

## TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE ANO

\*JUAN J. MACIAS, #GILLERMO O. MACIAS.

\*Servicio de Cirugía General. H.I.G. "Dr. José Penna". Láinez 2401, (8000) Bahía Blanca.

#Servicio de Cirugía General H.I.G.A. "Dr. Alejandro Korn" La Plata.

### RESUMEN

En la presente revisión se individualizan los distintos métodos y regímenes de los criterios de selección de las distintas opciones y se discriminan los distintos agentes que integran la quimioterapia. Se debate el tratamiento con radiación, modalidades, métodos y dosis. Se tiene como objetivo incluir los criterios terapéuticos que se sustentan en cada etapa de desarrollo tumoral; los regímenes y pautas de combinación que resultan de integrar quimioterapia y radiación tratamiento del carcinoma del canal anal. Se circunscribe la descripción en la valoración evolutiva en los procedimientos empleados más eficazmente en las últimas dos décadas. Se plantea el lugar que ocupa la cirugía

en el tratamiento de la enfermedad.

**Palabras Claves:** cáncer de ano, tratamiento.

### ABSTRACT

A review of treatments for carcinoma of the anal canal is presented in order to assess their evolution in the last decades and to discuss the different patterns in each stage of tumor development. The guidelines for the therapeutic combination of chemotherapy and radiation are analyzed. Selection criteria of the different options are presented and the different agents that form part of chemotherapy are discriminated, focusing on the adequate radiation doses. The role of surgery in the treatment of persistent or recurrent disease

is discussed.

**Key words:** anal cancer, treatment

### INTRODUCCION

En la actualidad, no existe un criterio uniforme sobre el tratamiento más adecuado del cáncer de ano. En el momento de tomar decisiones terapéuticas, deben considerarse diversos factores como: localización, tamaño de la lesión, tipo histológico, grado de diferenciación celular, invasión local, posibilidad de invasión ganglionar, metástasis distantes y condiciones generales del paciente.

Hasta mediados de la década del año setenta, el tratamiento habitual era casi exclusivamente quirúrgico, con resección local de tumores pequeños y de escasa penetración, localizados debajo de la línea dentada y amputación abdomino-perineal en la mayoría de las lesiones (1). La resección abdomino-perineal que llevaba a una colostomía permanente, era el criterio que

---

#### Correspondencia:

Dr. Juan Macias.

H.I.G. "Dr. José Penna". Láinez 2401. (8000) Bahía Blanca. Argentina.

E-mail: maciasjj@infovia.com.ar

Recibido: Abril de 2004.

Aceptado: Mayo de 2004.

predominaba. Con este tratamiento sobrevivían el 60% de los pacientes a los 5 años. Actualmente, no es el tratamiento más utilizado (1-5).

La introducción de Nigro y col. (1974) del tratamiento combinado quimio-radioterapéutico, cambió notablemente el tratamiento de esta patología. La irradiación preoperatoria y la quimioterapia concomitante con 5-fluoruracilo (5-FU) y Mitomicina C, produjo remisión histológica completa en las piezas operatorias, con posterioridad a la radio-quimioterapia. Esta modalidad terapéutica representó una estrategia que se adoptó como tratamiento definitivo. La cirugía se reservó como un procedimiento de rescate para pacientes con tumores persistentes o con recidiva local (1, 6-8).

Es de destacar que, a pesar de los aceptables resultados obtenidos, la radio-quimioterapia tiene efectos tóxicos agudos y tardíos. Esto es particularmente cierto en pacientes con HIV, con un número de linfocitos CD4 inferior a 200/mm<sup>3</sup> antes del tratamiento. Por lo tanto, podría ser necesario modificar las dosis de quimio-radiación en este grupo de pacientes (9).

El efecto terapéutico de la preservación esfinteriana ha sido ensayado con una combinación variable de radioterapia, con horarios y dosis diferentes, incluso con braquiterapia, con o sin la quimioterapia concomitante o secuencial.

## **TRATAMIENTO DE TUMORES DEL CANAL ANAL**

### **1) Carcinoma Espinocelular, Basaloide y Mucoepidermoide.**

Para el tratamiento quirúrgico, un criterio aceptado es deter-

minar donde está confinado el tumor, observando si se localiza en la piel anal y perianal, o se extiende por encima de la línea pectínea afectando a la mucosa rectal. La resección rectal no suele ser necesaria en el tratamiento de los tumores de células escamosas, confinados a la piel anal y perianal muy por debajo de la línea pectínea. El tratamiento quirúrgico de estas lesiones ha consistido clásicamente en una amplia extirpación local, con sacrificio de algún sector de la porción inferior de los esfínteres, pero sin resección del recto, procurando un margen de seguridad de 2,5 cm en todas las caras del tumor. Cuando la resección debe incluir el aparato esfinteriano, debe recurrirse al tratamiento combinado con buenos resultados; la amputación abdomino-perineal se reserva ante el fracaso de ese tratamiento. A menos que se pueda obtener un margen adecuado entre el tumor y la línea pectínea, no es prudente realizar una extirpación puramente local y debe procederse a una resección rectal junto con una disección amplia de los tejidos perianales (1).

La resección local fue utilizada para tratar lesiones menores de 2 cm de diámetro, con invasión limitada del canal anal. En la actualidad, su indicación es la extirpación del tejido residual, en pacientes sometidos previamente a tratamiento combinado (10).

La resección abdomino-perineal, tiene un índice de recidiva local de un 25 al 35%. En la actualidad sus indicaciones principales son casos de recidiva o falta de respuesta a los tratamientos combinados (6, 11). Esta operación radical requiere la remoción del anorrecto, haciendo

necesaria un colostomía permanente. La probabilidad global de supervivencia a cinco años, después de una resección abdomino-perineal, oscila en un rango de 40 a 70% (12-18).

En los carcinomas espinocelulares que se extienden hacia arriba (hasta la mucosa rectal, por encima de la línea pectínea), la difusión es susceptible a producirse en los ganglios retrorectales y a lo largo de los vasos hemorroidales superiores o mesentéricos inferiores. Una extensión similar puede producirse a través de los linfáticos hemorroidales medios, hacia los ganglios ilíacos internos. Por tal motivo, la resección radical del recto por vía abdomino-perineal está indicada en estos casos como para el tratamiento del carcinoma rectal bajo. Dicha amputación debe comprender un amplio margen en la disección perineal; en las mujeres debe extirparse la pared vaginal posterior (1-3).

Con la operación radical del carcinoma anal, se logran índices de supervivencia del 50% a los 5 años. Boman y col. (1984) informan un índice de supervivencia del 71% (15). También, se demostró el 76% de supervivencia para lesiones tempranas y el 29% para pacientes con cáncer invasor (11). Otros estudios comunicaron una tasa del 55%, a los 5 años, para pacientes tratados con una resección abdomino-perineal por cáncer del conducto anal (11).

### *Radioterapia como tratamiento único*

En la primera parte del siglo XX se usó la radiación como terapia definitiva para el cáncer del conducto anal. Los informes iniciales indicaron que los carcinomas anales respondían favo-

rablemente. El tratamiento de radiación de emisión externa se usó sólo en pacientes en los estadios tempranos del tumor. Sin embargo, la baja energía de emisión disponible en esos momentos, dio como resultado una distribución de dosis insuficientes, con penetración limitada de la radiación en los tejidos más profundos, y sustancial toxicidad perineal; esta técnica no fue adoptada ampliamente (21). Otros estudios informaron sobre el uso de implantes intersticiales de radio con resultados satisfactorios, sobre todos en pacientes con cáncer localizado, además de evitar la colostomía permanente que es parte de la resección abdomino-perineal (11). En muchos estudios no podían diferenciarse los tumores de la región perianal y los del conducto anal.

Los métodos tradicionales consistieron en el uso la irradiación externa con cobalto radioactivo ( $^{60}\text{Co}$ ) y terapia intersticial con radio. En un alto porcentaje, este tratamiento era seguido por radionecrosis y estenosis severas, lo que obligó, en algunas ocasiones, a practicar una colostomía (19). Clásicamente se consideró que la cirugía era mejor alternativa que la radioterapia. Esta opción parece haber cambiado en algunos aspectos, particularmente desde el advenimiento de la telerradioterapia (1).

Desde 1960, los modernos equipos de irradiación externa (contactoterapia con bajo voltaje, poca distancia focal y alta sensibilidad) mejoran la efectividad y reducen la incidencia de complicaciones graves.

Actualmente, existen dos formas de administración de la terapia de radiación como único

tratamiento: la radioterapia externa y la de curso dividido, que combina la radioterapia externa con la intersticial con iridio radioactivo ( $^{192}\text{Ir}$ ); este tratamiento permite combinar una alta dosis sobre un campo limitado del tumor, con una dosis adecuada sobre los linfáticos locorreccionales (20).

El uso de terapia de radiación como único tratamiento, usado como radiación de emisión externa o como braquiterapia (implantación de semillas radiactivas en el tumor), se asoció con remisión local del tumor en el 70 o 90% de los pacientes estudiados (20-26). Sin embargo, en pacientes con compromiso nodal o con tumores que son mayores de 5 cm, se reduce al 50% la probabilidad de cura (22, 27).

La ventaja de la terapia de radiación, se basa en que combina la preservación anatómico-funcional de la región anal, con una supervivencia libre de enfermedad a largo plazo. Con este tratamiento pueden ser curados, preservando el esfínter, el 65% - 75% de los casos, con respecto a casos de supervivencia en pacientes tratados con resección abdomino-perineal (15). En la mayoría de los estudios, la respuesta completa del tumor se logró en el 75% - 85% de casos (25). Touboul y col. (1994) utilizaron la radiación como único tratamiento en 270 pacientes con carcinoma epidermoide del canal anal, sin metástasis distantes evidentes. La fase T del tumor era: T1: 8.5%; T2: 51.1%; T3: 30.4%; T4: 10%. Las adenopatías inguinales anormales estaban presentes en el 12.5% de los casos. En el seguimiento durante 5 y 10 años, la supervivencia fue: T1: 86% y 86%; T2: 86.2% y 82.5%; T3: 60.1% y

56.8%; T4: 45% y 45%, respectivamente. El control local fue del 80%. La proporción global de conservación del ano fue del 67%. En el 57% de los pacientes, el ano había mantenido su función esfinteriana normal. Durante los 5 y 10 años, la supervivencia total fue del 76% y 73.7% respectivamente. La tasa de complicación en pacientes con neoplasia grado 3 que requirieron tratamiento quirúrgico, fue del 10%, y considerado el total de los pacientes, fue del 14% (22). Un estudio retrospectivo con 18 pacientes tratados sólo con radiación de emisión externa para tumores en estadios, T1 y T2, mostró un 100% de efectividad en el control del tumor, sin recidiva local y un 94% de supervivencia de 5 años. Las dosis de radiación usadas en este estudio fueron superiores a las usadas previamente, alcanzando 67 Gray (Gy) en total (25).<sup>1</sup>

En el tratamiento del cáncer anal, la dosis óptima de radiación ha sido constantemente debatida. Estudios retrospectivos han mostrado que la dosis es un indicador pronóstico significativo. Se informó erradicación del tumor primario en pacientes que reciben 54 Gy de radiación de emisión externa, con respecto a los que reciben una dosis menor (28, 29).

*¿Cuál es la dosis óptima de radiación en el tratamiento combinado?*

Se sostiene que una dosis menor de 30 Gy es adecuada para controlar un área con un tumor microscópico. Sin embargo, hay evidencias de que existe

<sup>1</sup> (Gy: Unidad Internacional de la dosis radioactiva absorbida (1Gy = 100 rads), energía entregada por la radiación ionizante a una masa de materia equivalente a 1 joule/kg).

una relación dosis-respuesta para obtener remisión de tumores de mayor volumen (28, 29). Un estudio retrospectivo de pacientes con carcinoma anal que fueron tratados con diferentes dosis de radioterapia y quimioterapia similar combinada, mostró que con dosis menores que 54 Gy, la proporción de recidiva local era mayor que con dosis mayores a 54 Gy. Se asocia el uso de dosis mayores de 54 Gy, con una supervivencia mayor a 5 años (84% contra 47%,  $p = 0.02$ ) y mayor control local (77% contra 61%,  $p = 0.04$ ) comparado con dosis <54 Gy (29).

El efecto tóxico agudo más común del cáncer anal es una reacción superficial con eritema, cambio de pigmentación y descamación. La intensidad de estas manifestaciones ha llevado a la interrupción del tratamiento (31). Efectos adversos tardíos de terapia de la radiación, como las úlceras anales, estenosis y necrosis, pueden llevar a la necesidad de una colostomía en el 6 a 12% de los pacientes. El riesgo de estos efectos se relaciona con la dosis de radiación (22, 23, 30, 31). Con el objetivo de reducir estos riesgos se administró inicialmente 36 Gy y dos semanas después, 23 Gy (dosis total 59 Gy), produciéndose una reducción del tumor, pero sin efectos en la toxicidad (32). La braquiterapia intersticial está asociada con una incidencia superior (2% - 15%) de disfunción esfinteriana anal como resultado de la necrosis tisular (33).

La terapia de radiación intersticial es una opción beneficiosa para el tratamiento de pacientes sin compromiso ganglionar linfático. Comparada con la terapia de emisión externa, tie-

ne la ventaja de entregar una dosis elevada de radiación en un volumen de tejido más restringido. Inicialmente, se usaron las agujas implantadas en los tumores más accesibles. Actualmente, se usa  $^{192}\text{Ir}$  y se prefieren los métodos de implantación de plano simple a los implantes multiplanares, para evitar lesionar los tejidos.

Papillon y col. (1974) utilizaron la combinación de terapia con  $^{60}\text{Co}$ , con injertos intersticiales como único tratamiento en lesiones pequeñas con infiltración escasa a tejidos subyacentes. Se usó una combinación de irradiación perineal y sacra y se aplicaron entre 45-50 Gy de radiación. La técnica empleada consistió en administrar, en primer término, 3000 rads sobre una zona que incluía el área anal y los grupos ganglionares pelvianos en la región presacra y pelviana posterior. Posteriormente, los pacientes descansaban 2 meses para recuperarse de los efectos nocivos de la radiación y para permitir regresión del tumor. Luego, eran implantados con  $^{192}\text{Ir}$  y el lecho tumoral recibía una dosis de 1500 a 2000 rads. Los autores mostraron una buena tasa de remisión tumoral, con una tasa de supervivencia del 65% en cinco años y una proporción de la preservación anal del 61%, conservando el ano y reteniendo la función del esfínter normal en más de 90% de los pacientes. La preocupación principal era la necrosis del tejido que aparecía en más del 20% de casos. Esto puede asociarse con la infección tisular y pobre función esfinteriana, con un 12,2% de recidivas (6, 7, 19, 30, 33, 34).

#### *Quimioterapia de combinación*

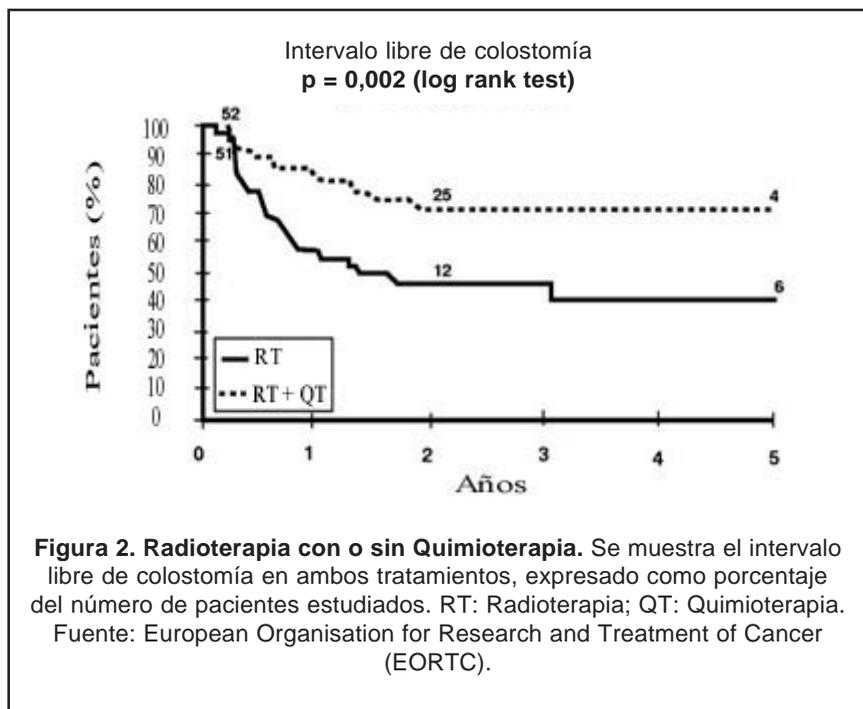
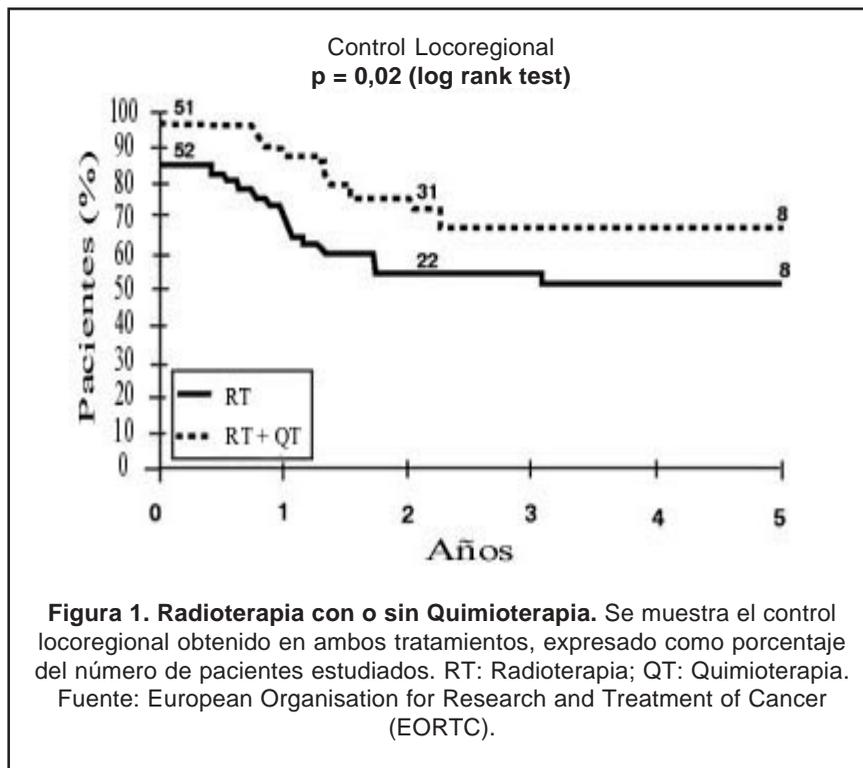
En una gran variedad de cán-

ceres gastrointestinales, la administración concomitante de flúor pirimidinas, potencian el efecto terapéutico de la radiación (35,36). Basados en estos principios, a mediados del decenio de 1970 y con el objetivo de disminuir la proporción de fracasos quirúrgicos en pacientes con cáncer anal, se administró una combinación de 5-FU y Mitomicina C, con una dosis intermedia de radiación (30 Gy) (37). Los tres primeros pacientes tratados con esta modalidad, no tuvieron tumor residual cuando se realizó la resección abdomino-perineal. Estos estudios sugirieron que el cáncer anal puede curarse sin colostomía permanente. A partir de estos resultados, los pacientes fueron tratados con quimioterapia y terapia de radiación concomitante. La resección abdomino-perineal se realizaba sólo cuando estaba presente un tumor residual, después de la terapia de combinación (37). Esta estrategia, fue adoptada por otros grupos de investigadores y produjo una tasa de supervivencia sin colostomía del 66 al 70%. Los pacientes cuya enfermedad recidivó después de la terapia de combinación, podrían sufrir una resección abdomino-perineal, con una probabilidad de supervivencia del 58 al 92%, en cinco años (23, 28, 32, 38-44). La terapia de combinación se ha usado con éxito similar en los pacientes VIH -positivos con cáncer anal. Sin embargo, en estos pacientes la tolerancia al tratamiento es menor, principalmente, cuando el valor de linfocitos CD4 es menor a  $200/\text{mm}^3$  y la dosis de radiación es mayor de 30 Gy (45, 46).

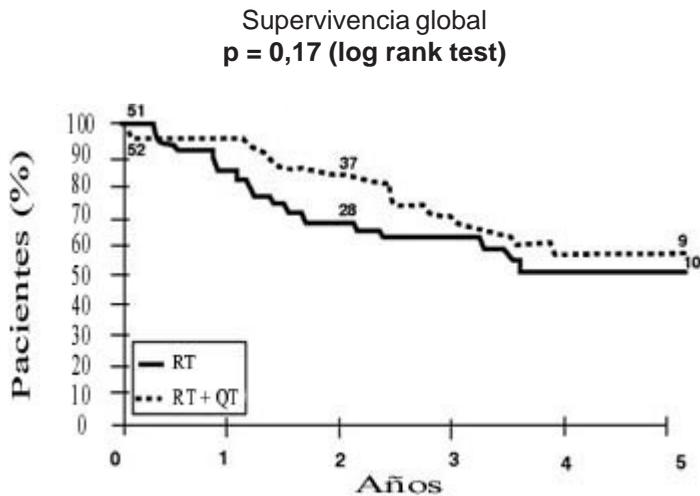
#### *Pruebas randomizadas*

Los resultados de las pruebas

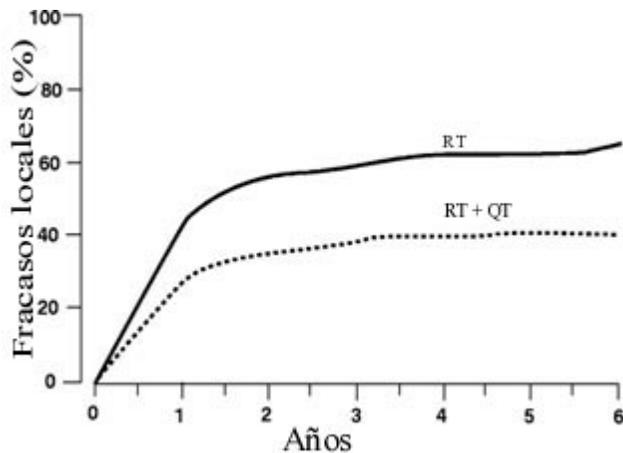
randomizadas han proporcionado una valoración objetiva del valor de quimioterapia en combinación con radioterapia, con respecto a la terapia de radiación. Además, han evaluado el papel de la Mitomicina C en esta estrategia (47-49). Estudios prospectivos randomizados realizados por organizaciones europeas (EORTC) (48) (UKCCCR) (49), compararon la terapia de radiación pélvica (dosis total de 45 Gy) con el tratamiento de radiación administrado 5-FU y Mitomicina C. En el primer caso, con 110 pacientes estudiados (EORTC), después de la cirugía en el caso de ausencia de respuesta o tumor persistente, el porcentaje de remisión completa fue del 85% para la radioterapia y del 96% para el tratamiento combinado. La diferencia en la respuesta permaneció proporcional durante el seguimiento, y produjo una proporción baja de recidiva local ( $p = 0.02$  log rank test) en el grupo de tratamiento combinado, mostrando una diferencia del 18% a cinco años. Ningún cambio en el tumor local o tumor residual, seis semanas después de la realización del tratamiento, fue considerado como fracaso en el momento de randomización. El control locoregional se observa en la Figura 1. La supervivencia sin colostomía mejoró en el grupo de tratamiento combinado, con un aumento del 36% a cinco años ( $p = 0.002$  log rank test) (Figura 2). No se detectó ninguna diferencia en la supervivencia global o tiempo en que se desarrolló metástasis distantes ( $p = 0.17$  log rank test)<sup>2</sup> (Figura 3).



<sup>2</sup> Log rank test o test de azares proporcionales: Método estadístico no paramétrico utilizado para comparar tiempos de supervivencia de grupos independientes. Incluye el cálculo de rangos relacionados con la magnitud de la respuesta (tiempo). Es una prueba de hipótesis, donde la hipótesis nula asumida es que los grupos proceden de la misma población. Está diseñada para detectar la diferencia que se produce entre las curvas de supervivencia, cuando la tasa de mortalidad de un grupo es superior con respecto a otro grupo y la razón ambas tasas es constante a lo largo del tiempo.



**Figura 3. Radioterapia con o sin Quimioterapia.** Se muestra la supervivencia a cinco años en ambos tratamientos, expresada como porcentaje del número de pacientes estudiados. RT: Radioterapia; QT: Quimioterapia. Fuente: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC).



**Figura 4. Radioterapia con o sin Quimioterapia.** Se muestra el número de tratamientos no exitosos a los cinco años (expresado como porcentaje). RT: Radioterapia; QT: Quimioterapia. Fuente: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC).

En el segundo estudio (UKCC-CR), los resultados del tratamiento en 585 pacientes revelaron una proporción de fracaso local a los tres años de 61%, para quienes fueron tratados con ra-

dioterapia, y de un 39%, para quienes recibieron tratamiento combinado. Quince pacientes murieron antes de la valoración y se excluyeron del análisis. En este estudio, se consideró frac-

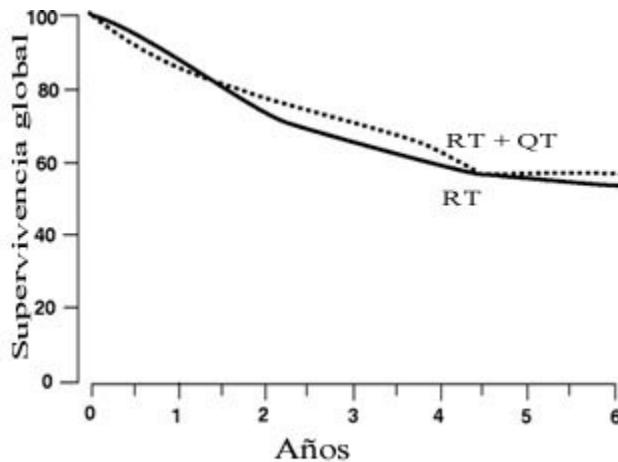
so local, cuando se presentó recidiva local o se practicó cirugía debido a una complicación local severa (Figura 4). No se encontraron diferencias significativas en la supervivencia global a tres años (58% con radioterapia y 65% con tratamiento combinado) (Figura 5). En ambos estudios, la terapia de combinación reducía los fracasos locales, con una frecuencia menor de recurrencia y con una menor probabilidad de colostomía debido a enfermedad persistente (Tabla 1) (48, 49). La supervivencia global, sin embargo, no era significativamente diferente en los dos grupos, sugiriendo que los pacientes cuyo tumor no se erradica (por lo menos con la terapia de la radiación primaria) podrían curarse con una resección abdomino-perineal subsiguiente. El análisis de variables múltiples (EORTC) identificó como factores de mal pronóstico a la presencia de compromiso nodal, ulceración del tumor, o ambos; en este estudio, la proporción de supervivencia era superior en las mujeres que en los hombres (48).

#### Rol de la Mitomicina C

El papel de la Mitomicina C en la terapia de combinación para el cáncer anal se evaluó en un estudio realizado por organizaciones internacionales (Radiation Therapy Oncology Group, RTOG), The Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) (47). Para recibir terapia de radiación en combinación con el 5-FU o 5-FU y Mitomicina C se seleccionaron 310 pacientes. Se evaluó la contribución de la Mitomicina C en un régimen de combinación «curativo», dado que la droga no causa sensibilización a la radiación y tiene actividad antitumor

	Control Local			Sobre vida a los 3 años		
	Radioterapia	Radioterapia y Quimioterapia	p	Radioterapia	Radioterapia y Quimioterapia	p
<b>EORTC</b> n = 110	39	58	0.02	65	72	0.17
<b>UKCCCR</b> n = 585	39	61	<0.001	58	65	0.25

**Tabla 1. Radiación y Quimioterapia combinada con Radiación en el tratamiento de Cáncer Anal.** Los datos pertenecen a: 1) EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2)UKCCCR, UK Co-ordinating Committee on Cancer Research. Los resultados se expresan en porcentaje. Grado de significación  $p < 0.05$ .



**Figura 5. Colostomía en tratamientos con o sin Mitomicina C.** Se muestra la sobrevida de pacientes tratados con Radioterapia o Radioterapia combinada con Quimioterapia en presencia o ausencia de Mitomicina C. RT: Radioterapia; QT: Quimioterapia. Fuente: UK Co-ordinating Committee on Cancer Research (UKCCCR).

### Rol del Cisplatino

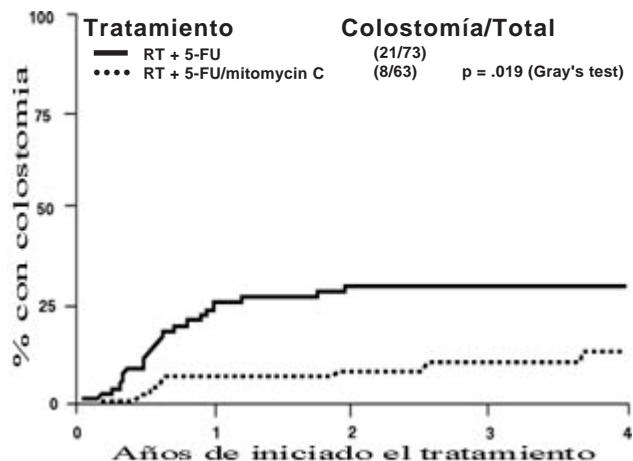
Actualmente se analiza la ventaja terapéutica de sustituir la Mitomicina C por el cisplatino en los regímenes de la terapia de combinación. El compuesto Cis-Platino no estaba disponible cuando se inició la terapia de combinación. Se considera más eficaz que la Mitomicina C en el tratamiento de otros carcinomas escamosos. En 1996 se estudió el uso concurrente de Cis-Platino y fluoruracilo con la terapia de la radiación en 35 pacientes con cáncer anal y se observó una respuesta completa en el 94% de los casos; sólo 14% de esta serie requirieron colostomía debido a tumor residual o recurrente después de 37 meses de seguimiento (54). Estos resultados alentadores han sido investigados en otra serie con 30 pacientes (55). Un ensayo randomizado multicéntrico, que se realiza actualmente en los Estados Unidos, compara la combinación Cis-Platino - 5-FU con la combinación Mitomicina C/ 5-FU.

### Tratamiento combinado de 5 - Fluoruracilo y Radiación

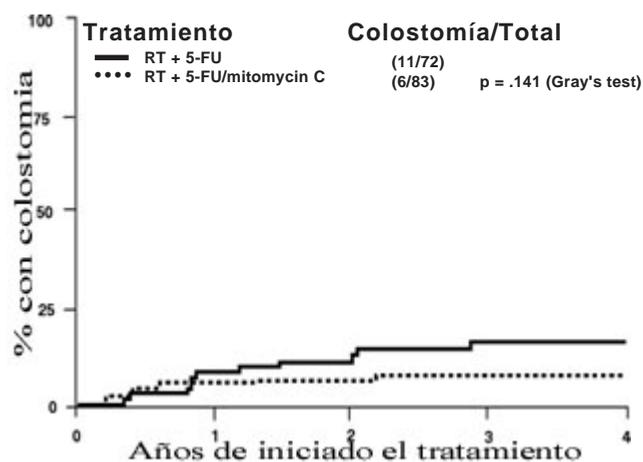
El índice de respuesta del carcinoma anal a la quimioterapia

independiente contra los cánceres de células escamosas, como son los de ano. Su uso ha sido asociado con efectos tóxicos a largo plazo en el riñón (50), pulmón (51), y probablemente, en médula ósea (52). Los pacientes asignados al tratamiento con Mitomicina C tenían menos recurrencia locorregional del tumor y proporciones superiores

de sobrevida libres de enfermedad. Así mismo, se percibió una mejoría en la supervivencia libre de colostomía entre los pacientes que fueron tratados con esta droga (Figuras 6 y 7); no había diferencias significativas en la supervivencia global a cinco años entre los dos grupos (Tabla 2) (47, 53).



**Figura 6. Colostomía en Tumores T3/T4.** Esquemas de tratamientos combinados: Radioterapia más 5-fluorouracilo o Radioterapia con 5-FU y Mitomicina C.



**Figura 7. Colostomía en Tumores T1/T2.** Esquemas de tratamientos combinados: Radioterapia más 5-fluorouracilo o Radioterapia con 5-FU y Mitomicina C.

es bajo. Estudios *in vitro* mostraron que el 5-FU, administrado con radiación, actúa como protector contra las radiaciones y produce un marcado efecto intensificador de las mismas (11). Las ventajas de su uso fueron: la radiosensibilidad de los tumores que nos ocupan (10) y el efecto de la quimioterapia de

potenciar la radioterapia, cuando se utilizan simultáneamente (8,56). Además, ejercen un adecuado control locorregional y una aceptable conservación de la continencia esfinteriana y actividad sexual. A partir de 1974, distintos autores desarrollaron el siguiente protocolo (6, 8, 37, 56):

a) *Irradiación externa:* 3000

rads al tumor primario, ganglios inguinales y pelvianos. Día 1: 200 rads / día / 5 días / semana;

**Quimioterapia sistemática:** Comienzo Día 1: 5-FU 1000 mg / m<sup>2</sup> / 24 hs. Infusión continua / 4 días. Día 1: Mitomicina C 15 mg / m<sup>2</sup> en bolo E. V. Día 28: 5-FU, repetir la infusión de 4 días.

En las primeras épocas de este protocolo, después del tratamiento quimiorradiante, los pacientes eran resecaos en forma sistemática. De esta forma, de los 104 pacientes tratados por Nigro y col. (1974) en 22 casos el estudio de la pieza de resección abdomino-perineal demostró ausencia de lesión residual. A 62 pacientes se les practicó una resección local de la escara y no se encontró cáncer en 61 de estos pacientes. Otros autores confirmaron las ventajas de esta forma de tratamiento (6,7). Ocho semanas después de completado el esquema, los pacientes deben ser reevaluados. Si el tumor ha desaparecido, un seguimiento estricto es suficiente. Si queda una cicatriz o una pequeña ulcera, debe efectuarse una resección o biopsia bajo anestesia. Si la biopsia resulta positiva deberá evaluarse la posibilidad de una resección local, que se hará por el plano interesfinteriano, con resección del esfínter interno. Si la lesión es grande o penetrante, deberá efectuarse una resección abdomino-perineal. También, debe realizarse cuando en la pieza obtenida, por resección local, revela un margen comprometido. La alta incidencia de remisiones completas obtenidas con el esquema combinado, así como los niveles aceptables de morbilidad del mismo, hacen que sea el tratamiento de elección, ya que en muchos casos permite

	Número de Pacientes	Remisión Completa	Recurrencia Locorregional	Sobrevida libre de Colostomía	Sobrevida libre de Enfermedad	Sobrevida a los 5 años
Radioterapia + Fluoruracilo	145	15	36	58	50	65
Radioterapia + Fluoruracilo + Mitomicina C	146	8	17	64	67	67
p		0.062	<0.001	0.09	<0.003	0.41

**Tabla 2. Acción de la Mitomicina C en la Terapia combinada para el tratamiento de Cáncer Anal.** Los datos pertenecen a Flam (47, 53). El seguimiento promedio fue de 60 meses. Los resultados se expresan en porcentaje. Grado de significación  $p < 0.05$ .

evitar la secuela invalidante de una colostomía permanente.

Recientemente, se presentaron casos de carcinoma epidermoide del canal anal, a los que se les realizó tres protocolos diferentes, llegando a los siguientes resultados sobre la sobrevida a los cinco años (57): a) Radioterapia solamente: 68%; b) Radioterapia + 5FU + Mitomicina C: 76%; c) Radioterapia + 5-FU: 64%.

#### *Evaluación de la respuesta al tratamiento*

El principal soporte para valorar la remisión tumoral es el seguimiento clínico, repitiendo el examen físico del área anal a intervalos de, aproximadamente, seis semanas. Para evaluar la remisión del tumor, se recomiendan distintos períodos de espera después del tratamiento con radiación para evaluar la remisión del tumor (6 a 30 semanas). Se recomienda la biopsia temprana cuando existe una progresión clínicamente clara del tumor o una falta de respuesta. Sin embargo, una biopsia realizada 6 semanas después del tratamiento, podría no representar una situación concluyente definitiva, con respecto a la respuesta

del tumor. Es conocido que los carcinomas anales continúan respondiendo favorablemente a los 9 meses después de finalizado el tratamiento (57). El motivo de evitar biopsias innecesarias es minimizar el riesgo de infecciones, necrosis del tejido, y deterioro de la función esfinteriana anal. La biopsia se recomienda cuando existe progresión de masa tumoral o respuesta poco satisfactoria.

#### *Conducta terapéutica frente a los ganglios inguinales*

Un tema controvertido es la actitud a tomar frente a los ganglios inguinales en forma profiláctica. Goligher J. (1987) establece indicaciones de disección quirúrgica en bloque, en las siguientes situaciones: a) detección de ganglios evidentemente afectados (hipertrofiados y duros), por examen clínico. En estos casos, debe practicarse una resección en bloque de una o ambas regiones inguinales de un modo diferido, cinco o seis semanas del tratamiento del tumor primario; sea éste, por tratamiento combinado, resección local o amputación abdominoperineal; b) cuando los ganglios no aparecen clínicamente afec-

tados, se puede optar por una actitud conservadora con controles mensuales durante los primeros seis meses, y bimestrales durante los siguientes dos años y medio. Ante la evidencia de metástasis linfática, se realizará disección unilateral o bilateral. Una opción adicional, consiste en realizar una disección ganglionar profiláctica (1). Este procedimiento fue abandonado en la actualidad por la alta tasa morbilidad (necrosis de la piel, infección, ulceración, hemorragia, elefantiasis del muslo y genitales), cuando la lesión primaria era extirpada con el vaciamiento ilioinguinal bilateral en continuidad (7). La extirpación de ganglios con fines diagnósticos no parece ser de utilidad. Está indicado el vaciamiento inguinal cuando clínicamente se evidencian metástasis ganglionares (1). La presencia de estas metástasis ganglionares en forma sincrónica con el tumor primario es de mal pronóstico. La conducta que cuenta con más aceptación es el tratamiento combinado e irradiación inguinal, seguido de 6 semanas de vaciamiento superficial, si persisten las adenopatías (6).

#### *Tratamiento de la Enfermedad*

### *Persistente y Recurrente*

Para los pacientes con carcinoma escamoso persistente o localmente recurrente del canal anal, la resección abdomino-perineal, sigue siendo el tratamiento de opción. Los pacientes con focos residuales de tumor microscópicos pueden ser seleccionados para ser tratados con resección local de tumor. Otros, con enfermedad residual más importante, pueden recibir resección abdomino-perineal. Los datos de supervivencia globales, para el tratamiento de rescate quirúrgico en pacientes que no tienen una respuesta completa (clínica o patológica) a la terapia de combinación a 5 años, son de 30% a 60% (58,59).

Algunos estudios repiten como una segunda opción, el tratamiento de radio-quimioterapia combinado para los propósitos de rescate, con éxito comparable. No hay ningún estudio que compare procedimientos de rescate diferentes. La recomendación actual es dar un tratamiento de radio-quimioterapia combinado adicional, para la enfermedad persistente, y reservar la resección abdomino-perineal ante el fracaso de este tratamiento de segunda línea, con lo que aproximadamente 50% de pacientes todavía puede preservar el órgano.

Un estudio preliminar mostró con éxito la terapia de radiación y quimioterapia con Cis-Platino concomitante, cuando se quiere evitar la cirugía después de la recidiva (47).

### *Quimioterapia en la enfermedad metastásica*

En estudios realizados por organizaciones internacionales, se observó desarrollo de metástasis distantes, en el 17% (EORTC) y en el 10% (UKCCCR) de los

grupos de pacientes tratados con terapia de combinación (48,49). El hígado es el sitio donde es frecuente la presencia de metástasis distantes, sin terapia curativa conocida (26,60). Pueden usarse regímenes diferentes de quimioterapia de rescate para las metástasis del carcinoma anal. En la actualidad, se combina Cis-Platino y 5-FU. Hay pocos datos publicados sobre la utilidad de quimioterapia en pacientes con enfermedad metastásica.

### *Elección de tratamientos en distintas etapas del cáncer anal*

**ETAPA 0:** Se utiliza la resección quirúrgica para el tratamiento de lesiones del área perianal, que no comprometan el esfínter anal. El enfoque de la operación dependerá de la ubicación de la lesión en el canal anal.

**ETAPA I:** en el pasado, se realizaba resección abdomino-perineal. Se utiliza quimiorradiación definitiva (5-FU y Mitomicina C) para los tumores del canal anal. La quimio-radioterapia de rescate (5-FU y Cis-Platino con una dosis reforzada de radiación), puede evitar la colostomía permanente en pacientes con tumor residual, después de someterse a una terapia inicial no operatoria. La resección radical, se reserva para pacientes con respuestas incompletas o con enfermedad recurrente. Por tanto, es importante el seguimiento continuo con exámenes rectales cada 3 meses, durante los primeros 2 años, y la endoscopia /biopsia según se indique después de completar la terapia de preservación del esfínter. *Opciones de tratamiento:* **1.** Los tumores pequeños de la piel perianal o del margen anal, que no

complican el esfínter del ano, pueden ser tratados de forma adecuada con resección local. **2.** Los demás tipos de cáncer del canal anal en etapa I, que complican el esfínter anal o que son demasiado grandes para la escisión local completa, reciben radioterapia de haz externo con o sin quimioterapia. La quimioterapia con 5-FU y Mitomicina C combinada con radioterapia primaria parece ser más eficaz que la radioterapia. La dosis óptima de radiación concurrente con quimioterapia, aún está bajo evaluación clínica. Algunos tumores especiales, son idóneos para recibir irradiación intersticial. **3.** La resección radical del cáncer, está reservada para el cáncer del canal anal residual o recurrente, después de una terapia no operatoria. **4.** De manera alternativa, la quimioterapia de rescate con 5-FU y Cis-Platino, combinada con una dosis reforzada de radiación, podría evitar la colostomía permanente en pacientes seleccionados con pequeñas cantidades de tumor residual, después de una terapia inicial no operatoria. **5.** El <sup>192</sup>Ir intersticial, después de la radiación de haz externo, podría lograr que pacientes con enfermedad residual se transformen en pacientes que responden al tratamiento de manera completa.

**ETAPA II.** Anteriormente se trataba con resección abdomino-perineal. Las terapias actuales, en las que se preserva el esfínter, incluyen la resección amplia localizada de la piel perianal o del margen anal para tumores pequeños. Los tumores del canal anal se tratan con quimio-radiación definitiva (5-FU y Mitomicina C). La quimio-radioterapia de rescate (5-FU y Cis-Platino más una dosis reforzada

de radiación) puede evitar la colostomía permanente en pacientes con tumor residual después de someterse a una terapia inicial no operatoria. La resección radical, se reserva para pacientes con respuestas incompletas o con enfermedad recurrente. Por tanto, es importante el seguimiento continuo con exámenes rectales cada 3 meses, durante los primeros 2 años, y una endoscopia /biopsia después de terminar la terapia de preservación del esfínter. **Opciones de tratamiento:** **1.** Los tumores pequeños de la piel perianal o del margen anal, que no complican el esfínter anal, pueden ser tratados adecuadamente con resección local. **2.** Otros tipos de cáncer del canal anal en etapa II, que compliquen el esfínter anal o que sean demasiado grandes para la escisión local completa, reciben radioterapia externa más quimioterapia. La quimioterapia con 5 - FU y Mitomicina C, combinada con radioterapia primaria, parece ser más eficaz que la radioterapia como único tratamiento. La dosis óptima de radiación concurrente con quimioterapia está bajo evaluación. Algunos tumores son idóneos para recibir irradiación intersticial. **3.** La resección radical del cáncer, está reservada para el cáncer del canal anal residual o recurrente, después de una terapia no operatoria. **4.** De manera alternativa, la quimioterapia de rescate con 5-FU y Cis-Platino, combinada con una dosis reforzada de radiación, podría evitar una colostomía permanente en pacientes seleccionados con pequeñas cantidades de tumor residual.

**ETAPA III A:** En la mayoría de los casos, el cáncer del ano en etapa III A, se presenta clínica-

mente como de etapa II y se determina que es III A por la presencia de enfermedad ganglionar perirrectal o la complicación de órganos adyacentes de forma clínicamente evidente. La ecografía endorrectal o endoanal, puede ayudar en la clasificación de la etapa previamente al tratamiento. **Opciones de tratamiento:** **1.** Tratamiento como para enfermedad en etapas I y II, usando radioterapia más quimioterapia. **2.** Resección abdomino-peritoneal combinada con resección de los ganglios linfáticos femorales, inguinales, abductores, e ilíacos, seguidos de radioterapia postoperatoria.

**ETAPA IIIB:** La presencia de ganglios inguinales que se encuentran complicados con enfermedad metastática (unilateral o bilateral) es un signo de pronóstico precario, aunque es posible, lograr la curación de la enfermedad en esta etapa. Debido al pronóstico precario asociado con esta etapa, los pacientes deberán ser incluidos en pruebas clínicas cuando sea posible. **Opciones de tratamiento:** Radioterapia más quimioterapia (como se describe para la etapa II), con resección quirúrgica de la enfermedad residual en el sitio primario (resección local o abdomino-perineal), y disección unilateral o bilateral (tanto superficial como profunda) de los ganglios inguinales para tumores residuales o recurrentes.

**ETAPA IV:** Los pacientes que se encuentran en esta etapa deberán ser considerados candidatos para pruebas clínicas. No existe una quimioterapia estándar para pacientes con enfermedad metastática. Es de vital importancia la paliación de sínto-

mas causados por la lesión primaria. **Opciones de tratamiento:** **1.** Cirugía paliativa. **2.** Irradiación paliativa. **3.** Quimioterapia y radioterapia paliativas combinadas. **4.** Pruebas clínicas (33, 42,43, 47, 49).

## **2) Adenocarcinoma.**

El tratamiento es quirúrgico en los adenocarcinomas del canal anal. Pudiendo optarse por una resección local con exéresis del esfínter interno, cuando la lesión está limitada a la submucosa y el tumor es pequeño. Cuando la invasión es mayor, esta indicada la resección abdomino-perineal (6). Se sostiene que el tamaño de la neoplasia no debe disminuir la radicabilidad de la intervención y se sugiere una resección abdomino-perineal más linfadenectomía lumbosacral, con el agregado de un vaciamiento inguinal bilateral (62). Otros autores, proponen administrar radio-quimioterapia en el preoperatorio, seguida en 2 a 4 semanas por resección abdomino-perineal (11).

## **3) Melanoma maligno.**

Las formas de tratamiento empleadas en pacientes sin metástasis son la resección local y la amputación abdomino-perineal (6, 63). Este cáncer es tan agresivo que su diseminación se produce en forma temprana y la enfermedad ya es sistémica en el momento que se hace el diagnóstico. De allí que la cirugía radical sea de poco valor a largo plazo.

Quinn y col. (1977) informaron acerca de 107 pacientes con seguimiento a largo plazo; 74 de esos pacientes recibieron cirugía radical con sólo 5 supervi-

vientes a 5 años (64). Entre otros 29 tratados con escisión local, hubo 4 pacientes que sobrevivieron a largo plazo. De esto se infiere que la sobrevida no se modificó con una conducta más agresiva. Hay acuerdo general en que el tratamiento de elección sea la resección local (6). Las radiaciones y la quimioterapia no parecen tener ningún efecto beneficioso en el manejo de la lesión primaria (1, 11).

## CONCLUSIONES

Los criterios y procedimientos para el tratamiento de los carcinomas del canal anal han progresado desde pautas exclusivas de control quirúrgico radical a nuevas opciones con conservación esfinteriana. Estas prácticas utilizan quimioterapia combinada y tratamiento de radiación, con altas proporciones de éxito.

La radioterapia puede conducir a una tasa de supervivencia en más del 70% a los 5 años, aunque dosis elevadas (60 Gy o más) pueden provocar necrosis o fibrosis. La quimioterapia concurrente con radioterapia a dosis bajas ha conducido a una tasa de supervivencia de más del 70% a los 5 años, con niveles bajos de morbilidad aguda y crónica. Sólo pocos pacientes requieren cirugía debido a los efectos tóxicos cutáneos, compromiso residual, persistencia del tumor o disfunción esfinteriana. Aún se encuentra bajo evaluación la dosis óptima de radiación concurrente con quimioterapia para optimizar el control local y minimizar los efectos tóxicos a nivel esfinteriano, sin embargo, se recomiendan dosis de 45 y 60 Gy. Distintos grupos de trabajo han comparado la radioterapia

concomitantemente con 5-FU más Mitomicina C confrontándolos al uso de radioterapia más 5-FU que han mostrado mejores resultados al añadir Mitomicina C (supervivencia más larga libre de enfermedad y tasas más bajas de colostomía). La radiación con infusión continua de 5-FU más Cis-Platino está también bajo evaluación. La terapia de rescate estándar para los pacientes con enfermedad residual ya sea micro o macroscópica luego de radio-quimioterapia ha sido la resección abdomino-perineal. Como alternativa, los pacientes pueden recibir radio-quimioterapia de rescate adicional en forma de 5-FU, Cis-Platino y una dosis adicional de radiación para evitar potencialmente una colostomía permanente.

Para los tumores pequeños, la suma de quimioterapia al tratamiento puede no ser necesaria, ya que no ha demostrado un beneficio significativo para los tumores pequeños.

Los estudios realizados y los subsecuentes intentan definir un régimen del tratamiento óptimo que permitan una proporción de la cura superior, minimizando su inherente toxicidad.

Una opción razonable para los pacientes que padecen esta enfermedad es ingresar en un régimen de tratamiento protocolarizado. El incremento del número de pacientes que ingresan a ensayos clínicos controlados, proporcionará un valor estadístico mayor y permitirá llegar a conclusiones sobre el tratamiento de esta enfermedad en los próximos años.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Goligher J. Cirugía del ano, recto y colon. Salvat Editores. 2°

Edición. 1987; 763-75.

- Garriz R, Santangelo H, Rodriguez M, Fernandez Valoni A. Patología, diagnóstico y tratamiento quirúrgico del cáncer de ano. Acad Arg Cirg 1976; 60: 387.
- Garriz RA, Santangelo HD, Rodriguez M, Fernandez Valoni A. Patología diagnóstico y tratamiento de cancer de ano. Rev Arg Cirg 1977; 32: 52.
- Garriz R, Stescobich D, Troiano R. Cáncer anorrectocolónico, concepto quirúrgico, estadística. Prensa Med Arg 1961; 48: 272.
- Heindenreich A. Cancer de ano. Pren Med Arg 1973; 60: 576.
- Benatti N. Adelantos en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de recto y ano. Revista Argentina de Cirugía. 1991. Número extraordinario.
- De Vita Vincent. Principios y Prácticas de Oncología. 1988; Tomo 1, segunda edición. Salvat Editores.
- Nigro ND, Seydel HG, Considine B et al. Combined preoperative radiation and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. Cancer 1983; 51:1826-9.
- Holland JM, Swift PS. Tolerance of patients with human immunodeficiency virus and anal carcinoma to treatment with combined chemotherapy and radiation therapy. Radiology 1994; 193: 251-4
- Touboul E, Schlienger M, Buffat L et al. Epidermoid carcinoma of the anal canal. Results of curative - intent radiation therapy in a series of 270 patients. Cancer 1994; 73: 1569-79.
- Zuidema George D. Cirugía del aparato digestivo. 1993. Panamericana Editores. 3° edición. 5: 61-4.
- Greenall MJ, Quan SH, Urmacher C, De Cosse JJ. Treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal. Surg Gynecol Obstet 1985; 161: 509-17.
- Dougherty BG, Evans HL. Carcinoma of the anal canal: a stu-

- dy of 79 cases. *Am J Clin Pathol* 1985; 83:159-64.
14. Pintor MP, Northover JM, Nicholls RJ. Squamous cell carcinoma of the anus at one hospital from 1948 to 1984. *Br J Surg* 1989; 76: 806-10.
  15. Boman BM, Moertel CG, O'Connell MJ, et al. Carcinoma of the anal canal: a clinical and pathologic study of 188 cases. *Cancer* 1984; 54: 114-5.
  16. Singh R, Nime F, Mittelman A. Malignant epithelial tumors of the anal canal. *Cancer* 1981; 48: 411-5.
  17. Schraut WH, Wang CH, Dawson PJ, Block GE. Depth of invasion, location, and size of cancer of the anus dictate operative treatment. *Cancer* 1983; 51: 1291-6.
  18. Beahrs OH, Wilson SM. Carcinoma of the anus. *Ann Surg* 1976; 184: 422-8.
  19. Papillon J. Radiation therapy in the management of epidermoid carcinoma of the anal region. *Dis Colon Rectum*. 1974; 17: 181-7.
  20. Puthawala, AA, Syed AM, Gates TC, McNamara C. Definitive treatment of extensive anorectal carcinoma by external and interstitial irradiation. *Cancer* 1982; 50 :1746-50.
  21. Cummings BJ, Thomas GM, Keane TJ, Harwood AR, Rider WD. Primary radiation therapy in the treatment of anal canal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1982; 25: 778-82.
  22. Doggett SW, Green JP, Cantril ST. Efficacy of radiation therapy alone for limited squamous cell carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 1069-72.
  23. Peiffert D, Seitz JF, Rougier P, et al. Preliminary results of a phase II study of high-dose radiation therapy and neoadjuvant plus concomitant 5 - fluorouracil with CDDP chemotherapy for patients with anal canal cancer: a French cooperative study. *Ann Oncol* 1997; 8: 575-81.
  24. Dubois JB, Garrigues JM, Pujol H. Cancer of the anal canal: report on the experience of 61 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 575-80.
  25. Martenson JA Jr, Gunderson LL. External radiation therapy without chemotherapy in the management of anal cancer. *Cancer* 1993; 71: 1736-40.
  26. Allal A, Kurtz JM, Pipard G et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for anal cancer: a retrospective comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 59-66.
  27. Eschwege F, Lasser P, Chavy A et al. Squamous cell carcinoma of the anal canal: treatment by external beam irradiation. *Radiother Oncol* 1985; 3:145-50.
  28. Hughes LL, Rich TA, Delclos L, Ajani JA, Martin RG. Radiotherapy for anal cancer: experience from 1979 -1987. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 1153-60.
  29. Constantinou EC, Daly W, Fung CY, Willett CG, Kaufman DS, DeLaney TF: Time - dose considerations in the treatment of anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39:651-7.
  30. Wagner JP, Mahe MA, Romestaing P, et al. Radiation therapy in the conservative treatment of carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 17-23.
  31. Allal AS, Mermillod B, Roth AD, Marti MC, Kurtz JM. Impact of clinical and therapeutic factors on major late complications after radiotherapy with or without concomitant chemotherapy for anal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 1099-105.
  32. John M, Pajak T, Flam M, et al. Dose escalation in chemoradiation for anal cancer: preliminary results of RTOG 92-08. *Cancer J Sci Am* 1996; 2: 205-11.
  33. Papillon J, Mayer M, Montbarbon JF et al. A new approach to the management of epidermoid carcinoma of the anal canal. *Cáncer*. 1983; 51: 1830-7.
  34. Papillon J, Montbarbon JF. Epidermoid carcinoma of the anal canal. A series of 276 cases. *Dis Colon Rectum*. 1987; 30: 324-33.
  35. Foye LV Jr, Willett FM, Hall B, Roth M. The potentiation of radiation effects with 5 - fluorouracil. *Cancer Chemother Rep* 1960; 6: 12-5.
  36. Henderson IW, Lipowska B, Lo-ugheed MN. Clinical evaluation of combined radiation and chemotherapy in gastrointestinal malignancies. *AJR Am J Roentgenol* 1968; 102: 545-51.
  37. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Consideine B Jr. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1974; 17: 354-6.
  38. Martenson JA, Lipsitz SR, Lefkopoulou M, et al. Results of combined modality therapy for patients with anal cancer (E7283): an Eastern Cooperative Oncology Group study. *Cancer* 1995; 76: 1731-6.
  39. Nigro ND. Multidisciplinary management of cancer of the anus. *World J Surg* 1987; 11: 446-51.
  40. Nigro ND, Seydel HG, Consideine B, Vaitkevicius VK, Leichman L, Kinzie JJ. Combined preoperative radiation and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer* 1983; 51: 1826-9.
  41. Sischy B, Remington JH, Hinson EJ, Sobel SH, Woll JE. Definitive treatment of anal canal carcinoma by means of radiation therapy and chemotherapy. *Dis Colon Rectum* 1982; 25: 685-8.
  42. Cummings B, Keane T, Thomas G, Harwood A, Rider W. Results and toxicity of the treatment of anal canal carcinoma by radiation therapy or radiation therapy and chemotherapy. *Cancer* 1984; 54: 2062-8.
  43. Fung CY, Willett CG, Efrid JT, et al. Chemoradiotherapy for anal carcinoma: what is the optimal radiation dose? *Radiat Oncol Investig* 1994; 2: 152-6.

44. John M, Flam M, Palma N. Ten-year results of chemoradiation for anal cancer: focus on late morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34: 65-9.
45. Peddada AV, Smith DE, Rao AR, Frost DB, Kagan AR. Chemotherapy and low-dose radiotherapy in the treatment of HIV-infected patients with carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 1101-5.
46. Hoffman R, Welton ML, Klencke B, Weinberg V, Krieg R. The significance of pretreatment CD4 count on the outcome and treatment tolerance of HIV-positive patients with anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 127-31.
47. Johnson D, Lipsett J, Leong L, Wagman LD, Terz JJ. Carcinoma of the anus treated with primary radiation therapy and chemotherapy. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 177: 329-34.
48. Bartelink H, Roelofs F, Eschwege F, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *Journal of Clinical Oncology* 1997; 15: 2040-9.
49. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. *Lancet* 1996; 348: 1049-54.
50. Verwey J, de Vries J, Pinedo HM. Mitomycin C-induced renal toxicity, a dose-dependent side effect? *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23: 195-9.
51. Chang AY, Kuebler JP, Pandya KJ, Israel RH, Marshall BC, Tormey DC. Pulmonary toxicity induced by mitomycin C is highly responsive to glucocorticoids. *Cancer* 1986; 57: 2285-90.
52. Kantarjian HM, Keating MJ, Walters RS, et al. Therapy-related leukemia and myelodysplastic syndrome: clinical, cytogenetic, and prognostic features. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1748-57.
53. Flam M, John M, Pajak TF, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive non-surgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *Journal of Clinical Oncology* 1996; 14: 2527-39.
54. Doci R, Zucali R, La Monica G, et al. Primary chemoradiation therapy with fluorouracil and cisplatin for cancer of the anus: results in 35 consecutive patients. *J Clin Oncol* 1996; 14: 3121-25.
55. Peiffert D, Seitz JF, Rougier P, et al. Preliminary results of a phase II study of high-dose radiation therapy and neoadjuvant plus concomitant 5-fluorouracil with CDDP chemotherapy for patients with anal canal cancer: a French cooperative study. *Ann Oncol* 1997; 8: 575-81.
56. Flam MS, John MJ, Mowry PA, et al. Definitive combined modality therapy of carcinoma of anus. A report of 30 cases including results of salvage therapy in patients with residual disease. *Dis Colon Rectum*. 1987; 30: 495-502.
57. Cummings BJ, Keane TJ, O'sullivan B, Wong CS, Catton CN. Epidermoid anal cancer: treatment by radiation alone or by radiation and 5-fluorouracil with and without mitomycin C. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991; 21: 1115-25.
58. Pocard M, Tiret E, Nugent K, Dehni N, Pare R. Results of salvage abdominoperineal resection for anal cancer after radiotherapy. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 1488-93.
59. Allal AS, Laurecet FM, Raymond MA, Kurtz JM, Marti MC. Effectiveness of surgical salvage therapy for patients with locally uncontrolled anal carcinoma after sphincter-conserving treatment. *Cancer* 1999; 86: 405-9.
60. Tanum G, Tveit K, Karlsen KO, Hauer-Jensen M. Chemotherapy and radiation therapy for anal carcinoma: survival and late morbidity. *Cancer* 1991; 67: 2462-6.
61. 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* 1985; 11: 1587-93.
62. Waugh DE. Anal y perianal malignancies. *Surg Clin North Am* 1986; 66: 841-4.
63. Pittamiglio, H. *Cancer de ano. Cir. Del Uruguay*. 1983; Vol. 53. 2:109.
64. Quinn D, Selah C. Malignant melanoma of the anus in a negro: report of a case and review of literature. *Dis Colon Rectum*. 1977; 20: 627-31.