

RESPUESTA A FOLFIRI-BEVACIZUMAB EN ADENOCARCINOMA ANAL AVANZADO. TUMOR HISTOLÓGICAMENTE FRECUENTE EN UN LUGAR POCO HABITUAL

FRANCESCA FILIPPI-ARRIAGA, MARÍA ROCA, ANA NUÑO, JORGE HERNANDO

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON, HOSPITAL OBISPO POLANCO, ESPAÑA

RESUMEN

OBJETIVO: El adenocarcinoma anal representa el 15 % de los cánceres de ano. De acuerdo con sus similitudes histológicas, las guías de manejo actuales sugieren que debe tratarse como adenocarcinoma colorrectal. Existen diferencias en el comportamiento de estos tumores que deben ser consideradas. Simulando el tratamiento para el cáncer rectal en estadios tempranos, el adenocarcinoma anal incluye el tratamiento neoadyuvante con quimio-radiación seguido de resección quirúrgica; en estadios avanzados no existe consenso sobre el manejo óptimo. Las opciones de quimioterapia adyuvante pueden volverse críticas en casos de estadio localmente avanzado. El tratamiento estándar del cáncer colorrectal metastásico incluye el uso de combinaciones citotóxicas de fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán. La combinación con bevacizumab y otros agentes antiangiogénicos y anti-EGFR está bien establecida se ha demostrado que aumentan la supervivencia general y supervivencia libre de progresión. **CASO CLÍNICO:** Presentamos el caso de un varón de 39 años diagnosticado de adenocarcinoma anal primario que logró una respuesta prolongada y repetida al régimen de FOLFIRI y bevacizumab en el contexto metastásico. **CONCLUSIÓN:** Esta podría ser una opción terapéutica prometedora para pacientes con adenocarcinoma anal avanzado.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, adenocarcinoma, anal, quimioterapia, FOLFIRI, bevacizumab.

SUMMARY

OBJECTIVE: The anal adenocarcinoma accounts for 15 % of anal cancers. According to their histological similarities, the current management guidelines suggest that it should be treated as a colorectal adenocarcinoma. There are differences in the behavior of these tumors that must be considered. Simulating treatment for early stage rectal cancer, the anal adenocarcinoma includes neoadjuvant treatment with chemo radiation followed by surgical resection; in the advanced stages there is no consensus on optimal management. The adjuvant chemotherapy options may become critical in locally advanced stage cases. The standard treatment of metastatic colorectal cancer includes the use of cytotoxic combinations of fluoropyrimidines, oxaliplatin, and irinotecan. The combination with bevacizumab and other antiangiogenic and anti-EGFR agents is well established and has been shown to increase the overall survival and the progression free survival. **CLINICAL CASE:** We present the case of a 39 year old male diagnosed with primary anal adenocarcinoma who achieved a prolonged and repeated response to the FOLFIRI and the bevacizumab regimen in the metastatic setting. **CONCLUSION:** This could be a promising therapeutic option for the patients with advanced anal adenocarcinoma.

KEY WORDS: Cancer, adenocarcinoma, anal, chemotherapy, FOLFIRI, bevacizumab.

Recibido: 18/12/2021 Revisado: 12/02/2022

Aceptado para publicación: 20/02/2022

Correspondencia: María Francesca Eugenia Filippi Arriaga Departamento de Farmacología Clínica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. E-mail: mfilippi@vhebron.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3837-6698>

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International* Licens

INTRODUCCIÓN

El cáncer anal (CA) representa el 2 % de todos los cánceres gastrointestinales diagnosticados. Su incidencia es mayor en mujeres a partir de los 65 años, con una incidencia anual de 3,9 por 100 000. El cáncer anal de células escamosas (CCEA) representa el 80 % de todos los cánceres anales, mientras que el adenocarcinoma anal (ADCA) representa solo el 15 %, con una incidencia anual de 1,9 por millón ^(1,2). El canal anal mide de 3 cm - 4 cm de largo y a pesar de su corta longitud tiene una histología compleja que puede originar diferentes tipos de tumores. El ADCA se origina de la porción superior del canal anal a partir de las glándulas compuestas por epitelio cúbico que secretan citoqueratina 7 (CK7) y mucina (MUCA), por otra parte, el CCEA se origina en el epitelio escamoso ⁽³⁾. En general el tratamiento de AC difiere dependiendo su estadio y tipo histológico. En pacientes con estadio temprano (I-III), el tratamiento estándar consiste en quimioterapia en combinación con 5-fluorouracilo (5-FU) y mitomicina. En estadios avanzados (IV), la primera línea de tratamiento consiste en la combinación de platinos y fluoro pirimidina ⁽⁴⁾. En comparación con el CCEA el ADCA tiene un peor pronóstico con mayores índices de recurrencia local y a distancia ^(4,5). Sin embargo, debido a la baja incidencia del ADCA, las guías de tratamiento actual se basan en estudios pequeños retrospectivos y debido a la similitud de sus características histológicas con el adenocarcinoma rectal (ADCR), las recomendaciones actuales de manejo del ADCA sugieren que este debería de tratarse con quimio radiación neoadyuvante seguida de resección quirúrgica ^(3,6). Inclusive con este enfoque radical, el ADCA tiene un alto riesgo de recaída locorregional y metástasis. En esos casos avanzados es de vital importancia la

disponibilidad de opciones de quimioterapia efectivas. Para el carcinoma colorrectal avanzado (CRC), el tratamiento estándar de primera y segunda línea, incluye combinaciones de fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán (FOLFOX, CAPOX o FOLFIRI), en conjunto con agentes anti angiogénicos como el bevacizumab (BVZ) ⁽⁷⁾. En tumores con RAS salvaje también se recomienda la combinación con cetuximab (CET) o panitumumab. Sin embargo, la eficacia de esas combinaciones de quimioterapia no está bien establecida o documentada en el ADCA.

CASO CLÍNICO

Un hombre caucásico de 39 años se presentó al hospital con clínica de dolor anorrectal, sensación de masa rectal y sangrado rectal leve. Se realizó una rectoscopia con biopsia que mostró una masa perianal sin infiltración de la mucosa rectal. El informe patológico fue compatible con ADCA, con inmunohistoquímica positiva para CK7, antígeno de membrana epitelial (EMA) y MUCA5. Las pruebas genéticas mostraron KRAS, NRAS y BRAF no mutado y microsatélites estables (MSS). El marcador tumoral CA 19,9 fue de 144 U/mL. La resonancia magnética pélvica (RM) mostró una masa perianal de 32 mm x 20 mm x 12 mm, sin alteraciones linfadenopáticas (Figura 1). Estudios de imagen para estadificación fueron negativos para metástasis a distancia. Con el diagnóstico final de ADCA estadio IIIB (T4NxM0), el paciente inició quimioterapia neoadyuvante con capecitabina (CAP 850 mg/m² dos veces al día) concomitante con radioterapia (54 Gy en tumor primario y 50 Gy en adenopatías locales). Dos meses después se realizó una resección abdominoperineal (APR). El reporte anatomopatológico mostró un tumor de 75 mm en contacto con margen quirúrgico sin afectación ganglionar (0/5) compatible con ADCA bien diferenciado de glándulas anales, y grado de regresión tumoral con tumor residual



Figura 1. RMN con masa perianal con aumento de densidad en el margen anal posterior.

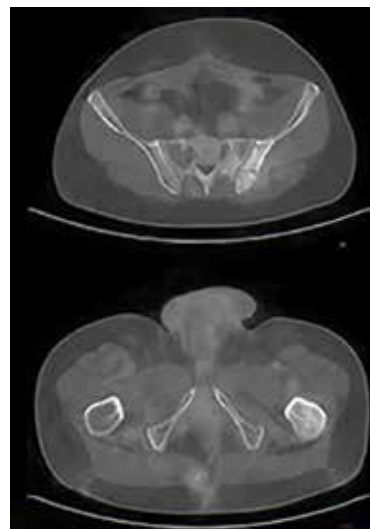
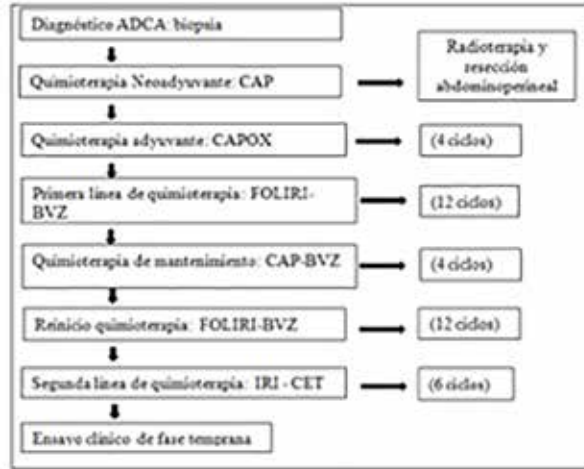


Figura 2. PET-FDG 23 meses después del diagnóstico que muestra recaída a nivel inter-glúteo izquierdo y metástasis ósea en pelvis izquierda y región trocantérica izquierda.

extenso (TRG3). Por lo que recibió 4 ciclos de CAPOX adyuvante (CAP 1 000 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas y oxaliplatino 130 mg/m² el día 1; cada 21 días). Nueve meses después de la cirugía, el paciente presentó un tumor ulcerado de 45 mm en la región interglútea. Se realizó resección quirúrgica, con reporte anatomopatológico positivo para infiltración de ADCA. Tres meses después de la cirugía, la FDG-PET-TC mostró recidiva locorregional en la zona interglútea izquierda y metástasis óseas en pelvis (Figura 2). El paciente inició quimioterapia de primera línea con FOLIRI y BVZ (5FU 2 400 mg/m², LV 400 mg/m², IRI 180 mg / m² y BVZ 5 mg / kg el día 1; cada 14 días), recibiendo 12 ciclos con mayor respuesta parcial (RP), incluida la desaparición de la afectación perineal. Posteriormente, el paciente inició quimioterapia de mantenimiento con CAP y BVZ (CAP 1 000 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas, BVZ 5 mg/kg el día 1, cada 21 días), pero se observó progresión clínica después de 4 ciclos. Debido a la buena respuesta previa, se reinició el tratamiento con FOLIRI y BVZ

(5FU 2 400 mg/m², LV 400 mg/m², IRI 180 mg/m² y BVZ 5 mg/kg el día 1; cada 14 días), y se completaron 12 ciclos, con una nueva RP significativa. Esta primera línea de tratamiento incluyó 28 ciclos de BVZ en combinación con FOLFIRI (24 ciclos) o CAP (4 ciclos), mostrando una respuesta prolongada y repetida al régimen de FOLFIRI-BVZ en el entorno metastásico con una supervivencia libre de progresión (SLP) de 17 meses sin toxicidades significativas y excelente tolerancia (Cuadro 1). Durante el seguimiento se diagnosticó progresión del tumor con metástasis a ósea pélvica y el paciente inició segunda línea de quimioterapia con una combinación de irinotecán y cetuximab (IRI 180 mg/my CET 500 mg/m² los días 1 y 15; cada 28 días) sin embargo, después de 6 ciclos con una SLP de tres meses; la PET-FDG mostró progresión ósea con nuevas metástasis en vértebra lumbar y pelvis sacroilíaca derecha. Posteriormente el paciente fue inscrito en un ensayo clínico de fase temprana, pero presentó

Cuadro 1. Curso del tratamiento

*CAP: Capecitabina, CAPOX: Capecitabina y oxaliplatino, FOLFIRI: 5-fluorouracil, leucovorina e irinotecan. BVZ: bevacizumab, IRI: irinotecan, CET: Cetuximab.

progresión radiológica y deterioro clínico, con una supervivencia global (SG) final de 52 meses desde el diagnóstico inicial.

DISCUSIÓN

El cáncer anal generalmente se diagnostica en estadios localmente avanzados (T3, T4, ganglios linfáticos positivos o metástasis) y el diagnóstico diferencial clínico entre CCEA y ADCA puede ser un desafío. Según la historia de la enfermedad del paciente, dentro de los factores de mal pronóstico conocidos para CA, el paciente presentaba sexo masculino y estadio inicial T4, sin embargo, otros factores como la infección con el virus de inmunodeficiencia humana o virus de papiloma humano, tabaquismo o adenopatías afectadas al momento del diagnóstico, estaban ausentes ⁽¹⁾. Aunque el diagnóstico del ADCA puede ser difícil, las

múltiples biopsias realizadas y descripciones histológicas confirmaron el diagnóstico, también se describieron en las muestras de tejido analizadas marcadores compatibles con ADCA como CK7 y MUCA. Actualmente no existe un tratamiento estándar para el ADCA y a su histología y comportamiento agresivo; se sugiere que el manejo terapéutico debe simular al de ADCR. El enfoque preferido es la quimio radioterapia neoadyuvante seguida de APR ⁽⁸⁾. Sin embargo, el ADCR suele tener un crecimiento tumoral intra-luminal y exofítico pero el ADCA tiende a ser plano con crecimiento submucoso que se disemina de manera difusa dentro del tejido del canal anal, pudiendo expandirse con facilidad de forma local en la región interglútea o perineal ⁽³⁾. En el caso de nuestro paciente este comportamiento tumoral fue importante y podría estar relacionada con una respuesta diferente al tratamiento sistémico en el ADCA, porque se objetivaron múltiples recidivas locorregionales y la invasión de estructuras adyacentes como tejido subcutáneo, piel y estructuras óseas; a pesar que el abordaje inicial fue radical e incluyó quimio radioterapia neoadyuvante seguida de APR. En cuanto al manejo quirúrgico se ha comprobado que la APR mejora la supervivencia de los ADCA localizados ⁽⁹⁾. Un estudio retrospectivo de pacientes con ADCA en estadio I -III concluyó que los pacientes con enfermedad localmente avanzada deben tratarse con una combinación de resección quirúrgica y quimio-radioterapia. Aunque debido a la rareza de ADCA, no se recomendó un régimen de quimioterapia específico o el uso particular de fármacos antiangiogénicos como el BVZ ⁽⁶⁾. En el contexto metastásico de ADCA, hay una gran falta de evidencia sobre la respuesta al tratamiento sistémico y se informan pocos casos de ADCA tratados con combinaciones de antiangiogénicos y quimioterapia. Un paciente masculino de 50 años con ADCA metastásico fue tratado con FOLFOX-BVZ completando 13

ciclos, posteriormente debido a neurotoxicidad se cambió a FOLFIRI-BVZ con lo que mantuvo respuesta completa por 6 meses⁽¹⁰⁾. Otro paciente masculino de 66 años con ADCA metastásico fue tratado con FOLFOX logrando respuesta parcial y falleciendo a los 6 meses por hemorragia cerebral⁽¹¹⁾. También un estudio informó una respuesta exitosa a FOLFOX y BVZ en un hombre de 62 años con ADCA con KRAS mutado, que presentó respuesta completa después de 22 ciclos de tratamiento⁽¹²⁾. En el caso de nuestro paciente, posterior a la quimioterapia inicial adyuvante con CAPOX, se inició la primera línea de tratamiento con la combinación de FOLFIRI y BVZ logrando una respuesta prolongada y repetida. Aunque varios ensayos clínicos han explorado la combinación de FOLFIRI-BVZ en cáncer color rectal^(13,14), la presentación de este caso según la búsqueda bibliográfica realizada, representa la primera respuesta publicada de ADCA con esta combinación, en la que se logra una SLP de diecisiete meses. Desde nuestra perspectiva, la combinación de FOLFIRI y BVZ es una opción terapéutica prometedora para pacientes con ADCA avanzado. Sin embargo, se necesitan más estudios para dilucidar el ADCA como una entidad distinta del CCEA y CRC, y para proporcionar más opciones específicas para su tratamiento.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Claudia Baeza por su asesoramiento lingüístico y gramatical.

Contribuciones de los autores. FF y JH fueron los principales contribuyentes en la revisión de la literatura, redacción del manuscrito, análisis de información clínica y discusión del caso. MR y AN contribuyeron a la revisión y discusión del manuscrito. JH contribuyó con su revisión experta del caso. Todos los autores han leído y aprobado la versión final del manuscrito.

Conflicto de intereses. Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Valvo F, Ciurlia E, Avuzzi B, Doci R, Ducreux M, Roelofsen F, et al. Cancer of the anal region. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;135:115-127.
2. RARECARENet Data Source and Methods: Epithelial tumours of anal canal, squamous cell carcinoma with variants of anal canal, adenocarcinoma with variants of anal canal, Paget's disease of anal canal [Internet]. [citado 17 de diciembre de 2021]. Disponible en: URL: <http://rarecarenet.istitutotumori.mi.it/>
3. Behan WM, Burnett RA. Adenocarcinoma of the anal glands. *J Clin Pathol*. 1996;49(12):1009-1011.
4. Wegner RE, White RJ, Hasan S, Raj M, Monga D, Finley G, et al. Anal adenocarcinoma: Treatment outcomes and trends in a rare disease entity. *Cancer Med*. 2019;8(8):3855-3863.
5. Franklin RA, Giri S, Valasareddy P, Lands LT, Martin MG. Comparative survival of patients with anal adenocarcinoma, squamous cell carcinoma of the anus, and rectal adenocarcinoma. *Clin Colorectal Cancer*. 2016;15(1):47-53.
6. Park H. Survival outcomes after initial treatment for anal adenocarcinoma: A population-based cohort study. *Clin Colorectal Cancer*. 2020;19(3):e75-82.
7. Rosen LS, Jacobs IA, Burkes RL. Bevacizumab in colorectal cancer: Current role in treatment and the potential of biosimilars. *Target Oncol*. 2017;12(5):599-610.
8. Gogna S, Bergamaschi R, Kajmolli A, Gachabayov M, Rojas A, Samson D, et al. Clinicopathologic features and outcome of adenocarcinoma of the anal canal: A population-based study. *Int J Surg Oncol*. 2020;2020:5139236.
9. Kounalakis N, Artinyan A, Smith D, Mojica-Manoso P, Paz B, Lai LL. Abdominal perineal resection improves survival for nonmetastatic adenocarcinoma of the anal canal. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(5):1310-1315.
10. Yoshitani S, Hosokawa K, Yokoi M, Kinami S, Omote K, Ueda N, et al. [A case of anal canal carcinoma with systemic lymph node metastases successfully treated by bevacizumab+mFOLFOX6 therapy]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2009;36(12):2229-2231.

11. Yamauchi M, Okamoto Y, Doi M, Shinozaki K. [mFOLFOX6 for treatment of anal canal cancer with disseminated carcinomatosis of bone marrow--a case report]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2010;37(11):2209-2211.
12. Ma H, Wu X, Tao M, Tang N, Li Y, Zhang X, et al. Efficacy and safety of bevacizumab-based maintenance therapy in metastatic colorectal cancer: A Meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(50):e18227.
13. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Lonati V, Maspero F, et al. FOLFIRI-bevacizumab as first-line chemotherapy in 3 500 patients with advanced colorectal cancer: A pooled analysis of 29 published trials. *Clin Colorectal Cancer*. 2013;12(3):145-151.
14. Beretta GD, Petrelli F, Stinco S, Cabiddu M, Ghilardi M, Squadroni M, et al. FOLFIRI + bevacizumab as second-line therapy for metastatic colorectal cancer pretreated with oxaliplatin: A pooled analysis of published trials. *Med Oncol Northwood Lond Engl*. 2013;30(1):486.