

# Respuesta a cetuximab en carcinoma escamocelular de canal anal después de varias líneas de quimioterapia e inmunoterapia

## Response to Cetuximab in Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal After Multiple Lines of Chemotherapy and Immunotherapy

Javier Mauricio Segovia,<sup>1</sup> Sergio Osorio,<sup>2</sup> Erick Andrés Cantor,<sup>1</sup> Luis Eduardo Pino,<sup>1</sup> Henry Alexander Vargas,<sup>3</sup> John Alejandro Murillo-Silva,<sup>4\*</sup> Iván Camilo Triana,<sup>5</sup> Valentina Navas-Cardona.<sup>6</sup>

### ACCESO ABIERTO

#### Citación:

Segovia JM, Osorio S, Cantor EA, Pino LE, Vargas HA, Murillo-Silva JA, Triana IC, Navas-Cardona V. Respuesta a cetuximab en carcinoma escamocelular de canal anal después de varias líneas de quimioterapia e inmunoterapia. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2024;39(3):350-355. <https://doi.org/10.22516/25007440.1108>

<sup>1</sup> Hematooncólogo y oncólogo clínico, Dirección de Medicina Interna, ICCAL. Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Fellow de Oncología, Dirección de Medicina Interna, ICCAL. Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia.

<sup>3</sup> Oncólogo clínico, Dirección de Medicina Interna, ICCAL. Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia.

<sup>4</sup> Rural de oncología, Dirección de Medicina Interna, Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia.

<sup>5</sup> Residente de Medicina Interna, Dirección de Medicina Interna, Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia.

<sup>6</sup> Rural de gastroenterología, Dirección de Medicina Interna, Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia.

\*Correspondencia: John Alejandro Murillo-Silva.  
john.murillo789@hotmail.com

Fecha recibido: 21/07/2023  
Fecha aceptado: 04/12/2023



### Resumen

El cáncer anal primario representa del 1% al 3% de los cánceres gastrointestinales. La histología más común es el carcinoma escamocelular, con una incidencia de 0,5 a 2 por cada 100.000 personas. El principal factor de riesgo es la infección por el virus del papiloma humano, especialmente los subtipos 16 y 18, que representan del 85% al 93% de los casos.

El tratamiento y el pronóstico dependen del estadio del tumor. Los tumores localizados se pueden tratar con cirugía curativa, pero las etapas localmente avanzadas requieren una combinación de quimioterapia y radiación. Los tumores en estadio avanzado (IIIC y IV) tienen un mal pronóstico incluso con quimioterapia. En los últimos años, la inmunoterapia y las terapias dirigidas son prometedoras para mejorar la supervivencia de los pacientes con enfermedad avanzada, recurrente o difícil de tratar.

Se presenta el caso de una mujer de 69 años con carcinoma escamocelular moderadamente diferenciado (T2N1M0, estadio IIIA) del canal anal que, después del tratamiento con quimiorradioterapia e inhibidores de punto de chequeo y luego de la progresión de la enfermedad, recibió tratamiento con terapia blanco (cetuximab) y logró la remisión completa de la enfermedad y una respuesta mantenida por más de 18 meses.

Este caso destaca los desafíos del tratamiento del cáncer anal avanzado y los beneficios potenciales de la terapia dirigida, especialmente cetuximab, para lograr respuestas a largo plazo. Se necesitan más investigaciones y estudios a gran escala para determinar el papel de la terapia blanco y la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer del canal anal.

### Palabras clave

Carcinoma de células escamosas, cetuximab, quimioterapia, inmunoterapia, tratamiento.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer del canal anal primario es una entidad poco frecuente que constituye el 1%-3% de todos los cánceres gastrointestinales<sup>(1,2)</sup>. El tipo histológico más común es el escamocelular, con una incidencia cercana de 0,5-2 casos por cada 100.000 habitantes. El principal factor de riesgo es

la infección por el virus del papiloma humano (VPH), que llega a causar el 85%-93% de todos los casos, en especial los subtipos VPH 16 y 18<sup>(2)</sup>.

Los síntomas son inespecíficos, como sangrado rectal, dolor y prurito, que se relacionan con un diagnóstico tardío. El tacto rectal es un método eficaz y de bajo costo para la detección de estas lesiones y el diagnóstico definitivo

## Abstract

Primary anal cancer accounts for 1% to 3% of gastrointestinal cancers. The most common histology is squamous cell carcinoma, with an incidence of 0.5 to 2 per 100,000 people. The main risk factor is infection with the human papillomavirus, particularly subtypes 16 and 18, which represent 85% to 93% of cases.

Treatment and prognosis depend on the stage of the tumor. Localized tumors can be treated with curative surgery, but locally advanced stages require a combination of chemotherapy and radiation. Advanced-stage tumors (IIIC and IV) have a poor prognosis even with chemotherapy. In recent years, immunotherapy and targeted therapies have shown promise in improving survival for patients with advanced, recurrent, or difficult-to-treat disease.

We present the case of a 69-year-old woman with moderately differentiated squamous cell carcinoma (T2N1M0, stage IIIA) of the anal canal who, after treatment with chemoradiotherapy and checkpoint inhibitors and subsequent disease progression, received targeted therapy (cetuximab) and achieved complete remission with a sustained response for over 18 months.

This case highlights the challenges of treating advanced anal cancer and the potential benefits of targeted therapy, particularly cetuximab, in achieving long-term responses. Further research and large-scale studies are needed to determine the role of targeted therapy and immunotherapy in the treatment of anal canal cancer.

## Keywords

Squamous cell carcinoma, cetuximab, chemotherapy, immunotherapy, treatment.

debe realizarse con biopsia. Se deben hacer estudios, de los cuales la resonancia magnética de pelvis con protocolo para ano permite la evaluación y estadificación locorregional, además de tomografías de tórax y abdomen para evaluar la extensión a distancia.

Las neoplasias del canal anal tienen un pronóstico relacionado con la estadificación del tumor. Los estadios locales se pueden tratar con cirugía con fines curativos; mientras que, en los estadios localmente avanzados, el tratamiento es quimioterapia y radioterapia concurrente con fines curativos<sup>(3)</sup>. Los tumores en estadios avanzados (IIIC y IV) tienen mal pronóstico incluso con el manejo de quimioterapia.

En los últimos 10 años, tanto la inmunoterapia como los tratamientos dirigidos con inhibidores de puntos de chequeo han generado nuevas perspectivas terapéuticas, lo que mejora la expectativa de vida de los pacientes en el escenario de enfermedad avanzada, recaída o refractaria a los tratamientos convencionales.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se trata de una paciente femenina natural de Bogotá, Colombia, con antecedente de hipotiroidismo en suplementación hormonal, quien, a los 69 años de edad, consulta a la Fundación Santafé de Bogotá, con un cuadro clínico de varios meses de evolución consistente en dolor en la región anal y cambios en las características de las deposiciones. Fue valorada en el servicio de urgencias, donde se solicitó una resonancia magnética de pelvis con protocolo para ano, que reportó un engrosamiento irregular y transmural en las paredes del canal anal del lado izquierdo, entre los ejes horarios de las 12 y las 6, con compromiso del esfínter anal externo, que se extiende hasta la línea dentada y con lon-

gitud de 40 mm; además de dos ganglios prominentes en cadena iliaca interna izquierda, con dimensiones aproximadas de 11 x 17 mm de diámetro y en la cadena iliaca externa izquierda de 14 x 11 mm (**Figura 1**), los cuales presentaban un moderado patrón de restricción a la difusión de características sospechosas (03/09/2019). Se realizaron tomografías contrastadas de tórax y abdomen sin evidencia de anomalías que sugirieran enfermedad metastásica y se llevó a la toma de biopsia de la lesión descrita.



**Figura 1.** Resonancia magnética inicial con lesiones descritas compatibles con cáncer anal en un estadio localmente avanzado. Fuente: archivo de los autores.

Se confirmó el diagnóstico de carcinoma escamocelular queratinizante moderadamente diferenciado de canal anal con compromiso de recto distal; T2N1M0 (estadio IIIA) para septiembre de 2019 con reporte de inmunohistoquímica para ligando 1 de muerte programada (PD-L1) por puntuación combinada positiva (CPS) de 10 puntos. Se remitió al servicio de oncología y se definió el manejo definitivo para enfermedad localmente avanzada con el esquema Nigro, consistente en radioterapia con el protocolo IMRT (radioterapia de intensidad modulada), con una dosis total de 50,4 Gy en fracciones de 1,8 Gy más mitomicina y capecitabina concurrente con los días de radioterapia.

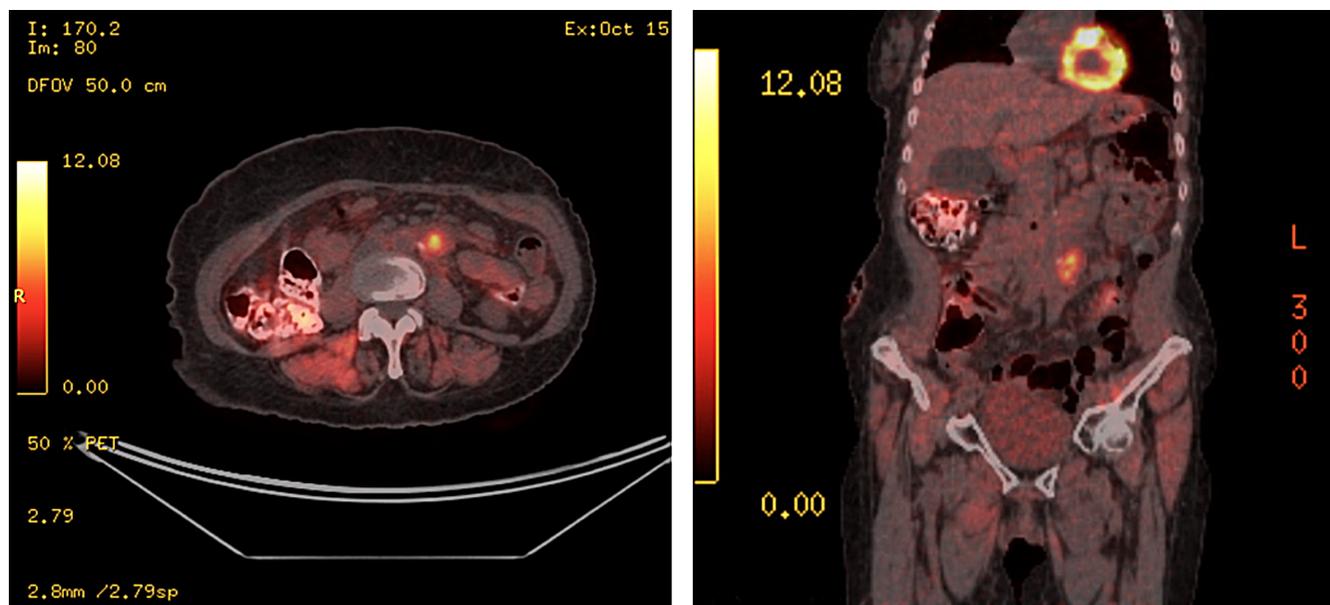
Se logró completar tres semanas de tratamiento por toxicidad local a la radioterapia y se realizó una resonancia magnética pélvica de revalorización cuatro meses después de suspender el tratamiento, en la cual se reportó la persistencia de engrosamiento irregular de las paredes del canal anal en el lado izquierdo, entre los ejes horarios de las 12 y las 6, con compromiso del esfínter interno, espacio interesfintérico, esfínter externo y la línea dentada de aproximadamente 35 mm (40 mm en el estudio previo), con compromiso de la grasa perianal y la pared posterior de la vagina adyacente. En comparación con el estudio previo, estos hallazgos evidenciaron una moderada disminución en el patrón de vascularización, sin evidencia de ganglios ni adenomegalias en la región inguinal izquierda.

Se presentó en una junta multidisciplinaria con el servicio de coloproctología y se determinó llevar a resección

abdominoperineal más colostomía. El procedimiento se realizó en marzo del 2020 con un reporte de patología de la pieza quirúrgica ypT4, ypN1a compatible con ausencia de respuesta clínica, por lo que se definió seguimiento estricto y observación.

En octubre de 2020 se tomó una tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-TC) de revalorización, en la que se evidenció el aumento de la densidad de la grasa retroperitoneal paraaórtica izquierda con una imagen hipermetabólica de aproximadamente 15 mm con un valor de captación estandarizado (SUV) máximo de 7,32, relacionada con suturas quirúrgicas, cercana a los vasos mesentéricos inferiores, probablemente tumoral, sin otros hallazgos patológicos (**Figura 2**).

Se consideró una progresión locorregional y se inició el manejo con quimioterapia sistémica ajustando la dosis de paclitaxel y carboplatino al 85% (80 mg/m<sup>2</sup>). Se inició el tratamiento en octubre de 2020 y, después de tres ciclos de quimioterapia, se realizó una resonancia magnética de pelvis en diciembre de 2020 con evidencia de lesión nodular sólida retroperitoneal paraaórtica izquierda con dimensiones aproximadas de 15 x 21 mm, de aspecto neoplásico metastásico, localizada a la altura de la bifurcación distal de la aorta abdominal y a la altura del cuerpo vertebral L4, que, en comparación con el estudio tomográfico previo, tiene mayor efecto compresivo sobre el uréter ipsilateral y ocasiona una obstrucción renoureteral proximal con leve a moderado grado de hidroureteronefrosis.



**Figura 2.** Tomografía por emisión de positrones (PET) de seguimiento en la que se evidencia progresión de la enfermedad. Fuente: archivo de los autores.

Se consideró como una progresión de la enfermedad y se planteó la segunda línea de manejo con capecitabina más oxaliplatino, protocolo con el que se inició el manejo en diciembre de 2020. Después de la administración del tercer ciclo, se presentó en una junta multidisciplinaria, en la que se determinó que, por el reporte de patología inicial con CPS de 10, se beneficiaría con inmunoterapia, y se inició el manejo con pembrolizumab en febrero del 2021, con el cual solamente logró un ciclo de administración por la disponibilidad de medicamento. Posteriormente, se cambió el tratamiento a nivolumab desde febrero de 2021.

En junio de 2021, la paciente consultó el servicio de urgencias por cambios inflamatorios en los miembros inferiores y edema bilateral. Se tomó una resonancia magnética que reportó una lesión sólida de morfología tubular, de contornos lobulados, de 75 mm de diámetro mayor, de señal intermedia en las secuencias con información T2, con patrón de restricción en las secuencias con información de difusión y realce heterogéneo poscontraste, el cual se continúa anteriormente adyacente a la rama isquiopúbica derecha y se asocia a adenomegalias con contenido heterogéneo, probablemente necrótico, en la región inguinal derecha (25 mm de diámetro). Adicionalmente, tenía una lesión neoplásica conocida en el retroperitoneo izquierdo, con importantes cambios fibróticos y con prominencia uretral proximal.

Se consideró una paciente en progresión de enfermedad, por lo que nuevamente fue presentada en una junta de tumores en la que, teniendo en cuenta la presencia de expresión de receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en este tipo de tumores, se inició el manejo con

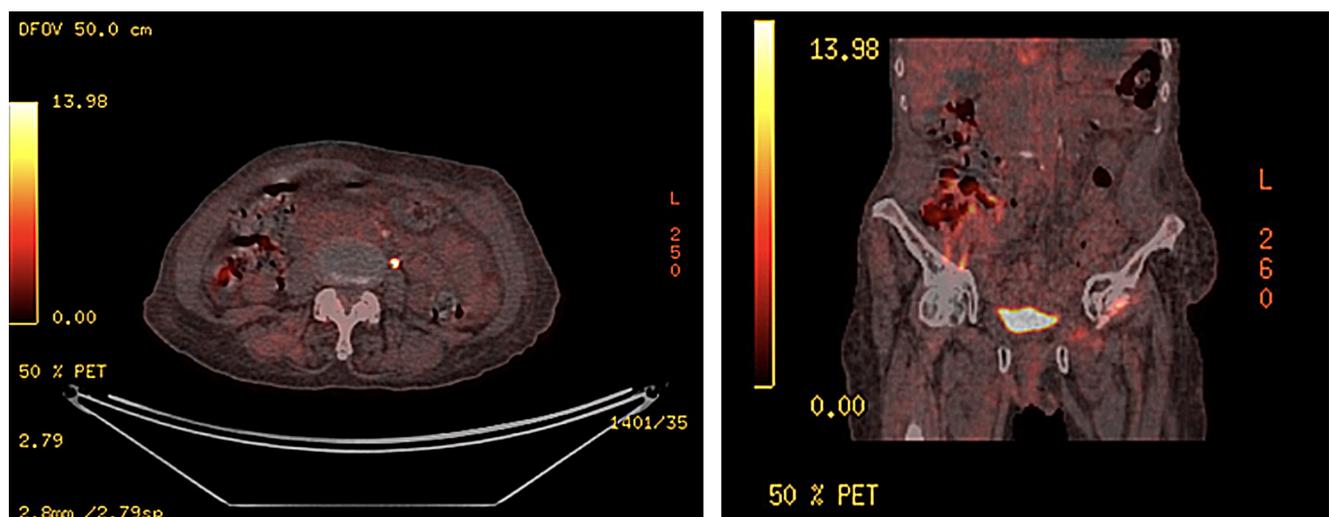
cetuximab en monoterapia en agosto de 2021 con una dosis inicial de 400 mg/m<sup>2</sup> y posteriormente 250 mg/m<sup>2</sup> cada dos semanas hasta toxicidad inaceptable o toxicidad.

Durante el seguimiento, la paciente se encontró con una adecuada tolerancia al tratamiento, sin requerimiento de ajuste de dosis; sin embargo, por el estado general de la paciente, no se adicionó manejo con irinotecán. No se ha reportado ninguna toxicidad inaceptable o que requiera ajuste de dosis hasta los controles actuales. Se realizó una PET-CT de revaloración en febrero de 2022 después de seis meses de iniciar el tratamiento, con evidencia de respuesta completa con ausencia de lesiones metabólicamente activas a nivel abdominal y pélvico, y se continuó el manejo con un segundo estudio de revaloración con PET-CT en febrero de 2023 comparativo (**Figura 3**), después de más de 18 meses del inicio del tratamiento con cetuximab sin evidencia de actividad metabólica que sugiera recidiva o persistencia tumoral y clínicamente con mejoría de síntomas en la región pélvica, edema de extremidades y síntomas generales.

Actualmente, la paciente se encuentra en seguimiento por oncología con respuesta mantenida, disminución de cambios inflamatorios y adecuada cicatrización en la región genital (**Figura 4**), con toxicidad aceptable y adecuado control de los síntomas.

## DISCUSIÓN

Se reporta el caso de una paciente con carcinoma escamocelular anal, quimiorresistente, con reporte de patología positiva para PD-L1 por CPS, a quien después de múltiples



**Figura 3.** PET de revaloración después de 18 meses de tratamiento con respuesta completa sostenida. Fuente: archivo de los autores.



**Figura 4.** Evoluciones de las lesiones genitales antes del inicio de la terapia con cetuximab hasta la evolución actual. Fuente: archivo de los autores.

líneas de manejo y tratamiento quirúrgico, se determinó el manejo con inmunoterapia sin lograr las respuestas esperadas por los estudios que apoyan dichas recomendaciones.

La literatura avala el uso de cetuximab en tumores con sobreexpresión del receptor EGFR en escenarios como carcinomas escamocelulares de cabeza y cuello, y pulmón, entre otras con respuestas prometedoras. Así mismo, es conocida la expresión universal del EGFR en el carcinoma escamocelular anal, así como la ausencia de mutaciones

del gen KRAS, lo que hace plausible el uso de este medicamento en el carcinoma escamocelular anal<sup>(4)</sup>.

Los estudios actuales de quimioterapia sistémica basadas en platino, fluoropirimidina y mitomicina muestran unas supervivencias globales entre 5 y 21 meses<sup>(2,4)</sup>, y la eficacia de cetuximab en monoterapia o combinación con quimioterapia o inmunoterapia presenta resultados variables en reportes de casos y series de casos retrospectivas, con supervivencia libre de progresión de 5, 7, 8 y hasta 10

meses<sup>(5-8)</sup>. Una serie de casos retrospectiva con 17 pacientes que recibieron cetuximab como segunda o tercera línea de tratamiento para enfermedad metastásica reportó que el 35% de los pacientes tuvo una reducción del tamaño tumoral, 41% progresión de la enfermedad y 24% enfermedad estable, y no se evidenció en ningún paciente respuesta completa. De los pacientes que lograron respuesta parcial o enfermedad estable, la supervivencia global media fue de 33,8 meses y la supervivencia libre de progresión media fue de 12,7 meses<sup>(9)</sup>.

En el caso actual, después de varias líneas de manejo sin respuestas adecuadas y con progresiones rápidas, se ha

logrado una respuesta completa sostenida por más de 18 meses con adecuada calidad de vida, correcta cicatrización y control de síntomas relacionados con el tumor primario. Este resultado inclusive sobrepasa los hallazgos en supervivencias globales y supervivencia libre de progresión de otros estudios que usan la terapia dirigida como monoa-gente o en combinación, como es el caso de *CARACAS trial*, en el que los pacientes que recibieron la combinación de avelumab más cetuximab, después de un seguimiento medio de 26,7 meses, lograron una supervivencia global media de 12,8 meses y una supervivencia libre de progresión de 2 meses<sup>(10)</sup>.

## REFERENCIAS

1. Young AN, Jacob E, Willauer P, Smucker L, Monzon R, Ocegüera L. Anal Cancer. *Surg Clin North Am*. 2020;100(3):629-34. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2020.02.007>
2. Rao S, Guren MG, Khan K, Brown G, Renehan AG, Steigen SE, et al. Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(9):1087-100. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.06.015>
3. Durot C, Dohan A, Boudiaf M, Servois V, Soyer P, Hoeffel C. Cancer of the Anal Canal: Diagnosis, Staging and Follow-Up with MRI. *Korean J Radiol*. 2017;18(6):946-56. <https://doi.org/10.3348/kjr.2017.18.6.946>
4. Eng C, Messick C, Glynne-Jones R. The Management and Prevention of Anal Squamous Cell Carcinoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019;39(39):216-25. [https://doi.org/10.1200/EDBK\\_237433](https://doi.org/10.1200/EDBK_237433)
5. Khawandanah M, Baxley A, Pant S. Recurrent metastatic anal cancer treated with modified paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin and third-line mitomycin/cetuximab. *J Oncol Pharm Pract*. 2015;21(3):232-7. <https://doi.org/10.1177/1078155214526268>
6. Saif MW, Kontny E, Syrigos KN, Shahrokni A. The Role of EGFR Inhibitors in the Treatment of Metastatic Anal Canal Carcinoma: A Case Series. *J Oncol*. 2011;2011:125467. <https://doi.org/10.1155/2011/125467>
7. Lukan N, Ströbel P, Willer A, Kripp M, Dinter D, Mai S, et al. Cetuximab-based treatment of metastatic anal cancer: correlation of response with KRAS mutational status. *Oncology*. 2009;77(5):293-9. <https://doi.org/10.1159/000259615>
8. Phan LK, Hoff PM. Evidence of clinical activity for cetuximab combined with irinotecan in a patient with refractory anal canal squamous-cell carcinoma: report of a case. *Dis Colon Rectum*. 2007;50(3):395-8. <https://doi.org/10.1007/s10350-006-0786-9>
9. Rogers JE, Ohinata A, Silva NN, Mehdizadeh A, Eng C. Epidermal growth factor receptor inhibition in metastatic anal cancer. *Anticancer Drugs*. 2016;27(8):804-8. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000383>
10. Lonardi S, Prete AA, Morano F, Messina M, Formica V, Corsi DC, et al. Randomized phase II trial of avelumab alone or in combination with cetuximab for patients with previously treated, locally advanced, or metastatic squamous cell anal carcinoma: the CARACAS study. *J Immunother Cancer*. 2021;9(11):e002996. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002996>