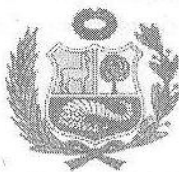


REPUBLICA DEL PERU



Resolución Jefatural

Lima, 03 de FEBRERO del 2011

VISTOS; El Informe N° 011-2011-DNCC-DICON/INEN, emitido por el Director del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos de la Dirección de Control del Cáncer del INEN y el Memorando N° 025-2011-DIMED-DOM/INEN, emitido por el Coordinador del Comité de Validación de las Guías Clínicas;

CONSIDERANDO:

Que, mediante Ley N° 28748 se creó como Organismo Público Descentralizado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN, con personería jurídica de derecho público interno con autonomía, entre otros, de carácter normativo, adscrito al Sector Salud;

Que, mediante la Ley Orgánica del Poder Ejecutivo en concordancia con los Decretos Supremos N° 034-2008-PCM y 048-2010-PCM, se calificó al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN como Organismo Público Ejecutor;

Que, el Artículo 37-A° del Reglamento de la Ley N° 27657 - Ley del Ministerio de Salud, aprobado con Decreto Supremo N° 013-2002-SA y sus modificatorias precisan que el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN tiene como misión proteger, promover, prevenir y garantizar la atención integral del paciente oncológico, dando prioridad a las personas de escasos recursos económicos; así como, controlar, técnica y administrativamente, a nivel nacional los servicios de salud de las enfermedades neoplásicas, y realizar las actividades de investigación y docencia propias del Instituto;

Que, el Reglamento de Organización y Funciones (ROF) del INEN aprobado con Decreto Supremo N° 001-2007-SA, precisa en el Artículo 3° su autonomía normativa en el extremo de normar técnicamente la promoción, prevención, diagnóstico, manejo, rehabilitación y seguimiento del cáncer en el País, dentro del marco de las políticas sectoriales, refiriéndose éstas como "normas técnicas oncológicas"; ello en concordancia con lo establecido por el literal g) del Artículo 6° del ROF que precisa como función general del INEN el Innovar, emitir y difundir, a nivel nacional, las normas, guías, métodos, técnicas, indicadores y estándares de los procesos de promoción de la salud, prevención de enfermedades neoplásicas, recuperación de la salud, rehabilitación y otros procesos relacionados específicamente con el campo oncológico;

Que, del mismo modo, el Artículo 24° del ROF precisa que la Dirección de Control del Cáncer es el órgano técnico-normativo encargado de planificar, proponer las normas y conducir, a nivel nacional, los procesos de promoción de la salud en el campo



oncológico, de prevención de enfermedades neoplásicas, de epidemiología, de información para la salud, de investigación en oncología y de docencia y educación especializada en oncología; así como de conducir la formulación, sistematización y difusión de las normas técnicas oncológicas y de los estándares de calidad de los servicios de salud oncológicos a nivel nacional, a los que controla técnicamente en cumplimiento a las normas vigentes;

Que, en ese orden de ideas, mediante el documento de visto se ha presentando para su aprobación las "Guías Clínicas de Carcinoma Anal, elaboradas en base a la Guía del National Comprehensive Cancer Network - NCCN", la misma que cuenta con el visto bueno de la Dirección de Control del Cáncer y sus unidades orgánicas, por lo que es necesario oficializar la misma como una norma técnica oncológica de carácter referencial para su difusión y aplicación en cumplimiento de las normas precitadas;



En uso de las atribuciones establecidas en el Artículo 9° del Reglamento de Organización y Funciones del INEN, en concordancia con lo establecido en el literal g) de su Artículo 6°;

SE RESUELVE:



ARTÍCULO PRIMERO: Aprobar las "GUÍAS CLÍNICAS DE CARCINOMA ANAL", la misma que en anexo forma parte integrante de la presente Resolución.

ARTÍCULO SEGUNDO: Encargar la difusión de la presente Resolución a la Dirección de Control del Cáncer en el marco de la autonomía normativa del INEN conforme a su Ley de creación.



ARTÍCULO TERCERO: Encargar su publicación en el Portal Web Institucional a la Oficina Ejecutiva de Comunicaciones de la Secretaría General del INEN.

ARTÍCULO CUARTO: Déjese sin efecto las disposiciones que se opongan a la presente Resolución.



REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y PUBLÍQUESE

[Signature]
Dr. Carlos Vallejos Sofóguen
Jefe Institucional



Guías Clínicas en base a la Guía del NCCN

Carcinoma Anal

V.I.2010

Continua



Panelistas del NCCN Para Carcinoma Anal

*Paul F. Engstrom, MD/Chair † Fox Chase Cancer Center	Peter C. Enzinger, MD † Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center	David P. Ryan, MD ‡ Massachusetts General Hospital Cancer Center
Juan Pablo Amoletti, MD ¶ University of Alabama at Birmingham Comprehensive Cancer Center	Marwan G. Fakih, MD † Roswell Park Cancer Institute	Leonard Saltz, MD †† ‡ Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
*Al B. Benson, III, MD † Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of Northwestern University	James Fleshman, Jr., MD ¶ Siteman Cancer Center at Barnes-Jewish Hospital and Washington University School of Medicine	David Shibata, MD ¶ H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute at the University of South Florida
Jordan D. Berlin, MD † Vanderbilt-Ingram Cancer Center	Charles Fuchs, MD † Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center	John M. Skibber, MD ¶ The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center
Michael Berry, MD † CSF Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center	Jean L. Grem, MD † UNMC Eppley Cancer Center at The Nebraska Medical Center	William Small, Jr., MD § Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of Northwestern University
Yi-Jen Chen, MD, PhD § City of Hope Comprehensive Cancer Center	James A. Knol, MD ¶ University of Michigan Comprehensive Cancer Center	Constantinos Sofocleous, MD, PhD ‡ Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
Michael A. Choti, MD ¶ The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins	Lucille A. Leong, MD † City of Hope Comprehensive Cancer Center	James Thomas, MD † Arthur G. James Cancer Hospital & Richard J. Solove Research Institute at The Ohio State University
Harry S. Cooper, MD ‡ Fox Chase Cancer Center	Edward Lin, MD † Fred Hutchinson Cancer Research Center/Seattle Cancer Care Alliance	Alan P. Venook, MD † ‡ UCSF Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center
Raza A. Dilawari, MD ¶ St. Jude Children's Research Hospital/University of Tennessee Cancer Institute	Mary F. Mulcahy, MD † Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of Northwestern University	*Christopher Willett, MD § Duke Comprehensive Cancer Center
Dayna S. Early, MD ‡ Siteman Cancer Center at Barnes-Jewish Hospital and Washington University School of Medicine	Eric Rohren, MD, PhD ‡ The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center	

Accesos del Panel a las Guías del NCCN

Continúa

† Oncología Médica
§ Radioterapia/Radio-oncología
¶ Cirugía/Cirugía oncológica
‡ Patología
‡ Hematología/Hematología oncológica
‡ Medicina Interna
‡ Gastroenterología
‡ Radiología Diagnóstica/Intervencionista
*Miembro del Comité Editor

Tabla de Contenidos

Panelistas del NCCN Para Carcinoma Anal

Resumen de las Actualizaciones de las Guías

Plan de Trabajo y Tratamiento - Cáncer del Canal Anal (ANAL-1)

Seguimiento del tratamiento - Lesiones del Margen Anal (ANAL-2)

Seguimiento del tratamiento y Observación (ANAL-3)

Principios de Quimioterapia (ANAL-A)

Principios de Radioterapia (ANAL-B)

Índice de la Guía

Imprimir las Guías Para Carcinoma Anal

Por ayuda en el uso de documentos, por favor hacer click aquí

Estadificación

Discusión

Referencias

Ensayos clínicos: El NCCN cree que el mejor manejo para cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. Se incentiva de manera particular a la participación en los ensayos clínicos.

Para encontrar los ensayos clínicos on-line de las instituciones miembros del NCCN, haga click aquí: nccn.org/clinical_trials/physician.html

Niveles de Evidencia y Consenso del NCCN: Todas las recomendaciones son Categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.

Vea Niveles de Evidencia y Consenso del NCCN.

Estas Guías son una declaración de los niveles de evidencia y consensos de los autores respecto a sus puntos de vista y opiniones acerca de los estándares de tratamiento actualmente aceptados. Cualquier clínico que desee aplicar o consultar estas guías debe usar independientemente su juicio clínico en el contexto de cada circunstancia clínica en particular para determinar cualquier tratamiento en un paciente. El NCCN no representa, ni garantiza el uso o aplicación de su contenido y deslinda cualquier responsabilidad de su uso o aplicación en cualquier sentido. Estas guías están registradas bajo los derechos de autor del NCCN. Todos los derechos reservados. Esta prohibida la reproducción de estas guías y sus ilustraciones bajo cualquier forma, sin el consentimiento expreso por escrito del NCCN. © 2009.

Resumen de las Actualizaciones de las Guías

El resumen de cambios en la versión 1.2010 de las Guías Para Carcinoma Anal de la versión 2.2009 incluye:

ANAL-1

- La recomendación para el uso de PET-CT se cambió a “considerar” en la sección de plan de trabajo. El pie de página “b” es nuevo en la página: “El PET-CT no reemplaza a la tomografía diagnóstica. El uso rutinario de PET-CT para estadíaje o planeamiento del tratamiento no ha sido validado.”

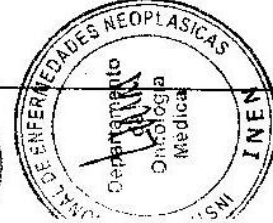
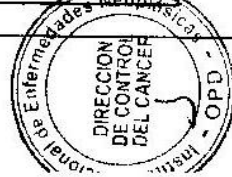
- El acápite enfermedad metastásica fue agregado en recomendaciones sugeridas en el tratamiento.

ANAL-2

- El acápite enfermedad metastásica fue agregado en recomendaciones sugeridas en el tratamiento.

ANAL-B

- Principios de Radioterapia es una nueva página.

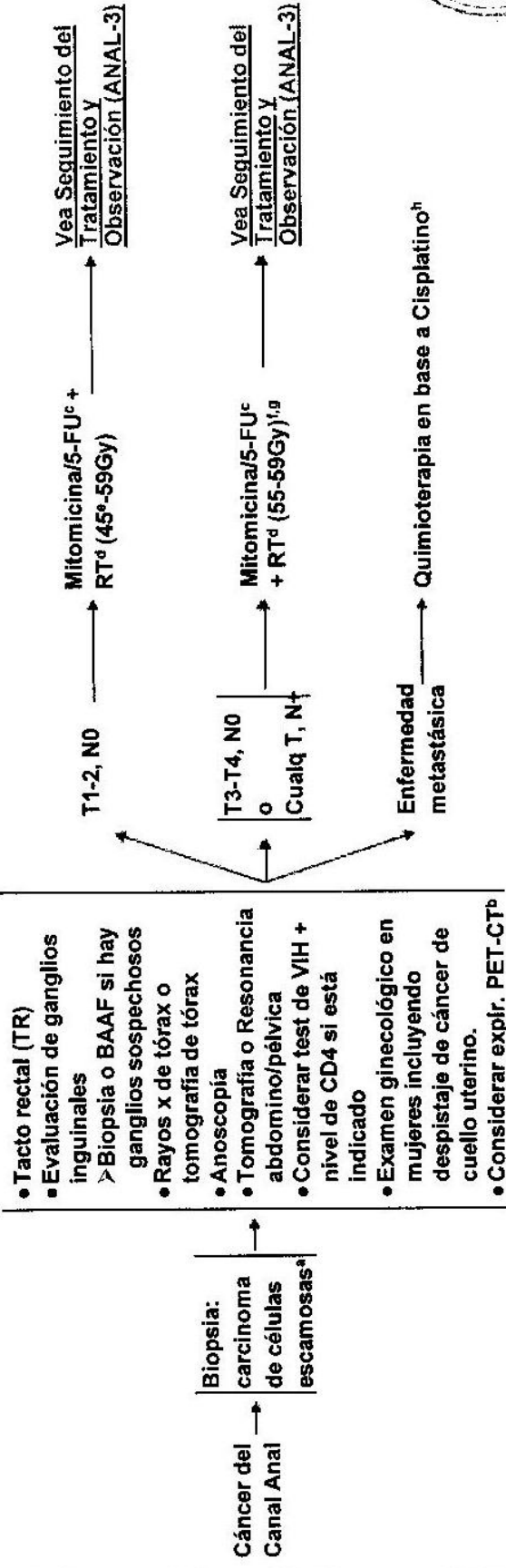


PRESENTACIÓN
CLÍNICA

PLAN DE TRABAJO

ESTADIO
CLÍNICO

TRATAMIENTO PRIMARIO



^aPara melanoma, vea las Guías del NCCN Para Melanoma, para adenocarcinoma, vea las Guías del NCCN Para Cáncer Rectal.

^bEl PET-CT no reemplaza una tomografía diagnóstica. El uso Rutinario de PET-CT para estadaje o planificación del tratamiento no ha sido validado.

^cVea Principios de Quimioterapia ANAL-A.

En un estudio randomizado, la estrategia de usar terapia neoadyuvante con 5-FU + cisplatino seguido de terapia concurrente con 5-FU + cisplatino + RT no fue superior a 5-FU + mitomicina + RT.

^dVea Principios de Quimioterapia ANAL-B.

^eRe-evaluar en 45 Gy, si hay enfermedad persistente, considerar incrementar a 55-59 Gy.

^fIncluir las regiones inguinales bilaterales/región ganglionar pélvica baja basado en el riesgo estimado de compromiso ganglionar inguinal.

^gLos pacientes con cáncer anal como primera manifestación de VIH/SIDA, pueden tratarse con el mismo régimen como los pacientes no VIH. Los pacientes que cursen con complicaciones debidas a infección VIH/SIDA o que tengan un historial de complicaciones previas (por ejemplo: neoplasias, infecciones oportunistas) pueden no tolerar el tratamiento a dosis plenas o no tolerar la mitomicina y requerirán corrección de dosis o recibir tratamiento sin mitomicina.

^hEl esquema Cisplatino/5-FU es recomendado para enfermedad metastásica. Si el paciente falla o progresa a este régimen, no hay otro régimen que haya probado efectividad en este escenario. Vea Principios de Quimioterapia ANAL-A.

Nota : Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique lo contrario.

Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. La participación en ensayos clínicos especialmente fomentada.

Cáncer en Margen Anal

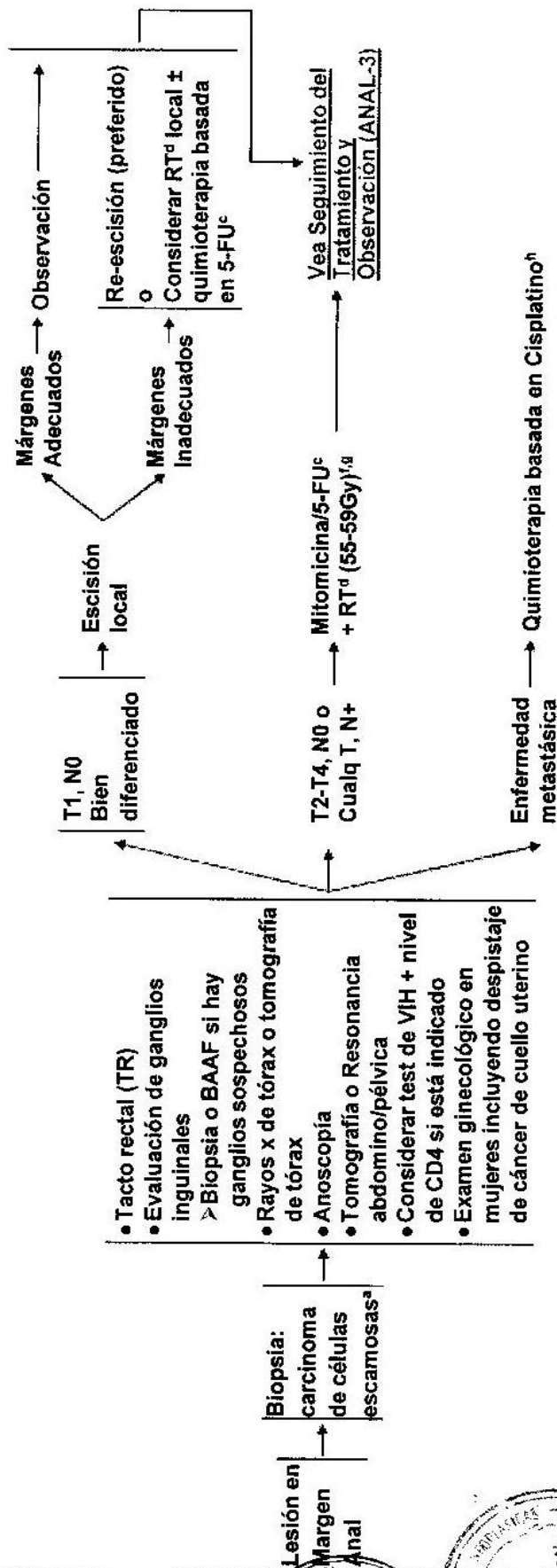
Guías de Práctica en
Oncología – v.1.2010

PRESENTACIÓN
CLÍNICA

PLAN DE TRABAJO

ESTADÍO
CLÍNICO

TRATAMIENTO PRIMARIO



Para melanoma, vea las Guías del NCCN para Melanoma, para adenocarcinoma, vea las Guías del NCCN para Cáncer Rectal.

1. Vea Principios de Quimioterapia ANAL-A.

Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. JAMA 2008;299:1914. La estrategia de usar terapia neoadyuvante con 5-FU + cisplatino seguido de terapia concurrente con 5-FU + cisplatino + RT no fue superior a 5-FU + mitomicina + RT.

2. Vea Principios de Quimioterapia ANAL-B.

3. Re-evaluar a 45 Gy, si hay enfermedad persistente, considerar incrementar a 55-59 Gy.

4. Incluir las regiones ganglionares inguinales bilaterales/región ganglionar pélvica baja basado en el riesgo estimado de compromiso ganglionar inguinal.

5. Los pacientes con cáncer anal como primera manifestación de VIH/SIDA, pueden tratarse con el mismo régimen como los pacientes no VIH. Los pacientes que cursen con complicaciones debidas a infección VIH/SIDA o que tengan un historial de complicaciones previas (por ejemplo: neoplasias, infecciones oportunistas) pueden no tolerar el tratamiento a dosis plenas o no tolerar la mitomicina y requerirán corrección de dosis o recibir tratamiento sin mitomicina.

6. El esquema Cisplatino/5-FU es recomendado para enfermedad metastásica. Si el paciente falla o progresa a éste régimen, no hay otro régimen que haya probado efectividad en este escenario. Vea Principios de Quimioterapia ANAL-A.

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique lo contrario.

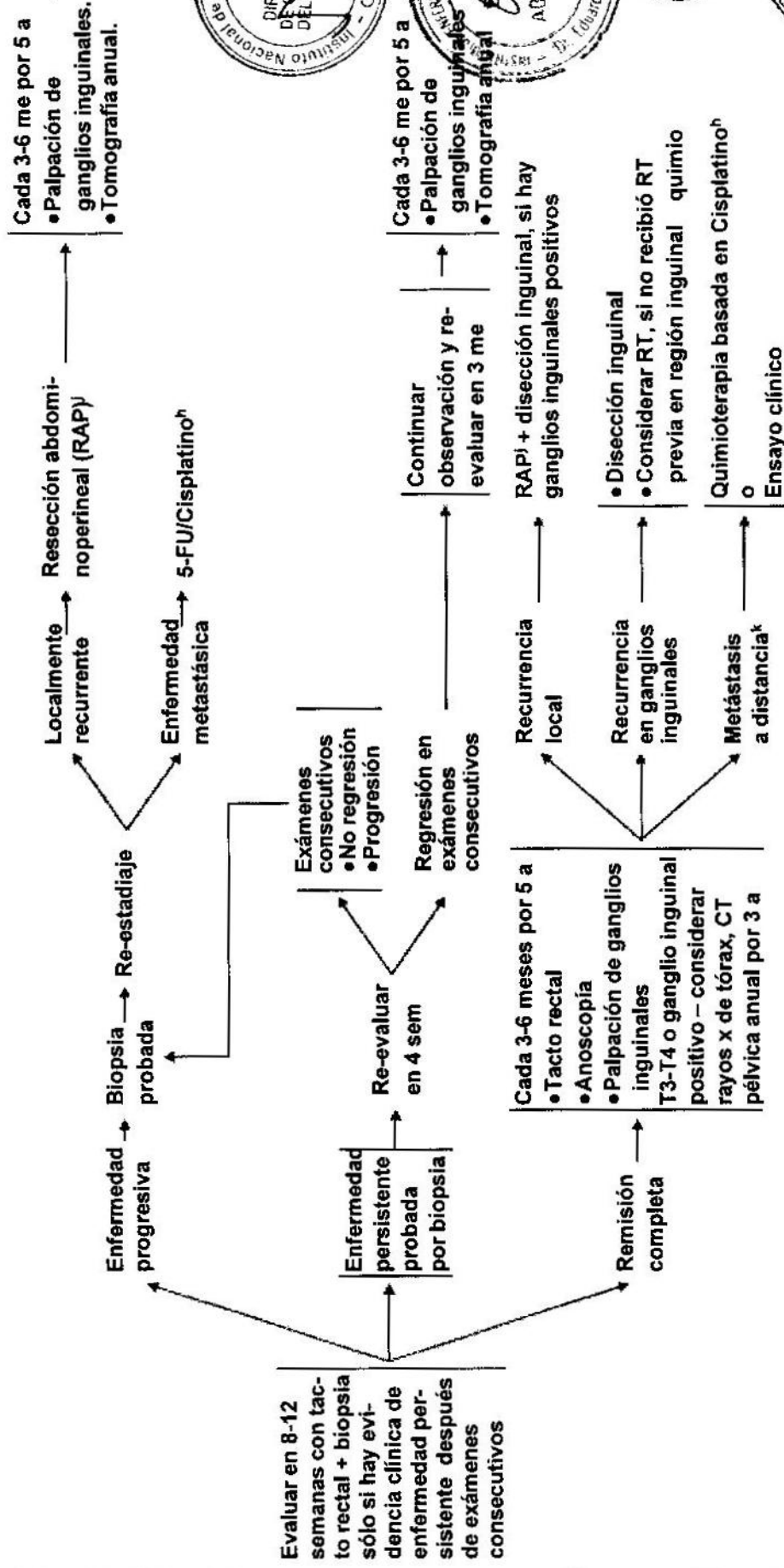
Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. La participación en ensayos clínicos especialmente fomentada.

Version 1.2010-10-2009 © 2009 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All Rights Reserved. These guidelines may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

SEGUIMIENTO

OBSERVACIÓN

ENFERMEDAD RECURRENTE/METASTÁSICA LOCALMENTE



^hEl esquema Cisplatino/5-FU es recomendado para enfermedad metastásica. Si el paciente falla o progresa a este régimen, no hay otro régimen que haya probado efectividad en este escenario. Vea Principios de Quimioterapia ANAL-A.

ⁱ Si el paciente ha sido inicialmente tratado con cirugía y regresa a las 6 semanas de la RT postoperatoria con una masa móvil, sospechosa se debe considerar realizar una biopsia.

^j Considerar reconstrucción con flap muscular.

^k No hay evidencia que avale la resección de enfermedad metastásica.

Nota : Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique lo contrario.

Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. La participación en ensayos clínicos especialmente fomentada.

PRINCIPIOS DE QUIMIOTERAPIA

Cáncer Localizado

5-FU + Mitomicina + RT^{1,2}
5-FU 1000 mg/m²/d EV días 1-4 y 29-32
Mitomicina 10 mg/m² EV bolo días 1 y 29
Radioterapia concurrente 1.8 Gy/d por 5 semanas a 45 Gy

Cáncer Metastásico

5-FU + Cisplatino³
5-FU 1000 mg/m²/d EV días 1-5
Cisplatino 100 mg/m² EV día 2
Repetir cada 4 semanas

¹Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. JAMA 2008;299:1914-1921.

²Flam M, John M, Pajak TF, 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

³Faivre C, Rougier P, Ducreux M, et al. 5-fluorouracil and cisplatin combination chemotherapy for metastatic squamous-cell anal cancer. Bull Cancer 1999;86:861-5.

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique lo contrario.
Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. La participación en ensayos clínicos especialmente fomentada.

PRINCIPIOS DE RADIOTERAPIA¹

- Todos los pacientes deben recibir una dosis mínima de 45 Gy en 25 fracciones de 1.8 Gy en 5 semanas para el primario con radiación de supervoltaje (energía de fotones de > 6 mV) usando campos anteroposterior-posteroanterior (AP-PA) o multi-campos.
- Los campos de radiación inicial incluyen pelvis, ano, perineo y ganglios inguinales, con el borde superior del campo en L5-S1 y el borde inferior para incluir el ano con un margen mínimo de 2.5 cm alrededor del ano y el tumor. El borde lateral de los campos AP incluyen los ganglios inguinales laterales como están determinados por los puntos de referencias óseos o en imágenes (tomografía computarizada), pero los ganglios inguinales laterales no son incluidos de rutina dentro de los campos PA para preservar adecuadamente las cabezas femorales de la irradiación.
- Después de una dosis de 30.6 Gy en 17 fracciones, la extensión del campo superior se reduce a la base de las articulaciones sacroiliacas y 14.4 Gy adicionales se dan en 8 fracciones (dosis total de 45 Gy en 25 fracciones/5 semanas), con una reducción adicional de los campos luego de los 36 Gy si el paciente tiene ganglios inguinales negativos.
- Para pacientes tratados con campos AP-PA en vez de 4 campos, un boost de electrones en campo anterior (alineado al campo PA de salida) es usado para llevar a la región inguinal lateral una dosis mínima de 30.6 Gy.
- Para pacientes con enfermedad T3, T4, ganglios positivos o pacientes con enfermedad residual T2 después de 45 Gy, la intención es usualmente administrar un boost adicional de 9 a 14 Gy en fracciones de 1.8 a 3 Gy (dosis total de 54-59 Gy en 30-32 fracciones en 6.0-7.5 semanas).
- El volumen objetivo para el campo 2 del Boost es el volumen tumoral/ganglionar original más 2 a 2.5cm de margen. Las opciones del campo de tratamiento incluyen la técnica fotón multicampos (AP-PA más ambos laterales, PA + laterales, u otros) o un boost perineal directo con electrones o fotones con el paciente en posición de litotomía.
- La radioterapia de intensidad modulada en adición a la radioterapia conformal tridimensional puede usarse en el tratamiento de pacientes con cáncer anal.

¹Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: JAMA 2008;299:1914-1921.

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A o menos que se indique lo contrario.
Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. La participación en ensayos clínicos especialmente fomentada.



Estadíaie Para Cáncer de Canal Anal

Tabla 1

Sistema de Estadíaie 2002 del American Joint Committee on Cancer (AJCC) para Cáncer de Canal Anal^{††}

Tumor Primario (T)

- TX El tumor primario no puede evaluarse.
T0 No hay evidencia de tumor primario.
Tis Carcinoma in situ.
T1 Tumor de 2 cm. o menos en su mayor dimensión.
T2 Tumor de más de 2 cm. pero no mayor de 5 cm. en su mayor dimensión.
T3 Tumor de más de 5 cm. en su mayor dimensión.
T4 Tumor de cualquier tamaño que invade órgano(s) adyacente(s), ej., vagina, uretra, vejiga[†]

Ganglios Linfáticos Regionales (N)

- N0 Los ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse.
N1 No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales.
N2 Metástasis a ganglio(s) linfático(s) perirectal(es).
N3 Metástasis a cadena ilíaca interna unilateral y/o ganglios inguinales.
N4 Metástasis a ganglios perirectales e inguinales y/o cadena ilíaca interna bilateral y/o ganglios inguinales.

Metástasis Distante (M)

- MX La metástasis a distancia no puede evaluarse.
M0 No hay metástasis a distancia.
M1 Metástasis a distancia.

Estadíaie para Cáncer de Margen Anal, vea ST-2

Estadíos	Tis	N0	M0
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Estadio IIIB	T4	N1	M0
	Cualq T	N2	M0
	Cualq T	N3	M0
Estadio IV	Cualq T	Cualq N	M1

Grado Histológico (G)

- GX El grado no puede evaluarse
G1 Bien diferenciado
G2 Moderadamente diferenciado
G3 Pobremente diferenciado
G4 Indiferenciado

* Usado con el permiso del American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. La fuente original y primaria de información es la fuente es la AJCC® Cancer Staging Manual, Sexta Edición (2002), publicada por Springer-Verlag New York. (Para más información, visite www.cancerstaging.net).

Cualquier citación o mención de este material debe dar crédito a la AJCC como su fuente primaria. La inclusión de esta información aquí no autoriza ningún re-uso o distribución futura sin el permiso expreso por escrito de Springer-Verlag New York en representación del AJCC.

† Invasión directa de la pared rectal, piel perirectal, tejido subcutáneo, o musculo(s) esfinterano(s) no se clasifica como T4.

Tabla 2

Sistema de Estadíaje 2002 del American Joint Committee on Cancer (AJCC) para Cáncer de piel*

Tumor Primario (T)

TX El tumor primario no puede evaluarse.

T0 No hay evidencia de tumor primario.

Tis Carcinoma in situ.

T1 Tumor de 2 cm. o menos en su mayor dimensión.

T2 Tumor de más de 2 cm. pero no mayor de 5 cm. en su mayor dimensión.

T3 Tumor de más de 5 cm. en su mayor dimensión.

T4 Tumor de cualquier tamaño que invade estructuras extradérmicas profundas (ej., cartilago, músculo esquelético o hueso)†

Nota: En el caso de tumores múltiples simultáneos, el tumor con el T más alto será clasificado y el número de tumores será indicado por separado entre paréntesis, e.g., T2 (5).

Ganglios Linfáticos Regionales (N)

NX Los ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse.

N0 No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales

N1 Metástasis a ganglios linfáticos regionales.

Metástasis Distante (M)

MX La metástasis a distancia no puede evaluarse.

M0 No hay metástasis a distancia.

M1 Metástasis a distancia.

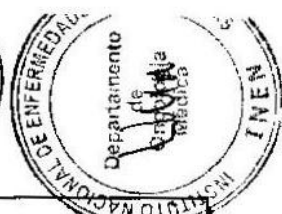
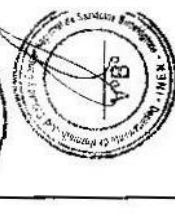
† El cáncer del margen anal es biológicamente comparable a otros cánceres de piel, por lo tanto son clasificados dentro del mismo esquema.

Estadíos	Tis	N0	M0
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
Estadio IV	T4	N0	M0
	Cualq T	N1	M0
	Cualq T	Cualq N	M1

Grado Histológico (G)

GX	El grado no puede evaluarse
G1	Bien diferenciado
G2	Moderadamente diferenciado
G3	Pobremente diferenciado
G4	Indiferenciado

* Usado con el permiso del American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. La fuente original y primaria de información es la fuente es la AJCC® *Cancer Staging Manual, Sexta Edición* (2002), publicada por Springer-Verlag New York. (Para más información, visite www.cancerstaging.net). Cualquier citación o mención de este material debe dar crédito a la AJCC como su fuente primaria. La inclusión de esta información aquí no autoriza ningún re-uso o distribución futura sin el permiso expreso por escrito de Springer-Verlag New York en representación del AJCC.



Discusión

Categorías del NCCN de Evidencia y Consenso

Categoría 1: La recomendación se basa en la evidencia de alto nivel (ej. Ensayos clínicos controlados randomizados) y hay consenso uniforme del NCCN.

Categoría 2A: La recomendación se basa en la evidencia de menor nivel y hay consenso uniforme del NCCN.

Categoría 2B: La recomendación se basa en la evidencia de menor nivel y hay consenso no uniforme del NCCN (pero sin mayor desacuerdo).

Categoría 3: La recomendación se basa en cualquier nivel de evidencia pero desacuerdo.

Cualquier recomendación es de categoría 2A a menos que se diga lo contrario.

Generalidades

Se estima que 5,290 nuevos casos (2,100 varones y 3,190 mujeres) de cáncer anal (que involucran el ano, canal anal o el ano recto) ocurrirán en los Estados Unidos en el año 2009. Siendo el 1.9% de todos los cánceres del tracto digestivo¹. Se ha estimado que 710 muertes atribuidas a cáncer anal ocurrirán en EEUU en el 2009. Aunque se considera un cáncer poco común, la tasa de incidencia de carcinoma anal invasivo en EEUU aumentó aproximadamente 1.6 veces en varones y 1.5 veces en mujeres desde el periodo 1973-1979 hasta 1994-2000² (ver sección Factores de Riesgo debajo).

Este manuscrito resume las Guías de Práctica Clínica del NCCN para el manejo del carcinoma anal de células escamosas, el cual representa la histología más común de este tipo de enfermedad. Otros tipos de cáncer que ocurren en la región anal, como adenocarcinoma o melanoma, se tratan en otras guías (es decir, adenocarcinoma anal y melanoma anal se manejan según las Guías del NCCN de Cáncer Rectal y NCCN Melanoma respectivamente). Las recomendaciones en estas guías se clasifican como categoría 2A excepto cuando se

especifique lo contrario, lo cual significa que existe consenso uniforme del NCCN, basado en evidencia de menor nivel refiriendo que la recomendación es apropiada. El panel unánimemente apoya la participación de pacientes en un ensayo clínico por encima de las terapias estándar o aceptadas.

Factores de Riesgo

El carcinoma anal ha sido asociado con la infección por Papiloma Virus Humano (PVH) (verrugas ano-genitales); una historia de coito anal receptivo o enfermedades de transmisión sexual; una historia de cáncer de cuello uterino, vulvar o vaginal, inmunosupresión luego de trasplante de órganos sólidos o infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); y fumar³⁻⁵. Actualmente se cree que hay una fuerte asociación entre carcinoma anal y la infección persistente con variedades de alto riesgo del PVH (por ejemplo, PVH-16; PVH-18)^{4,6,7}. Por ejemplo, un estudio de especímenes de 60 laboratorios de patología mostraron que el PVH-16 se detectó en el 84% y 0% de las muestras de cáncer anal y rectal respectivamente. Además, los resultados de una revisión sistemática de estudios por revisar sobre cáncer anal, incluyendo la detección de ADN de PVH publicados hasta julio del 2007 mostraron que la prevalencia de PVH-16/18 fue del 72% en pacientes con carcinoma anal invasivo. También, la supresión del sistema inmunológico por el uso de drogas inmunosupresoras o infección por VIH facilita la persistencia de la infección por PVH en la región anal^{8,9}. En la población infectada por VIH, la tasa de incidencia estandarizada de carcinoma anal por 100 000 habitantes por año en los EEUU se estima en 19.0 en el periodo 1992-1995, incrementando hasta 78.2 durante 2000-2003¹⁰. Este resultado refleja dos cosas, los beneficios en sobrevida de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) y la carencia de impacto del TARGA en la progresión de precursores del cáncer anal.

Anatomía/Histología

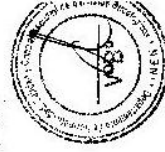
La región anal comprende del canal anal y el margen anal, dividiendo al cáncer anal en dos categorías. El canal anal es la porción más proximal de la región anal. Existen varias definiciones del canal anal (por ejemplo canal anal funcional/quirúrgico, canal anal anatómico y canal anal histológico) los cuales están basados en hitos anatómicos, físicos o características histológicas del canal anal. El canal anal funcional está delimitado por los músculos esfinterianos. El borde superior del canal anal funcional, separándolo de esta forma del recto, se ha definido como el borde superior palpable del esfínter anal y músculo puborrectal del anillo anorrectal. Es de aproximadamente 3 a 4 cm de longitud y su borde inferior comienza en el margen anal, el extremo más inferior del músculo esfinteriano, el cual corresponde al introito del orificio anal.^{3,11,12} Esta definición es la inicialmente usada en el tratamiento quirúrgico radical del cáncer anal. Al describir el cáncer anal, son más útiles las definiciones que incluyen las características histológicas de la mucosa que reviste la región anal. La mucosa del canal anal está predominantemente formada por epitelio escamoso, al contrario de la mucosa del recto que está revestida por epitelio glandular.^{3,11} La zona más superior del canal anal es una zona de 1 a 2 cm entre el epitelio anal y rectal, el cual tiene características histológicas de recto, urotelio y escamosas.^{3,11} La zona más inferior del canal anal, aproximadamente a nivel del margen anal, corresponde al área donde la mucosa está revestida con epitelio escamoso modificado de transición hacia un revestimiento de epidermis en el margen anal. El margen anal empieza en el orificio anal, e incluye la piel perianal por sobre unos 5 cm de radio alrededor del orificio anal.¹¹ Los términos margen anal y piel perianal son usados frecuentemente como sinónimos.^{11,15}

Patología

La mayoría de cánceres primarios del canal anal son de histología de células escamosas.^{11,13} La segunda edición del sistema de clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de carcinoma anal designó toda variante de carcinoma de célula escamosa del canal anal como cloacogénico e identificó subtipos como célula grande queratinizante, célula grande no queratinizante (transicionales), o basaloide.¹⁶ Se ha reportado que los cánceres de células escamosas

en la región más proximal del canal anal son con mayor probabilidad no queratinizados y menos diferenciado.³ Sin embargo, los términos cloacogénico, transicional, queratinizante y basaloide han sido eliminados del actual sistema de clasificación de la OMS de carcinomas del canal anal, y todo subtipo ha sido incluido bajo el título genérico de carcinoma de células escamosas.¹⁴⁻¹⁸ Razones para este cambio incluyen lo siguiente: tumores cloacogénicos (que a veces se usa de forma intercambiable con el término basaloide) y transicionales ahora se consideran tumores no queratinizantes; se ha reportado que tanto tumores queratinizantes como no queratinizantes tienen una historia natural y pronóstico similar; y una mezcla de varios tipos de células frecuentemente caracteriza a los especímenes histológicos de carcinomas de células escamosas del canal anal.^{11,15-18} En las guías no se ha hecho distinción entre los tumores escamosos del canal anal en base a su tipo celular. Otros tumores del canal anal menos frecuentes incluyen adenocarcinomas de las glándulas anales, cánceres de células pequeñas e indiferenciadas y melanomas.¹¹ Los carcinomas de células escamosas en el margen anal son con mayor frecuencia bien diferenciados y queratinizantes, pero no son divididos en las guías según su tipo histológico. La presencia de anexos dérmicos en los tumores del margen anal (por ejemplo glándulas sudoríparas) puede distinguirse de los tumores del canal anal. Sin embargo no siempre es posible distinguir entre los carcinomas de células escamosas del canal anal y del margen anal ya que estos tumores pueden comprometer ambas áreas.¹⁵

El drenaje linfático de los cánceres anales son dependientes de la localización del tumor en la región anal: los cánceres ubicados en la piel perianal y en la región del canal anal distal a la línea dentada drenan principalmente a los ganglios inguinales superficiales; el drenaje linfático de la región de la línea dentada y proximal a esta drena directamente a los ganglios perirectales y a algunos ganglios del sistema iliaco interno; los cánceres más proximales drenan al sistema de la mesentérica inferior.¹¹ Además, los cánceres anales distales drenan con mayor frecuencia a los ganglios inguinales, sin embargo cabe resaltar que los sistemas de drenaje linfático a través del canal anal no están aislados uno del otro.¹¹



Estadíaje

El sistema de estadíaje TNM para cáncer anal desarrollado por el American Joint Committee on Cancer (AJCC) se detalla en la [Tabla 1](#).¹⁴ Ya que el manejo quirúrgico inicial no están comprendido dentro de las recomendaciones actuales en el manejo del cáncer del canal anal, la mayoría de los tumores son estudiados de manera clínica, con énfasis en el tamaño del tumor primario determinado por el examen directo y confirmación microscópica.¹⁴ Se requiere una biopsia incisional. La ecografía rectal para determinar la profundidad de la invasión tumoral no es usado en el estadíaje del cáncer anal (ver Presentación Clínica/Evaluación, debajo). El Sistema TNM de la AJCC usado para el cáncer del margen anal ([Tabla 2](#)) es el mismo sistema usado para estadíar el cáncer de piel, debido a que ambos tipos de cáncer tienen un comportamiento biológico similar.¹⁴

El estadíaje de los ganglios linfáticos está basado en la localización de los ganglios comprometidos en el cáncer del canal anal: N1 representa metástasis en uno o más ganglios perirectales; N2 representa metástasis en ganglios ilíacos internos unilaterales y/o ganglios inguinales; y N3 representa metástasis en ganglios perirectales e inguinales y/o ilíacos bilaterales y/o ganglios inguinales. Para el cáncer del margen anal, N0 y N1 simplemente representa la ausencia o presencia de metástasis ganglionar regional. Sin embargo, ya que la terapia inicial de cáncer anal usualmente no involucra a la cirugía, es posible no determinar con precisión el estado real de diseminación linfática. Se recomienda biopsia de ganglios inguinales si se metástasis de los mismos.

El pronóstico del carcinoma anal está relacionado al tamaño del tumor primario y presencia de metástasis a ganglios linfáticos.¹⁴ Aproximadamente 60% a 70% de carcinomas anales inicialmente son diagnosticados como estadio I o II.^{19,20} La tasa de sobrevida a 5 años para pacientes con tumores que son tratados con quimioRT y ≤2 cm o >5 cm se ha reportado aproximadamente en 80% y menos de 50% respectivamente.¹¹ Las siguientes tasas de sobrevida global según

estadios se determinaron en un análisis muy reciente de 19,199 pacientes con cáncer del canal anal incluido en el National Cancer database de 1985-2000: estadio I, 69.5%; estadio II, 59.0%; estadio III 40.6%; y estadio IV, 18.7%.²¹ Reportes acerca de la extensión del compromiso ganglionar en cáncer anal al debut muestran cifras muy variables, reportando la mayoría porcentajes entre el 10% y 40%.^{11,15,19-23} Aunque han habido reportes que mencionan que el compromiso ganglionar está relacionado con el T tumoral,²³ otros estudios no han apoyado esta conclusión.²⁰ En una serie quirúrgica de pacientes con cáncer anal a quienes se les practicó una resección abdominoperineal (RAP), se observó que las metástasis ganglionares pélvicas se daban inclusive en tumores menores de 0.5 cm,²⁴ sugiriendo que la evaluación rutinaria con tomografías o PET scan podrían no determinar de manera exacta el compromiso ganglionar del paciente. En un estudio retrospectivo de 270 pacientes tratados con RT por cáncer anal entre 1980 y 1996, se observó metástasis ganglionar inguinal al debut en un 6.4% en pacientes con tumores T1 ó T2, y aumentó a un 16% en pacientes con tumores T3 ó T4.¹⁹ En pacientes con enfermedad N2-3, la sobrevida está más relacionada al estadio T que al compromiso ganglionar, con tasas de supervivencia a 5 años de 72.7% y 39.9% para pacientes con tumores T1-T2 y T3-T4 respectivamente; sin embargo, el número de pacientes involucrados en este análisis fue pequeño.

Manejo del Carcinoma Anal

Presentación Clínica/Evaluación

La mayoría de pacientes con carcinoma anal debutan con sangrado rectal. Aproximadamente el 30% de pacientes con carcinoma anal tienen ya sea dolor o sensación de masa rectal.³ Las recomendaciones del panel para las Guías de Carcinoma Anal del NCCN, para la evaluación clínica de pacientes con sospecha de cáncer del canal anal o del margen anal son las mismas, con la excepción de la consideración del uso de tomografía de emisión de positrones (PET)/CT la cual no está incluida en el plan de trabajo de cánceres del margen anal (ver [ANAL-1](#); [ANAL-2](#)). Luego de la confirmación

histológica de carcinoma de células escamosas por biopsia, el panel recomienda una evaluación y revisión meticulosa incluyendo un tacto rectal, evaluación de ganglios inguinales y una anoscopia con biopsia de lesiones sospechosas. La evaluación del T se hace principalmente por examen físico. La confirmación del compromiso ganglionar inguinal en cáncer del margen o del canal anal se hace por biopsia aspiración con aguja fina (BAAF) o por biopsia excisional de los ganglios anormales encontrados ya sea al examen físico o en la evaluación radiológica. Se recomienda la evaluación de la cadena linfática pélvica por tomografía (TC) o resonancia magnética (RMN) de la pelvis. Estos métodos también pueden proveer información acerca del compromiso de otros órganos abdomino/pélvicos por el tumor. Debido a que las venas de la región anal son parte de la red venosa asociada a la circulación sistémica,¹¹ los rayos X o la tomografía del tórax es utilizada para descartar metástasis pulmonares. El PET/CT se ha mostrado útil en la evaluación de ganglios pélvicos, aún en pacientes con cáncer del canal anal que tienen ganglios linfáticos de tamaño normal por imágenes de tomografía,²⁵⁻²⁷ a pesar de esto el panel evaluador no considera que el PET/CT pueda reemplazar a la tomografía diagnóstica. Además, el panel resalta que el uso rutinario del PET/CT para estadiaje o planificación del tratamiento no ha sido validado. Se ha sugerido la realización de test de VIH y conteo del nivel de CD4 al notarse que el riesgo de desarrollar carcinoma anal es más elevado en pacientes VIH positivos según lo reportado en algunos estudios.²⁸ El examen ginecológico, incluyendo el despistaje de cáncer de cuello uterino, es sugerido en mujeres debido a la asociación entre cáncer anal e infección por PVH.⁴

Tratamiento Primario de Carcinoma Anal

En el pasado, pacientes con carcinoma anal invasivo eran tratados de rutina con resección abdominoperineal (RAP); sin embargo las tasas de recurrencia local eran altas, la tasa de sobrevida a 5 años era solo del 40% al 70% y la morbilidad con una colostomía permanente era considerable.³ Actualmente, solo quimiorradioterapia concurrente (quimioRT), como alternativa a la resección abdominoperineal, es el

el tratamiento de elección para pacientes con cáncer del canal o margen anal, caracterizados como T2-T4, N0 o ganglios positivos. Las lesiones bien diferenciadas del margen anal descritas como T1, N0 pueden ser tratados solo con excisión local con márgenes negativos.

En 1974, Nigro y col. observaron regresión tumoral completa en algunos pacientes tratados con quimiorradioterapia concurrente preoperatoria en base a 5-fluorouracilo (5-FU) incluyendo mitomicina o porfiomicina, sugiriendo que podría ser posible curar el carcinoma anal sin cirugía, ni colostomía permanente.²⁹ Los estudios posteriores no randomizados usando regímenes similares y diferentes dosis de quimioterapia y radioterapia apoyaron esta conclusión.^{30,31} Resultados de estudios randomizados evaluando la eficacia y seguridad de administrar quimioterapia con RT apoyan el uso de la terapia combinada en el tratamiento del cáncer anal.³² Resultados de un estudio de fase III de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) comparando el uso de quimioRT (5-FU más mitomicina) y RT sola en el tratamiento del carcinoma anal demostraron que los pacientes en el brazo de quimioRT tenían una tasa más alta de control locoregional y un intervalo libre de colostomía más largo.³³ El estudio randomizado de The United Kingdom coordinating Committee on Cancer Research (UKCCCR) confirma que quimioRT con 5-FU y mitomicina fue más efectiva en controlar la enfermedad local que RT sola (riesgo relativo=0.54, 95% CI, 0.42-0.69; P<0.0001), aunque no se observaron diferencias significativas en sobrevida global.³⁴

Varios estudios han señalado la eficacia y seguridad de regímenes específicos de quimioRT (involucrando regímenes de quimioterapia que contienen uno o ambos agentes) utilizados en el tratamiento del carcinoma anal. En un estudio fase III del Intergroup,³⁵ los pacientes que recibiendo quimioRT con la combinación 5-FU y mitomicina tuvieron una menor tasa de colostomía (9% vs. 22%; P = 0.002) y una mayor sobrevida libre de enfermedad (73% vs. 51%; P = 0.0003) comparado con los pacientes que recibieron quimioRT solo con 5-FU, indicando que la mitomicina es un componente importante en el tratamiento del carcinoma anal. La tasa de sobrevida a los 4 años fue



igual para ambos grupos, reflejando la importancia de la cirugía de rescate con resección abdominoperineal en pacientes recurrentes. Cisplatino como reemplazo de la mitomicina fue evaluado en varios estudios fase II y los resultados eran comparables en pacientes que usaron quimioRT con cisplatino o mitomicina.³⁶ El uso de la quimioRT en base a 5-FU combinado ya sea con mitomicina o cisplatino en el tratamiento de pacientes con carcinoma anal ha sido evaluado en un estudio randomizado 98-11 del *Intergroup Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG).³⁷ En ese estudio, 644 pacientes fueron aleatoriamente asignados a recibir ya sea 5-FU más cisplatino neoadyuvante por dos ciclos seguido de quimioRT concurrente con 5-FU y cisplatino, o quimioRT concurrente con 5-FU y mitomicina. No se observaron diferencias significativas en el objetivo principal, sobrevida libre de enfermedad (SLE) (54% vs. 60%; $P = 0.17$), ni en la tasa de sobrevida global a los cinco años (70% vs. 75%; $P = 0.10$). Sin embargo, la tasa de colostomía fue significativamente mayor en el grupo que recibió cisplatino comparado con el grupo que recibió mitomicina (19% vs. 10%; $P = 0.02$).

Debido a que los dos brazos de tratamiento del estudio RTOG 98-11 difieren con respecto al uso de ya sea cisplatino o mitomicina concurrente con quimioRT así como también la inclusión de quimioterapia neoadyuvante en el brazo con cisplatino, no es posible atribuir la elevada tasa de colostomías a la sustitución de cisplatino por mitomicina, o al uso de quimioterapia de inducción.^{38,39} Un análisis secundario combinado multivariado de los dos brazos de este estudio demostraron que los tumores mayores de 5 cm pretratamiento son un factor predictivo de una mayor probabilidad de colostomía.⁴⁰ Se ha presentado un resumen de algunos de los estudios clínicos que están en curso en pacientes con cáncer anal.³⁹

Los resultados del estudio fase III UK ACT II, el estudio más grande alguna vez realizado en pacientes con cáncer anal, recientemente ha sido presentado.⁴¹ En este estudio más de 900 pacientes recientemente diagnosticados con cáncer anal fueron randomizados a tratamiento primario con 5-FU/mitomicina o 5-FU/cisplatino concomitante quimioRT. Un curso continuo (es decir, sin pausas en el

tratamiento) de radiación 50.4 Gy fue administrado en los dos brazos, y los pacientes de cada brazo fueron designados para recibir dos ciclos de terapia de mantenimiento con 5-FU y cisplatino o ninguna terapia de mantenimiento. En una media de tres años de seguimiento, no se observaron diferencias en el objetivo principal, que fue tasa de respuesta completa, ya sea el brazo de comparación con quimioRT o en el otro objetivo principal que fue sobrevida libre de recurrencia en comparación de terapia de mantenimiento versus no terapia de mantenimiento. Un objetivo secundario, que fue tasa de colostomía no mostró diferencias basado en los componentes quimioterapéuticos de la quimioRT. Estos resultados demostraron que el reemplazo de mitomicina por cisplatino en quimioRT no aumenta la tasa de respuesta completa, ni tampoco la administración de terapia de mantenimiento reduce la tasa de recurrencia de enfermedad luego del tratamiento primario con quimioRT en pacientes con cáncer anal.

La dosis y cronogramas óptimos de RT para carcinoma anal también es un tema de investigación actual, además del esquema de quimioterapia en relación a RT. La mayoría de estudios han administrado 5-FU en infusión continua de 96 a 120 horas durante la primera y quinta semana de RT e inyección bolo de mitomicina comúnmente se administra al primer o segundo día de la infusión 5-FU.¹¹ Los efectos de ciertas dosis de RT y ciertos esquemas de RT han sido evaluados en varios estudios no randomizados. En un estudio de pacientes con cáncer del canal anal de estadio temprano (T1 ó Tis), la mayoría de pacientes fueron tratados efectivamente con dosis de RT de 40-50 Gy para lesiones Tis y 50-60 Gy para lesiones T1.⁴² En otro estudio donde la mayoría de pacientes tenían cáncer del canal anal estadio II/III, la tasa de control local fue mayor en el grupo de pacientes que recibieron dosis de RT ≥ 50 Gy. En un tercer estudio, pacientes con T3, T4 o ganglios positivos que recibieron dosis ≥ 54 Gy dentro de los 60 días de plazo fueron asociados con un incremento en el control local.⁴⁴

Existe evidencia que las pausas en el tratamiento, ya sean programadas o requeridas por toxicidad relacionada al tratamiento, pueden comprometer la efectividad del tratamiento.²⁷ En el estudio fase II RTOG 92-08, las interrupciones programadas de dos semanas en la administración de quimioRT en pacientes con cáncer anal fueron asociados con un aumento en la tasa de falla locoregional y tasas más bajas de sobrevida libre de colostomía comparado con los resultados de investigaciones previas en la que dosis de RT más bajas se usaron sin interrupciones programadas en el tratamiento, aunque el estudio no fue potenciado para una comparación, el número de pacientes involucrados fue pequeño y las diferencias no fueron estadísticamente significativas.⁴⁵ Además, la ausencia de una interrupción programada en el estudio ACT-II se consideró en parte el motivo de la alta tasa de sobrevida libre de recurrencia (75% a los 3 años) observado en ese estudio.⁴¹ Aunque los resultados de otros estudios también han señalado el beneficio de administrar quimioRT en períodos más cortos,^{46,47} frecuentemente se requiere interrupciones en el tratamiento en la administración de quimioRT (por ejemplo, hasta 50% de los pacientes en investigaciones clínicas tienen interrupciones en el tratamiento) ya que las toxicidades relacionadas a quimio-RT son comunes. Por ejemplo, se ha reportado la tercera parte de los pacientes que reciben quimioRT por carcinoma anal en dosis de RT de 30 Gy en tres semanas desarrollan anoproctitis y dermatitis, aumentando de la mitad, a dos terceras partes de pacientes cuando la dosis de RT de 54-60 Gy se administran en 6 a 7 semanas.¹¹ Algunos de los efectos secundarios tardíos reportados de la quimioRT incluyen urgencia defecatoria y aumento de la frecuencia de defecación, dermatitis perineal crónica, dispareunia e impotencia. En algunos casos, severas complicaciones tardías por RT, como úlceras anales, estenosis y necrosis pueden requerir cirugía, llegando inclusive a colostomía.⁴⁸ Además, los resultados de un estudio retrospectivo de cohortes del registro del Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) demostraron que el riesgo de fractura pélvica es tres veces más alto en mujeres afeadas que recibieron radioterapia por cáncer anal comparado con mujeres afeadas con cáncer anal que no recibieron radioterapia.⁴⁹

Existe una evidencia bibliográfica creciente que sugiere que la toxicidad ser reducida por técnicas avanzadas en administración de radiación.^{27,50-53} La radioterapia de intensidad modulada (RTIM) utiliza un haz que se amolda al volumen específico del objetivo a irradiar, limitando de esta forma la exposición del tejido normal.^{50,53} Múltiples estudios pilotos han demostrado disminución de la toxicidad sin comprometer el control local con el uso de radioterapia de intensidad modulada. Por ejemplo, las tasas de toxicidad dermatológica grado 3/4 en una comparación cruzada entre un estudio multicéntrico de 53 pacientes con cáncer anal tratados con 5-FU/mitomicina C con radioterapia de intensidad modulada de manera concurrente y los observados en el brazo 5-FU/mitomicina C del estudio randomizado del RTOG 98-11 con el uso radioterapia 3-D convencional fueron de 38%/0% y 43%/5%, respectivamente.^{37,51} No se registró disminución en la efectividad del tratamiento o en la tasa de control local con el uso de radioterapia de intensidad modulada, aunque el tamaño pequeño de la muestra y la corta duración del seguimiento limitan las conclusiones de tal comparación. Estudios con radioterapia de intensidad modulada (por ejemplo RTOG 0529) se encuentran actualmente en marcha, para evaluar a largo plazo sus beneficios en el tratamiento de pacientes con cáncer anal. Su uso requiere experiencia y aplicación cuidadosa para evitar disminución en las posibilidades de control local. Los volúmenes tumorales objetivo incluidos en el RTOG-0529 en el tratamiento del cáncer anal han sido descritos en detalle.⁵⁴ (http://atc.wustl.edu/protocols/rtoog-closed/0529/ANAL_Ca_CTVs 5-21-07_Final.pdf).

Como se ha mencionado anteriormente (vea Factores de Riesgo), los pacientes con VIH/SIDA presentan un mayor riesgo de desarrollar carcinoma anal.^{28,32} Aunque la mayoría de estudios que reportan resultados de pacientes con VIH/SIDA tratados con quimioRT para carcinoma anal son retrospectivos,³² existe evidencia que indicaría que los pacientes con carcinoma anal como primera manifestación de VIH/SIDA (especialmente quienes tienen un conteo CD4 de $\geq 200/\text{mm}^3$) pueden ser tratados con el mismo régimen que los pacientes VIH negativos.^{55,56} Además, en un reciente estudio retrospectivo de



cohortes de 1184 veteranos (15% de los cuales resultaron positivos para infección VIH) diagnosticados con carcinoma anal de células escamosas entre 1998 y 2004 no tuvieron diferencias con respecto al inicio de tratamiento o a la tasa de supervivencia a 2 años cuando el grupo de pacientes infectados con VIH fue comparado con el grupo de pacientes VIH negativos.⁵⁷ Esta conclusión fue ratificada por un estudio de 36 pacientes consecutivos con cáncer anal incluyendo 19 pacientes inmunocompetentes y 17 pacientes inmunodeficientes (14 VIH positivos) el cual no mostró diferencias en la eficacia, ni en la toxicidad de la quimiorradicación.⁵⁸ Sin embargo, una comparación de cohortes reciente de 40 pacientes VIH positivos con 81 pacientes VIH negativos con cáncer anal encontraron que las tasas de recaída fueron cuatro veces más altas en el grupo VIH-positivo (62% vs. 13%) a los tres años y tasas significativamente más altas de toxicidad dermatológica aguda severa en los pacientes infectados con VIH.⁵⁹ Sin embargo, no se observaron diferencias en las tasas de respuesta completa o sobrevida global a cinco años entre los dos grupos en este estudio. Otros factores a considerar incluyendo cumplimiento del TARGA (aunque no es claro si el aumentar el cumplimiento del TARGA se asocia a mejores resultados luego de quimiorradicación para carcinoma anal^{55,60}) y el estatus de VIH.⁶¹ Pacientes con complicaciones concomitantes relacionadas al VIH/SIDA o un historial de complicaciones previas (por ejemplo, neoplasias, infecciones oportunistas) pueden no tolerar la quimiorradicación a dosis plenas y tal vez requieran ajustes de dosis.

Recomendaciones para el Tratamiento Inicial del Cáncer del Canal Anal

El cáncer del canal anal se trata con quimiorradicación (5-FU/mitomicina más RT) como tratamiento de elección (ver ANAL-1; ANAL-A). Las recomendaciones con respecto a la dosis de RT sigue los lineamientos planteados en el estudio RTOG 98-11 (ver ANAL-B).⁴⁰ Todos los pacientes deben recibir una dosis mínima de RT de 45 Gy al primario. La dosis de RT inicial recomendada es 30.6 Gy a la pelvis, ano, perineo y ganglios inguinales (ver ANAL-B). Se recomienda una reducción del campo de irradiación en pacientes sin enfermedad fuera del borde superior del campo inicial y sin compromiso ganglionar luego de administrar 30.6 Gy y 36 Gy, respectivamente. Pacientes clínicamente estadiados como T3-T4, N0, cualquier T con compromiso ganglionar o

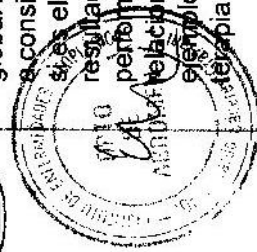
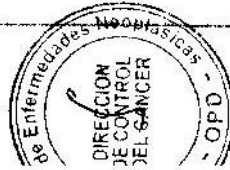
enfermedad residual T2 luego de recibir 45 Gy deben recibir un boost adicional de 10-14Gy. El consenso del panel de expertos es que la radioterapia de intensidad modulada puede ser utilizada en lugar de la RT 3-D conformacional en el tratamiento del carcinoma anal. Se recomienda administrar dos ciclos de 5-FU/mitomicina durante la primera y quinta semana de RT (ver ANAL-A). La quimioterapia en base a cisplatino se recomienda en el tratamiento de enfermedad metastásica (vea Recomendaciones para el Tratamiento de Enfermedad Localmente Recurrente/Metastásica (Cáncer de Canal/Margen Anal)).⁶¹

Recomendaciones para el Tratamiento Inicial del Cáncer del Margen Anal

Las lesiones del margen anal pueden ser tratadas ya sea con excisión local o quimiorradicación dependiendo de su estadio clínico. El tratamiento inicial para pacientes con cáncer del margen anal bien diferenciado T1, N0 es con excisión local con márgenes adecuados (ver ANAL-2). Si los márgenes no son adecuados, re-excisión es la opción de tratamiento preferida en este escenario. La RT local con o sin 5-FU se puede considerar como una opción de tratamiento alternativo cuando los márgenes quirúrgicos son inadecuados. Cánceres del margen anal T2 a T4 y con ganglios positivos son tratados con mitomicina/5-FU más RT (con dosis y programación como se ha descrito para cánceres del canal anal). La inclusión de las regiones inguinales bilaterales /regiones ganglionares pélvicas inferiores en el campo de RT debe ser considerado para cánceres más avanzados (ver ANAL-2; ANAL-A; ANAL-B). Se recomienda la quimioterapia en base a cisplatino en el tratamiento de enfermedad avanzada (vea Recomendaciones para el Tratamiento de Enfermedad Localmente Recurrente/Metastásica (Cáncer de Canal/Margen Anal)).⁶¹

Seguimiento y Vigilancia Luego del Tratamiento Inicial.

Luego del tratamiento inicial, las recomendaciones de la vigilancia y tratamiento para cáncer del margen y canal anal son las mismas. Los pacientes son reevaluados con tacto rectal entre ocho y doce semanas de haber completado el tratamiento inicial con quimiorradicación (vea ANAL-3). Se hará una biopsia solamente si se sospecha presencia de la



enfermedad luego de una serie de evaluaciones físicas siguientes. La enfermedad puede continuar regresando aún luego de varios meses de haber culminado la quimioRT, y la probabilidad de un resultado falso positivo es alto.^{62,63} Algunas de las indicaciones para biopsia incluyen la aparición de nuevas úlceras de bordes indurados, crecimiento de la masa residual o dolor en aumento. Luego de la reevaluación los pacientes son clasificados como remisión completa de la enfermedad, progresión de enfermedad o enfermedad persistente. En un estudio, enfermedad persistente se definió como la presencia de carcinoma comprobado por biopsia dentro de los seis meses de completar quimioRT.⁶⁴ A pesar que la comprobación de progresión de enfermedad requiere confirmación histológica, los pacientes pueden ser clasificados como remisión completa sin una biopsia de verificación, si es que el examen físico es negativo para enfermedad. Los pacientes con resultados de biopsia de enfermedad persistente pero sin evidencia de progresión pueden ser manejados con seguimiento cercano (cada cuatro semanas) para observar si es que continúan regresando. Si no se observa regresión de enfermedad en las evaluaciones repetidas o si ocurre progresión de enfermedad, se indica seguir con tratamiento intenso (ver Recomendaciones para el Tratamiento de la Progresión de Enfermedad, ver abajo). Los pacientes que continúan mostrando evidencia de regresión de enfermedad deben ser re-evaluados clínicamente en tres meses (vea [ANAL-3](#)). El panel recomienda que en los pacientes calificados como remisión completa deba hacerse una vigilancia más intensiva, cada tres a seis meses por cinco años, incluyendo tacto rectal, anoscopia y evaluación de ganglios inguinales. Rx de tórax y tomografía pélvica deben considerarse anualmente por tres años para pacientes con enfermedad localmente avanzada (es decir, tumores T3/T4) o cánceres con ganglios positivos.

Tratamiento del Carcinoma Anal Progresivo/Recurrente/ Metastásico

A pesar de la efectividad de quimioRT en el tratamiento inicial del carcinoma anal, se han reportado tasas de falla locorregional de hasta el 40%,⁶⁵ y la cirugía radical de rescate con RAP ha sido el tratamiento de elección para estos pacientes.⁶⁴ Algunas de las características que han sido asociadas con altas tasas de recurrencia luego de quimioRT incluyen los estadios T y N más altos.⁶⁶ En varias series quirúrgicas

con un mínimo de 25 pacientes que se sometieron a RAP de rescate para carcinoma anal, la tasa de sobrevida a 5 años fue del 39%-64%, a pesar de la alta tasa de complicaciones reportada en algunos de estos estudios.^{64,67-70} Factores relacionados a mal pronóstico luego de RAP de rescate incluyen una presentación inicial de con compromiso ganglionar y dosis de RT < 55 Gy usado en el tratamiento del primario.⁶⁴ Se ha demostrado que para pacientes sometidos a RAP con antecedente de haber recibido RT, el cierre de la herida perineal utilizando la reconstrucción con colgajo del recto miocutáneo abdominal resultó en una reducción de las complicaciones.⁷¹

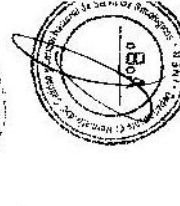
Los sitios de metástasis más comunes fuera de la pelvis incluyen el hígado, pulmón y ganglios linfáticos extrapelvicos.⁷² Ya que el carcinoma anal es un cáncer poco frecuente y solo el 10-20% de los pacientes con carcinoma anal presentan enfermedad metastásica,⁷² existen pocos datos acerca de este grupo de pacientes, aunque hay alguna evidencia para afirmar que la quimioterapia con un régimen basado en fluoropiridinas asociado a cisplatino presente algún beneficio en pacientes con carcinoma anal metastásico.^{61,72-75}

Recomendaciones para el Tratamiento de Enfermedad Progresiva (Cáncer del Canal/Margen Anal)

La evidencia de progresión de enfermedad diagnosticada con un tacto rectal debe ser seguida de una biopsia y re-estadada con tomografías y/o imágenes PET. Los pacientes con una biopsia que compruebe la progresión de enfermedad son candidatos a una RAP. Debe considerarse la reconstrucción del área perineal con colgajo muscular debido a la RT extensa recibida previamente en esa área (vea [ANAL-3](#)). Estos pacientes deben ser reevaluados cada tres a seis meses por cinco años, incluyendo la evaluación clínica de metástasis ganglionar (es decir, palpación de ganglios inguinales) y tomografía anual.

Recomendaciones para el Tratamiento de Enfermedad Localmente Recurrente/Metastásica (Cáncer del Canal/Margen Anal)

Pacientes que están en remisión completa deben ser evaluados cada tres a seis meses por cinco años como se ha descrito (vea [ANAL-3](#); Seguimiento y Vigilancia Luego de Tratamiento Primario). Las recomendaciones en el tratamiento para los pacientes que desarrollan



una recurrencia local deben incluir una RAP; se debe considerar una reconstrucción del perineo con colgajo de muscular. La disección de ganglios inguinales se reserva para la recurrencia en esa área y puede ser hecho sin una RAP en casos donde la recurrencia se limita a los ganglios inguinales. Pacientes que desarrollan metástasis a ganglios inguinales que no se sometan a una RAP pueden ser candidatos a RT a la región inguinal con o sin quimioterapia si han recibido previamente RT en un campo limitado. En los pacientes que desarrollen metástasis a distancia deben ser individualizados, y el tratamiento local como se ha descrito previamente, se debe considerar para el paciente con síntomas locales. No existe evidencia que apoye la resección de enfermedad metastásica. Recomendaciones en el tratamiento de pacientes con carcinoma anal metastásico incluyen la quimioterapia basada en sales de platino (vea ANAL-A) o participación en ensayos clínicos. Actualmente, no hay otros regímenes que hayan mostrado efectividad en estos pacientes luego de haber progresado a 5-FU/cisplatino.

Resumen

El panel de expertos de las Guías de Carcinoma Anal del NCCN cree que un acercamiento multidisciplinario, incluyendo gastroenterología, oncología médica, oncología quirúrgica, radio-oncología (radioterapia) y radiología es necesaria para el tratamiento de pacientes con carcinoma anal. Las recomendaciones para el tratamiento inicial del cáncer del margen anal y el cáncer del canal anal son muy similares e incluyen QT basada en 5-FU/mitomicina, aunque las lesiones del margen anal que sean pequeñas y bien diferenciadas pueden ser tratadas solo con excisión local. Se recomienda evaluaciones clínicas periódicas para todo paciente con carcinoma anal luego de culminar su tratamiento. En pacientes con evidencia de enfermedad locoregional progresiva comprobada por biopsia luego del tratamiento inicial deben someterse a una RAP. Luego de la remisión completa de la enfermedad, los pacientes con recurrencia local deben ser tratados con una RAP y con disección inguinal si existe evidencia clínica de metástasis a ganglios inguinales, y pacientes con una recurrencia regional en ganglios inguinales pueden ser tratados con una disección ganglionar inguinal, con consideración de RT con o sin quimioterapia, si es que el paciente

antes ha recibido RT en un campo limitado. Pacientes con evidencia de enfermedad metastásica extrapélvica deben ser tratados con quimioterapia basada en cisplatino o participa en un ensayo clínico. Este panel apoya el concepto de que la participación de los pacientes en un ensayo clínico tiene prioridad por encima de las terapias estándar o aceptadas.

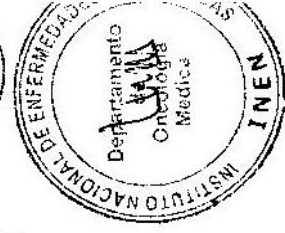
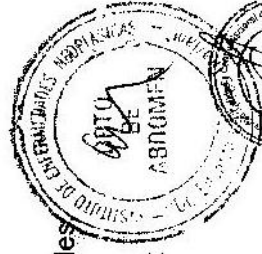
Referencias

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009;59:225-229.
2. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, et al. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer.* 2004;101:281-288.
3. Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ. Carcinoma of the anal canal. *N Engl J Med.* 2000;342:792-800.
4. Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJ, et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med.* 1997;337:1350-1358.
5. Daling JR, Madeleine MM, Godefroy Johnson L, et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer.* 2004;101:270-280.
6. De Vurst H, Clifford GM, Nascimento MC, et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer.* 2009;124:1626-1636.
7. Hoots BE, Palefsky JM, Pimenta JM, Smith JS. Human papillomavirus type distribution in anal cancer and anal intraepithelial lesions. *Int J Cancer.* 2009;124:2375-2383.
8. Gervaz P, Allal AS, Villiger P, et al. Squamous cell carcinoma of the anus: another sexually transmitted disease. *Swiss Med Wkly.* 2003;133:353-359.
9. Dezube BJ. HIV-associated anal squamous cell cancer: an otherwise preventable disease. *J Clin Oncol.* 2006;24:4516-4517.
10. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med.* 2008;148:728-736.
11. Cummings BJ, Ajani JA, Swallow CJ. Cancer of the anal region. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, ed. *Cancer: Principles and practice of oncology*, 8th ed. Philadelphia, Pa.: Lippincott, Williams & Wilkins; 2008.
12. Nivatvongs S, Stem HS, Fryd DS. The length of the anal canal. *Dis Colon Rectum.* 1981;24:600-601.
13. Rickett RR, Compton CC. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the anus and anal canal: a basis for checklists. Cancer Committee of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124:21-25.
14. Greene F, Page D, Fleming I, Fritz A. *AJCC Cancer Staging Manual.* New York: Springer-Verlag; 2002.
15. Fenger C, Fritsch M, Marti MC, Parc R. Tumours of the anal canal. In *World Health Organisation Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the digestive system*, Hamilton SR, Aaltonen LA (eds.). IARC Press: Lyon 2000;145-155.
16. Jass JR, Sobin LH. Histological typing of intestinal tumours. Heidelberg: Springer-Verlag; 1989.
17. Fenger C. Prognostic factors in anal carcinoma. *Pathology.* 2002;34:53-57.
18. Cummings BJ. Current management of anal canal cancer. *Semin Oncol.* 2005; 32(suppl 9): S123-S128.
19. Gerard JP, Chapet O, Samiei F, et al. Management of inguinal lymph node metastases in patients with carcinoma of the anal canal: experience in a series of 270 patients treated in Lyon and review of the literature. *Cancer.* 2001;92:77-84.
20. Boman BM, Moertel CG, O'Connell MJ, et al. Carcinoma of the anal canal. A clinical and pathologic study of 188 cases. *Cancer.* 1984;54:114-125.
21. Bilimoria KY, BEntrem DJ, Rock CE, et al. Outcomes and prognostic factors for squamous-cell carcinoma of the anal cancer.

- analysis of patients from the National Cancer Data Base. *Dis Colon Rectum*. 2009;52:624-631.
22. Fuchshuber PR, Rodriguez-Bigas M, Weber T, Petrelli NJ. Anal canal and perianal epidermoid cancers. *J Am Coll Surg*. 1997;185:494-505.
23. Frost DB, Richards PC, Montague ED, et al. Epidermoid cancer of the anorectum. *Cancer*. 1984;53:1285.
24. Wade DS, Herrera L, Castillo NB, Petrelli NJ. Metastases to the lymph nodes in epidermoid carcinoma of the anal canal studied by a clearing technique. *Surg Gynecol Obstet*. 1989;169:238-242.
25. Cotter SE, Grigsby PW, Siegel BA, et al. FDG-PET/CT in the evaluation of anal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65:720-725.
26. Trautmann TG, Zuger JH. Positron Emission Tomography for pretreatment staging and posttreatment evaluation in cancer of the anal canal. *Mol Imaging Biol*. 2005;7:309-313.
27. Repek JM, Willet CG, Czito BG, et al. Radiation therapy advances for treatment of anal cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;7: (in press).
28. Frisch M, Goodman MT. Human papillomavirus-associated carcinomas in Hawaii and the mainland U.S. *Cancer*. 2000;88:1464-1469.
29. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B, Jr. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum*. 1974;17:354-356.
30. 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;21:1115-1125.

31. Papillon J, Chassard JL. Respective roles of radiotherapy and surgery in the management of epidermoid carcinoma of the anal margin. Series of 57 patients. *Dis Colon Rectum*. 1992;35:422-429.
32. Uronis HE, Bendell JC. Anal cancer: an overview. *Oncologist*. 2007;12:524-534.
33. Bartelink H, Roelofsen 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. *J Clin Oncol*. 1997;15:2040-2049.
34. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Coordinating Committee on Cancer Research. *Lancet*. 1996;348:1049-1054.
35. Flam M, John M, Pajak TF, 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.
36. Crehan G, Bosset M, Lorchel F, et al. Combining cisplatin and mitomycin with radiotherapy in anal carcinoma. *Dis Colon Rectum*. 2006;50:43-49.
37. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs. fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal. A randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299:1914-1921.
38. Eng C, Crane CH, Rodriguez-Bigas MA. Should cisplatin be avoided in the treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the anal canal? *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*. 2009;6:16-17.

39. Czito BG, Willett CG. Current management of anal canal cancer. *Gastrointestinal Cancers*. Curr Oncol Rep. 2009;11:186-192.
40. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. US Intergroup Anal Carcinoma Trial: Tumor diameter predicts for colostomy. *J Clin Oncol*. 2009;27:1116-1121.
41. James R, Wan S, Glynn-Jones D, et al. A randomised trial of chemoradiation using mitomycin or cisplatin with or without maintenance cisplatin/5-FU in squamous cell carcinoma of the anus. *ACT II. J Clin Oncol*. 2009;27:LBA4009.
42. Ortholan C, Ramaoli A, Peiffert D, et al. Anal canal carcinoma: early-stage tumors < or =10 mm (T1 or Tis): therapeutic options and original pattern of local failure after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62:479-485.
43. Ferrigno R, Nakamura RA, Dos Santos Novaes PE, 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.
44. Huang K, Haas-Kogan D, Weinberg V, Krieg R. Higher radiation dose with a shorter treatment duration improves outcome for locally advanced carcinoma of anal canal. *World J Gastroenterol*. 2007;13:895-900.
45. Konski A, Garcia M Jr, John M, et al. Evaluation of planned treatment breaks during radiation therapy for anal cancer: update of RTOG 92-08. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72:114-118.
46. Graf R, Wust P, Hildebrandt B, et al. Impact of overall treatment time on local control of anal cancer treated with radiochemotherapy. *Oncology*. 2003;65:14-22.
47. Roohipour R, Patil S, Goodman KA, et al. Squamous-cell carcinoma of the anal canal: predictors of treatment outcome. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2008;51:147-153.
48. de Bree E, van Ruth S, Dewit LG, Zoetmulder FA. High risk of colostomy with primary radiotherapy for anal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:100-108.
49. Baxter NN, Habermann EB, Tepper JE, et al. Risk of pelvic fracture in older women following pelvic irradiation. *JAMA*. 2005;294:2587-2593.
50. Lin A, Ben-Josef E. Intensity-modulated radiation therapy for the treatment of anal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2007;6:716-719.
51. Salama JK, Mell LK, Schomas DA, et al. Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy for anal canal cancer patients: a multicenter experience. *J Clin Oncol*. 2007;25:4581-4586.
52. Milano MT, Jani AB, Farney KJ, et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in the treatment of anal cancer: toxicity and clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63:354-361.
53. Chen Y-J, Liu A, Tsai PT, et al. Organ sparing by conformal avoidance intensity-modulated radiation therapy for anal cancer: dosimetric evaluation of coverage of pelvis and inguinal/femoral nodes. *Int J Rad Oncol Biol Phys*. 2005;63:274-281.
54. Myerson RJ, Garofalo MC, Naga IE, et al. Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: An Radiation Therapy Oncology Group Consensus Panel Contouring Atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;74:824-830.
55. 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;44:127-131.
56. Fraunholz I, Weiss C, Eberlein K, et al. Concurrent chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and mitomycin C for invasive anal carcinoma in human immunodeficiency virus-positive patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009; Sep 8 [Epub ahead of print].
57. Chiao EY, Giordano TP, Richardson P, El-Serg HB. Human immunodeficiency virus-associated squamous cell cancer of the anus: 23



epidemiology and outcomes in the highly active antiretroviral therapy era. *J Clin Oncol.* 2008;26:474-479.

58. Seo Y, Kinsella MT, Reynolds HL, et al. Outcomes of chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and mitomycin C for anal cancer in immunocompetent versus immunodeficient patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Feb 7

59. Oehler-Janne C, Huguet F, Provencher S, et al. HIV-specific differences in outcome of squamous cell carcinoma of the anal canal: a multicentric cohort study of HIV-positive patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol.* 2008;26:2550-2557.

60. Klencke BJ, Palefsky JM. Anal cancer: an HIV-associated cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2003;17:859-872.

61. Faivre C, Rougier P, Ducreux M, et al. 5-Fluorouracil and cisplatin combination chemotherapy for metastatic squamous-cell anal cancer. *Bull Cancer.* 1999;86:861-865.

62. Nigro ND. An evaluation of combined therapy for squamous cell cancer of the anal canal. *Dis Colon Rectum.* 1984;27:763-766.

63. 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;21:1115-1125.

64. Mullen JT, Rodriguez-Bigas MA, Chang GJ, et al. Results of surgical salvage after failed chemoradiation therapy for epidermoid carcinoma of the anal canal. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:478-483.

65. Renehan AG, Saunders MP, Schofield PF, O'Dwyer ST. Patterns of local disease failure and outcome after salvage surgery in patients with anal cancer. *Br J Surg.* 2005;92:605-614.

66. Das P, Bhatia S, Eng C, et al. Predictors and patterns of recurrence after definitive chemoradiation for anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68:794-800.

67. Nilsson PJ, Svensson C, Goldman S, Glimelius B. Salvage abdominoperineal resection in anal epidermoid cancer. *Br J Surg.* 2002;89:1425-1429.

68. Allal AS, Laurence 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;86:405-409.

69. Ellenhorn JD, Enker WE, Quan SH. Salvage abdominoperineal resection following combined chemotherapy and radiotherapy for epidermoid carcinoma of the anus. *Ann Surg Oncol.* 1994;1:105-110.

70. Schiller DE, Cummings BJ, Rai S, et al. Outcomes of salvage surgery for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:2780-2789.

71. Chessin DB, Hartley J, Cohen AM, et al. Rectus flap reconstruction decreases perineal wound complications after pelvic chemoradiation and surgery: a cohort study. *Ann Surg Oncol.* 2005;12:104-110.

72. Cummings BJ, Keane TJ, O'Sullivan B, et al. Metastatic anal cancer: the search for a cure. *Onkologie.* 2006;29:5-6.

73. Ajani JA, Carrasco CH, Jackson DE, Wallace S. Combination of cisplatin plus fluoropyrimidine chemotherapy effective against liver metastases from carcinoma of the anal canal. *Am J Med.* 1989;87:221-224.

74. Jaiyesimi IA, Pazdur R. Cisplatin and 5-fluorouracil as salvage therapy for recurrent metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. *Am J Clin Oncol.* 1993;16:536-540.