tumores de la porción inferior del conducto y del margen anal se propagan al sistema de ganglios inguinales. Dado que existe amplia comunicación entre los

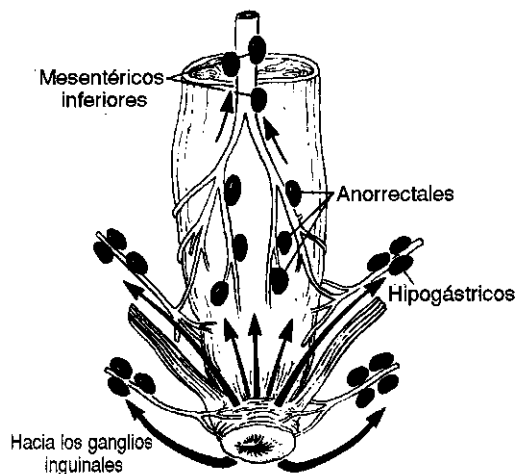


Fig. 27-2. Direcciones de diseminación del cáncer anal por vía linfática. Las lesiones del tercio superior del conducto se propagan al sistema mesentérico, las del tercio medio del canal hacia los ganglios hipogástricos y las del tercio distal del conducto y del margen anal se diseminan hacia el área inguinal. Debido a la superposición del drenaje linfático, muchas veces la extensión ocurre en más de una dirección.

tres sistemas linfáticos de la región anal, una lesión en cualquier localización puede diseminarse en más de una dirección.

CÁNCER DEL MARGEN ANAL

Como los tumores del margen anal están situados en la piel por fuera del orificio anal, pueden ser examinados directamente y no requieren la ayuda de un endoscopio. Sin embargo, cuando los tumores se desarrollan cerca del orificio anal pueden extenderse hasta la parte inferior del conducto, en cuyo caso es necesario usar un anoscopio para determinar hasta dónde llegan por proximal. Los cánceres del margen anal difieren significativamente del cáncer del conducto anal en cuanto a características celulares, pronóstico y tratamiento. En consecuencia, resulta importante considerarlos de forma separada. Se destaca este punto porque los dos cánceres están combinados en algunos informes publicados. Ésta es una fuente de confusión para el pronóstico y el tratamiento de los cánceres anales.

Los cánceres del margen anal no son ni por asomo tan comunes como los del conducto anal. Morson analizó la experiencia de 157 pacientes con cáncer epitelial de la región del conducto anal en el St. Mark's Hospital de Londres, durante el período 1928-1956.³² De estos cánceres, 38 eran del margen anal, 103 del conducto anal y en 16 paciente no estaba especificada la ubicación. McConnell revisó 96 casos del Registro de Cáncer de Liverpool²⁹ y encontró que 41 pacientes tenían cáncer del margen anal, mientras que 55 padecían cáncer del conducto anal. Más recientemente, Hintz y col. sugirieron que alrededor del 25% de los tumores anales están situados en el margen anal, mientras que el 75% tiene lugar en el conducto anal.²¹

En contraste con el adenocarcinoma del recto, que ocurre más frecuentemente en hombres, el cáncer de la región anal se distribuye por partes iguales en hombres y mujeres. En cambio, existe una llamativa diferencia en la incidencia por sexo entre el cáncer del margen anal y el cáncer del conducto anal. El cáncer del margen anal es más frecuente en los hombres, mientras que el cáncer del conducto anal lo es en las mujeres. La incidencia por edad es igual en ambos grupos, al igual que con el adenocarcinoma del recto.

A diferencia de las neoplasias del conducto anal, la clasificación patológica del cáncer del margen anal es sencilla. Los tipos, tal como figuran en la Clasificación Internacional de Tumores³¹ han sido ampliamente aceptados y se incluyen en el cuadro 27-1. Como por lo gene-

Cuadro 27-1. Clasificación de cánceres epiteliales de la región anal*

Margen anal	Conducto anal
Carcinoma de células escamosas	Carcinoma de células escamosas
Carcinoma basocelular	Variedades
Enfermedad de Bowen	Basaloide
Enfermedad de Paget	Cloacogénico
Lesiones semejantes a tumores	Mucoepidermoide
Condiloma acuminado	Lesiones diversas
	Adenocarcinoma
	Carcinoma asociado con fis-tula
	Melanoma maligno

* Modificado de Morson, B. C. y Sobin, L. H.: *International Histological Classification of Tumors*, 15:62-65, 1976.

ral son semejantes a los que se observan en la piel de cualquier otra parte del cuerpo, resulta bastante fácil clasificarlos y evaluar su grado de diferenciación. La estadificación es difícil, pero desde el punto de vista práctico no resulta importante porque el pronóstico es bueno para la mayoría de los pacientes.

Los síntomas son mínimos, generalmente con la presencia de una protuberancia o una "llaga" que persiste y no responde a medidas simples. A veces se le asocian secreción, irritación y prurito. El diagnóstico se hace mediante biopsia.

Cáncer de células escamosas

El tipo de tumor maligno más frecuente en la piel perianal es el cáncer de células escamosas. Usualmente se trata de un tumor bien diferenciado y muy queratinizado, de tamaño reducido. Estos cánceres son superficiales y más a menudo, exofíticos que ulcerosos. Los síntomas que presentan son menores, a saber: la presencia de una protuberancia o una pequeña úlcera que no es especialmente dolorosa o hipersensible. No cura ni siquiera después de varios meses de tratamiento local con ungüentos, baños, etc. El tratamiento de elección es la escisión quirúrgica. La lesión debe ser eliminada con un amplio margen de piel en torno de ella. En la mayoría de los casos se deja abierta la herida porque cura rápidamente y con resultados satisfactorios. Pueden aplicarse injertos de piel para prevenir estenosis cuando la lesión está extendida en grado significativo desde el exterior hacia el interior del conducto anal. La recidiva no es común, pero a veces no se habrá resecado por completo la lesión. En ese caso la escisión quirúrgica debe repetirse. Los ganglios inguinales no son afectados.

En el margen anal y en el periné se han visto cánceres escamosos grandes y muy invasores.

Estos cánceres invasores pueden diseminarse hasta los ganglios inguinales y más allá. Requieren un tratamiento prolongado, similar al que se instituye para el cáncer invasor del conducto anal, que se describe más adelante en este capítulo.

Cáncer basocelular

Durante un período de 25 años fueron vistos en el St. Mark's Hospital solamente diez pacientes con cáncer basocelular del margen anal.³² Asimismo, en una revisión de la literatura Grodsky halló sólo 50 casos comunicados en igual período.¹⁷ La lesión es similar a las "úlceras de bordes raídos" que se ven en piel expuesta; la edad promedio del paciente es de 60 años. Este cáncer no debe confundirse con el carcinoma basaloide del conducto anal. Los síntomas son inespecíficos, pero toda tumefacción indurada que haya persistido por varios meses, en especial si está ulcerada, debe hacer sospechar un posible cáncer de bajo grado (de malignidad). Se efectuará una amplia biopsia escisional, no sólo con fines diagnósticos sino también terapéuticos.

Enfermedad de Bowen

La enfermedad de Bowen es un cáncer de células escamosas crónico, intradérmico, con tendencia a permanecer así durante años. Clínicamente se parece a la piel perianal típica del prurito anal. Microscópicamente, la enfermedad de Bowen es un carcinoma de células escamosas confinado en la epidermis. La membrana basal está intacta y la capa basal está ordenada y tiene apariencia normal. Empero, existe pérdida de la polaridad normal de las células y de la estratificación en las capas superficiales de la piel. Un rasgo muy característico es la presencia de una célula grande y atípica con un núcleo hiper cromático en forma de halo. Estas células bowenoides están dispersas por toda la epidermis.³² El tratamiento aceptado y generalmente curativo es la amplia resección local. Recientemente, Marfing y col. revisaron una serie de 106 pacientes con enfermedad de Bowen del margen anal.²⁷ El 84% de sus pacientes fueron tratados por escisión local y alrededor de la mitad de ellos fue controlada durante más de 5 años. En el 9% de los pacientes hubo recidiva de la enfermedad de Bowen; algunos tuvieron hasta cuatro recidivas. Cerca del 6% presentó un cáncer invasor de células escamosas en una fase ulterior, que requirió cirugía radical. Sólo 5 pacientes (4,7%) tuvieron cáncer en otros órganos. Esta evidencia, más la de Anderson y col.,¹ sugiere que no existe una rela-

ción significativa entre la enfermedad de Bowen y el cáncer de órganos internos. En consecuencia, no son necesarios exámenes frecuentes y complejos en busca de tales cánceres. No obstante, se recomienda seguimiento de largo plazo en previsión de recidiva de la enfermedad de Bowen o de desarrollo de cáncer invasor de células escamosas del margen anal. Si se produce este último, lo indicado para la mayor parte de los pacientes es la terapia radiante más quimioterapia, similar a la empleada para tumores del conducto anal.

Enfermedad de Paget

La enfermedad de Paget extramamaria en el margen anal es una lesión maligna rara. Clínicamente la enfermedad consiste en un estado eccematoide de la piel perineal que se extiende progresivamente y está asociado con picazón intratable. Por lo común está presente durante muchos meses, incluso años antes de que se establezca el diagnóstico correcto.¹⁸ Esta afección no puede distinguirse clínicamente de las formas no malignas de enfermedades de la piel que causan prurito, ni de la enfermedad de Bowen. Únicamente la biopsia puede definir el diagnóstico. Se trata de un adenocarcinoma de glándulas apocrinas de la piel. Microscópicamente la lesión se caracteriza por la presencia de grandes células vacuoladas, ovoides y poco teñidas, con un solo núcleo grande. Se parecen a las células en anillo de sello que se observan en el adenocarcinoma mucinoso y los espacios claros contienen mucina, ausente en la enfermedad de Bowen. Bastante a menudo se halla un adenocarcinoma infiltrativo subyacente. Esto fue observado en 13 pacientes de los 38 estudiados por Helwig y Graham²⁰ y en cinco de los siete pacientes de Williams y col.⁵⁶

El tratamiento y el pronóstico dependen de la presencia o no de un adenocarcinoma invasor subyacente. Si no hay cáncer invasor la escisión local con márgenes de seguridad es suficiente. A veces son necesarias escisiones múltiples para la completa eliminación de la lesión. En una investigación, todos los pacientes con cáncer invasor que ya se había extendido a los ganglios linfáticos inguinales murieron, a pesar de haberse hecho una operación radical.^{20,56} En cambio, los pacientes con cáncer invasor temprano evolucionaron bien después de la resección abdominoperineal.⁵⁶ El uso de radioterapia y quimioterapia como medida preoperatoria—seguida de forma rutinaria por resección abdominoperineal a las 4 semanas—puede resultar valioso en pacientes con cáncer infiltrativo subyacente de esta índole.

Lesiones semejantes a tumores

El condiloma acuminado del margen anal es casi siempre una enfermedad benigna. Sin embargo, en raras ocasiones está asociado con cáncer de células escamosas. Friedberg y Serlin revisaron la asociación de estas dos entidades y asimismo sugirieron que aunque un condiloma gigante no sufra transformación maligna, en ocasiones se comporta como un carcinoma.¹² En artículos más recientes de Lee y col. y Prasad y col. se citan informes de casos adicionales y se recomienda la resección abdominoperineal como tratamiento de elección.^{25,40}

Nosotros hemos visto un hombre de 32 años con fístula perineal superficial asociada con condiloma acuminado. No se sospechaba un cáncer pero después de la operación la pieza mostró que el condiloma estaba infiltrado por cáncer de células escamosas moderadamente diferenciado. Cuando la herida estuvo curada se aplicó al paciente radioterapia y quimioterapia, de acuerdo con el régimen descrito para el cáncer de células escamosas del conducto anal (véase más adelante). No se hizo resección abdominoperineal y el paciente estaba sano 5 años después del tratamiento.

A otro paciente se le escindió una gran masa de condiloma perianal en la forma rutinaria. En la pieza operatoria se descubrió cáncer de células escamosas en estadio inicial, pero no se aplicó ningún tratamiento adicional. Dos años más tarde, el paciente retornó con una gran masa recurrente que cubría toda el área perianal. En la biopsia, el tejido contenía una mezcla de condiloma y cáncer de células escamosas. La masa tumoral no fue resecada pero en cambio se le aplicó al paciente el régimen de radioterapia y quimioterapia que se describe más adelante en este capítulo. En 3 meses desapareció la lesión y no hubo recurrencia en los 4 años ulteriores.

Basándonos en esta experiencia, recomendamos la administración de radiaciones y quimioterapia para tratar el condiloma acuminado asociado con cáncer de células escamosas. Si la lesión desaparece no se requiere operación radical. En cambio, si persiste puede estar indicada la resección abdominoperineal.

CÁNCER DE CÉLULAS ESCAMOSAS DEL CONDUCTO ANAL

La mayoría de los cánceres de la región anal aparecen en el conducto anal. Estas lesiones son mucho más agresivas y letales que el cáncer del margen anal. En consecuencia, la mayor

parte de este capítulo trata de esos tumores. Otro elemento muy importante es que a pesar de que el tratamiento de las lesiones del conducto anal ha sido tradicionalmente la cirugía, hoy se está cambiando en favor de una combinación simultánea de radiación más quimioterapia, reservando la operación para circunstancias especiales. Esta nueva tendencia exige una revisión de todos los aspectos del tema, para ayudar a clarificar el manejo de esta enfermedad.

Para estos fines es mejor dividir los tejidos del conducto anal en tres zonas. La más proximal es simplemente mucosa rectal. La porción media es la llamada zona transicional, antiguamente denominada zona cloacogénica. Se trata de una delgada banda que se extiende 1 a 2 cm por encima de la línea dentada, aunque Fenger demostró que puede estar en cualquier punto del área, desde 0,6 cm por debajo de la línea dentada hasta 2 cm por encima de ésta.⁹ Esta zona contiene una compleja mezcla de células de diferente tamaño y forma, con predominio de las células cúbicas o poligonales. Dispersas entre ellas se encuentran islas de células de la mucosa rectal, que migran hacia el área desde arriba, y células escamosas normales que vienen desde abajo. También se encuentran en el área unas pocas células endocrinas y otras que contienen melanina. Estudios histoquímicos de la mucina sugieren que el patrón de secreción de la mucina por las células de esta zona es diferente que el de la células mucosas del recto. Fenger propone que la información histoquímica de la mucina puede resultar útil para clasificar los numerosos tumores epiteliales malignos que ocurren en el conducto anal.⁹ La superficie que cubre el tercio inferior del conducto es piel modificada, sin folículos pilosos ni glándulas. Para una descripción más detallada de las características histológicas del área recomendamos leer la reciente revisión de Fenger.⁹

Etiología

Se desconoce la causa de esta enfermedad, aunque su asociación con otras llevó a especular que existen ciertos estados predisponentes, al menos en algunos pacientes. Desde hace mucho existe la impresión de que el cáncer del margen anal se debe en parte a la irritación constante de la piel perianal por afecciones como fisura, fístula o prurito anal e incluso, mala higiene anal. Sin embargo, éstos son problemas comunes, de modo que su asociación puede ser simple coincidencia. En la actualidad existen algunas evidencias más claras y sugestivas de que la asociación entre cáncer de células escamosas y condiloma acuminado es significativa

en las áreas genital y perianal. Se descubrió que estas lesiones blandas y semejantes a verrugas se deben al papilomavirus humano. A principios del siglo XX se publicaron varios trabajos que sugerían una asociación entre el carcinoma de la vulva y los condilomas. Siegal describió esa asociación en el área perianal y hubo otros informes.⁴⁵ Brennan y Stewart hallaron 5 asociaciones con condilomas en una serie de 35 pacientes con cáncer anal.³

Recientes informes de casos de cáncer anal en varones homosexuales —y las conclusiones de esas investigaciones en el sentido de que esos pacientes podrían estar en una situación de mayor riesgo para la enfermedad— generaron interés considerable por este aspecto del problema. Peters y Mack investigaron la asociación de cáncer anal y estado civil en 970 pacientes con la enfermedad, en el condado de Los Angeles.³⁹ Estos autores hallaron que el carcinoma anal es más común en mujeres que en varones y que los hombres solteros y las personas divorciadas de ambos sexos corren mayor riesgo para esta forma de cáncer. Parece razonable deducir de esa información que el mayor riesgo de cáncer anal se debe a la conducta sexual, específicamente al coito anal. El patrón del cáncer anal en mujeres es coherente con esa hipótesis.

Entre los posibles mecanismos que podrían promover la formación de cáncer a partir del coito anal figura la infección por uno o más agentes virales. Como ya se mencionó, el papilomavirus ha sido hallado en el tejido del condiloma acuminado. Otras posibilidades incluyen algunos de los herpesvirus similares a los asociados con el cáncer cervical. Obviamente se requieren más evidencias para implicar en la etiología del cáncer anal a las infecciones virales resultantes de la actividad sexual. Es bastante posible que haya varios factores predisponentes en la etiología de la enfermedad y que no todos se relacionen con la actividad sexual.

Características patológicas

Si se considera la variación de superficies epiteliales en la región anal, no resulta sorprendente que los carcinomas que se desarrollan en el área varíen desde el cáncer de células escamosas queratinizado bien diferenciado hasta el carcinoma muy indiferenciado. La mayor parte de los tumores del área del conducto anal, si no todos, se desarrollan a partir de células de la zona de transición. Las células normales del área varían naturalmente en forma considerable, al igual que los cánceres que en ellas se originan. De acuerdo con esto, los patólogos clasifican a estos tumores en: basaloides, tran-

sicionales, epidermoides, cloacogénicos, de células escamosas e indiferenciados. Boman y col. identificaron otra variedad, en un informe originado en la Clínica Mayo: el tipo de células pequeñas.² Observaron que es altamente letal. En raras ocasiones se desarrollan adenocarcinomas en el conducto anal, sea a partir de la mucosa rectal en la parte más proximal del conducto o de las glándulas anales ubicadas en los tejidos que rodean el conducto a nivel de la línea dentada. En esa misma ubicación pueden aparecer melanomas malignos.

Vías de diseminación

Al igual que el cáncer gastrointestinal en general, el cáncer anal se propaga por extensión directa a través del sistema linfático y por vía de la corriente sanguínea. A menudo los tumores se extienden directamente a los tejidos adyacentes, incluidos el músculo esfinteriano y la vagina, o la cápsula de la próstata y, así, a la uretra. Wolfe y Bussey observaron que los tumores ocasionalmente se propagan siguiendo planos tisulares, en particular en el espacio submucoso y hacia arriba, en un recorrido de 5 o 6 cm antes de ulcerarse en el recto.⁵⁷

En el área hay un amplio plexo linfático y la diseminación a través de este sistema es la más común. Se produce en todas las direcciones: hacia arriba a través de los vasos y ganglios hemorroidales superiores y mesentéricos inferiores, lateralmente a través del sistema pélvico y hacia abajo hacia los ganglios inguinales. En general, las lesiones del tercio superior del conducto anal se propagan primariamente hacia el sistema mesentérico, las de la porción media van hacia los ganglios pélvicos y los tumores de la parte inferior del conducto y las del margen anal, se propagan hacia el sistema de ganglios inguinales. Como existe amplia comunicación entre los tres sistemas linfáticos en la región anal, una lesión en cualquier ubicación puede diseminarse en más de una dirección. Las metástasis por vía sanguínea en pacientes con cáncer de células escamosas del ano no son tan comunes como en los pacientes con adenocarcinoma del recto o del colon. En una revisión realizada por Kuehn y col. tuvieron metástasis en el hígado 13 pacientes sobre 189, mientras que 6 pacientes tuvieron metástasis en los pulmones.²⁴ Las lesiones primarias en estos 19 pacientes estaban situadas en el área localizada por encima de la línea dentada. Stearns y col. hallaron cuatro pacientes con metástasis en hígado sobre un total de 180 investigados. Otros tres pacientes desarrollaron metástasis más tarde. En esa serie sólo dos pacientes tuvieron metásta-

sis en los pulmones diagnosticada antes de la muerte.⁴⁹ Papillon y Montbarbon observaron que ocurre metástasis a distancia en alrededor del 10% de los pacientes.³⁷

Estadificación

La capacidad de categorizar con exactitud y objetivamente la magnitud de la enfermedad en pacientes con cáncer permite una evaluación precisa del pronóstico para cada paciente en particular. Además, esto ayuda a comparar los efectos de las diferentes medidas terapéuticas. El método clásico de estadificación es la clasificación de Dukes del cáncer colorrectal. Richards y col., de la Clínica Mayo, la aplicaron al cáncer del conducto anal, pero su sistema de estadificación es difícil en esas lesiones porque las características anatómicas del área no se prestan a la localización precisa de la extensión de la enfermedad, como sí ocurre en el recto o el colon.⁴³ El sistema "tumor, ganglio, metástasis" (TNM), basado parcialmente en la extensión de la diseminación del tumor, no resulta satisfactorio por la misma razón. Frost y col.,¹³ Boman y col.,² Singh y col.⁴⁶ y Papillon y Montbarbon³⁷ propusieron variantes. Todas ellas incluyen el tamaño de la lesión primitiva y el compromiso de los ganglios linfáticos regionales. No obstante, ninguna de estas variantes ha sido ampliamente aceptada hasta ahora.

Patrones de fracaso y pronóstico

La determinación de criterios objetivos para estimar el pronóstico se ve impedida en esta enfermedad por los relativamente escasos pacientes disponibles para su estudio y por la dificultad para evaluar el grado de invasión tumoral. No obstante, hace unos diez años se aclararon algunos aspectos de este problema por el mayor interés en la enfermedad, lo que produjo mayor cantidad de informes publicados. Hay acuerdo general en cuanto a que el tamaño de la lesión primitiva se correlaciona muy bien con la supervivencia y se ha confirmado que las metástasis en ganglios regionales son signos de grave pronóstico.

Frost y col. revisaron los registros de 192 pacientes tratados entre 1954 y 1979 en el M. D. Anderson Hospital.¹³ En un subgrupo de 132 pacientes que recibieron resección abdominoperineal hallaron que la tasa de supervivencia se relacionaba con el tamaño del tumor, la extensión de la invasión local y el estado de los ganglios linfáticos regionales. La tasa de supervivencia a los 5 años para lesiones tempranas

(invasión superficial solamente) fue del 76%, mientras que para lesiones tardías (invasión profunda o compromiso de ganglios linfáticos) fue del 29%. Discriminada por tamaño, esa tasa fue del 78% para tumores pequeños (1 a 2 cm), del 55% para tumores medianos (3 a 5 cm) y del 40% para cánceres grandes (6 cm). El tipo celular no fue considerado un factor influyente. En realidad, las tasas de supervivencia para cánceres de células escamosas y cloacogénicas eran virtualmente iguales. Algunos pacientes recibieron terapia radiante antes o después de la operación. El tumor visible desapareció en 11 pacientes que recibieron irradiación preoperatoria, pero en la pieza operatoria se halló que 3 de esos pacientes tenían ganglios comprometidos. Para el total del grupo, la tasa de supervivencia fue del 83%. Las lesiones primitivas fijas de 10 pacientes se hicieron operables después de la terapia radiante. Treinta y un pacientes que sufrieron recidiva local fueron tratados con cirugía o radiaciones aisladas o con una combinación de ambas. El nuevo tratamiento en este grupo dio como resultado una tasa del 38% de supervivencia a los 5 años. Veintinueve pacientes tenían afectados ganglios inguinales en el momento en que se diagnosticó la lesión primitiva, y el 29% sobrevivió 5 años después del tratamiento. En once de los 16 pacientes sometidos a resección abdominoperineal se hallaron afectados otros ganglios además de los del área inguinal. Hubo 20 pacientes que experimentaron metástasis en ganglios inguinales tras el tratamiento original, pero que todavía tuvieron oportunidad de curar. Dieciocho de estos pacientes fueron sometidos a disección inguinal y el 42% sobrevivió por lo menos 5 años.

Boman y col. analizaron la experiencia recogida en la Clínica Mayo.² Se revisaron los registros de 188 pacientes con cáncer anal. Entre los 114 que habían sido sometidos a resección abdominoperineal y que fueron controlados durante por lo menos 5 años, el 71% fueron sobrevivientes a largo plazo. Hallaron que el tamaño del tumor, la profundidad de la invasión, el compromiso de ganglios regionales y la gradación histológica eran predictores de la supervivencia. El 40% de los pacientes de la serie experimentaron recidivas. En 38 pacientes estaba documentado el sitio exacto de la recidiva tras la resección abdominoperineal. Veintisiete lesiones recidivaron localmente, es decir, en la pelvis o en la ingle; cinco pacientes tuvieron metástasis local y a distancia y seis pacientes desarrollaron sólo metástasis distantes. La incidencia de fracasos según el estadio de la lesión inicial fue: los pacientes con extensión de la enfermedad pero no más allá del esfínter externo, tuvieron una tasa de fracaso del 23%, mientras que en aquellos con extensión más allá del

esfínter ésta fue del 48%; los pacientes con compromiso ganglionar tuvieron una tasa de fracaso del 36%. La enfermedad recidivante fue tratada con cirugía y/o irradiación. Solamente dos pacientes sobrevivieron más de 5 años después del tratamiento de la recidiva. Los autores describieron un muy agresivo carcinoma de conducto anal, de células pequeñas, que consideraron como una entidad diferente. Hubo 13 pacientes con esa afección, 5 de los cuales tenían metástasis a distancia en el momento del diagnóstico, y sólo 1 de los 7 que pudieron ser tratados quirúrgicamente sobrevivió 5 años.

Papillon y Montbarbon actualizaron recientemente sus series, en las cuales había 272 pacientes con cáncer del conducto anal con posibilidad de curación, de los cuales 159 fueron seguidos durante por lo menos 5 años después del tratamiento.³⁷ La tasa de supervivencia fue del 65,4%. Hubo fracaso del tratamiento en 47 pacientes. En su investigación sobre el rol del tamaño tumoral en el pronóstico, los autores hallaron que entre los pacientes con tumores menores de 4 cm, la tasa de supervivencia a largo plazo fue del 76,2%, pero entre los que tenían lesiones más grandes fue del 58,3%. Además, hubo 19 pacientes con metástasis simultánea en ganglios inguinales. En un seguimiento de 3 años, ocho pacientes murieron a causa de su enfermedad. Los autores llegaron a la conclusión de que el tamaño del tumor y el compromiso de los ganglios inguinales se correlaciona mejor con la supervivencia.

Síntomas y diagnóstico

Desafortunadamente, los síntomas precoces del cáncer del conducto anal son mínimos y por lo común sólo consisten en leve sangrado y molestias después de la defecación. Los pacientes suponen que tienen hemorroides o una fisura. Esto lleva a la automedicación y a la demora en buscar ayuda médica. A medida que aumenta el tamaño del tumor, las molestias, y en especial el dolor, se hacen más severos, lo que provoca que el paciente busque atención médica. No es común la pérdida de peso, pero cuando está presente sugiere que la enfermedad está avanzada. A veces el paciente reduce voluntariamente la ingesta de alimentos por el dolor que le produce la defecación. En raras ocasiones el paciente puede advertir un bulto en la ingle como primer indicio de un cáncer del conducto anal.

Se arriba al diagnóstico mediante examen y biopsia. La larga duración de síntomas continuos más la induración característica del cáncer sugieren la posibilidad de una lesión maligna y

la necesidad de una biopsia. La lesión puede extenderse proximalmente hacia el recto o bien distalmente, incluso hacia afuera del orificio anal. El cáncer en general es ulcerativo y su tamaño varía. Algunos cánceres son lesiones alargadas, elípticas, parecidas a fisuras, mientras que otros rodean al conducto anal en grados variables. Los cánceres avanzados pueden rodearlo completamente y extenderse hacia arriba o hacia distal para involucrar tejidos más allá del conducto anal. Empero, algo importante es que la gran mayoría de los cánceres del conducto anal, sea cual fuere su tamaño, involucran el área de la línea dentada.

En general, la adecuada apreciación de la ubicación, la medición del tamaño y la estimación de la profundidad de la invasión se hacen mejor bajo anestesia, por lo común caudal o raquídea. En ese mismo procedimiento se hace biopsia. Si es posible la terapia quimiorradiante o radioquimioterapia* se removerá solamente una porción de la lesión para la biopsia. No es prudente la remoción completa porque no sería posible estimar el efecto del tratamiento; de allí que la decisión del tratamiento ulterior pueda ser más difícil.

Tratamiento

Los cánceres del conducto anal son de la variedad de células escamosas y casi todos son neoplasias agresivas que tienden a recidivar o que tienen extensiones regionales difíciles de remover quirúrgicamente (fig. 27-3). En consecuencia, la cirugía sola a menudo es un tratamiento insuficiente. Por ello se han combinado radiaciones con cirugía, dado que el área de máximo efecto de las dos modalidades es complementaria. Además, en años recientes se reconoció universalmente que algunas drogas potencian el efecto de las radiaciones. En consecuencia parece razonable combinar los tres métodos de tratamiento para pacientes con cáncer de células escamosas del conducto anal. Nigro y col. fueron quienes iniciaron ese abordaje; un informe preliminar fue publicado en 1974.³⁴ En el preoperatorio administraban radioterapia y quimioterapia en un intento por contraer el área enferma para resecarla más efectivamente con cirugía. Pronto resultó evidente que el tratamiento preoperatorio era efectivo en sí mismo para erradicar la lesión local en muchos pacientes. Otros autores confirmaron esta observación. Una breve discusión sobre cada una de estas modalidades terapéuticas ayudará a clari-

* Neologismos por quimioterapia más radioterapia simultáneas (N. del T.).

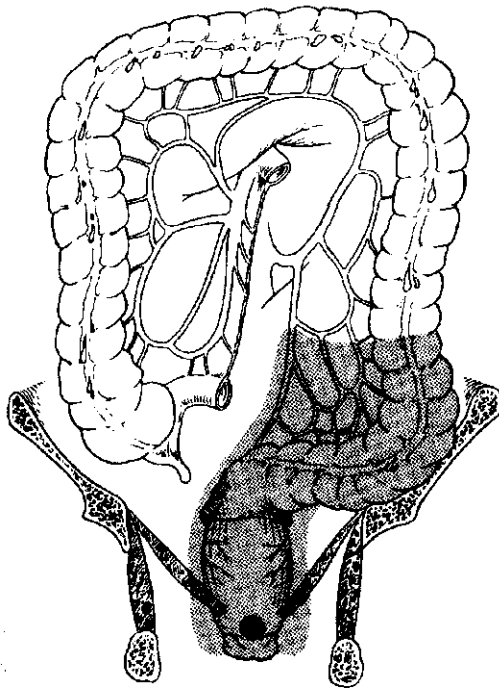


Fig. 27-3. La resección abdominoperineal no es tan buena operación para lesiones cancerosas del conducto anal como lo es para las del recto, porque las restricciones anatómicas impiden la adecuada escisión del tumor primitivo y de sus extensiones linfáticas.

ficar los fundamentos para su uso combinado en el tratamiento de esta enfermedad.

CIRUGÍA

El tratamiento de elección para el cáncer del conducto anal ha sido quirúrgico, al menos durante las últimos tres cuartas partes de este siglo. La escisión local se practica para cánceres del conducto anal menores de 2 cm, mientras que la resección abdominoperineal del recto con amplia fase perineal es la operación usada comúnmente para todos los cánceres mayores de 2 cm, a despecho de su tipo celular. La disección inguinal está indicada sólo cuando el tumor se haya propagado a los ganglios linfáticos.

Boman y col. comunicaron recientemente sus resultados tras intervención quirúrgica solamente en 114 pacientes, controlados durante 5 años por lo menos.² El 40% de esos pacientes tuvo recidiva; empero, el 71% de ese grupo sobrevivió 5 años o más. Frost y col. informaron 76% de supervivencia a largo plazo para lesiones tempranas y 29% para pacientes con cáncer primario profundamente invasor.¹³

Greenall y col. comunicaron una tasa de supervivencia del 55% a los 5 años para pacientes tratados con resección abdominoperineal por su cáncer del conducto anal.¹⁶ Otros autores registraron tasas de supervivencia en el largo plazo de apenas el 20% o tan elevadas como el 70% o más. Jensen y col.²² hallaron una tasa de recidiva del 67% en una larga serie de pacientes tratados quirúrgicamente, con un tiempo de observación promedio de 10 años. Esta amplia variabilidad de los resultados se debe principalmente a las diferencias entre los distintos trabajos en cuanto a características del paciente y a períodos de seguimiento muy cortos. Sin embargo, queda en claro que la operación radical es efectiva en pacientes con lesiones precoces pero no en casos más avanzados. Para tratar este último problema, algunos cirujanos han combinado operación y radioterapia.

TERAPIA RADIANTE

En la primera parte del siglo XX se usaron las radiaciones como terapia definitiva para el cáncer del conducto anal. Gordon-Watson y Dukes comunicaron su experiencia en el uso de implantes intersticiales de radio.¹⁵ Estos resultados fueron bastante buenos, sobre todo en pacientes con cáncer localizado. Estos autores señalaron que el tratamiento evitaba la colostomía permanente que es parte de la resección abdominoperineal. Posteriormente, Gabriel informó los resultados de una serie de 57 pacientes con cáncer anal, tratados en el St. Marks Hospital desde 1922 hasta 1935.¹⁴ Algunos pacientes fueron tratados con implantes de radio mientras que otros recibieron cirugía radical. Ambos métodos parecieron ser efectivos para lesiones tempranas, pero Gabriel consideraba que la radioterapia no era tan confiable para tratar la enfermedad en un estadio más avanzado. El radio tuvo efecto escaso o nulo sobre ganglios linfáticos regionales afectados y las complicaciones de este tratamiento en sí también fueron un factor negativo. En consecuencia, este autor proponía el tratamiento quirúrgico para todos los pacientes con esta enfermedad. Este concepto, que tuvo considerable influencia en Gran Bretaña y en Norteamérica, dio origen a la tendencia de practicar solamente cirugía para esta enfermedad. No obstante, algunos investigadores continuaron usando terapia radiante.

Dalby y Pointon publicaron un informe acerca del uso de implantes de radio en 59 pacientes con cáncer del conducto anal.⁷ El 39% de éstos sobrevivió 5 años sin recidiva, pero 10 pacientes tuvieron estenosis severa, y seis de ellos requirieron colostomía. En 1974 Papillon

comunicó sus resultados en 98 pacientes tratados desde 1949 hasta 1968.³⁸ La mayoría de estos pacientes fueron tratados con radio intersticial, aunque unos pocos atendidos hacia el final del período recibieron también irradiación externa. De 64 pacientes controlados durante 5 años, 44 estaban vivos y sin cáncer. De esos 44 pacientes, 40 recibieron únicamente irradiación y 4 recibieron cirugía radical después de la terapia radiante.

Los modernos equipos de irradiación externa con megavoltaje se utilizan ampliamente desde 1960. Constituyen un significativo avance, pues mejoran la efectividad y reduce al mismo tiempo la incidencia de complicaciones graves. Cantril y col. comunicaron su uso en 47 pacientes con cáncer del conducto anal tratados desde 1966 hasta 1981.⁵ Treinta y nueve pacientes fueron tratados con intención curativa. Ocho de esos pacientes tenían ganglios linfáticos afectados, inguinales o pélvicos. En 35 pacientes el único tratamiento proyectado fue la irradiación, pero 4 pacientes requirieron cirugía por complicaciones severas de la radioterapia. La tasa de supervivencia a los 5 años de estos 47 pacientes fue del 79,3%. Los autores llegaron a la conclusión de que la irradiación con haz externo usando los equipos modernos puede controlar el cáncer anal con aceptable grado de morbilidad.

Papillon y Montbarbon usaron más recientemente irradiación con haz externo y radiación intersticial, combinación que permite administrar una alta dosis de radiaciones al tumor primitivo y también a los ganglios regionales.³⁷ Se trata de un protocolo donde el tratamiento se divide, administrando primeramente la irradiación externa para continuar dos meses más tarde con implante de ¹⁹²Ir en el tumor residual. De un total de 97 pacientes, 74 fueron controlados durante más de 3 años y no tenían cáncer. El tratamiento no fue exitoso en 18 pacientes que recibieron luego cirugía radical. Otros cinco pacientes requirieron colostomía a causa de la terapia radiante.

La efectividad del tratamiento por irradiación en el manejo del cáncer anal —tal como lo informa la literatura— no es uniforme. Esto es resultado de varios factores entre los cuales hallamos: variación en la dosis de irradiación y la técnica de administración, cantidad limitada de pacientes disponibles para su estudio por un único grupo de investigadores y variación en las características del paciente que incluyen en algunos casos cáncer del margen anal. Sin embargo, queda claro que la terapia radiante es mucho más efectiva para el manejo del cáncer de células escamosas que para el adenocarcinoma del recto. Con todo, no fue aceptada ampliamente como terapia definitiva.

TERAPIA COMBINADA

El intento inicial de Nigro y col. de la Wayne State University por combinar 5-fluorouracilo (5-FU) con mitomicina C e irradiación en el preoperatorio para el manejo del cáncer del conducto anal, pretendía aumentar la efectividad de la operación.³⁴ En consecuencia, se optó por una dosis de radiación más bien modesta (3.000 Gy en el transcurso de 3 semanas). La duración de la infusión de 5-FU, que originalmente era de 5 días, fue reducida a 4 días para evitar la toxicidad. A causa de la observación in vitro por Vietti y col. de que el 5-FU administrado junto con la radiación actúa como protector contra las radiaciones y por la comprobación de que tiene marcado efecto intensificador de las radiaciones, la infusión de la droga se inició junto con la radioterapia.⁵⁴ La infusión fue repetida 4 semanas más tarde, usualmente 1 semana después de completada la irradiación. Se eligió la mitomicina C entre las numerosas drogas citotóxicas supresoras de la médula ósea, porque la experiencia demostró que tiene actividad contra otros carcinomas escamosos. Además, en estudios in vitro se observó que la mitomicina C es particularmente efectiva en tejidos anóxicos. Recientemente Sartorelli⁴⁴ revisó las ventajas del uso de mitomicina C junto con radioterapia para el tratamiento de tumores con células anóxicas.

En el cuadro 27-2 pueden verse los resultados del tratamiento del cáncer de células escamosas del conducto anal utilizado por nuestro grupo en la Wayne State University desde enero de 1972. La quimioterapia y la radioterapia se iniciaron de forma conjunta el primer día del tratamiento. El 5-FU se administra en infusión continua por vía de un catéter venoso central en dosis de 1.000 mg/m²/24 horas durante 4 días. Esta infusión durante 96 horas se repite al mes, aun en presencia de depresión leve de la médula ósea, ya que las infusiones de 5-FU demostraron no ser mielosupresoras. La mitomicina C se administra el día 1 como inyección intravenosa de bolo único, en dosis de 15 mg/m². La radioterapia se aplica con 3.000 Gy calculados en el plano medio de la pelvis, a razón de 1.000 Gy/semana y comenzando el día 1. El campo de irradiación incluye la lesión primitiva con margen, la pelvis verdadera y los linfáticos inguinales. El borde inferior del campo de irradiación debe incluir las tuberosidades isquiáticas y el periné. La resección abdominoperineal del recto se efectúa 4 a 6 semanas más tarde.

Una revisión de los resultados de una serie de 44 pacientes tratados por nosotros desde enero de 1972 hasta julio de 1983 servirá para ilustrar nuestra experiencia con la terapia com-

Cuadro 27-2. Tratamiento del cáncer de células escamosas del conducto anal

-
- I. Preoperatorio
- A. Radiación externa
1. 3.000 Gy sobre el tumor primario y los ganglios pélvicos e inguinales
Comienzo: día 1- 200 cGy/día
- B. Quimioterapia sistémica
1. 5-FU: 1.000 mg/m²/24 horas en infusión continua durante 4 días
Comienzo: día 1
 2. Mitomicina C: 15 mg/m² en bolo intravenoso
Día 1 solamente
 3. 5-FU: repetir 4 días de infusión
Comienzo: día 28
- II. Resección abdominoperineal*
- A. Cuatro a 6 semanas después de la radioterapia
-

* Su uso rutinario cesó después de 1975 (véase texto)

binada. Incluimos 44 pacientes, todos ellos con cáncer de células escamosas del conducto anal verificado por biopsia, excepto aquellos con carcinoma in situ o con metástasis en órganos distantes. Veintiún pacientes tenían lesiones pequeñas (2 a 3 cm), 14 pacientes presentaban tumores de tamaño moderado (4 a 5 cm) y 9 tenían grandes cánceres (6 a 8 cm). Dos de los pacientes tenían comprometidos los ganglios inguinales. Todos, salvo uno con amplio compromiso bilateral de los ganglios inguinales, fueron juzgados como candidatos a cirugía radical. El protocolo se modificó a fines de 1975, cuando hallamos que cinco de nuestros seis primeros pacientes no tenían cáncer en la pieza operatoria después de la resección abdominoperineal. En consecuencia, ya no operábamos a menos que quedase cáncer después de la radioquimioterapia. Hubo excepciones debido a que algunos colegas cambiaron el protocolo más tarde. En pacientes cuya lesión visible desapareció la cicatriz fue escindida con propósitos de biopsia 4 a 6 semanas después del tratamiento de irradiación. Unos pocos pacientes lo rechazaron. La resección abdominoperineal se hizo rutinariamente de acuerdo con el protocolo original para ciertos pacientes, por haber cáncer residual tras la radioquimioterapia o por recidiva.

Después de la radioquimioterapia ya no quedaba tumor visible en 40 de los pacientes, mientras que había tumor evidente en 4 de ellos. Trece pacientes fueron sometidos a cirugía radical rutinaria después del tratamiento preoperatorio, mientras que otras cuatro operaciones radicales se hicieron porque aún quedaba cáncer visible. Se encontró que las piezas operatorias estaban libres de tumor en 12 de los pacientes; el espécimen de un paciente contenía cáncer microscópico y 4 pacientes tenían cáncer visible. Veintidós pacientes fueron so-

metidos a escisión de la cicatriz después de la radioquimioterapia. No había tumor en ninguna de las 22 muestras. Cinco pacientes, cuyo cáncer visible desapareció, rechazaron la escisión de la cicatriz con propósitos de biopsia. Uno de estos pacientes murió a causa de la enfermedad, mientras que los otros cuatro sobrevivieron y no presentan evidencia alguna de patología después de 5 a 9 años. Ya no efectuamos biopsia si la cicatriz aparece clínicamente normal. En pacientes tratados en forma conservadora después de la radioquimioterapia se produjeron tres recidivas, que se manifestaron entre 5 y 18 meses después de haber obtenido resultados negativos de la biopsia posterior al tratamiento. En uno de estos 3 pacientes se efectuó la resección abdominoperineal del recto, lo que hace un total de 18 pacientes sometidos a cirugía radical en esta serie de 44 pacientes.

Se encontraron metástasis en ganglios inguinales solamente en 2 pacientes, ambos casos detectados en el momento del diagnóstico de la lesión primaria; uno de ellos presentaba amplio compromiso bilateral, mientras que el otro sólo tenía afectado un ganglio unilateral. El paciente con compromiso bilateral había tenido una lesión primaria que desapareció, para recidivar un año después; en esta ocasión se efectuó la escisión local. Se lo trató con radioquimioterapia en las regiones inguinales, pero murió 2 años después. El otro paciente con compromiso unilateral fue sometido a radioquimioterapia, con resección abdominoperitoneal del recto y disección de la ingle de un lado. Todo el tejido extirpado en estas dos operaciones se encontraba libre de cáncer, y el paciente no presentaba signos de enfermedad a los 6 años de la cirugía.

La radioquimioterapia no está exenta de peligros. Casi todos los pacientes experimentan síntomas leves, tales como estomatitis, diarrea, pérdida temporal de cabello, irritación de la piel perineal y disminución del recuento de leucocitos. No obstante, los síntomas enunciados son temporarios. Pueden aparecer problemas más graves si no se presta atención a los detalles del tratamiento. La infusión se realizará de modo uniforme durante el período de 24 horas, y se interrumpirá si aparecen signos de toxicidad. En nuestra experiencia suspendimos la infusión al cuarto día en 7 pacientes. Todos recibieron la dosis de irradiación completa.

Se registraron 12 muertes, 7 de ellas debidas a cáncer escamocelular, mientras que otras 5 obedecieron a otras causas. De los 7 pacientes fallecidos por causa de la enfermedad, 6 habían sido sometidos a resección abdominoperineal después de concluida la radioquimioterapia, en tanto que el otro paciente con compromiso bilateral de ganglios inguinales sólo recibió ra-

dioterapia adicional en las áreas inguinales. Una paciente sometida a cirugía radical diferida, tras resultados negativos de biopsias ulteriores a la radioquimioterapia, vive pero se le observó una recidiva pelviana 5 años después de la operación. Esta mujer recibe ahora quimioterapia periódica. La tasa actual de supervivencia a los 5 años de estos 44 pacientes, es del 73%, y la tasa corregida del 89%.

Durante la década pasada varios investigadores publicaron los resultados de su experiencia utilizando alguna combinación de radioquimioterapia y operación para pacientes con carcinoma de células escamosas del conducto anal. Mecker y col. revisaron una serie de 19 pacientes tratados con el protocolo incluido en el cuadro 27-2.³⁰ Nueve pacientes recibieron resección abdominoperineal, pero siete de ellos no presentaban cáncer en la pieza operatoria. En otros siete pacientes se biopsió la cicatriz y todo el tejido estaba libre de cáncer. Otros tres pacientes rechazaron la biopsia: uno murió de cáncer y los otros dos son sobrevivientes de larga data. Ocurrieron otras dos muertes en pacientes que recibieron resección abdominoperineal, aunque el tejido resecado estaba libre de cáncer. Tres pacientes con compromiso unilateral de ganglios inguinales recibieron disección inguinal después del tratamiento preoperatorio. Todo el tejido estaba libre de cáncer. La tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 40 meses fue del 87,5%.

Sischy revisó los resultados en 33 pacientes tratados con un protocolo similar, excepto por variaciones menores en la cantidad de radiación y en las drogas utilizadas.⁴⁷ Los primeros cuatro pacientes recibieron resección abdominoperineal rutinaria, pero como todo el tejido estaba libre de cáncer se interrumpió la operación sistemática. De los otros 29 pacientes, 26 tuvieron control local. Tres pacientes murieron de cáncer y uno vive pero con cáncer. La tasa bruta de supervivencia fue del 81%, con seguimiento de 1 a 8 años.

Cummings y col. trataron pacientes mediante radiación solamente y con por lo menos dos variantes de radioquimioterapia.⁶ El primer protocolo de terapia combinada consistió en 5-FU y mitomicina C más 5.000 Gy. Sin embargo, la toxicidad fue excesiva, de manera que se cambió a un régimen dividido. El grupo que recibió solamente radiaciones consistió en 25 pacientes y en los grupos con radioquimioterapia había 30 pacientes. El control de la lesión primitiva se alcanzó en el 60% del grupo con terapia radiante sola, mientras que se logró en más del 90% en los dos grupos de terapia combinada (continua y dividida). La cirugía (resección abdominoperineal) salvó a 7 pacientes tras el fracaso de la radioterapia sola; hubo otros tres

fracasos, pero en esos pacientes la enfermedad era inoperable. Con ayuda de la cirugía, la radioterapia alcanzó una tasa de supervivencia a largo plazo del 88%, prácticamente igual a la de los grupos con terapia combinada.

Durante muchos años Papillon y col.³⁶ trataron con radioterapia a pacientes con cáncer del conducto anal. Su método consistía en irradiación con haz externo seguido tras 2 meses de descanso por implantes de ¹⁹²Ir. La tasa de supervivencia a los 5 años fue del 65,4%. Los pacientes con enfermedad local avanzada recibieron tratamiento quirúrgico (resección abdominoperineal) después de la terapia radiante. Más tarde, Papillon y Montbarbon agregaron quimioterapia para pacientes con enfermedad local avanzada, pero en dosis menor que la del protocolo Wayne State.³⁷ Los resultados obtenidos mejoraron significativamente, de modo tal que desde 1985 administran quimioterapia junto con radioterapia a todos los pacientes con carcinoma del conducto anal, a despecho del estadio o la dimensión de la enfermedad. Al comparar los pacientes tratados mediante radiaciones solamente y los combinados con quimioterapia, la tasa de fracasos se redujo del 26% al 13%.

Enker y col. actualizaron las series de pacientes tratados con terapia combinada (incluida cirugía) del Memorial Hospital.⁸ El protocolo utilizado era similar al Wayne State, excepto que la radiación se administraba varios días después de completada la quimioterapia. Se trataba de 44 pacientes, 24 de los cuales recibieron resección abdominoperineal y 20 a escisión de la cicatriz después de la radioquimioterapia. En las piezas operatorias de 26 de los pacientes no había cáncer. Diez pacientes sufrieron recidiva, local o pelviana. Treinta y dos pacientes vivían sin evidencias de la enfermedad, cuatro estaban vivos pero con cáncer y ocho murieron por cáncer. El período de seguimiento fue en promedio de 39 meses, variando la gama entre 1 y 89 meses.

Flam y col. revisaron su experiencia con 30 pacientes tratados desde 1979 hasta 1986 con radioquimioterapia solamente.¹¹ El protocolo consistió en dos ciclos de 5-FU y mitomicina C más terapia por radiaciones de la pelvis. La cantidad de radiaciones variaba entre 4.000 y 4.500 Gy y se administraban 900 Gy adicionales al periné si las lesiones primarias eran grandes o si estaban afectados los ganglios de la región inguinal. Cuando fracasaba este tratamiento se administraba más radioquimioterapia en lugar de acudir a la operación. Sobre un total de 30 pacientes, 26 estaban libres de cáncer tras la primera ronda de tratamiento. Los otros cuatro presentaban enfermedad local residual pero quedaron libres de cáncer mediante radio-

quimioterapia adicional. La toxicidad constituyó un problema en cuatro de los pacientes, que requirieron hospitalización, pero todos ellos se recuperaron. Transcurridos entre 9 y 76 meses, 27 de los pacientes están vivos y libres de la enfermedad, mientras que los otros murieron por diferentes causas.

En resumen, caben pocas dudas acerca de que la combinación más efectiva de radiación más quimioterapia para el tratamiento del carcinoma de células escamosas del conducto anal aún no se ha descubierto. Por cierto, existe potencial para mejorar en el futuro. El tratamiento comenzado por Nigro y col.³⁴ tuvo el período de prueba más prolongado. Leichman y col.²⁶ y Nigro³³ demostraron su efectividad en series de pacientes con largo tiempo de seguimiento, resultados también confirmados por otros. Sin embargo, algunos investigadores usaron variantes del tratamiento original, incluyendo cantidades diferentes de radiación y distintas dosis de drogas. De todas maneras, por la cantidad de pacientes en cada uno de los trabajos y la brevedad del período de seguimiento aún no se ha logrado determinar que ninguna de estas variantes sea superior a la original. No obstante, queda claro que para el tratamiento del cáncer del conducto anal, una combinación de irradiación pélvica y dos ciclos de infusión de 5-FU más una dosis de mitomicina C es por lo menos tan efectiva como la cirugía radical.

Terapéutica actual

En la actualidad existen suficientes evidencias como para justificar una combinación de radioterapia y quimioterapia como tratamiento inicial para todos los carcinomas macroscópicos de células escamosas del conducto anal. Por supuesto se incluyen a los de menos de 2 cm. Además, queda claro que la quimioterapia debe ser administrada junto con las radiaciones para obtener el máximo efecto. El protocolo diseñado en la Wayne State University en 1972 es el que fue comprobado por más tiempo; aunque se han comunicadas diferentes combinaciones de estas modalidades, todavía no se ha establecido un régimen óptimo. En consecuencia, nosotros recomendamos usar el mismo protocolo (véase el cuadro 27-2) para el tratamiento inicial. Es de administración relativamente simple, tiene efectos colaterales mínimos y sus resultados son por lo menos comparables con los de la cirugía radical. Seis a 8 semanas después de terminada la radioterapia se evalúa el estado del paciente. Si clínicamente la lesión primitiva ha desaparecido y si la lesión original tenía menos de 5 cm en su mayor diámetro se controla con frecuencia al pacien-

te, al menos durante el primer año. Por el contrario, a pacientes en los cuales el tumor no haya desaparecido y a aquellos cuya lesión original era de 5 cm o más se les administra radioquimioterapia adicional, a despecho de los efectos del primer ciclo de tratamiento. Estos últimos pacientes están en riesgo de recidiva suficientemente alto como para justificar el tratamiento adicional.³³ Actualmente, para el segundo ciclo de tratamiento preferimos administrar a la lesión local 2.000 Gy en 2 semanas, junto con una infusión de 5-FU, 1.000 mg/m², durante 4 días, agregando el primer día una única inyección con bolo de mitomicina C, 5 mg/m² (cuadro 27-3). La mitomicina C puede ser sustituida por cisplatino (100 mg/m²). Se administra como bolo inyectable después de una adecuada hidratación, en tres oportunidades separadas un mes entre sí, incluyendo en cada ocasión la infusión de 5-FU durante 4 días. La efectividad de este segundo tipo de tratamiento todavía se desconoce, aunque evidencias preliminares aportadas por Flam y col. resultan alentadoras.¹¹ Los pacientes en los que se desarrollan recidivas y los que siguen teniendo cáncer después de dos ciclos de radioquimioterapia deben ser tratados sobre una base individual. Las posibilidades son: cirugía, más irradiación si es posible y quimioterapia de segunda línea o cualquier combinación de estos tratamientos. En esas circunstancias la experiencia es tan limitada que no podemos ser más específicos.

El tratamiento de los ganglios inguinales metastáticos ha sido quirúrgico. En el pasado, la disección de la ingle se hacía en el momento de la resección abdominoperineal, o poco después, en pacientes con compromiso inicial. Cuando se encontraban ganglios afectados más tarde, la operación se hacía tan pronto como fuera posible después del descubrimiento. Actualmente no está definido el rol de la terapia radiante en el manejo de este problema. Aunque anteriormente el concepto general era que los ganglios linfáticos afectados no respondían bien al tratamiento con radiaciones, Papillon sostiene que la radioterapia es efectiva para el manejo de la afección ganglionar en pacientes con cáncer de células escamosas y nuestra experiencia tiende a confirmarlo.³⁷ Ahora se tiende a usar una combinación de cirugía y radioterapia y sin duda se están investigando variantes de esta combinación. Nosotros tratamos a todos los pacientes con cáncer de células escamosas del conducto anal, incluidos los que tienen metástasis en ganglios inguinales, con el protocolo de radioquimioterapia. Como ya se dijo, el campo de irradiación incluye las áreas inguinales. Si el ganglio no retorna a la normalidad clínica, a las 6 semanas se practica una

Cuadro 27-3. Radioquimioterapia: régimen 2

- I. Radiación externa
 - A. 2.000 Gy al tumor primitivo, ganglios pélvicos e inguinales
Comienzo: día 1 - 200 cGy/día
- II. Quimioterapia sistémica
 - A. 5-FU: 1.000 mg/m²/24 horas en infusión continua durante 4 días
Comienzo: día 1
 - B. Mitomicina C: 5 mg/m² en bolo intravenoso el día 1
Comienzo: día 1 solamente
 - C. 5-FU: repetir 4 días de infusión
Comienzo: día 28

dissección superficial de la ingle. Algunos cirujanos realizan la operación en todos los casos. No obstante, está bastante claro que los pacientes con amplio compromiso bilateral de los ganglios inguinales deben ser tratados con irradiación adicional de las áreas inguinales tan pronto como sea conveniente tras el primer ciclo de radioquimioterapia. De acuerdo con nuestra experiencia, esta medida es sólo paliativa.

LESIONES DIVERSAS

En raras ocasiones se desarrolla un adenocarcinoma del conducto anal en la mucosa de la parte más proximal del conducto anal quirúrgico. Esta lesión se trata en la misma forma que el adenocarcinoma del recto, tema tratado en otras partes de este libro (véase el cap. 18). Otra lesión infrecuente es el carcinoma asociado con una fístula anorrectal. McAnally y Dockerty estimaron que el cáncer está presente alrededor del 0,1% de todas las fístulas anorrectales.²⁸ El cáncer parece estar asociado con fístulas en una de las dos formas siguientes. En el primero de los casos se forma un adenocarcinoma en una glándula anal del área de la línea dentada. Eventualmente la glándula se rompe hacia los tejidos que rodean el conducto anal y la parte inferior del recto formando una fístula. El paciente no advierte la situación hasta que se forma la fístula, que causa síntomas que progresan hasta que se hace necesaria la cirugía. En el momento de la operación puede sospecharse un cáncer porque el tracto sinusal contiene mucho mucus y el revestimiento tiene aspecto de mucosa. El diagnóstico se confirma en los cortes por congelación o bien por hallazgo del patólogo durante el examen rutinario de la pieza operatoria. En el segundo de los casos sucede casi lo inverso. Un paciente que tiene una fístula durante años con síntomas mínimos, observa que éstos se agravan súbitamente. Duran-

te la operación se realiza una fistulotomía. Generalmente el cirujano no tenía razones para sospechar degeneración maligna, pero si encuentra cáncer en los tejidos removidos durante la operación, casi siempre se trata de un cáncer de células escamosas.⁴

En el primer tipo, el cáncer provoca la formación fistulosa, mientras que en el segundo, una fístula de antigua data degenera hacia la malignidad. Pareciera que el primer tipo, adenocarcinoma-fístula, es la variedad más común. En el momento en que se hace el diagnóstico, en ambas situaciones el cáncer ya habrá invadido los tejidos que circundan el ano, el recto e incluso hasta las nalgas. A veces pueden estar afectados también los ganglios inguinales. El pronóstico en caso de adenocarcinoma-fístula es malo.

Está indicada la resección abdominoperineal con una fase perineal amplia. Si es necesario se incluye también una disección inguinal. Después de la recuperación de la operación se administra radioterapia, por ser tan comunes las recidivas; de acuerdo con Jensen y col.,²³ la tasa de supervivencia a los 5 años es inferior al 5%. En un intento por mejorar los resultados, otra forma de abordaje sería administrar radioquimioterapia en el preoperatorio, seguida en 2 a 4 semanas por resección abdominoperineal del recto. También se puede considerar el tratamiento continuado e individualizado en el posoperatorio. La situación no es tan letal en el caso de fístulas con carcinoma de células escamosas. Después del diagnóstico se aplica radiación más quimioterapia, según lo descrito para el caso del cáncer de células escamosas del conducto anal. La resección abdominoperineal puede ser necesaria o no, según las circunstancias.

MELANOMA DE LA REGIÓN ANAL

El melanoma es la forma más letal de cáncer del conducto anal. Por fortuna es extremadamente raro, con una frecuencia que oscila entre el 0,25 y el 1,25% de todos los cánceres de la región anal y es ocho veces menos frecuente que el cáncer de células escamosas del conducto anal.³⁵ Wanebo y col. comunicaron recientemente una serie.⁵⁵ Estos autores revisaron los registros de 51 pacientes tratados en el Centro Oncológico Memorial Sloan-Kettering en los últimos 50 años. Sólo seis pacientes sobrevivieron 5 años, a pesar del hecho de que dos tercios de estos pacientes recibieron resección radical.

Los síntomas del melanoma anal son similares a los de muchas lesiones benignas o ma-

lignas del conducto anal. De acuerdo con Quan y col. los síntomas consisten en una sensación de plenitud, sangrado y molestias.⁴¹ En raras ocasiones el primer signo de enfermedad es la presencia de una masa inguinal. La pérdida de peso y las molestias neurológicas en la pelvis son síntomas tardíos de la enfermedad.⁵⁰ El diagnóstico se hace naturalmente por biopsia de la masa, que rara vez está ulcerada. Si hay pigmentación ya se sospecha el diagnóstico, pero más frecuentemente el tumor primitivo no está pigmentado, en cuyo caso puede pensarse que se trata de un carcinoma de células escamosas. Pack y Oropeza, en sus comentarios acerca de la biopsia, advierten que no se incida una lesión sospechada de melanoma.³⁵ Si la lesión es pequeña se la reseca con amplio margen y si está ulcerada se retira un fragmento con cauterio. Como estos cánceres se hallan en el conducto anal, la biopsia se realiza bajo anestesia.

Este cáncer es tan agresivo que su diseminación se produce tempranamente por las vías sanguínea y linfática. En realidad, la enfermedad generalmente ya es un problema sistémico en el momento en que se hace el diagnóstico. De allí que la cirugía radical sea de poco valor a largo plazo. Quinn informó acerca de 107 pacientes en la literatura médica con seguimiento a largo plazo.⁴² Setenta y cuatro de esos pacientes recibieron cirugía radical y sólo 5 sobrevivieron cinco años. Entre otros 29 pacientes tratados con escisión local hubo cuatro sobrevivientes a largo plazo. De esto se infiere que cuando la escisión local puede hacerse en forma correcta, probablemente sea tan útil como la resección abdominoperineal. Sin embargo, a veces está indicada la cirugía radical en el intento por prolongar la supervivencia en pacientes con lesiones pequeñas o con fines paliativos cuando la lesión es demasiado grande como para researla localmente. Las radiaciones y la quimioterapia no parecen tener ningún papel en el manejo de la lesión primaria.

Las investigaciones que se hacen en la actualidad, especialmente con animales, se encaminan a lograr nuevos abordajes para el tratamiento sistémico del cáncer. Por ejemplo, la combinación de interferón más difluorometilornitina —una sustancia química que inhibe la proliferación celular especialmente en tejido canceroso— demostró supresión de un melanoma de rata trasplantable.⁵² Otro abordaje investigado en animales, tal vez más alentador, es el uso de drogas derivadas de liposomas para activar células del sistema inmunitario.¹⁰ El manejo exitoso de esta enfermedad en seres humanos espera todavía el desarrollo de tratamientos efectivos junto con estas líneas de estudio para el cáncer sistémico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anderson, S.L., Nielsen, A., and Reymann, F.: Relationship between Bowen's disease and internal malignant tumors. *Arch. Dermatol.*, 108:367-370, 1973.
2. Boman, B.M., Moertez, C.G., and O'Connez, M.J.: Carcinoma of the anal canal: a clinical and pathologic study of 188 cases. *Cancer*, 54:114-125, 1984.
3. Brennan, J.T., and Stewart, C.F.: Epidermoid carcinoma of the anus. *Ann. Surg.*, 176:787-790, 1972.
4. Bretlau, P.: Carcinoma arising in anal fistula. *Acta Chir. Scand.*, 133:496-500, 1967.
5. Cantril, S.T., Green, J.P., Schall, G.L., et al.: Primary radiation therapy in the treatment of anal carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 9:1271-1278, 1983.
6. Cummings, B.J., Keane, T., Thomas, G., et al.: Results and toxicity of the treatment of anal canal carcinoma by radiation therapy or radiation therapy and chemotherapy. *Cancer*, 54:2062-2068, 1984.
7. Dalby, J.E., and Pointon, R.S.: The treatment of anal carcinoma by interstitial irradiation. *Am. J. Roentgenol.*, 85:515-520.
8. Enker, W.E., Heilwell, M., Janov, A.J., et al.: Improved survival in epidermoid carcinoma of the anus in association with preoperative multidisciplinary therapy. *Arch. Surg.*, 121:1386-1390, 1986.
9. Fenger, C.: Histology of the anal canal. *Am. J. Surg. Pathol.* 12:41-55, 1988.
10. Fidler, I.J., and Balch, C.M.: The biology of cancer metastasis and implications for therapy. *Curr. Probl. Surg.*, 24:129-209, 1987.
11. Flam, M.S., Hohn, M.J., Mowry, P.A., et al.: Definitive combined modality therapy of carcinoma of the anus. *Dis. Colon Rectum*, 30:495-502, 1987.
12. Friedberg, M.J., and Serlin, O.: Condyloma acuminatum: its association with malignancy. *Dis. Colon Rectum*, 6:352-355, 1963.
13. Frost, D., Richards, P., Montague, E., et al.: Epidermoid cancer of the anorectum. *Cancer*, 53:1285-1293, 1984.
14. Gabriel, W.B.: Squamous-cell carcinoma of anus and anal canal: analysis of 55 cases. *Proc. R. Soc. Med.*, 34:139-157, 1941.
15. Gordon-Watson, D., and Dukes, C.E.: The treatment of carcinoma of rectum with radium with introduction on spread of cancer of rectum. *Br. J. Surg.*, 17:643-672, 1930.
16. Greenall, M.J., Ivan, S.H., Urmacher, C., et al.: Treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 161:509-517, 1985.
17. Grodsky, L.: Rare nonkeratinizing malignancies of anal region. *Arch. Surg.*, 90:216-221, 1965.
18. Grodsky, L.: Extramammary Paget's disease of the perianal region. *Dis. Colon Rectum*, 3:502-510, 1960.
19. Grodsky, L.: Leukoplakia of the anus. *Calif. Med.*, 84:420-423, 1956.
20. Helwig, E.B., and Graham, J.H.: Anogenital (extramammary) Paget's disease: a clinicopathological study. *Cancer*, 16:387-403, 1963.
21. Hintz, B.L., Charyulu, D.D.N., and Sudarsanam, A.: Anal carcinoma: basic concepts and management. *J. Surg. Oncol.*, 10:141-150, 1978.
22. Jensen, S.L., Hagen, K., Harling, H., et al.: Long-term prognosis after radical treatment for squamous-cell carcinoma of the anal canal and anal margin. *Dis. Colon Rectum*, 31:273-278, 1988.
23. Jensen, S.L., Shokouh-Amiri, M.H., Hagen, K., et al.: Adenocarcinoma of anal ducts: a series of 21 cases. *Dis. Colon Rectum*, 31:268-272, 1988.
24. Kuehn, P.G., Eisenberg, H., and Reed, J.F.: Epidermoid carcinoma of the perianal skin and anal canal. *Cancer* 22:932-938, 1968.
25. Lee, S.H., McGregor, D.H., and Duziez, M.N.: Malignant transformation of perianal condyloma acuminatum. *Dis. Colon Rectum*, 24:462-467, 1981.
26. Leichman, L., Nigro, N.D., Vaitkevicius, V.K., et al.: Cancer of the anal canal: model for preoperative adjuvant combined modality therapy. *Am. J. Med.*, 78:211-215, 1985.
27. Marfing, T.E., Abel, M.E., and Gallagher, D.M.: Perianal Bowen's disease and associated malignancies. *Dis. Colon Rectum*, 30:782-785, 1987.
28. McAnally, A.K., and Dockerty, M.B.: Carcinoma developing in chronic draining cutaneous sinuses and fistulas. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 88:87-96, 1949.
29. McConnell, E.M.: Squamous cell carcinoma of the anus—a review of 96 cases. *Br. J. Surg.*, 57:89-92, 1970.
30. Meeker, W.R., Sickle-Santanello, B.J., Philpott, G., et al.: Combined chemotherapy, radiation, and surgery for epithelial cancer of the anal canal. *Cancer*, 57:525-529, 1986.

31. Morson, B.C.: Histological typing of intestinal tumors. In Morson, B.C., and Sobin, L.H.: International Histologic Classification of Tumors, 15:62-65, 1976.
32. Morson, B.C.: The pathology and results of treatment of cancer of the anal region. *Proc. R. Soc. Med.*, 52:(Suppl.)117-118, 1959.
33. Nigro, N.D.: Multidisciplinary management of cancer of the anus. *World J. Surg.*, 11:446-451, 1987.
34. Nigro, N.D., Considine, B., and Vaitkevicius, V.K.: Combined therapy for cancer of the anal canal. *Dis. Colon Rectum*, 17:354-356, 1974.
35. Pack, G.T., and Oropeza, R.: A comparative study of melanoma and epidermoid carcinoma of the anal canal: a review of 20 melanomas and 29 epidermoid carcinomas (1930-1965). *Dis. Colon Rectum*, 10:161-176, 1967.
36. Papillon, J., Mayer, M., Montbarbon, J.F., et al.: A new approach to the management of epidermoid carcinoma. *Cancer*, 51:1830-1837, 1983.
37. Papillon, J., and Montbarbon, J.F.: Epidermoid carcinoma of the anal canal: a series of 276 cases. *Dis. Colon Rectum*, 30:324-333, 1987.
38. Papillon, J.: Radiation therapy in the management of epidermoid cancer of the anal region. *Dis. Colon Rectum*, 17:181-188, 1974.
39. Peters, R.K., and Mack, T.M.: Patterns of anal carcinoma by gender and marital status in Los Angeles County. *Br. J. Cancer*, 48:629-636, 1983.
40. Prasad, M.L., and Abcarian, H.: Malignant potential of perianal condyloma acuminatum. *Dis. Colon Rectum*, 23:191-197, 1980.
41. Quan, S.H.Q., White, J.E., and Deddish, M.R.: Malignant melanoma of the anorectum. *Dis. Colon Rectum*, 2:275-283, 1959.
42. Quinn, D., and Selah, C.: Malignant melanoma of the anus in a Negro: report of a case and review of literature. *Dis. Colon Rectum*, 20:627-631, 1977.
43. Richards, J.C., Beahrs, O.H., and Woolner, L.B.: Squamous cell carcinoma of the anus, anal canal and rectum in 109 patients. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 114:475-482, 1962.
44. Sartorelli, A.C.: Therapeutic attack of hypoxic cells of solid tumors: presidential address. *Cancer Res.*, 48:775-778, 1988.
45. Siegal, A.: Malignant transformation of condyloma acuminatum. *Am. J. Surg.*, 103:613-617, 1962.
46. Singh, R., Nime, F., and Mittelman, A.: Malignant epithelial tumors of the anal canal. *Cancer*, 48:411-415, 1981.
47. Sischy, B.: The use of radiation therapy combined with chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the anus and marginally resectable adenocarcinoma of the rectum. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 11:1587-1593, 1985.
48. Stearns, M.W., Jr.: Epidermoid carcinoma of the anal region. *Am. J. Surg.*, 90:727-733, 1955.
49. Stearns, M.W., Jr., and Quan, S.H.Q.: Epidermoid carcinoma of the anorectum. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 131:953-957, 1970.
50. Stearns, M.W., Jr., Urmacher, C., Sternberg, S.S., et al.: Cancer of the anal canal. *Curr. Probl. Cancer*, 4:1-44, 1980.
51. Stedman, T.L.: Stedman's Medical Dictionary. Baltimore and London, Williams & Wilkins, 1982.
52. Sunkara, P.S., Prakash, N.J., Rosenberger, A.L., et al.: Potentiation of antitumor and antimetastatic activities of difluoromethylornithine by interferon inducers. *Cancer Res.*, 44:2799-2802, 1984.
53. Thorek, P.: Anatomy in Surgery. Philadelphia, J.B. Lippincott, 1951.
54. Vietti, T., Eggerding, F., and Valeriate, F.: Combined effect of X radiation and 5-fluorouracil on survival of transplanted leukemia cell. *J. Natl. Cancer Inst.*, 47:865-870, 1971.
55. Wanebo, H.J., Woodruff, J.M., Farr, G.H., et al.: Anorectal melanoma. *Cancer*, 47:1891-1900, 1981.
56. Williams, S.L., Rogers, L.W., and Quan, S.H.Q.: Perianal Paget's disease: report of seven cases. *Dis. Colon Rectum*, 19:30-40, 1976.
57. Wolfe, H.R.I., and Bussey, H.J.R.: Squamous cell carcinoma of the anus. *Br. J. Surg.*, 55:295-301, 1968.