

5-FLUOROURACILO Y CISPLATINO EN CARCINOMA LOCALMENTE AVANZADO DEL CONDUCTO ANAL RESULTADOS PRELIMINARES

DENISE MATTAR, HENRY LARES, JESÚS FELIPE PARRA, GIUSEPPE PASQUALE, EFRÉN BOLÍVAR, ARMANDO GIL, VÍCTOR BRITO.

INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "DR. LUIS RAZETTI" CARACAS, VENEZUELA.

RESUMEN

OBJETIVO: El índice de sobrevida libre de enfermedad a 5 años con esquema 5-fluorouracilo/mitomicina/radiación para carcinomas del conducto anal, alcanza cifras de 65 % de sobrevida libre de enfermedad que deben ser mejoradas. El propósito del trabajo es determinar la respuesta de un nuevo esquema de quimioterapia neoadyuvante y quimiorradioterapia concurrente para carcinoma escamo-celular localmente avanzado del conducto anal. **MÉTODOS:** 60 pacientes ingresados entre el 2001 y 2005, 37 fueron incluidos en el estudio. Edad media fue 57 años, con predominio del sexo femenino (73 %). Veinte y cinco pacientes (67 %) presentaron tamaño tumoral > 5 cm, 57 % ganglios linfáticos comprometidos. Se administraron dos ciclos de inducción de 5- fluorouracilo (1 000 mg/m² días 1-5 y 21-25) más cisplatino (100 mg/m² días 1 y 21) seguidos de dos ciclos de 5- fluorouracilo (1 000 mg/m² días 42-46 y 63-67) y mitomicina (10 mg/m² días 42 y 63) concurrentes con radiación (45 a 59 Gy; inicio día 42) por seis semanas (semanas 7 a 12). **RESULTADOS:** Período de seguimiento promedio de 21 meses, se obtuvo respuesta completa en 20 (54 %) pacientes, respuesta parcial en 15 (41 %) pacientes, 27 % sobrevida libre de enfermedad y 35 % de sobrevida libre de colostomía. Los índices de toxicidad grado 3/4: no hematológicos 32 % y hematológicos 54 %. **CONCLUSIONES:** La inducción con 5-fluorouracilo/cisplatino seguida de 5 fluorouracilo/mitomicina/radiación es eficaz para preservación del esfínter anal y el control local de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma, ano, células escamosas, inducción, radioterapia, quimioterapia, cisplatino, 5-fluorouracilo.

SUMMARY

OBJECTIVE: A 65 % 5 year indices of disease free survival rates from scheme 5- fluorouracil /mitomycin/ radiation in advanced anal carcinoma needs to improve. The purpose of these works is determining the response to new scheme of neoadjuvant chemotherapy and concomitant radiotherapy for locally advanced anal canal squamous cell carcinoma. **METHODS:** Of 60 patients accrued from 2001 to 2005, 37 were analyzable and included in this study. The median age was 57 years, with women predominated (73 %). Twenty five patients (67 %) presented a >5 cm tumor diameter and 57 % had clinically lymphatic nodules compromises. Two induction and two concomitant cycles were administrative of 5- fluorouracil (1 000 mg/m² days 1-5, and 21-25, plus cisplatin (100 mg/m² on days 1 and 21) with two cycles of 5-fluorouracil (1 000 mg/m² 42-46 y 63 67) days and mitomycin (10 mg/m² days 42 and 63) concurrent with radiation therapy (45 to 59 Gy; start the day 42) during six weeks (weeks 7 to 12). **RESULTS:** At a median follow-up period regiment average of 21 months, complete response was achieved in 20 (54 %) patients, partial response in 15 (41 %) patients, disease free survival was 27 % and colostomy disease free survival rate was 35 %. Grade 3/4 toxicity rates: non-hematologic = 32 % and hematologic = 54 %. **CONCLUSIONS:** Induction with 5- fluorouracil /cisplatin followed by 5- fluorouracil / mitomycin/radiation is effective for anal sphincter preservation and the local control as standard approach.

KEY WORDS: Carcinoma, ano, squamous cell, induction, radiotherapy, chemotherapy, cisplatinum, 5-fluorouracil.

Recibido: 07/11/2006 Revisado: 10/11/2006
Aceptado para publicación: 08/01/2007

Correspondencia: Dra. Denise Mattar F.
Instituto de Oncología "Dr. Luis Razetti".
Cotiza. San José. Calle Real. Caracas. Teléfonos:
(0212) 5528503 E-mail: dmattar@cantv.net

INTRODUCCIÓN

El cáncer del conducto anal es una afección infrecuente, aun cuando se ha observado un incremento en su incidencia, sólo representa el 1 % a 2 % de las neoplasias malignas del tracto digestivo y el 4 % de los carcinomas ano rectales^(1,2). En nuestro país durante el año 2004 se registraron 29 muertes por esta causa⁽³⁾. Hasta 1980, la resección abdominoperineal (RAP) descrita por William E. Miles en 1908^(4,5) era el tratamiento convencional del carcinoma escamo celular del conducto anal, alcanzando cifras de control local que llegaban, en las mejores series, a 35 % y 60 %⁽⁵⁾. Nigro⁽⁶⁾ reportó su experiencia en el tratamiento concurrente con quimioterapia (QT) (5-Fluorouracilo (5-FU)/mitomicina C) y radioterapia (RT) preoperatoria en tres pacientes con respuesta clínica y patológica completa al momento de la RAP. En vista de los resultados, se empezó a comparar la sobrevida global de estos pacientes con aquellos tratados con cirugía o RT únicamente, alcanzando cifras de sobrevida libre de colostomía hasta 70 %^(7,8). A partir de este momento, se desarrollaron múltiples estudios aleatorios, prospectivos de QT y RT sola⁽⁵⁻¹⁰⁾, dejando la cirugía como un tratamiento de rescate.

Pero, en tumores localmente avanzados los índices de recurrencia local a los dos años (25 %) y de colostomía (30 %) permanecen elevados luego del tratamiento combinado. La tasa de respuesta completa fue 83 % en el estudio del Grupo Oncológico de Radioterapia (RTOG) siglas en inglés⁽¹¹⁾ y 80 % en el estudio de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) siglas en inglés⁽¹⁰⁾. Las metástasis metacrónicas son frecuentes, según el reporte del Comité Coordinador de Investigación del Cáncer del Reino Unido (UKCCCR)⁽⁹⁾ (siglas en inglés) y 40 % de las muertes por cáncer ocurren en

presencia de enfermedad fuera de la pelvis. Por esta razón, el índice terapéutico de los tratamientos combinados debe ser aumentado al intensificar ambos componentes con escalada de dosis de QT y tratamiento radiante continuo, además de la consideración de la sustitución del cisplatino (CDDP) por mitomicina C (MMC). Porque, así como se confirmó el papel de la MMC en la mejoría de los resultados en el tratamiento combinado a pesar de sus complicaciones tardías⁽¹¹⁾; se ha reportado que el uso de CDDP en combinación con 5-FU, logra una tasa de respuesta objetiva de 55 % en enfermedad metastásica o recurrente⁽¹²⁻¹⁴⁾ y 82 % en neoadyuvancia^(15,16) con menor toxicidad que la MMC.

El esquema terapéutico óptimo aun no se ha definido. Es por este motivo que el grupo francés de la Federación Nacional de Centros de Lucha Contra el Cáncer^(17,18) diseñó un tratamiento original combinando QT neoadyuvante seguida de RT y QT concurrente. La QT de inducción podría reducir el volumen tumoral, previo a la quimiorradioterapia concurrente. La reducción del tamaño tumoral mejoraría la oxigenación local de ambos tejidos, tumorales y normales del conducto anal; obteniendo mayor control local, y menor riesgo de necrosis, para luego asegurar mejor probabilidad de sobrevida libre de colostomía. Su papel en las metástasis a distancia debe ser evaluado. El objetivo de la QT concurrente, como se mantuvo en este esquema, es aumentar el control local. La inducción y la QT concomitante deben teóricamente reducir las metástasis meta crónicas. Cuatro ciclos de QT en este estudio experimental versus dos ciclos del tratamiento concurrente estándar, pueden reducir el índice de metástasis a distancia. La escogencia de un esquema combinado de 5-FU-CDDP se basó en la menor toxicidad del CDDP, al ser administrado concomitantemente con irradiación, comparado con la MMC. No se mantuvo el esquema de división de sesiones para irradiación, a pesar de los buenos resultados de

Cummings⁽¹⁹⁾ y Papillon⁽²⁰⁾, pero si se tomó en consideración el impacto del refuerzo (boost) en la enfermedad residual subclínica.

El objetivo de este estudio Fase II era evaluar la toxicidad y respuesta tumoral de la QT de inducción con 5-FU y CDDP para el carcinoma localmente avanzado del conducto anal (CCALA) en el Instituto de Oncología "Dr. Luis Razetti" (IOLR). Luego de resultados preliminares favorables⁽²¹⁾, reportamos una serie mayor en un período de seguimiento más prolongado.

MÉTODOS

De 60 pacientes con carcinoma escamo-celular del conducto anal ingresados en el Instituto de Oncología "Dr. Luis Razetti" desde mayo de 2001 hasta mayo de 2005, se incluyeron 37 pacientes (27 mujeres y 10 hombres) en el estudio, con tamaño tumoral de 2 o más cm en su longitud mayor y/o ganglios linfáticos comprometidos; sin contraindicación a 5-FU; edad menor de 75 años, y sin otro tumor. Los diagnósticos eran confirmados por biopsia tomada o revisada en nuestro instituto. Fueron excluidos aquellos pacientes tratados previamente (n = 2), mayores de 75 años (n = 2), con metástasis a distancia al momento del diagnóstico (n = 3), tamaño tumoral menor de 2 cm (n = 1), y quienes no completaron el tratamiento (n = 1). El resto de los pacientes recibieron otro tratamiento (n = 14).

Las características clínicas y tumorales de los pacientes se muestran en el (Cuadro 1). La edad promedio al momento del diagnóstico fue 57 años con un rango entre 40 y 76 años. Antes de iniciar cualquier tratamiento todos los pacientes firmaron consentimiento informado y fueron sometidos a un examen físico completo, que incluía tacto rectal y palpación de regiones inguinales. Se documentaba la enfermedad mediante biopsia y se evaluaba el estado funcional del ano recto. Se utilizaron métodos

Cuadro 1. Características de los pacientes

		%
Sexo	F	27
	M	10
Edad	<50	12
	50-70	18
	>70	7
Tamaño tumoral	T1	2
	T2	10
	T3	17
	T4	8
Ganglios linfáticos	N0	16
	N1	10
	N2	7
	N3	4
Estadio	I	1
	II	12
	IIIA	10
	IIIB	14

de estadificación que incluían tomografía axial computarizada de abdomen y pelvis para excluir enfermedad avanzada, rayos X de tórax y ultrasonido endorrectal. La enfermedad fue clasificada de acuerdo a los lineamientos de estadificación del Comité Conjunto Americano de Cáncer (AJCC) del 2003⁽²²⁾. La mayoría de los casos (65 %) eran estadio III, sólo un paciente tuvo enfermedad estadio I. El tamaño tumoral en cm no fue reportado en vista de dificultades para obtener un consenso en el valor por la variabilidad inter-observador de los diferentes examinadores. En su lugar, decidimos reportar el estadio T, que es más efectivo para describir la extensión de la enfermedad en el sitio primario. La mayoría de los casos (46 %) eran T3.

El esquema de tratamiento (Figura 1) comprendía cuatro ciclos de QT, dos ciclos de

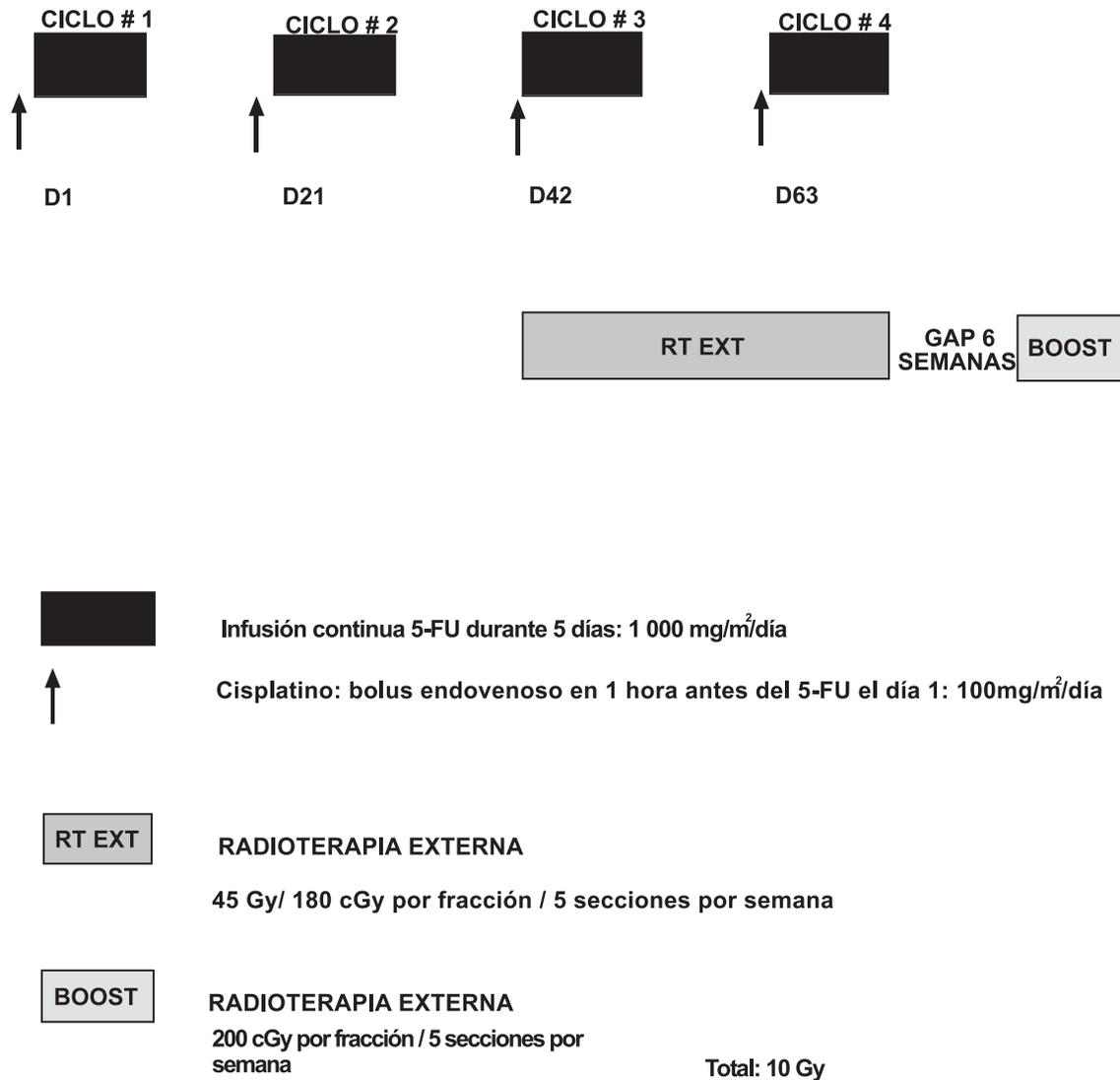


Figura 1. Esquema de tratamiento del estudio.

inducción y dos ciclos administrados concurrentemente con la primera sesión de RT. Los pacientes recibían un ciclo de QT cada 21 días, con 5-FU, (1 000 mg/m²/día en infusión endovenosa continua) los días 1 al 5 y CDDP (100 mg/m²/24 horas) el día 1 en una infusión de una hora luego de hidratación adecuada, por dos ciclos (semanas 1 y 4). Seguidos de 5-FU (1 000 mg/m²/24 horas en infusión con-

tinua) los días 1 al 4 y de MMC (10 mg/m² endovenoso) el día 1 (semanas 9 y 17) concurrentes con RT. La RT externa era iniciada el mismo día del comienzo de la infusión de 5-FU y MMC durante seis semanas (semanas 7 a 12). El blanco era la región ano-rectal y las áreas pélvicas ganglionares, incluyendo los ganglios inguinales uni o bilaterales si estaban comprometidos. Se administraron 45 Gy con

un rango de 38 a 50 Gy de terapia de radiación pélvica completa fraccionada en 25 sesiones a 180 cGy en una fracción al día mediante un acelerador lineal de 6 MeV o con unidad de cobalto 60 por cinco semanas. Los ganglios inguinales clínicamente comprometidos recibían un refuerzo de hasta 60-65 Gy. Luego, en algunos casos, se aplicaban refuerzos adicionales hasta 10 Gy, alcanzando una dosis total promedio de 51 Gy con un rango de 48 a 60 Gy.

La respuesta al tratamiento fue evaluada según los criterios RECIST⁽²³⁾. Se determinó primero la respuesta a los dos ciclos de QT de inducción y posteriormente a los treinta días de finalizada la RT. Todos los pacientes eran evaluados físicamente y se tomaba biopsia únicamente en el caso de palpase o visualizarse alguna zona sospechosa de tumor residual. También se evaluó la toxicidad luego de cada ciclo de QT. Durante el seguimiento, los pacientes fueron clínicamente examinados cada tres meses para evaluar el control local y las complicaciones tardías. Se realizaron estudios endoscópicos inferiores, tomografía abdomino pélvica y radiografía de tórax anuales.

Todos los cálculos estadísticos fueron realizados con el programa MedCalc® (versión 8.2.0.0; Copyright Frank Schoonjans, 2006). La sobrevida global, libre de enfermedad y libre de colostomía fue estimada utilizando el método actuarial de Kaplan-Meier. Las variables analizadas para calcular la sobrevida fueron la respuesta clínica y patológica a la terapia. La comparación de variables categóricas fue realizada utilizando la prueba de Logrank.

RESULTADOS

El tiempo promedio de seguimiento de los pacientes fue 21 meses con un rango de 2 a 66. Todos fueron evaluados para toxicidad y respuesta. El intervalo entre el diagnóstico y el inicio de la QT fue 91 días con un rango de 12

a 228 días y debido a algunas interrupciones el tiempo promedio de duración del tratamiento fue 112 días con un rango de 41 a 208 días. Todos los pacientes incluidos completaron el tratamiento con vida. Un paciente no respondió a la terapia y no se pudo realizar una cirugía de rescate por irresecabilidad del tumor. A 7 (19 %) de los pacientes recibieron el esquema completo seguido de una RAP por no tener respuesta y a 3 (8 %) se les realizó resección local por presentar respuesta parcial.

El tratamiento fue considerado como tolerable, aunque 23 pacientes (62 %) presentaron toxicidad grado 3 y 4, 20 (54 %) hematológicas, 12 (32 %) digestivas, 16 (43 %) radio dermatitis. En 9 pacientes la QT fue pospuesta debido a falta de cupo en RT o por complicaciones de la QT de inducción. Un paciente no toleró la RT por aplasia recibiendo únicamente 16 Gy.

Luego del tratamiento combinado 20 pacientes (54 %) tuvieron respuesta completa (RC); 15 (41 %) respuesta parcial (RP) y 2 (5 %) pacientes presentaron enfermedad estable (EE). Luego de siete meses de seguimiento 1 paciente presentó recurrencia a distancia (hígado), y otro luego de 21 meses libre de enfermedad tuvo recaída regional siendo posible el rescate quirúrgico.

Luego de siete meses de finalizado el tratamiento combinado, con un rango de 2 a 15 meses, siete pacientes fueron tratados quirúrgicamente con RAP en vista de respuesta parcial. Todos tenían tumor residual en la pieza operatoria y márgenes libres de tumor. A 3 pacientes se les dio QT adyuvante con carboplatino/taxano. Sin complicaciones mayores de la cirugía, 2 pacientes presentaron absceso perineal y 1 paciente tuvo dehiscencia de la herida perineal.

Lograron permanecer libres de colostomía 17 pacientes (73 %), 2 pacientes tenían, previo al inicio del tratamiento, colostomía por abscesos perianales. Fueron realizadas 7 resecciones abdominoperineales por persis-

tencia y recurrencia de enfermedad y 1 colostomía temporal por resección transanal de recurrencia.

En el período de seguimiento se evidenciaron 7 recaídas, de las cuales 5 fueron locorregional, y 2 en hígado. Para el manejo de estas recurrencias, 2 pacientes fueron sometidos a cirugía de rescate (RAP), 2 recibieron QT paliativa y los otros 3 pacientes se negaron a recibir tratamiento.

Los resultados de sobrevida para los 37 pacientes se muestran en las (Figura 2 y 3). A los 21 meses, la sobrevida global y libre de enfermedad es 35 % y 27 %, respectivamente.

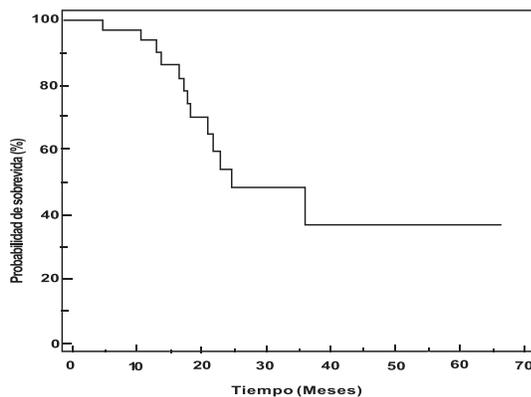


Figura 2. Sobrevida global de 37 pacientes tratados con el esquema de quimioterapia de inducción y quimioterapia concurrente con radioterapia.

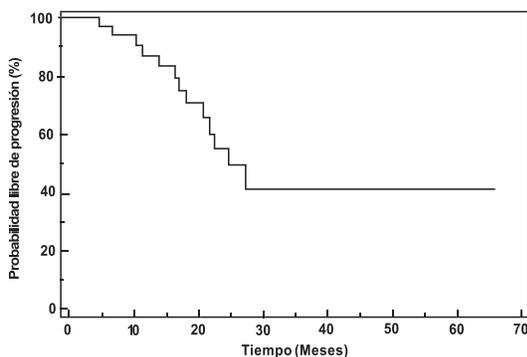


Figura 3. Sobrevida libre de enfermedad de 37 pacientes tratados con el esquema de quimioterapia de inducción y quimioterapia concurrente con radioterapia.

La sobrevida libre de colostomía es 35 % (Figura 4). De las 7 muertes registradas, todas estuvieron relacionadas con la enfermedad. 4 de estos pacientes presentaban recurrencia de enfermedad.

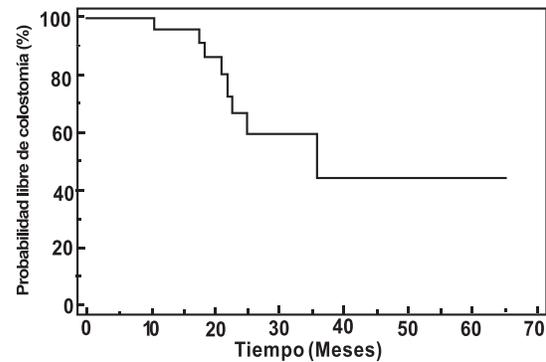


Figura 4. Sobrevida libre de colostomía de 37 pacientes tratados con el esquema de quimioterapia de inducción y quimioterapia concurrente con radioterapia.

DISCUSIÓN

La primera causa de falla en el tratamiento del carcinoma del conducto anal sigue siendo la recurrencia local. El principal factor limitante para el tratamiento conservador es la toxicidad tardía y el riesgo de disfunción del esfínter. Con los nuevos esquemas terapéuticos se intenta aumentar el control local y disminuir la toxicidad para obtener mayor probabilidad de preservación de esfínter^(27,28).

La elección de una QT combinando 5-FU y CDDP se ha observado en estudios experimentales previos en carcinomas de células escamosas del conducto anal^(13-18,24). El cisplatino como segunda droga tiene actividad citotóxica en el tratamiento de cánceres escamocelulares cuando se combina con el 5-

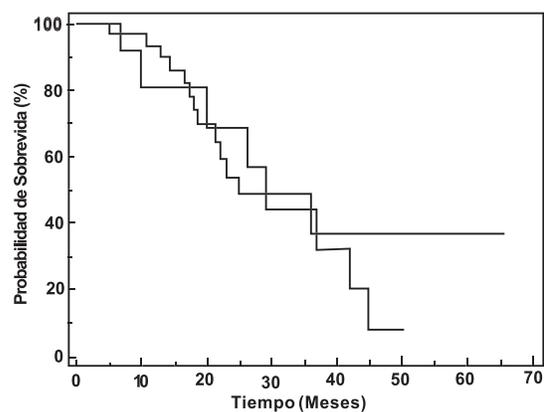
FU. Las dosis del 5-FU son similares a las utilizadas por Cummings⁽¹⁹⁾ (1 000 mg/m² por 5 días) y son mayores que las utilizadas por Peiffert^(17,18); quien también utiliza dosis menores de CDDP, por el predominio de pacientes de edad avanzada en esta patología. Se utilizó el mismo esquema para QT de inducción y concurrente con RT, para evitar errores de prescripción. La tolerancia al tratamiento neoadyuvante es mejor, y es más fácil de administrar que la QT adyuvante. En nuestro estudio, todos los pacientes pudieron completar en su totalidad el tratamiento con buena tolerancia. En el caso de que sucediera algún evento adverso desfavorable en la inducción, se podía disminuir la dosis de la QT previniendo así la suspensión del tratamiento en la modalidad combinada.

La tasa de respuesta acumulativa (RC y RP) al final del tratamiento es particularmente alta (91 %) y es comparable con aquellas obtenidas por otras series que utilizan inducción (Brunet, 90 %⁽¹⁵⁾ Gérard, 80 %⁽¹⁶⁾ y Peiffert, 95 %⁽¹⁸⁾) o que utilizan terapia concurrente con 5-FU y MMC (90 % en las series de Papillon). Es de hacer notar que la mayoría de los pacientes (65 %) incluidos en nuestra serie presentan enfermedad localmente avanzada, estadio III, a diferencia de las series con pacientes de todos los estadios. El alto índice de respuesta luego de los dos ciclos de inducción (94 %), y la ausencia de progresión tumoral, confirma que los pacientes obtienen un control local adecuado; permitiendo que la cirugía de rescate sea factible en caso de ser necesaria. La alta quimiosensibilidad de los tumores de células escamosas del conducto anal hace estos resultados posibles.

Los resultados de esta serie son consistentes con los estudios internacionales de referencia. La comparación entre los estudios no es fácil, debido a los diferentes estadios de los tumores tratados, los diversos seguimientos y la inclusión de tumores de la margen anal en algunas series. Para una mejor comparación revisamos la

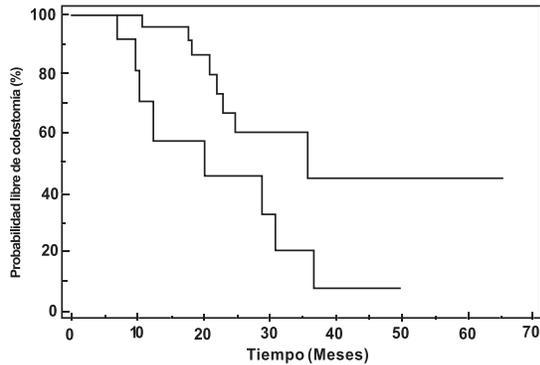
experiencia en el IOLR con el tratamiento estándar (5-FU/MMC por dos ciclos concurrentes con RT) sin inducción. En este grupo de pacientes (n = 13) observamos una tasa de RC menor (31 %) que en el grupo de inducción (54 %). Es de hacer notar que los pacientes que siguieron el tratamiento estándar presentaron 9 eventos (69 %) (Muerte, recurrencia, colostomía y pérdida del esfínter son eventos) versus 17 eventos (46 %) en el grupo de inducción. La sobrevida global, libre de enfermedad y libre de colostomía del grupo de tratamiento estándar (28 %, 20 %, y 28 %) fueron menores que las del grupo de inducción (35 %, 27 %, y 35 %) (Figuras 5, 6 y 7). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($\chi^2 = 2,58$) (P >0,5).

Los resultados preliminares del tratamiento de inducción en el cáncer del conducto anal son esperanzadores, pero deben ser confirmados por un período más prolongado de seguimiento de por lo menos 2 años, comparando



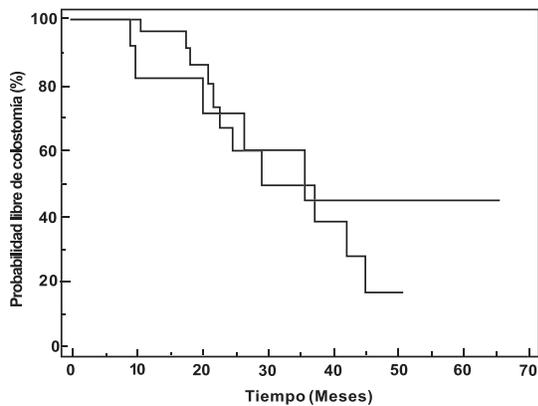
— Tratamiento quimiorradioterapia concurrente
 - - - Tratamiento de inducción seguido de quimiorradioterapia concurrente (mejor sobrevida)

Figura 5. Sobrevida global de 13 pacientes tratados con el esquema de quimiorradioterapia concurrente comparada con la sobrevida de 37 pacientes tratados con el esquema de quimioterapia de inducción



----- Tratamiento quimiorradioterapia concurrente
 ----- Tratamiento de inducción seguido de quimiorradioterapia concurrente (mejor supervivida)

Figura 6. Supervivida libre de enfermedad de 13 pacientes tratados con el esquema de quimiorradioterapia concurrente comparada con la supervivida de 37 pacientes tratados con el esquema de quimioterapia de inducción.



----- Tratamiento quimiorradioterapia concurrente.
 ----- Tratamiento de inducción seguido de quimiorradioterapia concurrente (mejor supervivida).

Figura 7. Supervivida libre de colostomía de 13 pacientes tratados con el esquema de quimiorradioterapia concurrente comparada con la supervivida de 37 pacientes tratados con el esquema de quimioterapia de inducción.

prospectivamente dos grupos de tratamiento con mayor número de pacientes. Se esperan los resultados definitivos de un estudio Fase III⁽²⁵⁾ realizado por el Intergrupo (RTOG 98-11) que comparó el tratamiento estándar de Nigro (5-FU/MMC por dos ciclos concurrentes con RT) con el esquema de inducción (5-FU/CDDP por cuatro ciclos concurrentes con RT). Los resultados preliminares indicaron que no hubo mejoría en la supervivida libre de enfermedad en el grupo de inducción comparado con el tratamiento estándar.

El estudio aleatorio prospectivo del Intergrupo y de la Federación Nacional de Centros de Lucha Contar el Cáncer (ACCORD 03)⁽²⁶⁾ evaluó el papel específico de la QT neoadyuvante y el de una dosis mayor en los refuerzos de la dosis de RT. En el reporte preliminar incluyen 101 pacientes que están divididos en cuatro grupos de diferentes tratamientos observando una buena tolerancia a la intensificación del tratamiento del carcinoma localmente avanzado del conducto anal con inducción y dosis altas de refuerzos de RT. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Podemos concluir que desde los reportes iniciales de Nigro⁽⁶⁾, se ha confirmado que la combinación de RT externa y QT trae un índice elevado de control local y de preservación de la función del esfínter. Pero en los pacientes con carcinoma localmente avanzado del conducto anal, el índice de supervivida libre de enfermedad a los 5 años con el esquema 5-FU/MMC/radiación para carcinomas del conducto anal alcanza de 65 %, que deben ser mejoradas.

Este estudio experimental demostró la posibilidad de una QT neoadyuvante y concurrente con 5-FU /CDDP y RT a altas dosis para el carcinoma de células escamosas localmente avanzado del conducto anal.

REFERENCIAS

1. Clark M, Hartley A, Geh J. Cancer of the anal canal. *Lancet Oncol.* 2004;5:149-157.
2. Ferrigno R, Nakamura RA, Ribeiro P, Assis AC, Conte MA, Fogarolli RC, et al. Radiochemotherapy in the conservative treatment of anal canal carcinoma: Retrospective analysis of results and radiation dose effectiveness. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61:1136-1142.
3. Ministerio del Poder Popular para la Salud, República Bolivariana de Venezuela. Anuario de Mortalidad 2004. Dirección de Epidemiología y Análisis Estratégico. Diciembre 2005.
4. Miles EW. A method of performing abdominoperineal excision for carcinoma of the rectum and the terminal portion of the pelvic column. *Lancet.* 1908;2:1812-1813.
5. Sato H, Koh P, Bartola D. Management of anal canal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2005;48(5):1301-1315.
6. Nigro N, Vaitkevicius K, Considine B. Combined Therapy for Cancer of the Anal Canal: A preliminary Report. *Dis Colon Rectum.* 1974;17:354-356.
7. Nigro N. An evaluation of combined therapy for squamous cell cancer of the anal canal. *Dis Colon Rectum.* 1984;27(12):763-766.
8. Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ. Carcinoma of the anal canal. *N Engl J Med.* 2000;342:792-800.
9. [No authors listed]. United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research anal cancer trial working party. Epidermoid anal cancer: Results from the UKCCCR randomized trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. *Lancet.* 1996;348:1049-1054.
10. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, Rougier P, Bosset JF, Gonzalez-Gonzalez D, 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. *J Clin Oncol.* 1997;15:2040-2049.
11. Flam M, John M, Pajak TH, Petrelli N, Myerson R, Doggett S, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: Results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol.* 1996;14:2527-2539.
12. Doci R, Zucali R, La Monica G, Moroni E, Kenda R, Eboli M, et al. Primary chemoradiation therapy with fluorouracil and cisplatin for cancer of the anus: Results in 35 consecutive patients. *J Clin Oncol.* 1996;14:3121-3125.
13. Ajani JA, Carrasco CH, Jakson DE, Wallace S. Combination of Cisplatin plus Fluoro-pyrimidine chemotherapy effective against liver metastases from carcinoma of the anal canal. *Am J Med.* 1989;87:221-224.
14. Salem PA, Habboubi N, Bruhi ER, Anaissie E, Issa P, Abba J, et al. Effectiveness of Cisplatin in the treatment of anal squamous-cell carcinoma. *Cancer Treat Rep.* 1985;69:891-893.
15. Brunet R, Sadek H, Vignoud J. Cisplatin and 5-fluorouracil for the neoadjuvant treatment of epidermoid anal canal carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1990;9:104 (abstr 402).
16. Gerard JP, Ayzac L, Hun D, Romestaing P, Coquard R, Ardiet J, et al. Treatment of anal canal carcinoma with high dose radiation therapy and concomitant fluorouracil-cisplatin. Long-term results in 95 patients. *Radiother Oncol.* 1998;46(3):249-256.
17. Peiffert D, Seitz JF, Rougier P, François E, Cvitkovic F, Mirabel X, 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;8:575-581.
18. Peiffert D, Giovannini M, Ducreux M, Michel P, François E, Lemanski C, et al. High-dose radiation therapy and neoadjuvant plus concomitant chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin in patients with locally advanced squamous-cell anal canal cancer: Final results of a phase II study. *Ann Oncol.* 2001;12:397-404.
19. Cummings BJ, Keane TJ, O'Sullivan B, Wong CS, Cotton GN. 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;21:1115-1125.
20. Papillon J, Montbarbon JF. Epidermoid carcinoma of the anal canal. A series of 276 cases. *Dis Colon Rectum.* 1987;30:324-333.
21. A.A. Javier, Sr., C.T. Elizabeth, II, P.T. José, Sr., P.L. Enrique, Sr. Induction 5-fluorouracil(5-FU)/Cisplatin (CP) followed by combined external beam radiation therapy (XRT) and chemotherapy in locally advanced

- anal canal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2000;19:301a (abstr 1181).
22. American Joint Committee on Cancer. *Anal Cancer*. En: Green FL, Page DL, Fleming ID, editores. *AJCC cancer staging manual*. Nueva York, NY: Springer-Verlag; 2001.p.139.
 23. Therasse P, Arbutk SG, Eisenhauer EA, Wainden S, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(3):205-216.
 24. Svensson C, Goldmann S, Friberg B, Glimelius B. Induction chemotherapy and radiotherapy in loco-regionally advanced epidermoid carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;41:863-867.
 25. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, Pedersen J, Benson AB, Thomas C, et al. Intergroup RTOG 98-11: A phase III randomized study of 5-fluorouracil (5-FU), mitomycin, and radiotherapy versus 5-fluorouracil, cisplatin and radiotherapy in carcinoma of the anal canal. *J Clin Oncol*. 2006;24(1 Suppl 2):180s (abstr)4009.
 26. Peiffert D, Gérard JP, Ducreux M, Lemanski C, François E, Giovannini M, et al. Induction chemotherapy (ICT) and dose intensification of the radiation boost in locally advanced anal canal carcinoma (LAACC): Interim analysis of the 101 first randomised patients in the Intergroup ACCORD 03 trial (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer — Fondation Française de Cancérologie Digestive). [Poster]. *Europ J Cancer*. 2005;3:172-173.
 27. Wong S, Gibbs P, Chao M, Jones I, McLaughlin S, Tjandra J, et al. Carcinoma of the anal canal: A local experience and review of the literature. *ANZ J Surg*. 2004;74:541-546.
 28. Licitra L, Spinazze S, Doci R, Evans J, Tanum G, Ducreux M. Cancer of the anal region. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002;43:77-92.