



**N. Belnome, M. Salibra, V. Bartolo,
M. Turrisi, E. Cesario, S. Di Mauro**

Università degli Studi di Messina
Cattedra di Chirurgia Generale
Direttore: Prof. S. Di Mauro

Introduzione

Le neoplasie maligne dell'ano sono una patologia piuttosto rara e percentualmente costituiscono circa il 4% dei tumori del canale alimentare.

Nonostante la loro rarità rappresentano una patologia di interesse clinico-scientifico per diversi ordini di motivi:

- abbandono quasi totale di tecniche chirurgiche demolitive vs trattamenti combinati;
- prognosi favorevole per la positiva risposta ai nuovi protocolli terapeutici.

Quest'ultima è legata a tre varianti principali:

- sede: canale anale vs margine anale;
- dimensioni: tumori inferiori a 2 cm hanno una prognosi molto favorevole;
- differenziazione istologica.

L'età di più frequente insorgenza è intorno alla sesta decade, con maggiore precocità per le neoplasie insorte su altra patologia (emorroidi, fistole, condilomi e ragadi).

Dato che i fattori prognostici e gli indirizzi terapeutici sono strettamente legati al tipo istologico, alle dimensioni ed alla localizzazione del tumore, fondamentale risulta la conoscenza dell'anatomia del canale anale.

il canale anale è la parte terminale del tubo digerente, che fa seguito al retto, si estende fino al margine anale, che differisce dalla cute perianale circostante per l'epidermide più delicata e pigmentata e per la presenza del-

Abstract

ANAL CANCER

The authors, want to demonstrate the operation of abdominal perianal rectum amputation, and it is considered absolute, even 80 years, in the treatment of the anal neoplasia, it is superseded by alternative methods represented by protocols radio-chemo-therapeutic associated or less to the surgery treatment.

They make then a retrospective valuation since 1963 till our days on 54 patients. In the 6 patients (stadium I-II) treated after 1982 with protocols of freemall, it is was obtained disappearance of the neoplasia about 50% the cases. On overcoming of the results there was in a second group of 8 patients (1987) treated always with protocol of Greenall, in 5 of these (62,5%) could observe absence of remaining of disease. In the third group (1993) on 8 patients treated with therapy fixed radio-chemo, it was registered the absence of the residual of illness in 6 patients(75,5%).

Finally, from the analysis of patients observed in the last seven years, 5 of wich suffered by Ca squamous in different evolutive stadium (one I stadium, three II stadium and one stadium III-B), the stadium I and II were treated with the protocol radio-chemotherapeutic obtaining total remission of the disease in the 100% of the cases.

In the follow-up of 45 patients, 12 of whose were treated with the therapy combined radio-chemo and of these 10 were valutabled for survival to 5 years which was about 70% superior to patients treated with only surgery therapy.

Key words: Anal cancer.

le pliche radiate, pieghe cutanee che dal margine anale convergono verso il canale anale.

Le prime discussioni nascono già sulla definizione di canale anale; per l'anatomia classica esso si estende dal margine anale alla linea dentata, per una lunghezza di 2.5 cm circa (canale anale anatomico). Per il chirurgo e più in particolare per il proctologo, invece, il limite superiore è costituito dalla salienza percepita dal dito esplorante sulla parete del retto a circa 4 cm dal margine anale: l'anello anoretale che corrisponde al margine superiore dello sfintere interno e del muscolo pubo-rettale (canale anale chirurgico).

* Relazione alla «I giornata di studio sulla patologia ano-rettale» Siracusa 10 Giugno 2000.

Se per la maggior parte delle patologie di interesse proctologico è più utile fare riferimento al canale anale chirurgico, per i tumori, invece, è più congeniale riferirsi al canale anale anatomico classico. La linea dentata, infatti, segna il confine tra due territori a drenaggio linfatico diverso determinando così trattamenti chirurgici radicalmente differenti.

La rete linfatica mucosa, sottomucosa e muscolare del canale anale drena verso le stazioni linfonodali mesenteriche e pelviche, per cui si ha una metastatizzazione analogica alle neoplasie del retto; quella del canale anale inferiore alle stazioni linfonodali inguinali.

Le metastasi linfonodali sono relativamente frequenti e, secondo Boman si possono considerare percentualmente in funzione di due parametri: interessamento della parete da parte del tumore (invasività) e dimensioni della neoplasia.

La linea dentata detta anche pettinata o giunzione anorettale costituisce il residuo della giunzione tra intestino embrionale (endodermico) e proctodeo, (fossetta anale primitiva ectodermica); fa da confine fra il retto ed il canale anale anatomico e segna anche il passaggio dall'epitelio intestinale mucoso cilindrico monostratificato a quello squamoso pluristratificato del canale anale, che differisce dalla comune cute per l'assenza di peli, ghiandole sudoripare e per la minore cheratinizzazione. L'ampia varietà di istotipi presenti nel canale anale (epitelio di transizione, ghiandolare e squamoso) rende ragione del numero, della complessità e diversità degli schemi classificativi finora proposti.

– Gabriel (1941) distingue tumori del margine anale e del canale anale a seconda che siano sotto o sopra la linea dentata o che la comprendano.

– Beahrs (1976) et Schneider (1981) definiscono «carcinoma a cellule squamose» tutti i tumori con segni di cheratinizzazione, «carcinoma basaloide» quelli con presenza di cellule basalioidi di transizione.

– Stearns (1980) et Nigro (1983) ritengono che i cancri detti «cloacogenici, transizionale, epidermoide e basaloide in base alla prevalenza del tipo cellulare rappresentato non siano altri che varianti del tipo squamoso.

– Goligher (1980) considera l'esistenza di cinque tipi di tumore maligno della regione anale: adenocarcinoma del retto discendente nel canale anale, ca a cellule squamose, ca a cellule basali, melanoma maligno ed adenocarcinoma del canale anale o colloide.

– Hockey (1973) distingue i carcinomi della mucosa del retto in adeno-carcinoma, dell'epitelio cloacale a cellule squamose cheratinizzante e non, transizionale, muco-epidermoide, basaloide e forme miste, della mucosa anale a cellule squamose, della zona di transizione a cellule squamose cheratinizzante e non, della cute perianale a cellule squamose a cellule basali (malattia di Paget).

– Sing (1981) considera sinonimi i termini squamoso, basosquamoso, basaloide, transizionale, cloacogenico, mucoepidermoide e distingue due gruppi di cancri dell'ano; cheratinizzanti (ca squamoso) e non cheratiniz-

zanti (ca cloacogenico, basale, basaloide, malattia di Bowen, malattia di Paget). Ritene infine carcinomi cloacogenici i tipi transizionali, basaloide, muco-epidermoide ed adeno-carcinoma mucoide atipico.

Classificazione istologica

Allo stato attuale i cancri dell'ano vengono classificati come: carcinoma squamoso o epidermoide, carcinoma cloacogenico o basaloide a cellule di transizione, adenocarcinoma e carcinoma muco-epidermoide che origina dalle ghiandole anali, malattia di Bowen, malattia di Paget, carcinoma neuro-endocrino e melanoma.

Noi prenderemo in considerazione solo i primi tre istotipi, di pertinenza del canale anale:

Carcinoma squamoso: rappresenta circa l'80% delle neoplasie del canale anale. Si riscontra con maggior frequenza nel sesso femminile (rapporto maschi femmine 1:3) e negli omosessuali in relazione alla elevata frequenza in questi individui di infezioni da HPV ed HIV. Colpisce in prevalenza la settima decade di vita con un'età media di incidenza variabile dai 60 ai 67 anni.

Per quanto riguarda i fattori etiopatogenetici le lesioni a rischio più spesso chiamate in causa sono di tipo virale ed immunitario. Sembra accertata infatti una stretta correlazione tra l'infezione da virus a trasmissione sessuale come gli HPV ed il carcinoma squamoso del canale anale. Ampiamente discussa in letteratura è il ruolo dell'immunosoppressione, infezione da HIV, immunodeficienza correlata alla terapia nei trapiantati e del fumo di sigaretta. Dal punto di vista genetico si evidenzia spesso la delezione del braccio lungo del cromosoma 11 o più raramente del cromosoma 3, attivazione di oncogeni-ras in alcuni casi di carcinoma squamoso.

Carcinoma transizionale detto cloacogenico o basaloide; trattasi di una neoplasia che può vantare una variegata componente istologica (epitelio a cellule di tipo basale o transizionale).

Adenocarcinoma e carcinoma mucoepidermoide; sono forme rare la cui istogenesi e a tutt'oggi molto dibattuta, si fa comunque risalire l'origine di questi tumori dai dotti e dalle ghiandole anali e da fistole perianali pregresse di diversa origine.

Sintomatologia

Clinicamente la neoplasia si manifesta sotto forma di escrescenza vegetante a superficie irregolare e talora ulcerata. In fase più avanzata la lesione può circondare l'orificio anale stenolandolo. Le dimensioni del tumore sono strettamente correlate alle manifestazioni sintomatologiche, le quali si configurano principalmente come fenomeno di anorragia, tenesmo e dolore localizzato in sede anale spesso irradiantesi al sacro, alla vagina, alla pro-

stata ed alla vulva. Sintomi più rari ma non meno importanti sono la stipsi l'alvo alterno e l'incontinenza. Ci preme quindi sottolineare quanto sia importante la diagnosi precoce del carcinoma anale, che nonostante tutte le campagne di prevenzione è ancora piuttosto rara. Numerosi sono gli aspetti che rendono la diagnosi precoce difficoltosa: va anzitutto considerata la particolare regione anatomica che per un comune senso del pudore porta il paziente a nascondere la sintomatologia soggettiva anche con il proprio medico di fiducia; le difficoltà di valutazione diagnostica che si riscontrano nelle fasi iniziali di malattia sono dovute principalmente alla similarità o alla sovrapposizione della sintomatologia maligna con quella di molte comuni patologie benigne proctologiche, con un ritardo diagnostico di oltre sei mesi (Tanum, 1991).

Diffusione

La diffusione della neoplasia per continuità avviene più facilmente in direzione craniale più che caudale, poiché quest'ultima è ostacolata dalla sostituzione della muscolaris mucosae da parte del muscolo di Treitz al di sotto della linea dentata.

La diffusione per contiguità con coinvolgimento delle strutture muscolari e del connettivo perianale si evidenzia in più del 50% dei casi.

La diffusione linfatica è precoce e segue le tre vie di drenaggio linfatico del canale anale: inferiore che sfocia nei linfonodi inguinali superficiali; intermedia indiretta che termina nel plesso linfatico rettale ed intermedia diretta che drena nei linfonodi ipogastrici, otturatori ed iliaci interni; superiore che sbocca nei linfonodi mesenterici. Talvolta è stato dimostrato anche un drenaggio verso i linfonodi iliaci comuni, sacrali ed inguinali profondi. Le metastasi per via ematica si verificano in circa il 22% dei casi e possono seguire sia il sistema portale e quindi interessare in prima istanza il fegato, che quello cavale per giungere così ai polmoni ed alle ossa.

Diagnosi

L'iter diagnostico deve comprendere, oltre all'esplorazione digito anorettale, con valutazione del tono sfinteriale (e nelle donne una visita ginecologica), l'anoscopia e la pancoloscopia al fine della tipizzazione istologica ed anche di individuare mediante i prelievi biotici la presenza di eventuali neoplasie sincrone.

Tuttavia sono l'E.T.G. endoanale, la TC e l'RMN che costituiscono le metodiche diagnostiche di scelta per la stadiazione delle neoplasie del canale anale, tra queste, soprattutto l'E.T.G. endoanale assume un ruolo di primaria importanza nella stadiazione e nella diffusione locale del tumore. L'accuratezza di tale metodica è di circa l'80% e può anche essere utilizzata nel monitoraggio del-

la risposta al trattamento. L'ecografia trans-ale è la metodica di scelta nello studio dei linfonodi meso-rettali, i quali vengono evidenziati quando il loro diametro supera i 3 mm. La TC fornisce una buona valutazione dell'estensione della massa neoplastica con il limite che non differenzia i diversi strati parietali mentre ben evidente risulta lo sconfinamento nel grasso perirettale, nelle fosse ischio-rettale e nella parete degli organi vicini. Anche la RMN studia bene le regolarità parietali senza identificare al pari della TC i vari strati ed il grado di infiltrazione parietale, mette facilmente in evidenza l'infiltrazione del tessuto adiposo e del muscolo elevatore dell'ano.

Il contributo della TC rimane di primaria importanza per lo studio delle stazioni linfatiche endopelviche laterali e lungo l'arteria mesenterica inferiore. Le localizzazioni metastatiche possono essere evidenziate mediante ecografia addominale ed RX del torace.

Terapia

Fino a qualche anno addietro la scelta terapeutica era la risultante dell'esperienza personale del singolo operatore o di un indirizzo di scuola e non poteva pertanto essere considerata la migliore in assoluto.

Il trattamento terapeutico del carcinoma squamoso del canale anale ha subito, infatti, nel corso degli ultimi anni, una costante evoluzione contraddistinta dal susseguirsi di tre diverse epoche. La prima fino agli inizi degli anni ottanta caratterizzata dal dominio assoluto della resezione addomino-perineale, la quale garantiva percentuali medie di sopravvivenza a cinque anni di circa il 50% (Boman 1984).

L'epoca successiva è contraddistinta dalla comparsa di protocolli combinati radio-chemioterapici associati alla chirurgia con l'intento di ridurre l'alta percentuale di recidive pelviche conseguenti al trattamento demolitivo. Si è infine passati alla terza epoca, tutt'ora in corso, in cui è definitivamente affermato il dominio del trattamento conservativo attuato con protocolli radio-terapici e radio-chemio-terapici.

Una razionale programmazione della terapia deve tenere innanzitutto conto della precisa stadiazione della neoplasia che si basa, come per le altre neoplasie, sul sistema anatomo-patologico TNM e la successiva classificazione in stadi clinici.

Classificazione TNM (UICC 1978)

T tumore primitivo:

- Tx il tumore primitivo non può essere definito;
- T0 non segni del tumore primitivo;
- Tis carcinoma in situ;
- T1 tumore di 2 cm o meno nella sua dimensione massima;

- T2 tumore superiore a 2 cm ed inferiore a 5 cm nella sua dimensione massima;
- T3 tumore superiore a 5 cm nella sua dimensione massima;
- T4 tumore di qualunque dimensione che infiltra gli organi adiacenti (vagina, uretra, vescica) (l'infiltrazione solo dello sfintere non viene classificato come T4).

N linfonodi regionali:

- Nx i linfonodi regionali non possono essere definiti;
- NO non vi sono metastasi nei linfonodi regionali;
- N1 metastasi nei linfonodi peri-rettali;
- N2 metastasi nei linfonodi iliaci interni e/o inguinali monolaterali;
- N3 metastasi nei linfonodi peri-rettali e/o inguinali iliaci interni e/o inguinali bilaterali.

M metastasi a distanza;

- Mx metastasi a distanza non rilevabili
- MO assenza di metastasi;
- M1 metastasi a distanza.

Stadiazione clinica

- Stadio O del carcinoma anale corrisponde al carcinoma in situ ed al gruppo TNM: Tis, NO, MO;
- Stadio I: corrisponde al tumore inferiore a 2 cm non infiltrante i tessuti circostanti e senza coinvolgimento dello sfintere. Corrisponde al T1, NO, MO della stadiazione TNM;
- Stadio II è il carcinoma anale superiore a 2 cm non interessante gli organi adiacenti e/o i linfonodi locoregionali. (con o senza invasione sfinterica). Corrisponde al T2, NO, MO - T3, NO, MO;
- Stadio III A è il carcinoma del canale anale che interessa gli organi adiacenti e/o i linfonodi peri-rettali e corrisponde alla stadiazione TNM T1, N1, MO - T2, N1, MO - T3, N1, MO - T4, NO, MO;
- Stadio III B è il carcinoma del canale anale che interessa i linfonodi iliaci interni ed inguinali monolateralmente o bilateralmente, gli organi adiacenti od i linfonodi per i retti. Corrisponde ai gruppi TNM T4, N1, MO - T, N2, MO - T, N3, MO;
- Stadio IV è il carcinoma del canale anale già diffuso ai linfonodi addominali ed a vari organi. Corrisponde al gruppo TNM T, N, M1.

In passato, come abbiamo già detto, l'amputazione addomino-perineale rappresentava l'unico trattamento delle neoplasie anali (anche se di piccole dimensioni) con una sopravvivenza media globale del 70 % a 5 anni.

La radioterapia, da sola, ha riportato anch'essa un tasso di sopravvivenza medio del 70 % sebbene le alte dosi inizialmente impiegate (6.000 cGy o ancora di più) determinavano spesso necrosi e fibrosi dei tessuti vicini alla neoplasia con gravi deficit della funzionalità sfinteriale.

L'associazione della chemioterapia alla radio-terapia, mantenendo tassi di sopravvivenza sovrapponibili, ha permesso una sostanziale riduzione delle dosi di radiazioni (40-60 Gy) con bassi livelli di tossicità acuta e cronica senza compromissione delle strutture sfinteriali.

Per quanto riguarda i protocolli chemioterapici adottabili, l'associazione fluorouracile + mitomicina ha mostrato risultati migliori della mono-chemioterapia con fluorouracile; il cis-platino, allo stato attuale viene riservato quale terapia di salvataggio dopo residuo in alternativa all'amputazione addomino-perineale o in trials ancora sperimentali.

Terapia

L'orientamento terapeutico codificato in rapporto soprattutto alla stadiazione allo stato attuale è il seguente:

Stadio 0: si tratta generalmente di un riscontro occasionale per exeresi di neoformazioni ritenute benigne; non necessita di ulteriori trattamenti ma solo di un follow-up razionalmente ritmato.

Stadio I: è quello che meglio risponde al trattamento combinato radio-chemioterapico con fluorouracile + mitomicina; anche in caso di lesione residua dopo trattamento iniziale si può ripetere un protocollo con cis-platino + fluorouracile associato con un ulteriore boost di radiazioni; in ogni caso il follow-up deve essere particolarmente serrato: ogni 3 mesi per i primi due anni con biopsia ad ogni controllo.

Stadio II: anche in questo stadio il trattamento iniziale di scelta è quello non chirurgico, in caso di residuo neoplastico o nei non responders si può ancora prendere in considerazione il trattamento radio-chemioterapico «di salvataggio» anche se talora si deve ricorrere all'intervento chirurgico mediante exeresi trans-anale o amputazione del retto in base ai convincimenti personali del chirurgo o meglio all'interessamento o meno dell'apparato sfinteriale.

Stadio III-A: il trattamento può essere simile a quello degli stadi I e II, tuttavia in questi pazienti trova giustificazione l'amputazione addomino-perineale con radio-terapia post-operatoria.

Stadio III-B: la diffusione linfonodale avvicina tali pazienti più allo stadio IV che a quelli precedenti e quindi in considerazione della difficoltà della radicalità chirurgica, il trattamento chemioradioterapico rappresenta una terapia di ripiego, spesso con obiettivi francamente palliativi.

Stadio IV: la presenza di metastasi a distanza etichetta come «palliativo» ogni tipo di trattamento con scarsi

risultati sia sulla neoplasia primitiva, che sulle metastasi e sulla sopravvivenza media.

Recidive: in genere vengono trattate alternativamente con exeresi chirurgica o radio-chemioterapia in base al fallimento della metodica inizialmente adottata.

Per l'adenocarcinoma, essendo questo poco radiosensibile, la strategia terapeutica si identifica con l'intervento chirurgico di amputazione del retto per via addomino-perineale associato o meno a radio-terapia pre o post-operatoria. Il trattamento di escissione locale va riservato a casi selezionati (tumori di piccole dimensioni, N-, istologicamente ben differenziati) ed i risultati in genere sono sovrapponibili a quelli degli adeno-carcinomi rettali.

Casistica personale

Abbiamo effettuato una valutazione retrospettiva dei casi giunti alla nostra diretta osservazione e di quelli pubblicati dalla nostra Scuola.

In una prima casistica, dal 1963 al 1982 (Navarra e coll., 1987) sono stati valutati 32 neoformazioni anali di cui 21 del canale anale: 20 di questi ultimi erano istologicamente ca epidermoidi ed uno un adeno-carcinoma e sono stati classificati secondo il sistema TNM (1 paz. Tis, 7 paz. T1NO, 9 paz. T2NO e 3 paz. T2N2): questi pazienti sono stati trattati tutti mediante exeresi chirurgica (locale nel Tis ed amputazione addomino-perineale nei rimanenti casi) con una sopravvivenza a cinque anni del 63.1 %.

Nella stessa relazione sono stati presentati risultati inerenti a 6 paz. (giunti all'osservazione clinica dopo il 1982) assimilabili allo stadio I o II che sono stati trattati col protocollo di Greenall riportando risultati obiettivi di scomparsa della neoformazione nel 50 % dei casi. In una seconda casistica (Belnome e coll., 1987) ampliando il reclutamento dei pazienti ad 8 casi, trattati sempre col protocollo di Greenall, abbiamo registrato un miglioramento dei risultati (5 paz. non presentavano residuo post-trattamento) (62.5 %).

Una terza casistica della nostra Scuola (Di Mauro e coll., 1993) tali pazienti suscettibili a trattamento iniziale non chirurgico sono saliti ad 8: in 6 paz. (75,5 %) abbiamo registrato assenza di residuo post-trattamento.

Infine abbiamo eseguito un'indagine retrospettiva sul numero di pazienti giunti alla nostra osservazione negli ultimi 7 anni. In tale periodo abbiamo evidenziato una neoformazione del canale anale in 5 pazienti; tutti ca squamoso in differenti stadi evolutivi (1 paz. I stadio, 3 paz. Stadio II, 1 paz. Stadio III-B).

Gli stadi iniziali sono stati trattati con radio-chemioterapia con risultati in termini di regressione totale nel 100 % dei casi; il paz. con neoplasia avanzata è stato sottoposto ad exeresi locale + RTP per rifiuto dell'intervento di amputazione addomino-perineale.

Complessivamente abbiamo avuto in follow-up 45

pazienti di cui 12 trattati con terapia combinata e di questi 10 sono valutabili per la sopravvivenza a 5 anni che è stata complessivamente del 70 %; migliore quindi di quella relativa ai pazienti trattati solo con exeresi sec Miles.

In conclusione quindi, alla luce anche di casistiche più numerose di altri AA., e sulla base della nostra, se pur modesta esperienza, possiamo affermare che:

– l'intervento di amputazione addomino-perineale quale tecnica di prima scelta nel trattamento delle neoplasie del canale anale ha perso completamente la sua validità cedendo il posto a metodiche conservative radio-chemioterapiche, relegandosi al ruolo di trattamento di seconda scelta;

– i risultati di tali tecniche sono sovrapponibili, se non migliori, a quelli degli interventi demolitivi con l'innegabile vantaggio del mantenimento della funzionalità sfinteriale; è necessario effettuare una corretta selezione dei pazienti per una razionale programmazione terapeutica e soprattutto una corretta valutazione dei risultati.

Riassunto

Gli autori, si propongono di dimostrare che l'intervento di amputazione del retto per via addomino-perineale (AAP), considerata assoluta, fino agli anni 80, nel trattamento delle neoplasie anali, è stata soppiantata da metodiche alternative, rappresentate da protocolli radio-chemioterapici, associati o meno al trattamento chirurgico.

Effettuano quindi una valutazione retrospettiva dal 1963 ai giorni nostri su 54 pazienti.

Nei sei pazienti (stadio I-II) trattati dopo il 1982 con protocollo di Greenall, si è ottenuta la scomparsa della neoplasia nel 50 % dei casi.

Un superamento dei risultati si è avuto in un secondo gruppo di otto pazienti (1987) trattati sempre con protocollo di Greenall; in cinque di questi (62,5%) si è potuto constatare l'assenza di residuo di malattia.

Nel terzo gruppo (1993) su otto pazienti trattati con terapia combinata radio-chemio, si è registrata l'assenza di residuo di malattia in sei pazienti (72,5%).

Infine, dall'analisi dei pazienti osservati negli ultimi sette anni, cinque dei quali affetti da Ca squamoso in differenti stadi evolutivi (uno I stadio, tre II stadio ed uno stadio II-B), gli stadi I e II, sono stati trattati con protocollo radio-chemioterapico, ottenendo la regressione totale della malattia nel 100% dei casi.

Nel follow-up di 45 pazienti, 12 dei quali trattati con terapia combinata radio-chemio e di questi 10 valutabili per la sopravvivenza a cinque anni, che è stata del 70%, i risultati, ottenuti sono stati superiori rispetto a quelli dei pazienti trattati con la sola terapia chirurgica.

Parole chiave: Carcinoma anale.

Bibliografia

- 1) Greenall M.J. et al.: *Epidermoid cancer of the anus*. Br J Surg, (suppl): s97-s103, September, 1985.
- 2) Greenall M.J. et al.: *Epidermoid cancer of the anal margin*. Am J Surg, 149:95-101, 1985.
- 3) Greenall M.J. et al.: *Treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal*. Surg Gynecol Obstet, 161:509-517, 1985.
- 4) Nigro N.D. et al.: *Combined therapy of cancer of anal canal*. Dis Colon Rectum, 24:73-75, 1981.
- 5) Nigro N.D. et al.: *Combined therapy for cancers of anal canal. A preliminary report*. Dis Colon Rectum, 17:354-356, 1974.
- 6) Nigro N.D. et al.: *An evaluation of combined therapy for squamous cell cancer of the anal canal*. Dis Colon Rectum, 27:763-766, 1984.
- 7) Nigro N.D. et al.: *Combined preoperative radiation and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal*. Cancer, 51:1826-1829, 1983.
- 8) Gabriel W.B.: *Squamous-cell carcinoma of the anus and anal canal: an analysis of 55 cases*. Proc R Soc Med, 34:139, 1941.
- 9) Goligher J.C.: *Surgery of the anus, rectum and colon*. London: Bailliere, Tindall, Ed, 1980.
- 10) Hockey R.C. et al.: *Il cancro dell'ano. Con particolare riguardo alla varietà cloacogena*. Clin Chir Nord Am, Padova, Piccin, Ed, 5:1025, 1973.
- 11) Schneider T.C. et al.: *Management of carcinoma of anal canal*. Surgery, 729, 1981.
- 12) Beahrs O.H. et al.: *Carcinoma of the anus*. Ann Surg, 184:422-428, 1976.
- 13) Boman B.M. et al.: *Carcinoma of the anal canal: A clinical and pathologic study of 188 cases*. Cancer, 54:114-125, 1984.
- 14) Stearns M.W. et al.: *Cancer of the anal canal*. Curr, Probl, Cancer, 54:114-125, 1984.
- 15) Tanum G. et al.: *Diagnosis of anal carcinoma. Doctor's finger Still the best?* Oncology, 48:383-386, 1991.
- 16) Singh R. et al.: *Malignant epithelial tumors of the anal canal*. Cancer, 48:411-414, 1981.
- 17) Papillon J.: *Rectal cancers: Conservative treatment by irradiation-an alternative to radical surgery*. Berlin, Springer, 1982.
- 18) Navarra S. et al.: *Cancro dell'ano: orientamenti di terapia*. Archivio ed Atti della Società Italiana di Chirurgia. Milano, Masson, 1987.
- 19) Belnome N.A. et al.: *Il trattamento combinato del carcinoma epidermoide del canale anale*. Rivista Italiana di Colon-proctologia, Vol. 8, fasc. 3, 1989.
- 20) Di Mauro S. et al.: *Attuali orientamenti nel trattamento chirurgico del carcinoma dell'ano*. Chirurgia Gastro-enterologica Vol. 27 n° 3, July-September 1993.
- 21) Briccoli A, et al.: *Cancer of the anus. Analysis of our surgical experience*. Chir, 54(5):289-93, Minerva, Italian 1999 May.
- 22) Prieto Reyes M. Vazquez Marquez L.: *Anal epidermoid carcinoma: a rare incidence or a rare diagnosis?* Rev Esp Enferm Dig 89(2):128-32, 1997 Feb.
- 23) Peiffert D, et al.: *Conservative treatment by irradiation of epidermoid cancers of the anal canal: prognostic factors of tumoral control and complications*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 15;37(2)313-24, 1997, Jan.
- 24) Gabriele A.M. et al.: *Radiation therapy and chemotherapy in the conservative treatment of carcinoma of the anal canal: survival and late morbidity in a series of 25 patients*. Anticancers Res, 17(1B):653-6, 1997, Jan-Feb.
- 25) Gallen M. et al.: *Anal carcinoma: a 14 year experience*. Rev Esp Enferm Dig, 89(1):23-8, 1997, Jan.
- 26) Zucchini C. et al.: *Expression analysis and mutational screening of the epithelium-specific ets gene 1 (ESE-1) in patients with squamous anal cancer*. Int J Oncol, 17(2):265-270, 2000, Aug.

Commento

Commentary

Prof. Gennaro ROSA
 Ordinario Chirurgia Generale
 Università degli Studi di Verona

L'esperienza di ogni chirurgo in tema di cancro dell'ano, è limitata, almeno nel nostro Paese. In ogni reparto chirurgico questa neoplasia viene osservata, in media una o due volte l'anno. Gli autori si soffermano sulle diverse classificazioni degli isotipi; in realtà questi sono riconducibili sempre a varianti del carcinoma squamoso, cheratinizzante o non cheratinizzante (che oggi rientra nei protocolli radiochemioterapici) e dell'adenocarcinoma, la cui origine è controversa ma che viene trattato alla stregua dell'adenocarcinoma del retto e che per sua sede richiede quasi sempre un'amputazione dell'ano-retto. Ciò che ha indotto a rivedere nel tempo la terapia del carcinoma squamoso dell'ano non è stato soltanto il successo limitato della chirurgia al 50% a 5 anni (amputazione), ma soprattutto il desiderio, sia del chirurgo che del paziente, di conservare la funzione sfinterale e con una percentuale di successi maggiore per la terapia combinata radio-chemio nei confronti dell'amputazione.

E' riconosciuto che la terapia combinata (le cui componenti hanno effetto sinergico a dosi più basse) ha maggiore efficacia a vascolarizzazione integra della regione, molto minore dopo chirurgia exeretica maggiore per cui, anche e soprattutto negli stadi avanzati, va programmata prima dell'amputazione, che nei casi no responders, assume quindi il valore di «salvataggio».

[I follow-up dei pazienti deve essere serrato, come giustamente sottolineano gli Autori; la persistenza o la recidiva devono essere documentate con biopsia, ampia, da eseguire almeno dopo tre mesi dalla radio-chemio-terapia.

La casistica presentata da Belnome e coll. risente, è ovvio, dell'evolversi dell'atteggiamento dei chirurghi verso il cancro dell'ano.

La prima parte della casistica, formatasi in epoca chirurgica «pura» ha comportato nel complesso, una sopravvivenza a cinque anni del 63,1% quindi un buon risultato.

Non è chiara la formazione dei gruppi di pazienti osservati dopo il 1982, quando gli Autori hanno iniziato ad applicare la radio-chemio-terapia combinata. Sembra che non si tratti di gruppi distinti ma di successivi ampliamenti dello stesso gruppo di pazienti fino ad arrivare al numero complessivo di 12. I risultati sono indubbiamente interessanti. Degli ultimi cinque pazienti, in vari stadi della malattia hanno avuto una regressione totale quattro, pari all'80%.

Sarebbe opportuno che gli Autori chiarissero qual è stato il successivo iter dei pazienti che non hanno beneficiato della terapia conservativa; sono stati sottoposti a chirurgia di salvataggio? E con quali risultati?

Surgical experience of anus neoplasms is particularly limited at least in our country. Such pathology is encountered medially once or twice a year in every surgical unit. The authors discuss the different histologic classifications; in fact they can be considered variations of squamous carcinoma both keratinous or not (that is considered nowadays in the radiochemotherapy protocols) and of rectal adenocarcinoma which, almost always, requires anorectal amputation.

A limited success of surgery, 50% survival to 5 years with anorectal amputation induced a revision of the therapy for squamous anus carcinoma. Of utmost importance for the surgeon and for the patient it to keep anatomy and sphincter function and to obtain a greater percentage of success combining radio-chemotherapy in front of surgical amputation.

It is recognized that the combined therapy that has a synergistic efficacy at lower dosage is more efficacious when the regional vascularization is unaffected and much less after large demolitive surgery. Therefore, it is necessary to plan the combined therapy before the amputation, especially in advanced stages where surgery is of salvage in non responders cases.

The follow-up of these patients should be strict as the authors claim. It is important to document the persistence or disease relapse with wide biopsy not earlier than three months after radiochemotherapy.

The case report of Belnome and coll. reflects as it is obvious the modified attitude of surgeons in last years in front of anal neoplasms.

In the first series of it, when surgery was the only presidium, the mean survival was 63.1% to five years, a good result.

It isn't clear the subdivision of patients observed after 1982, when the authors started to use combined radiochemotherapy.

Probably they weren't separated groups but rather a progressive widening of the number of patients in the same group till the number of twelve. Results are doubtless very interesting. In the last five patients, at different phases of disease, four had a complete regression, that means 80%.

It could be interesting to know what was the subsequent treatment of the non responders patients to conservative therapy: salvage surgery? And what was the outcome?

Autore corrispondente:

Prof. Sebastiano DI MAURO
Viale Italia, 159
98100 - MESSINA

