

1/20/93

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO PARA EL CARCINOMA DE LA
REGION ANAL Y PERIANAL

Autor : DRA. LILIA MARIA AMBRAD

Coautores: DR. AUGUSTO LLAMAS Jefe Sección Radioterapia (E)
DRA. CLARA I. SERRANO - Docente Radioterapia
DR. FELIPE TORRES - Docente Radioterapia
DR. RICARDO OLIVEROS Docente Gastroenterología
DR. FABIO OLIVELLA - Docente Quimioterapia
ING. HENRY LADINO D. - Jefe Dpto Sistemas
ING. LUIS EDUARDO OVALLE - Programador Sistemas

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.
1993

TABLA DE CONTENIDO

	PAG
INTRODUCCION	2
JUSTIFICACION	3
OBJETIVOS	4
MARCO TEORICO	6
SIGNOS Y SINTOMAS	8
TRATAMIENTO	9
CIRUGIA	9
QUIMIOTERAPIA	11
RADIOTERAPIA	13
COMBINACION DE QUIMIOTERAPIA MAS RADIOTERAPIA	16
TERAPIA ACTUAL	20
EXPERIENCIA PREVIA EN EL I.N.C.	24
SINTOMAS	29
COMPLICACIONES	30
METODOLOGIA	32
METODOS DE RECOLECCION DE LA INFORMACION	
PLAN DE TABULACION Y ANALISIS DE DATOS	34

DETECCION DEL ENSAYO	34
SINTOMATOLOGIA Y SIGNOLOGIA	35
EVALUACION DEL ESTUDIO DE LA EXTENSION DE LA LESION	35
EVALUACION DE GANGLIOS	36
ESTUDIOS EN LABORATORIO CLINICO	36
EXAMENES RADIOLOGICOS	37
ESTUDIOS DE MEDICINA NUCLEAR	37
ESTUDIOS NO INVASIVOS	37
EXAMENES ENDOSCOPICOS	38
ESTUDIOS DE BIOLOGIA	38
BIOPSIAS	38
CLASIFICACION T.N.M.	38 - 40
ESQUEMAS DE TRATAMIENTO	41 - 43
LIMITES DE TRATAMIENTO	44
SEGUIMIENTO Y CONTROL	44
BIBLIOGRAFIA	

INTRODUCCION

El Carcinoma de la Región Anal y Perianal constituye el 2- 4 % de todos los tumores del tubo digestivo distal.

La compleja anatomía de esta región del cuerpo, las grandes variaciones encontradas en la clasificación por estadios de la enfermedad y los pocos pacientes reunidos por cada grupo de estudios hacen que las decisiones terapéuticas sean frecuentemente muy difíciles.

En los últimos 10 años ha habido cambios importantes en el manejo del Carcinoma de Canal anal con el ánimo de preservar la función esfinteriana. Es así como Papillon ha insistido en la utilización de la radioterapia con modernas técnicas.

Desde 1975 se inició el uso de radioterapia combinada con quimioterapia con procedimientos quirúrgicos menos radicales preservando la función ano rectal.

Este trabajo pretende proponer un protocolo de trabajo de manejo de pacientes con Carcinoma Escamocelular de la región anal y perianal; que incluya estudios diagnósticos, clasificación, rango y seguimiento a fin de evaluar la real incidencia de la patología en nuestro medio. Su comportamiento biológico y su respuesta al tratamiento con los recursos disponibles en esta Institución.

JUSTIFICACION

En nuestro medio no hay protocolos de manejo adecuados, lo cual hace que la morbilidad sean más altas.

Lo más importante es la preservación del esfinter anal en aquellos pacientes en los cuales hubo respuesta al tratamiento combinado de quimioterapia con radioterapia y solo realizarle cirugía a los que no respondieron a este tratamiento.

2. OBJETIVOS

- Generales

Observar la efectividad del tratamiento combinado quimioterapia-radioterapia en pacientes con Carcinoma Escamocelular de Canal Anal y region perianal.

- Específicos

1. Evaluar la respuesta al tratamiento en los pacientes con Carcinoma de Región Anal y Perianal sobrevida general, control local y regional y preservación de la función del canal anal, así como morbilidad y complicaciones del tratamiento.
2. Proponer un protocolo de manejo multidisciplinario basado en esta experiencia del Carcinoma Escamocelular de la Región Anal y Perianal con unificación de criterios para su diagnóstico, clasificación, tratamiento por estadios y seguimiento en el plazo de un año.

5. Proponer el tratamiento combinado quimio-radioterapia para todos los Estados y cirugía para los que no respondan a este tratamiento, evaluando la respuesta a las cuatro (4) semanas mediante TAC abdomino pélvico y biopsia de las áreas sospechosas.

MARCO TEORICO

EL Carcinoma Epidermoide de la región anal también llamado Carcinoma Escamoso es un tumor menos frecuente que el Adenocarcinoma de Colon y Recto. Su frecuencia comprende del 2 al 4 % de todos los tumores del tubo digestivo distal, y un 80% de este tipo de patología corresponde a Carcinoma Epidermoide.

Es tan frecuente en hombres como en mujeres, sin embargo hay diferencias entre ambos sexos. Así el Cáncer del margen anal es tres (3) veces más frecuente en hombres mientras que el Cáncer del Canal Anal es ligeramente más común en mujeres.

El Cáncer Epidermoide se ha asociado con cualquier proceso que origine una irritación crónica del canal anal o de la región perineal.

Frecuentemente se asocia a patología ano rectal como Condilomas, Fistulas, Fisuras, Abscesos, Hemorroides y algunas de estas pacientes tienen antecedentes de Leucoplasia anal e irradiación previa.

El carcinoma epidermoide de la región anal aparece sobre un área muy limitada; el canal tiene solo de 2.5 a 3.0 cms. de longitud y la región perianal tiene 6 cms. desde el margen anal. Las referencias anatomicas para el examen físico de esta región son el anillo ano rectal, la línea pectínea y el margen anal; cada uno marca un área de transacción del epitelio.

Las vías de diseminación de estos tumores son la linfática y la hematogena (hígado, pulmón). Desgraciadamente la extensión linfática en esta enfermedad es difusa. Desde la línea pectínea y del canal anal, puede extenderse en tres direcciones:

Hacia arriba el sistema hemorroidal superior, lateral a lo largo del sistema hemorroidal medio y hacia abajo a los ganglios inguinales. En el margen anal y área perianal el flujo linfático

se dirige a los ganglios inguinales.

Morson agrupa los tumores en dos grupos:

- Tumores Queratinizantes
- Tumores no queratinizantes

Estos últimos derivan del epitelio transicional también llamados Carcinomas basoescamosos, basocelulares, y cloacogénicos. Los tumores que surgen por debajo del canal anal muestran producción de queratina en un 84% de casos, mientras que los que aparecen en el canal anal forman queratina solo en un 45% de pacientes.

SIGNOS Y SINTOMAS

La rectorragia es el síntoma más frecuente (60%), le siguen el dolor, o presión en la región perianal en un 39% y la presencia de una masa en un 17%. Otros síntomas menos frecuentes son el cambio en el hábito intestinal, prurito y secreción anal. El diagnóstico se realiza mediante la biopsia de la lesión vista en un examen médico adecuado, no obstante la neoplasia puede ser

también enmascarada por la existencia de una fistula o una fisura dolorosa que puede hacer difícil el examen físico. Por ello la exploración bajo anestesia general puede ser frecuentemente necesaria para realizar un correcto diagnóstico.

Las neoplasias del margen anal tienen un pronóstico ligeramente mejor que las del canal anal, generalmente muestran mayor formación de queratina que las del canal anal, son más extensas y pueden diagnosticarse más rápidamente, así mismo suelen ser bien diferenciadas. La clasificación se basa en el T.N.M.

TRATAMIENTO

CIRUGIA

A mediados del Siglo se aceptaba para tratamiento del Cáncer Invasivo del Canal Anal la cirugía radical. Esto consistía en Resección Abdomino Perineal del recto. Descrito por Miles en 1908 y más tarde se expandió por otros que incluyeron la fase perineal extensa. En la mujer a menudo el septum rectum vaginal

es removido. Algunos cirujanos en pacientes seleccionados adicionan disección ganglionar linfática a nivel de pelvis; esto puede ser racional pero todavía no ha sido generalmente adoptado por la excesiva mortalidad. Hace unos años la disección ganglionar inguinal se hacía profilácticamente durante la Resección Abdomino Perineal un tiempo corto después.

Sin embargo Stearns y Col. mostraron que esto no era tan efectivo para que pudiese ser utilizado como rutina. La disección en bloque esta ahora indicada solamente cuando los ganglios linfáticos estén comprometidos.

Las lesiones superficiales y pequeñas (menor de 2 cms.) en el canal anal pueden ser resecadas localmente con una efectividad significativa. La tasa de sobrevida a 5 años, una serie pequeña reportada por Frost y asociados fué del 66%. En la discusión los doctores recolectaron una serie de 111 pacientes de la literatura y calcularon una tasa de sobrevida a 5 años del 68.5%. A través de los años la Resección Abdomino Perineal para Cáncer Invasivo de Canal anal ha tenido una utilidad moderada. Las

tasas de supervivencia a 5 años son tan altas a un 71% . Cualquier otra terapia igualmente efectiva naturalmente sería preferible en evitar una operación extensa con el riesgo de una morbilidad asociada. Por lo tanto es más importante que el paciente pudiese evitar una colostomía permanente, conservando una estructura y funcionalidad intestinal normal.

QUIMIOTERAPIA

Pocas informaciones anecdóticas disponibles acerca del uso de quimioterapia sistémica sola en el tratamiento del Cáncer Anal. Respuestas transitorias se han observado en pacientes tratados con Nitrosoureas, Adriamicina, Cisplatino y Bleomicina. El servicio de Oncología de la Universidad de Wayne, 2 de 4 pacientes con cáncer de canal anal metastásico respondieron al 5 Fu y 1 a la Mitomicina C. Es por eso que decidieron explorar el uso de la combinación de estos dos agentes.

En 1975 Seifert y Col. reportaron que el 5Fu cuando se daba por infusión continua en 5 días no producía ningún efecto

hematológico, pero producción ulceración de la mucosa oral y anal. La ausencia de toxicidad hematológica hacia atractivo combinar infusión de 5 FU con drogas citotóxicas, que suprimían médula ósea. La severa toxicidad que ocurría en el epitelio escamoso del tracto gastrointestinal llevó a la exploración de la combinación de estas drogas, en el tratamiento del cáncer de células escamosas del tracto intestinal. Aunque gran número de pacientes con cánceres localmente incurables de cabeza y cuello y esófago fueron incluidos en este estudio, donde solamente dos pacientes con cáncer de células escamosas del ano fueron incluidos ellos respondieron a la infusión de 5Fu (1000 mg/m² al día por 5 días repartidos cada 4 semanas) combinados con Mitomicina C (20 mg por m² repartidas cada 8 semanas), estas observaciones anecdóticas llevaron a la decisión de combinar infusión de 5 FU y Mitomicina C con radioterapia, primeramente como tratamiento pre-operatorio y más tarde como tratamiento definitivo para el cáncer de células escamosas del ano.

RADIOTERAPIA

El carcinoma epidermoide de la región anal es tan radiosensible como otros carcinomas epidermoides.

En el pasado la radioterapia primaria fué utilizada ampliamente con implantación debido a las limitaciones con ortovoltaje.

Aunque alcanzó índices curativos que oscilaron entre un 20 - 53% ha sido muy perniciosa como única modalidad debido a su alto índice de complicaciones, que incluyen estenosis, infecciones, necrosis, hemorragias y problemas relacionados con la aparición del dolor post-radioterapia.

Papillon revisó sus propias series con un seguimiento mínimo de 5 años y afirmó que tales complicaciones eran el resultado de sobre dosis o defectos técnicos. Expuso los métodos que solían combinar radioterapia externa e intersticial, así como la radioterapia intersticial sola en el tratamiento de 98 casos con neoplasias anales seleccionadas. De 64 casos con riesgo, 44 (68%) estaban vivos y sin enfermedad a 5 años. Si se excluían

los pacientes que murieron por causas no relacionadas con la neoplasia, la supervivencia a 5 años era del 80%. Cuatro de los 98 (4.1%) requirieron tratamiento quirúrgico radical por radionecrosis grave, todos los casos ocurrieron durante los primeros dos años de tratamiento. Reacciones ulcero necróticas moderadas aparecieron en 20 casos y fueron tratadas con pomadas, antibióticos y corticoides. Todos curaron en menos de 4 meses sin colostomía, secuelas o malestar y la función del esfínter anal fue preservada. Papillon atribuye su alta incidencia curativa y la escasa necrosis al uso de esquemas fraccionados.

Para las lesiones iniciales que son tratadas solo con implantación, él utiliza dos o tres implantaciones espaciadas a intervalos de aproximadamente dos meses. Para las lesiones avanzadas combina la aplicación de 3000 rads con implantación externa con supervoltaje seguida con la implantación intersticial a las 5 u 8 semanas.

En un análisis más reciente, Papillon y Cols. comunicaron su experiencia de tratamiento multimodal utilizando radioterapia como

tratamiento inicial. Este enfoque se inició en 1971 en el tratamiento de 207 pacientes con Carcinoma de Células Escamosas del Canal Anal: 121 pacientes presentaron riesgo durante 3 años o más y 105 fueron potencialmente resecables sin fijación de la enfermedad en el momento de su evaluación inicial. Seis pacientes eran portadores de tumor primario que afectaba la mucosa vaginal o más de dos tercios de la circunferencia anal. Se les administraron tratamientos multimodales, como los que se describen a continuación. A 97 pacientes con extensión precoz de la enfermedad se les administró irradiación externa (3000 cGy en 10 fracciones) y dos meses después se administraron 2000 radas de refuerzo con implantes de ^{192}Ir . Se utilizó una matriz plástica para la inmovilización y la distanciamiento de las agujas. La cirugía solo se empleó como tratamiento de rescate. En este grupo de pacientes, 70 (72%) estaban vivos y libres de enfermedad al cabo de tres años y 54 (55%) estaban sin Colostomía.

Las cifras de supervivencia a cinco años fueron de 67% (47 de 70) y 51% (36 de 70) respectivamente.

Hapillon y Cois. encontraron que la posibilidad de lograr el control local del tumor con preservación de la función anal estaba relacionada con el tamaño inicial del tumor. Al cabo de tres años, se habían controlado 31 de 39 lesiones (79%) \leq a 4 cms. y solo dos de 31 (71%) requirieron colostomía.

Para las lesiones mayores a 4 cms. 41 de (64%) fueron controladas, pero 14 (35%) requirieron colostomía. Entre 1971 y 1974, la irradiación externa se limitó a la región anal con una tasa de recidiva ganglionar pélvica del 24%, desde 1974 los ganglios pélvicos se incluyeron en el campo de irradiación y las tasas de recidivas ganglionares y posteriores disminuyó hasta el 4%.

COMBINACION DE QUIMIOTERAPIA MAS RADIOTERAPIA

Durante los últimos años, algunos grupos han investigado el empleo de la combinación de quimioterapia más radioterapia preoperatoria. Estudios piloto en Wayne State University (WSU) y posteriormente en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center

(MSKCC) documentaron un alto grado de reducción tumoral cuando se administraba Mitomicina C y 5 FU junto con Radioterapia antes de la cirugía. La dilatada experiencia de estos Centros y otros ha confirmado que la mayoría de pacientes con Carcinoma Epidermoide del Canal Anal tratados con este enfoque presentan pruebas impresionantes de regresión tumoral y por regla general se observan remisiones completas.

Todos utilizan 5Fu en perfusión continua durante 4 a 5 días por un o dos ciclos combinado con una dosis única de Mitomicin C en perfusión rápida, administrada el día 1 de tratamiento. La radioterapia en el (WSU) y en el (MSKCC) se limita a 30 Gy /15 tratamientos antes de la cirugía; en el Highland Hospital (HH) y en el Princess Margaret Hospital (PMH), la dosis total es más alta debido a que la radioterapia se administra como tratamiento local definitivo, las tasas de regresión son muy elevadas; la mayoría de los pacientes muestran regresión tumoral clínica completa. Después de haber completado el tratamiento local definitivo la mayoría de pacientes permanecen libres de enfermedad de forma sostenida.

especialmente alentador es el hecho de que ya no se requerirá la Resección Abdomino Perineal para el tratamiento de la mayoría de cánceres anales. En el MSKCC, donde la cirugía se utilizó después de haber completado la irradiación, los pacientes tratados con exceresis de la enfermedad residual aparentemente parecieron comportarse igual que los tratados con cirugía radical (40). La tasa de recidiva fue de 4 de 17 (24%) con exceresis radical frente a 3 de 18 (17%) después de quimioterapia y radioterapia.

En la serie de (WSU) en 14 pacientes con respuesta al tratamiento con irradiación y quimioterapia se realizó exceresis local amplia del área de enfermedad inicial. En los 14 pacientes la pieza de resección fue negativa al examen anatómico-patológico y todos estaban libres de enfermedad en el momento de la publicación. Sies de los catorce pacientes presentaron riesgo durante más de 3 años. Así mismo, en la serie de (PMH) y del (HH), la exceresis quirúrgica o la resección raramente fueron necesarias para el control local.

El tratamiento combinado también puede ser útil en los pacientes en los que fracasa la cirugía. Con la utilización de un

tratamiento similar en el que las tandas de quimioterapia se repiten con intervalos de 5 a 6 semanas en múltiples ocasiones, Bruckner y Col. han comunicado que tres pacientes, en los que el intento inicial de resección quirúrgica fracasó, permanecieron libres de enfermedad de forma sostenida durante más de un año. En 1974 Nigro y Col. publicaron los efectos de quimioterapia y radioterapia en 104 pacientes con cáncer anal evaluables. Cuarenta y cuatro pacientes se trataron en la (WUSU); los otros 60 pacientes fueron tratados por cirujanos independientes en USA los datos se comunicaron al doctor Nigro a través de cuestionarios. Los pacientes tratados en grandes centros oncológicos no se incluyeron en esta comunicación, ya que los resultados se describieron en otras publicaciones. En 97 de 104 pacientes no quedó tumor macroscópico en el canal anal, mientras que en 7, el tumor macroscópico estuvo presente, aunque reducido de tamaño.

En 28 pacientes en los que se llevó a cabo intervención radical, la pieza de resección estuvo libre de tumor en 19, contenía cáncer microscópico en 2 y mostraba pruebas macroscópicas de tumor en 7. Sesenta y uno de sesenta y dos pacientes en los que se

luego a cabo exceresis de los tejidos cicatriciales después de quimioterapia - radioterapia no tenían tumor, un paciente presentaba una pequeña área de cáncer microscópico restante que fué extirpado mediante resección local amplia. Ochenta y dos (79% de los 104 pacientes estaban vivos y libres de enfermedad de 2 a 11 años después de tratamiento. Estos impresionantes resultados de Negro y Col. sugieren con firmeza que la quimioterapia - radioterapia es el tratamiento de elección y reemplaza la resección abdomino perineal en este proceso neoplásico.

TERAPIA ACTUAL

Ahora hay suficiente evidencia y muchas de las investigaciones en quimioterapia como el tratamiento primario de lesiones macroscópicas de Carcinoma Escamocelular de Canal Anal incluyendo variantes y el Carcinoma Escamocelular marginal. Esto incluye lesiones de menos de 2 cms. de diámetro y hay varios protocolos como el de Wayne State University School of Medicine pero, regímenes óptimos no han sido establecidos. Muchos investigadores han cuestionado el uso de Mitomicina C en la terapia, lo cual

prolonga en algunas oportunidades en forma impredecible la supresion de la medula ósea y ocasionalmente produce Síndrome hemolítico fatal. Por estas propiedades, la Actinomicina C no es usada con frecuencia en el manejo paliativo del cáncer. En 1985 Salem y Col. reportaron una respuesta al favorable al uso del Cisplatinato en estos pacientes. En 1986, Khater y asociados demostraron en dos pacientes con metastasis la utilidad de 5 FU + Cisplatinato. El uso de un esquema similar utilizado por Weaver y Col. se utiliza también en cáncer de cabeza y cuello. El Cisplatinato sin embargo es también capaz de producir toxicidad gastrointestinal produciendo nauseas severas lo cual es el efecto indeseable mas frecuente. La nefrotoxicidad generalmente puede evitarse con una hidratacion adecuada y administrando cloro y evitando la depresión de magnesio y potasio. La neurotoxicidad relacionado con el VIII par craneano es difícil de evitar en pacientes mayores de edad que requieren la administración repetida del medicamento.

En estudio a largo plazo al azar, comparando la utilidad del Mitomicin C o el Cisplatinato con 5FU se necesitaria determinar

cual de las dos drogas es más activa, ya que el cáncer del canal anal es relativamente raro y las altas respuestas obtenidas en pacientes tratados con Mitomicin C; tales estudios no han sido del todo convincentes. La toxicidad del Mitomicin C no se ha observado sino cuando la droga ha sido repetidamente utilizada. Tal vez la Mitomicin C sea mejor tolerada que el Cisplatino para el uso a corto termino mientras que el Cisplatino es mejor cuando dosis múltiples son requeridas. Recomendamos para la siguiente quimioterapia tratamiento igual al inicial para todos los pacientes con esta enfermedad.

Quimioterapia y Radioterapia son iniciadas conjuntamente. Infusion continua de 5FU por cateter central a dosis de 1000 mlgs por m^2 por 24 horas y por cuatro dias. Esta infusion de 96 horas es repetida al mes inclusive de supresión medular leve debido a que las infusiones de 5FU han mostrado no ser mielosupresivas. Mitomicin D se da con un bolo de 15 mlgs por m^2 . La radioterapia se da a 3000 cGy calculado en el plano medio de la pelvis a 1000 cGy por semana empezando el día uno (1).

El campo incluye la lesión primaria con margen, la pelvis verdadera y los linfáticos inguinales. Los campos inferiores deben incluir las tuberosidades isquiáticas y el periné. Una evaluación clínica seis semanas después de completar la radioterapia, si la lesión desaparece o es menor de 5 cms. de diametro o disminuye en 5 cms. el tamaño inicial, la terapia es suficiente. Naturalmente el paciente se debe seguir de cerca buscando signos de recurrencia.

Continúan con terapia de quimio y radio administrada para pacientes en que el tumor no haya desaparecido y para todos los pacientes en que la lesión original era de 5 cms. o más sin importar el efecto del primer curso de terapia. Sugieren por experiencia que todos los pacientes con cánceres grandes son de alto riesgo. Por tanto, prefieren 6 semanas después de completar el primer curso con radioterapia; esta consiste de 2000 cGy en dos semanas para la lesión local administrar quimioterapia al tiempo; infusión de 5 FU de 1000 mlqs x m² por cuatro días. En el primer día de quimioterapia después de una hidratación adecuada se da una dosis única de 100 mlqs por m² de Cisplatino

ademas repiten la infusion de 5Fu y Cisplatino minimo 2 veces en intervalo de 1 mes. La evaluaci3n a largo plazo despu3s de este segundo curso es difiicil de hacer. Si la lesi3n local persiste 6 semanas despu3s de este segundo curso sugerimos implantes intersticiales. La alternativa es Resecci3n Abdomino Perineal del recto. Finalmente tratan enfermedad metast3sica o recurrencia tumoral despu3s de la terapia con radioterapia y quimioterapia, especialmente con quimioterapia de segunda linea (Bleomicina, Vincristina, Cispiatino VP16). Muchas remisiones se han conseguido. Obviamente dosis altas de Cisplatino pueden ser usadas solo en pacientes con funci3n renal normal. Sin embargo esta combinacion de drogas necesita m3s investigaci3n para su uso futuro. Se han observado anectodas en relaci3n a esta terapia.

EXPERIENCIA PREVIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

En el Instituto Nacional de Cancerologia los pacientes han sido tratados individualmente dependiendo del tama1o de la lesi3n y del compromiso circunferencial, con cirug3a sola o en combinaci3n con radioterapia.

Con base en los resultados actuales de tratamiento combinado simultaneo de quimioterapia y radioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología se propuso una clasificación y protocolo de manejo (esquema NIGRO) teniendo en cuenta el tamaño de la lesión, el compromiso circunferencial del ano, el compromiso ganglionar y las metástasis asimilables al T.N.M. llevándose a cabo entre Enero de 1990 y Septiembre de 1992.

- **QUIMIOTERAPIA:**

Mitomycin C 15 mg/m² bolo IV día 1^o + 5FU 1000 mg/m²/24 h con infusión continua del día 1 - 4
5FU repetido del 26 - 31 en infusión continua de 24 h/1000 mg/m².

- **RADIOTERAPIA:**

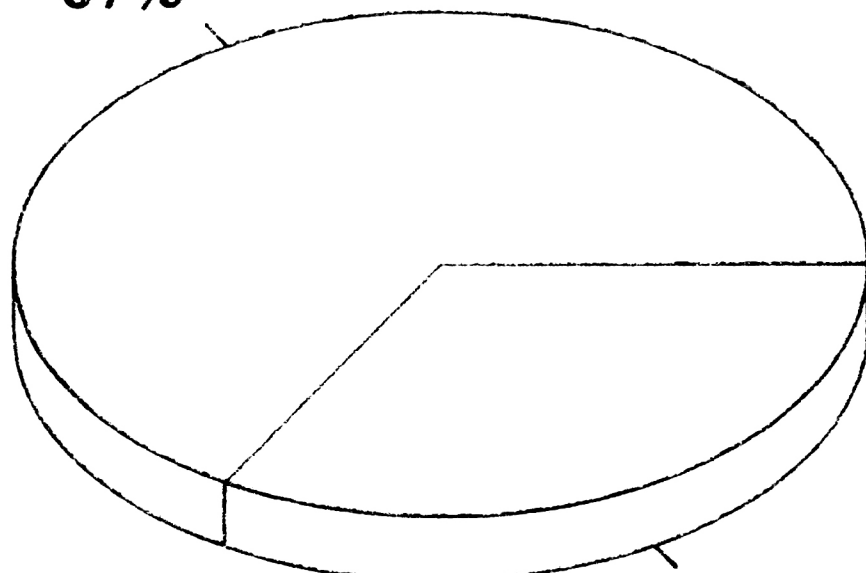
3000 cGy Co⁶⁰ o acelerador lineal. Campos pelvicos AP y PA
Fraccionamiento 200 cGy día.

CARCINOMA DE LA REGION ANAL Y PERIANAL

DISTRIBUCION POR DIAGNOSTICO

ESCAMOCELULAR

67%



ADENOCARCINOMA

33%

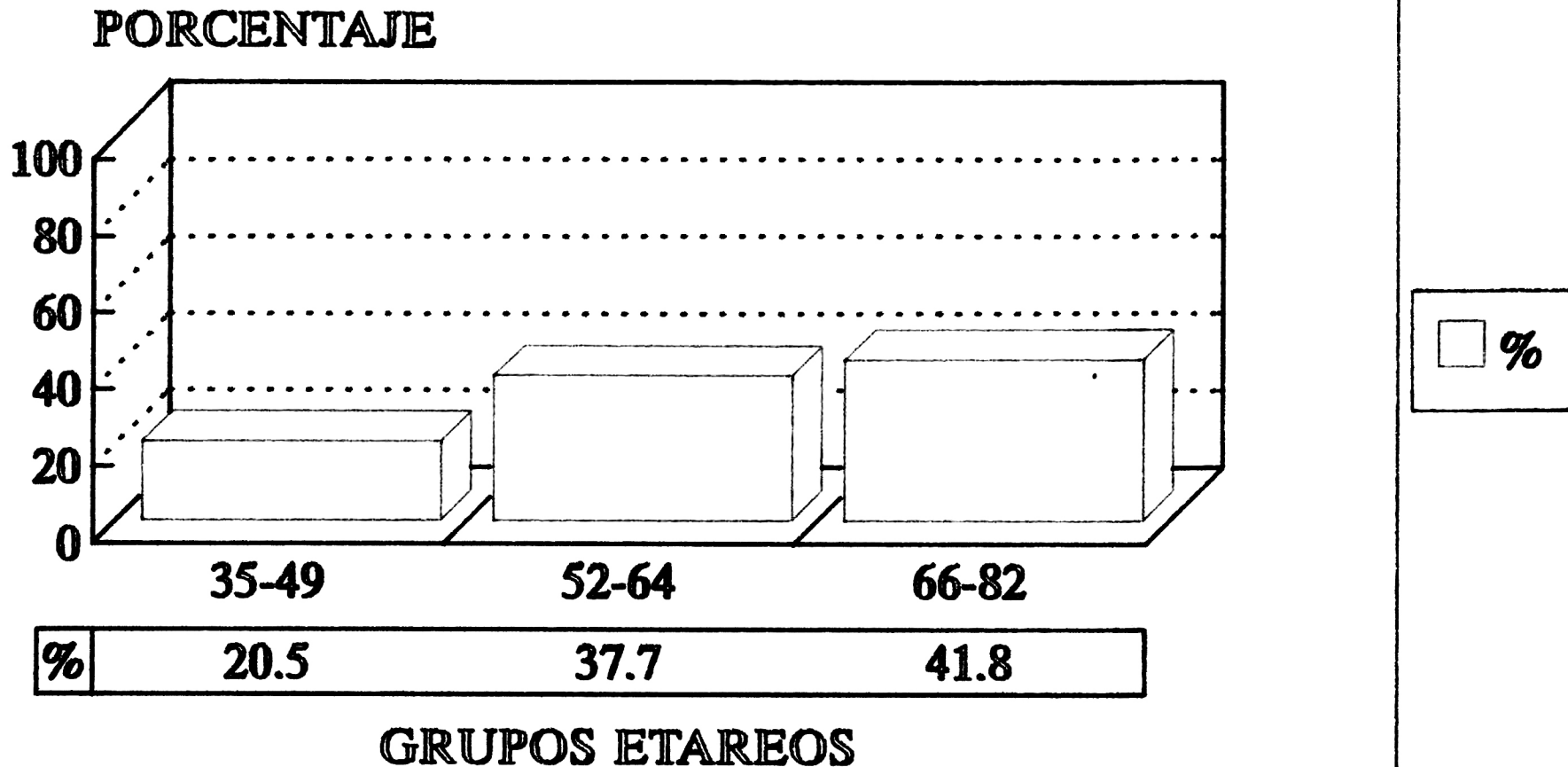
ESCAMOCELULAR

ADENOCARCINOMA

Fuente: I.N.C.
GRAFICA # 1

CARCINOMA DE LA REGION ANAL Y PERIANAL

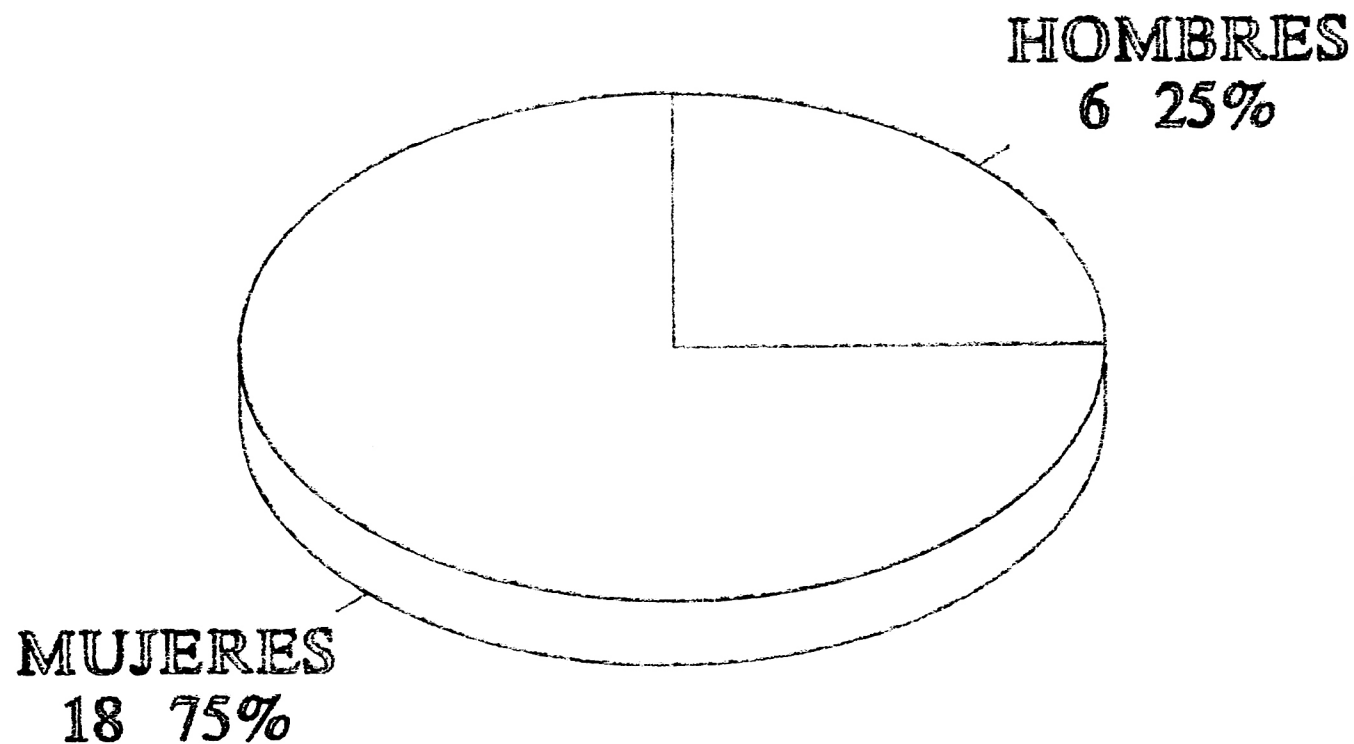
DISTRIBUCION POR GRUPOS ETAREOS



Fuente : I. N. C.
GRAFICA # 2

CARCINOMA DE LA REGION ANAL Y PERIANAL

DISTRIBUCION POR SEXO



HOMBRES
 MUJERES

- **CIRUGIA:**

Resección Abdomino Perineal (no hubo respuesta) al tratamiento anterior.

Se revisaron 36 historias que correspondieron entre los años de 1990 y 1992 de pacientes con diagnóstico de Carcinoma de la Región Anal y Perianal. De estas 36 historias 24 (67%) se les confirmó por anatomía patológica Ca. Escamocelular y las 12 restantes Adenocarcinoma, que fueron excluidas del protocolo de trabajo. (Ver gráfica Nº 1)

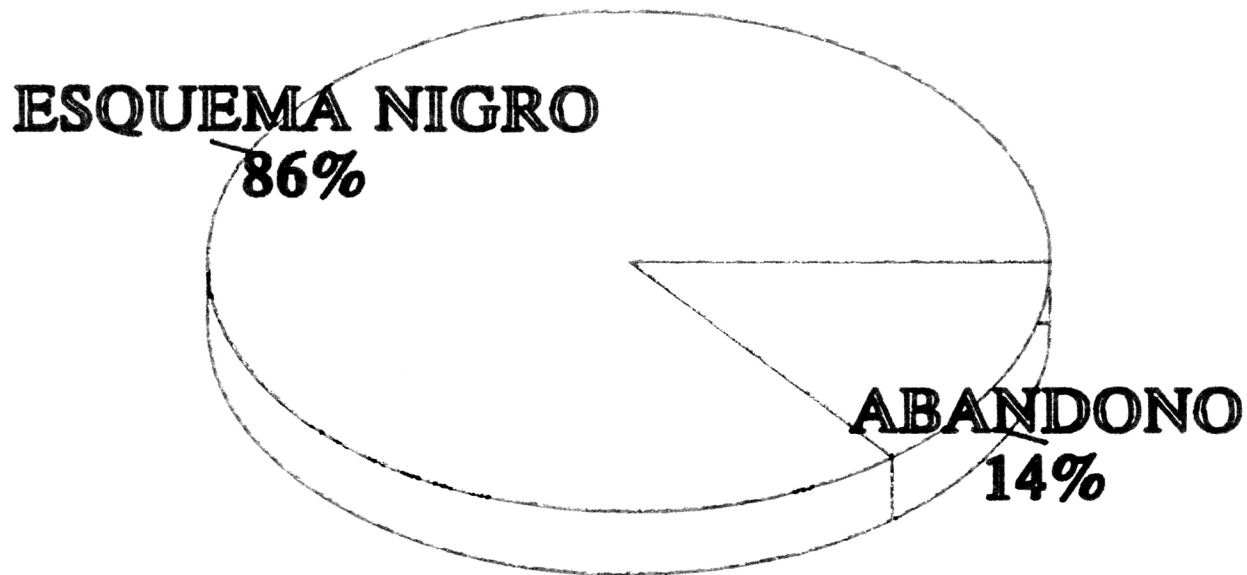
El rango de edades está comprendido entre los 35 y 88 años, siendo la edad promedio 60 años. (Ver gráfica Nº 2)

Dieciocho 18 pacientes (75%) correspondían al sexo femenino, lo que significa que en nuestra investigación uno de cada 4 casos de Cáncer de la Región Anal y Perianal 3 son en hombres. (Ver gráfica Nº 3)

De los 24 pacientes 7 se programaron con Esquema Nigro, de estos 6 recibieron el tratamiento 1 lo abandonó. De los seis que recibieron esquema Nigro 3 presentaban tumores menores de 3 cms.

CARCINOMA DE LA REGION ANAL Y PERIANAL

DISTRIBUCION POR ESQUEMA NIGRO



- ESQUEMA NIGRO
- ABANDONO

Fuente: I.N.C.
GRAFICA # 4

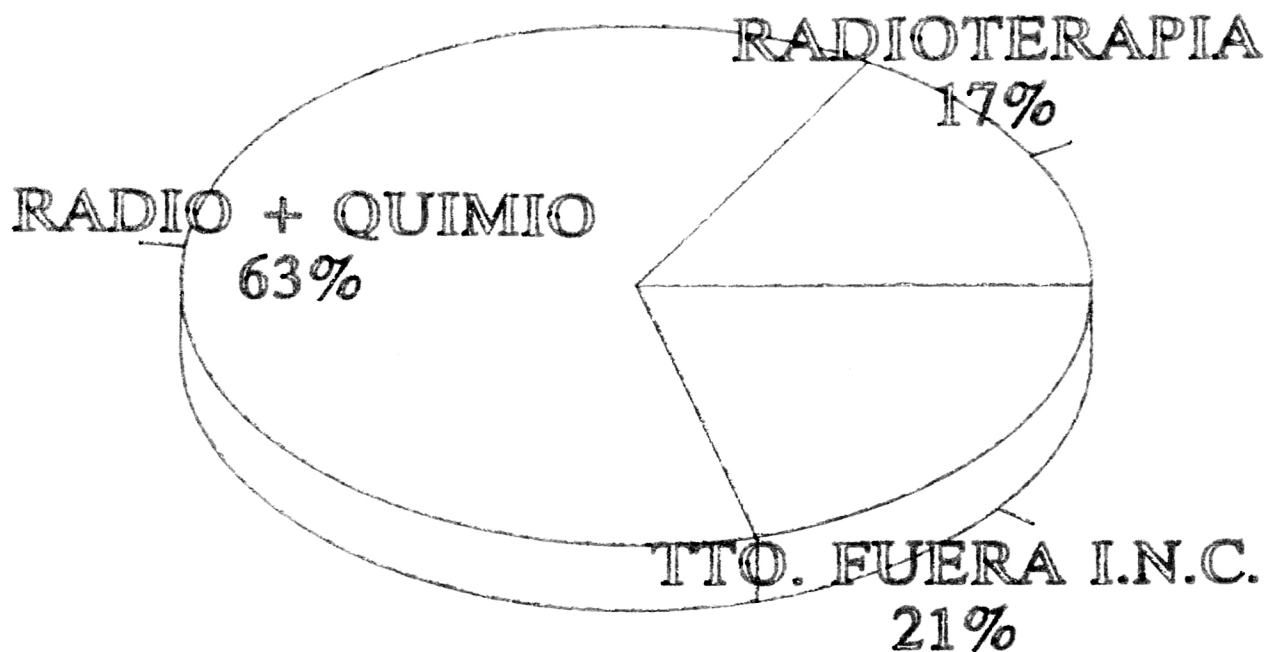
con ellos se obtuvo buena respuesta al tratamiento, las biopsias posteriores al tratamiento son negativas. Los otros 3 pacientes presentaban tumores mayores de 6 cms. por lo que se obtuvo mala respuesta al tratamiento. Las biopsias posteriores al tratamiento fueron positivas por lo tanto fueron llevados a cirugía realizándoseles Resección Abdomino Perineal. (Ver grafica N° 4)

Los otros 17 pacientes recibieron esquemas diferentes de tratamiento debido a:

- Nueve pacientes presentaban tumores muy avanzados por lo cual se les programó tratamiento con altas dosis de radioterapia, de estos (5 no recibieron ningún tratamiento).
- Cuatro pacientes operadas fuera del I.N.C. (Resección Abdomino Perineal)
- Dos pacientes presentaban compromiso ganglionar inguinal por lo cual recibieron dosis más altas de radioterapia.

CARCINOMA DE LA REGION ANAL Y PERIANAL

DISTRIBUCION POR TRATAMIENTO



- RADIOTERAPIA
- RADIO + QUIMIO
- TTO. FUERA I.N.C.

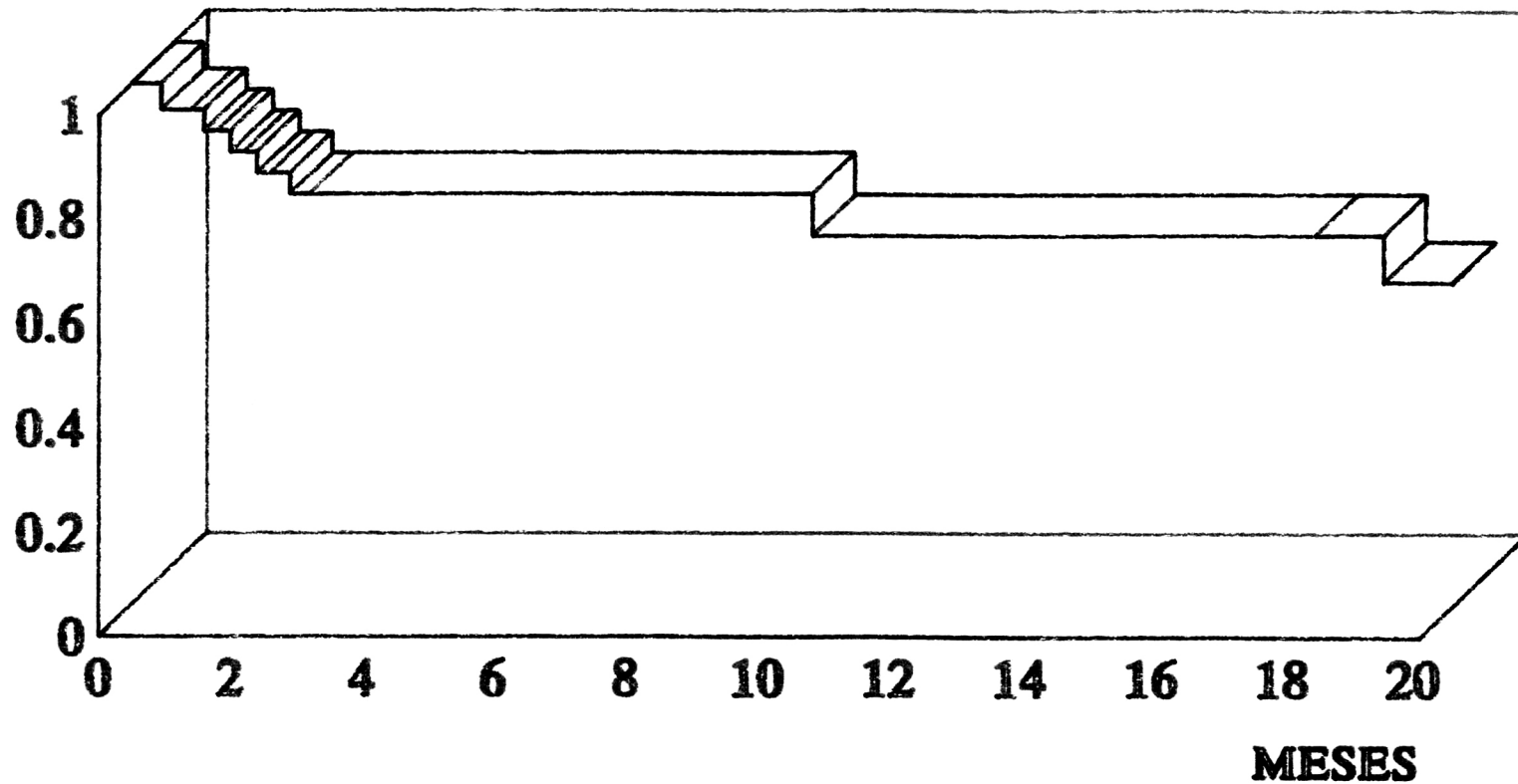
Fuente: I.N.C.

GRAFICA # 5

CARCINOMA DE LA REGION ANAL Y PERIANAL

CURVA DE SOBREVIDA GLOBAL

PROBABILIDAD



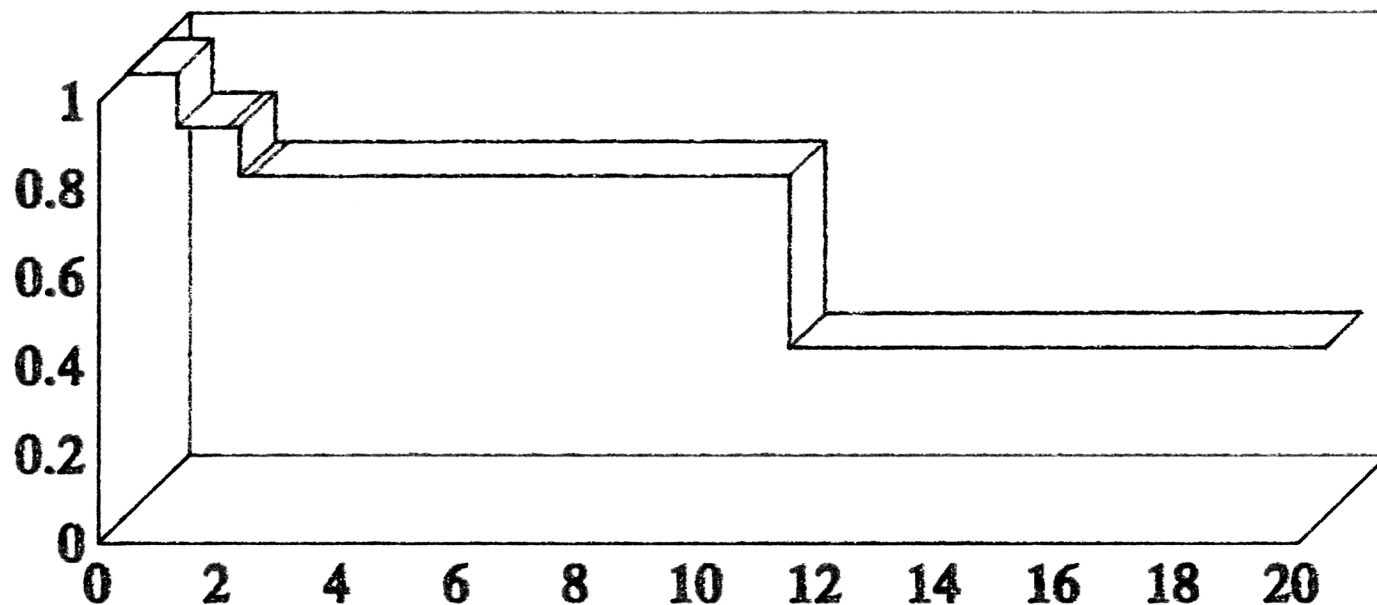
Fuente : I.N.C.
GRAFICA # 6

CARCINOMA DE LA REGION ANAL Y PERIANAL

GRUPO ETAREO MENOR DE 55 AÑOS

CURVA DE SOBREVIVENCIA

PROBABILIDAD



%	1	0.88	0.77	0.38
---	---	------	------	------

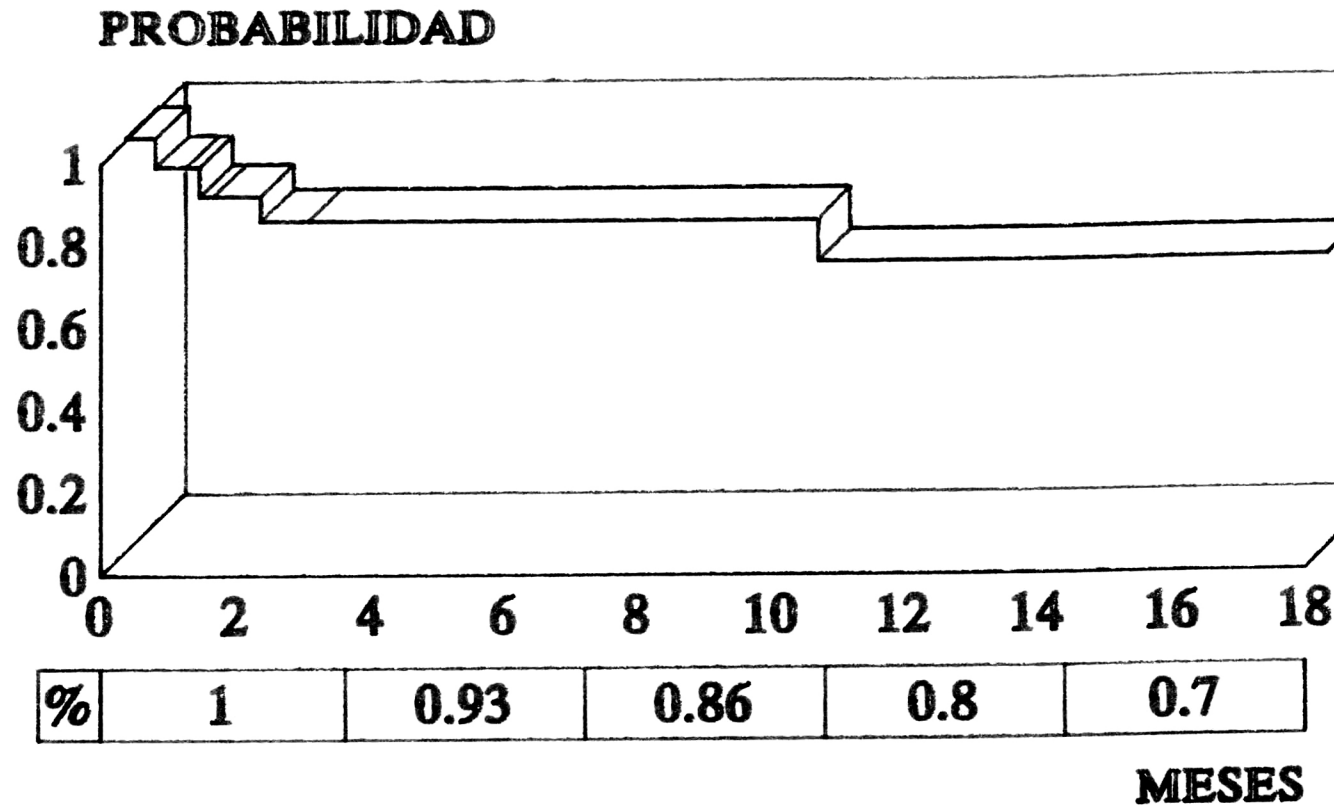
MESES

□ %

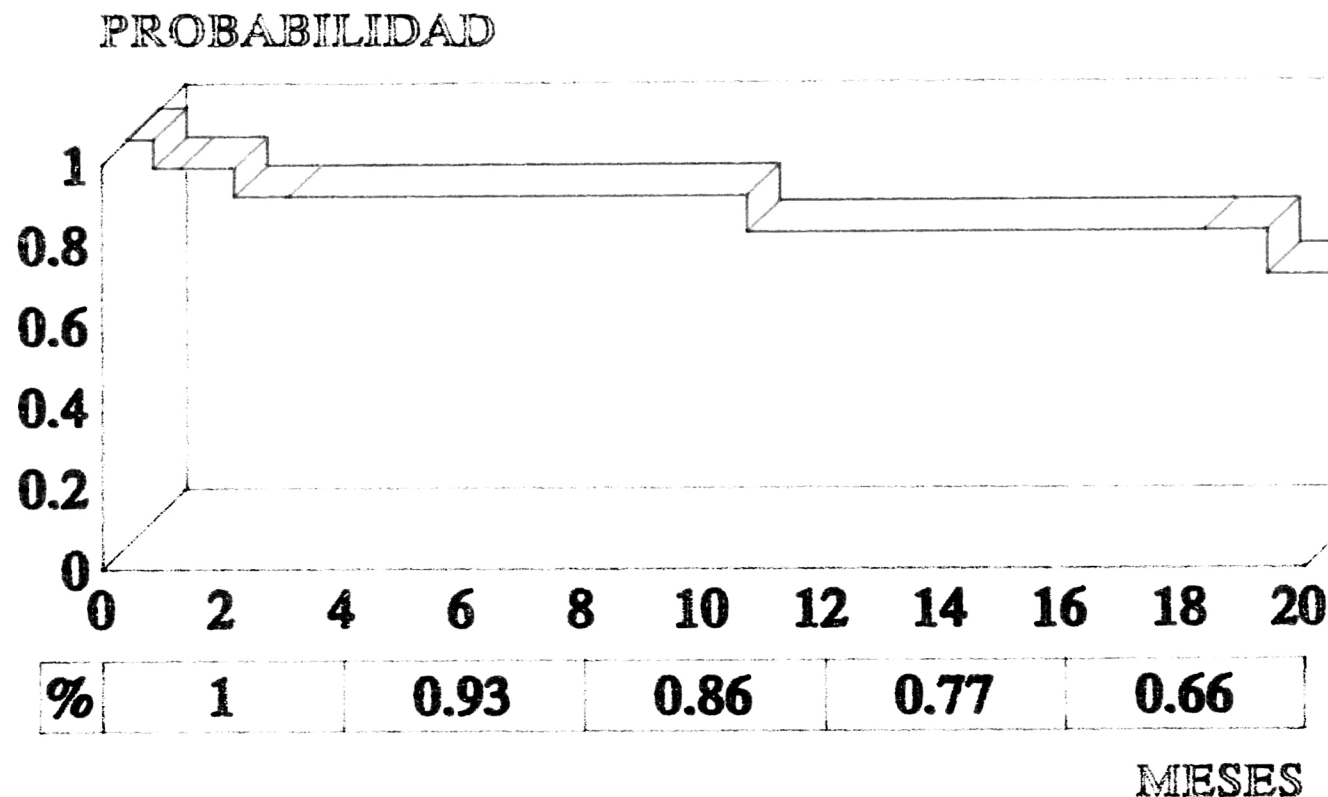
CARCINOMA DE LA REGION ANAL Y PERIANAL

GRUPO ETAREO MAYOR DE 55 AÑOS

CURVA DE SOBREVIVENCIA



CARCINOMA DE LA REGION ANAL Y PERIANAL TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA + RADIOTERAPIA CURVA DE SOBREVIVENCIA



- Un paciente presentaba simultáneamente cáncer de cérvix.
- Un paciente a quien por su edad tan avanzada no fue posible aplicación de quimioterapia. (Ver gráfica N° 5)

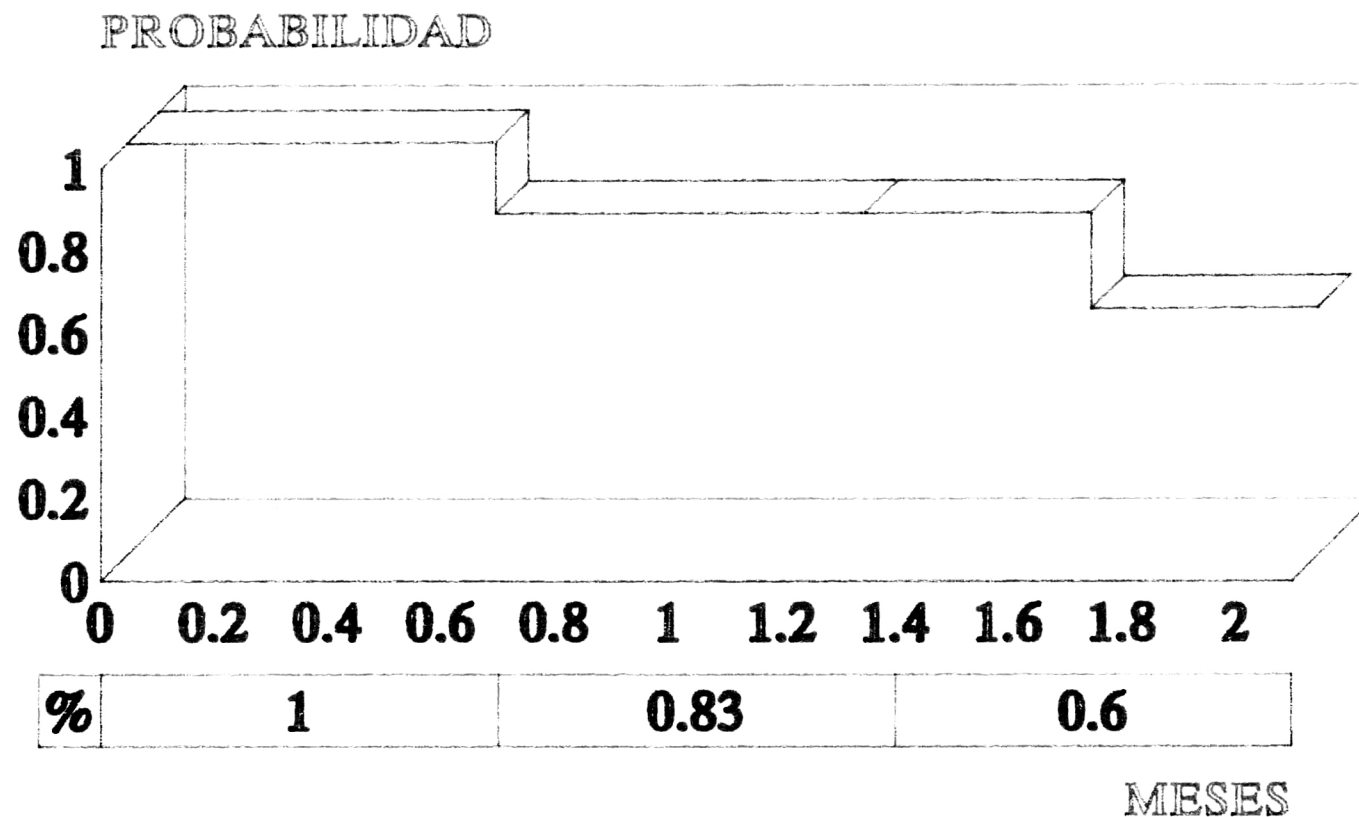
La sobrevida global de estos pacientes es de 1 año y 4 meses. A los veinte meses presentan una sobrevida del 63% (Ver gráfica N° 6).

Pacientes con edades \leq a 55 años presentan una probabilidad de sobrevida del 39% a los 20 meses con un promedio de sobrevida de 16 meses. (Ver gráfica N° 7)

Pacientes con edad \geq a 56 años presentan una probabilidad de sobrevida del 70% a los 18 meses con un promedio de sobrevida de 14.7 meses. (Ver gráfica N° 8)

Sobrevida con tratamiento de quimio + radio: probabilidad de sobrevida de 66% a los 20 meses, y un promedio de sobrevida de 17.4 meses. (Ver gráfica N° 9)

CARCINOMA DE LA REGION ANAL Y PERIANAL SIN TRATAMIENTO O ABANDONO CURVA DE SOBREVIVENCIA



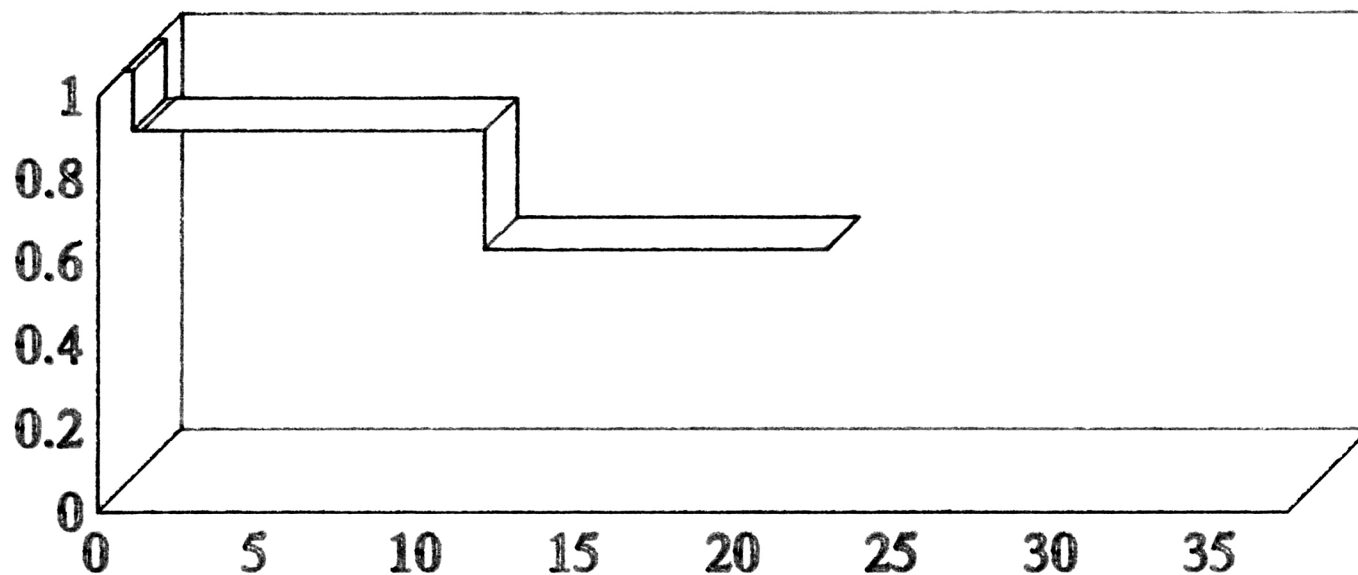
Fuente: I.N.C.
GRAFICA # 10

CARCINOMA DE LA REGION ANAL Y PERIANAL

ESQUEMA NIGRO

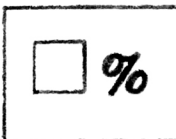
CURVA DE SOBREVIVIDA

PROBABILIDAD



%	1	0.857				0.571
---	---	-------	--	--	--	-------

MESES



Sobrevida sin tratamiento o con abandono del mismo: probabilidad de sobrevida de 60% a los 2 meses, y un promedio de sobrevida de 1.9 meses. (Ver gráfica N° 10)

Sobrevida de los pacientes que recibieron tratamiento con el esquema Nidro: probabilidad de sobrevida de 57% a los 22 meses, y un promedio de sobrevida de 19 meses. (Ver gráfica N° 11)

SINTOMAS

- Masa Anal
- Sangrado
- Dolor
- Cambios en el hábito intestinal,
- Prurito
- Hemorroides.

La duración de estos síntomas variaba de 3 meses a 1 año de evolución.

COMPLICACIONES

- Epidermitis
- Leucopenia
- Trombocitopenia
- Diarrea
- Sangrado rectal

Pseudo-obstrucción intestinal

Las cuales se manejaron medicamente.

Esto nos lleva a la conclusión con base a los resultados que los tumores pequeños responden al esquema Nigro y los tumores más avanzados que son la gran mayoría de los que llegan a nuestro Institución no responden a este esquema de tratamiento, siendo necesario tratamientos complementarios.

Por esto se propone un nuevo enfoque de manejo a los pacientes que lleguen al Instituto Nacional de Cancerología con diagnóstico anatómo-patológico confirmado de Carcinoma Escamocelular de la Región Anal y Margen anal.

METODOLOGIA

DISEÑO METODOLOGICO

A. Tipo de estudio:

- Ensayo clinico - Fase II

B. Población:

Pacientes con Carcinoma Escamocelular de la Región anal y perianal que consulten al Instituto Nacional de Cancerología del periodo comprendido entre Mayo de 1993 a Mayo de 1994.

Criterios del Inclusión:

- Ingresaran a este nuevo protocolo todos los pacientes sin importar sexo y edad.
- Pacientes con Karnofsky mayor del 60%

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

GRUPO DE GASTROENTEROLOGIA

NOMBRE: _____

EDAD : _____ SEXO : _____

FECHA : _____ H.C. : _____

ANTECEDENTES

NASA _____	DOLOR _____
CONDILOMA _____	SUPURACION _____
RECTORRAGIA _____	HEMORROIDES _____
TENESMO RECTAL _____	CAMBIO HABITO INTESTINAL _____
HOMOSEXUALIDAD _____	



T. _____ N. _____ M. _____
ESTADO: _____

T. EVOLUCION _____ DOLOR _____
 TAMANO _____ x _____ cm CONSISTENCIA _____

COMPROMISO CANAL _____ EXTENSION _____ x _____ cm
 COMPROMISO MARGEN ANAL _____ DIAMETRO _____ x _____ cm

COMPROMISO CIRCUNFERENCIAL _____ %

COMPROMISO DE: VAGINA _____ URETRA _____ VEJIGA _____ PROSTATA _____ SACRO _____ TUBEROSIDADES ISQUIATICAS _____

N. GANGLIOS PARARECTALES # _____ UNILAT _____ BILAT. _____ TAMANO _____
 GANGLIOS ILIACUS INTERNOS # _____ UNILAT _____ BILAT. _____ TAMANO _____
 GANGLIOS INGUINALES # _____ UNILAT _____ BILAT. _____ TAMANO _____

M. PULMONAR _____ OSEAS _____ HEPATICA _____ CEREBRO _____ MEDULA OSEA _____

BIOPSIA _____ FECHA _____ TAC ABDOMINO PELVICO _____ FECHA _____ ECOGRAFIA TRANSRECTAL _____ FECHA _____

DIAGNOSTICO HISTOLOGICO : _____ FECHA: _____

KARNOSEKY _____ % MARCADORES TUMORALES : SCC _____ ACE _____

TRATAMIENTO

FECHA: _____ QXT _____ DRUGAS _____ RADIOTERAPIA _____ DOSIS _____ CAMPOS _____ CIRUGIA _____

CONTROLES:

PRIMER AÑO _____ SEGUNDO AÑO _____ TERCER AÑO _____

- Pacientes del Instituto Nacional de Cancerología con diagnóstico histológico comprobado de Carcinoma Escamocelular de Canal Anal y Región Perianal.
- Pacientes con tumores de cualquier tamaño que no hayan sido manipulados por fuera del I.N.C.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con Karnofsky menor del 60%
- Pacientes con patología diferente a Carcinoma Escamocelular de Canal Anal y Región perianal.
- Pacientes con otro tipo de patología tumoral a excepción de Carcinoma Basocelular o Escamocelular de piel, tratados y actualmente curados.

MÉTODOS DE RECOLECCION DE LA INFORMACION

Esta información será recogida a través de un formulario el cual se anexará a cada una de las historias correspondientes, para obtener de esa forma la recolección de datos. (Anexo 1)

PLAN DE TABULACION Y ANALISIS DE DATOS

Se cuenta con la asesoría de la División de Epidemiología del Instituto Nacional de Cancerología

DETECCION DEL ENSAYO

Los pacientes que presenten durante el tratamiento leucopenia, trombocitopenia se les suspenderá el tratamiento y se hará manejo medico, tomando cuadro hemático de control cuantas veces sea necesario. Se reanudará el tratamiento cuando se encuentre totalmente restablecido, al igual sucedería cuando se presente epidermitis severa, enfermedad diarreica aguda, ó pseudo obstrucción intestinal.

Antes de iniciar tratamiento el paciente se someterá a los siguientes estudios :

- Historia Clinica
- Examen Fisico completo con diagnóstico histopatológico.

SINTOMATOLOGIA Y SIGNOLOGIA

- . Masa en región perianal y en canal anal
- . Dolor a presión en la región perianal
- . Rectorragia
- . Cambio en el hábito intestinal
- . Tenesmo rectal
- . Supuración perianal
- . Antecedentes de patología anorectal
- . Lesion perianal tipo Condiloma
- . Fisuras o fístulas recto perianales
- . Homosexualidad
- . Erotismo anal

EVALUACION DEL ESTUDIO DE LA EXTENSION DE LA LESION:

- . Palpación abdominal con el fin de determinar masas o ganglios.
- . Tacto rectal
- . Tacto Vaginal

- . Tamaño de la lesión anal y compromiso de la circunferencia anal
- . Compromiso de tejidos perianales
- . Compromiso de la musculatura del esfínter anal
- . Invasión a próstata, uretra, vejiga (en el hombre)
- . Invasión a vagina (en la mujer)
- . Invasión a sacro y tuberosidades isquiáticas en ambos sexos.

EVALUACION DE GANGLIOS

- . Número
- . Tamaño
- . Localización (inguinales, pélvicos)

ESTUDIOS EN LABORATORIO CLINICO

- . Exámenes básicos: C.H.- VSG, parcial de orina, glicemia, creatinina, BUN. fosfatasa alcalina, serología, tiempo de protombina, proteínas totales y

diferenciales, transaminasas, coprológico. En caso de sospecha clínica de SIDA, solicitar Test de Elisa.

EXAMENES RADIOLOGICOS

- . Radiografía de tórax

En casos especiales por tamaño y localización del tumor solicitar Urografía.

ESTUDIOS DE MEDICINA NUCLEAR

- . Gammagrafía hepática
- . Gammagrafía Ósea

si hay sospecha del compromiso hepático y óseo.

ESTUDIOS NO INVASIVOS

- . Ecoografía abdominal y pélvica
- . Ecoografía transrectal
- . TAC abdomino pélvico para definir extensión regional y compromiso ganglionar.
- . Linfografía opcional.

EXAMENES ENDOSCOPICOS

- . Anoscopio y rectosigmoidoscopia
- . Cistoscopia en los T3 y T4

ESTUDIOS DE BIOLOGIA

- . Marcadores tumorales SCC - ACE

BIOPSIAS

- . Biopsia de la lesión anal o perianal
- . Citología exfoliativa de ganglios inguinales sospechosos prioritariamente.
- . En caso de duda extirpación biopsia de ganglio inguinal

Se clasificara de acuerdo al T.N.M.

T. TUMOR PRIMARIO

- TX Tumor primario no puede ser evaluado
- T0 Sin evidencia de tumor primario
- Tis Carcinoma In Situ

- T1 Tumor 2 cm o menos en su mayor dimensión
- T2 Tumor más de 2 cm pero menos de 5 cm. en su mayor dimensión.
- T3 Tumor más de 5 cm en su mayor dimensión.
- T4 Tumor de cualquier tamaño que invade órgano (s) adyacente por ejemplo vagina, uretra, vejiga, (invasión de los músculos del esfínter (es) solo, no se clasifica como T4.

N GANGLIOS LINFATICOS REGIONALES

- NX Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
- NO Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales
- N1 metástasis en ganglio (s) linfático (s) perirrectales
- N2 Metástasis en ganglio(s) linfático(s) unilaterales de la iliaca interna y/o inguinal
- N3 Metástasis en ganglio(s) linfático(s) perirrectales e inguinales y/o iliacos internos bilaterales y/o inguinales bilaterales.

M METASTASIS A DISTANCIA

MX Presencia de metástasis a distancia no puede ser evaluada.

M0 Sin metástasis a distancia.

M1 Metástasis a distancia

AGRUPAMIENTO POR ESTADIOS

ESTADIO 0	TIS	NO	M0
ESTADIO I	T1	NO	M0
ESTADIO II	T2	NO	M0
	T3	NO	M0
ESTADO IIIA	T4	NO	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
ESTADO IIIB	T4	N1	M0
	CUALQUIER T	N2 - N3	M0
ESTADO IV	CUALQUIER T	CUALQUIER N	M1

Después de realizar todos estos estudios clínicos y paraclínicos una Junta Multidisciplinaria conformada por Cirujanos Gastroenterólogos, Quimioterapeutas y Radioterapeutas se encargarán del manejo de estos pacientes.

De acuerdo al tamaño tumoral y si hay o no compromiso ganglionar inguinal se realizarán los siguientes esquemas de tratamiento:

T1 - T2

Quimioterapia: Mitomycin C 10 mg/m² bolo IV día 1 de tratamiento + 5FU 1000 mg/m²/24h infusión continua del día 1-4. Luego 5FU repetido del día 28-31 en infusión continua 24h/1000 mg/m²

Radioterapia: 4600 cGy fraccionamiento 200 cGy/día con energía de 1.25 o 6 MeV, campos AP - PA a plano medio. (a los 4000 cGy se reducirá tamaño de campo S² S³).

Al mes se valorará con examen clínico y de acuerdo a los hallazgos se tomara o no biopsia.

Si examen clínico (-) observación.

Si Bx positiva (+) se dará refuerzo por campo perineal directo 1400 cGy fraccionamiento 200 cGy día con igual energía y se dará quimioterapia con DDP 100 mg/m² día 1 más 5Fu 1000 mg/m². por 4 días.

Si Bx negativa (-) observación.

Quimioterapia: Mitomycin C 10 mg/m² bolo IV día 1 de tratamiento + 5FU 1000 mg/m²/24h infusión continua del día 1-4. Luego 5FU repetido del día 26- 31 en infusión continua 24h/1000 mg/m²

Radioterapia: 4600 cGy fraccionamiento 200 cGy/día con energía de 1.25 o 6 MeV, campos AP - PA a plano medio. (a los 4000 cGy se reducirá tamaño de campo S² S³).

Al mes se valorará el paciente:

- Si hubo respuesta al tratamiento mayor del 50%: se realizará radioterapia campo perineal directo 1400 cGy en fraccionamiento de 200 cGy/día. Se dará un segundo ciclo de quimioterapia con DDP 100 mg/m² día 1 más 5FU 1000 mg/m² por 4 días.

- Si la respuesta fue menor del 50%: estos pacientes pasarán a cirugía (Resección Abdomino Perineal). Siempre de acuerdo con una Junta Médica quien tomará la decisión.

- Pacientes que tengan compromiso ganglionar inguinal se averiguará en Física contribución por campo anterior y se continuará tratamiento hasta 5000 cGy en fraccionamiento de 200 cGy/día por campos reducidos sobre regiones inguinales.

- Pacientes con T3 y T4 N0 M0 **clínicamente** se les realizará de entrada TAC Abdomino Pélvico para confirmar o descartar compromiso ganglionar

LIMITES DE TRATAMIENTO (RXT)

(Ver diagramas de campos anexos)

SEGUIMIENTO Y CONTROL

PRIMER AÑO:

- Controles mensuales durante seis (6) meses
- Controles cada dos (2) meses durante seis (6) meses

SEGUNDO AÑO:

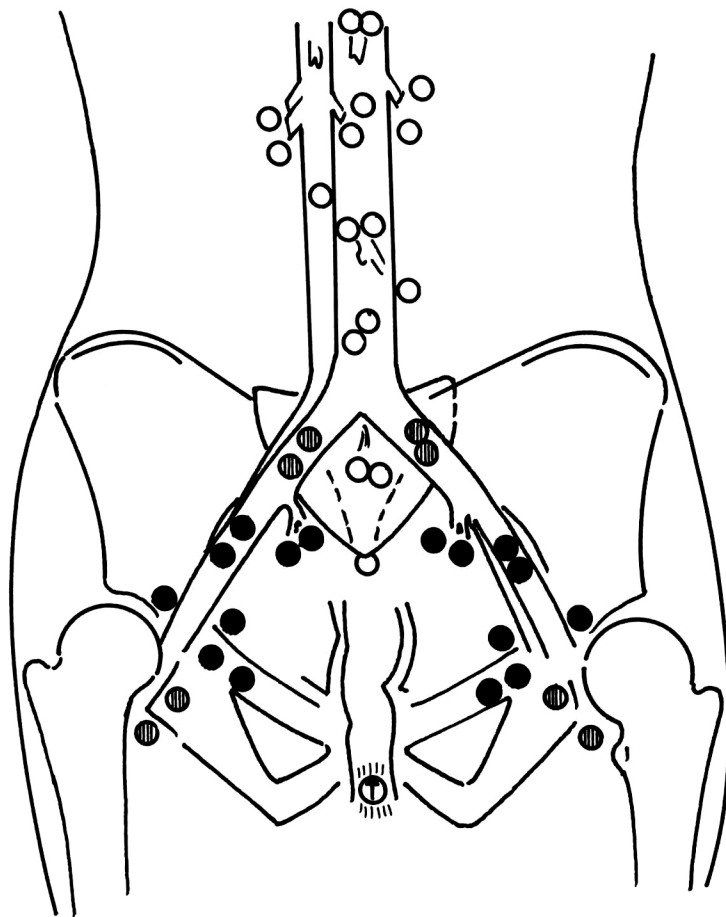
- Controles cada tres (3) meses

TERCER AÑO:

- Controles cada seis (6) meses

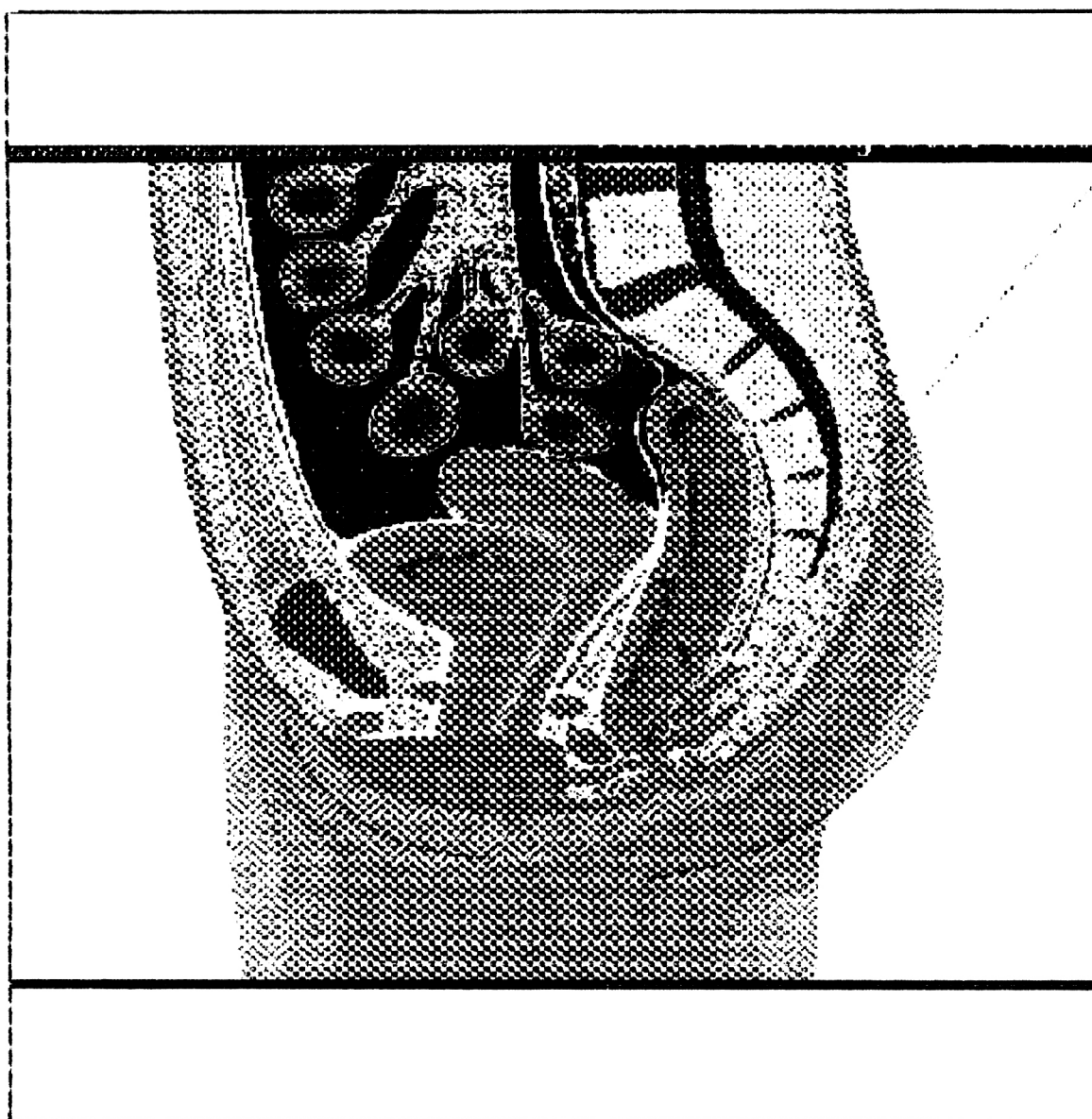
NOTA: Se tomara TAC Abdomino Pélvico, Rx. de tórax, valoración clínica que incluya tacto rectal y rectosigmoidoscopia según sea necesario.

DISTRIBUCION TOPOGRAFICA DE GANGLIOS EN RIESGO EN EL CARCINOMA DE ANO

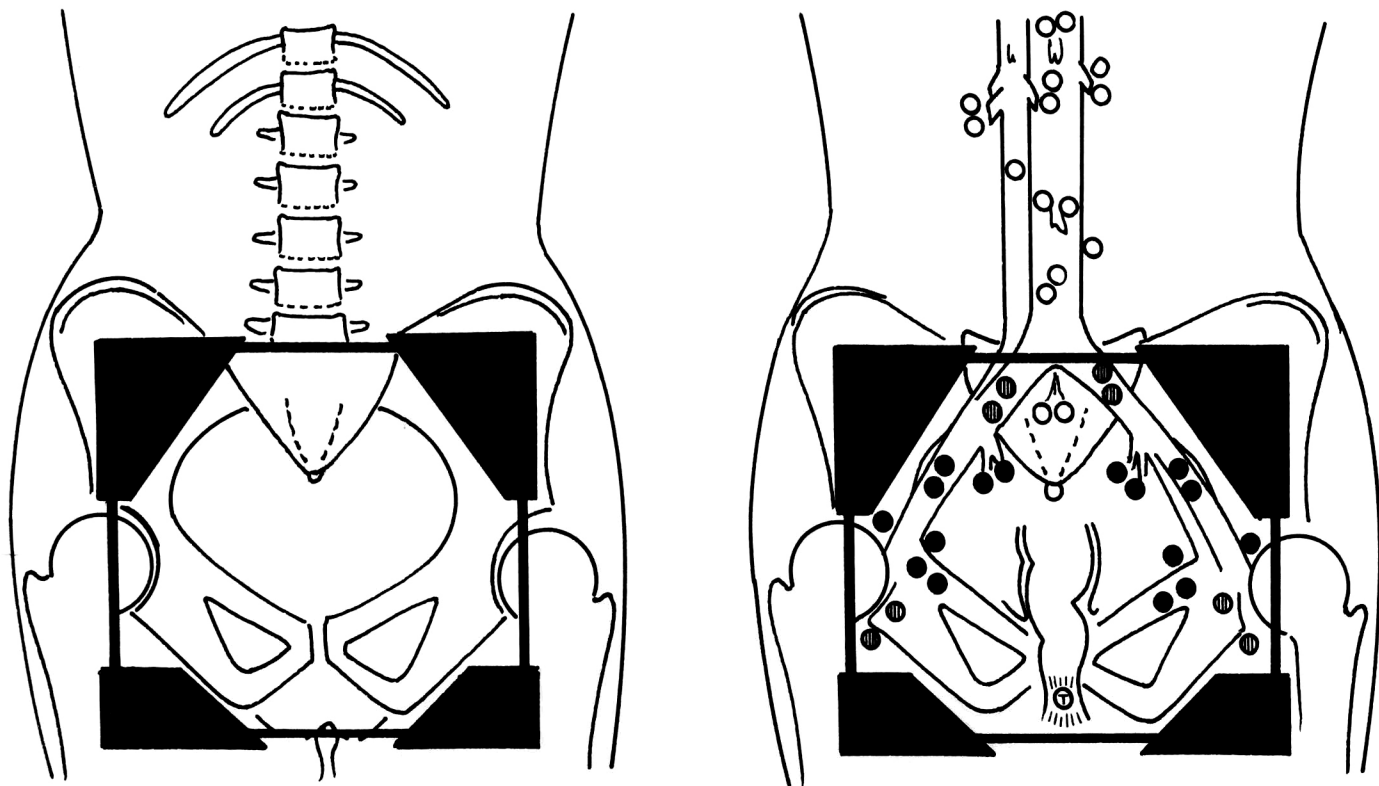


- | | |
|-------------|---|
| ALTO RIESGO | ● |
| BAJO RIESGO | ◐ |
| SIN RIESGO | ○ |

CANAL ANAL MUJERES



CARCINOMA DE ANO



TECNICA DE TRATAMIENTO (Mujeres)

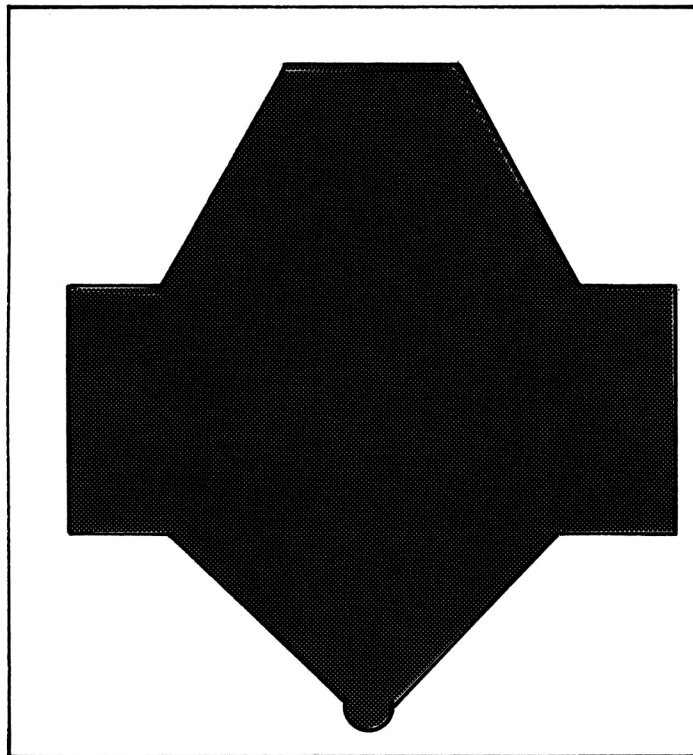
- Campo dodecágono usado con protecciones estandares
- Campos AP y PA para pacientes hasta 25 cms de espesor en AP
- Tecnica de 4 campos para pacientes > 25 cms
- Margen superior del campo se extiende hasta L-5.
- Margen inferior del campo se extiende mas alla del orificio anal.
- Margenes laterales del campo se extiende hasta cubrir ganglios femorales e inguinales como tambien los pélvicos.

RACIONALIZANDO

Incluir los ganglios regionales y primarios de riesgo.

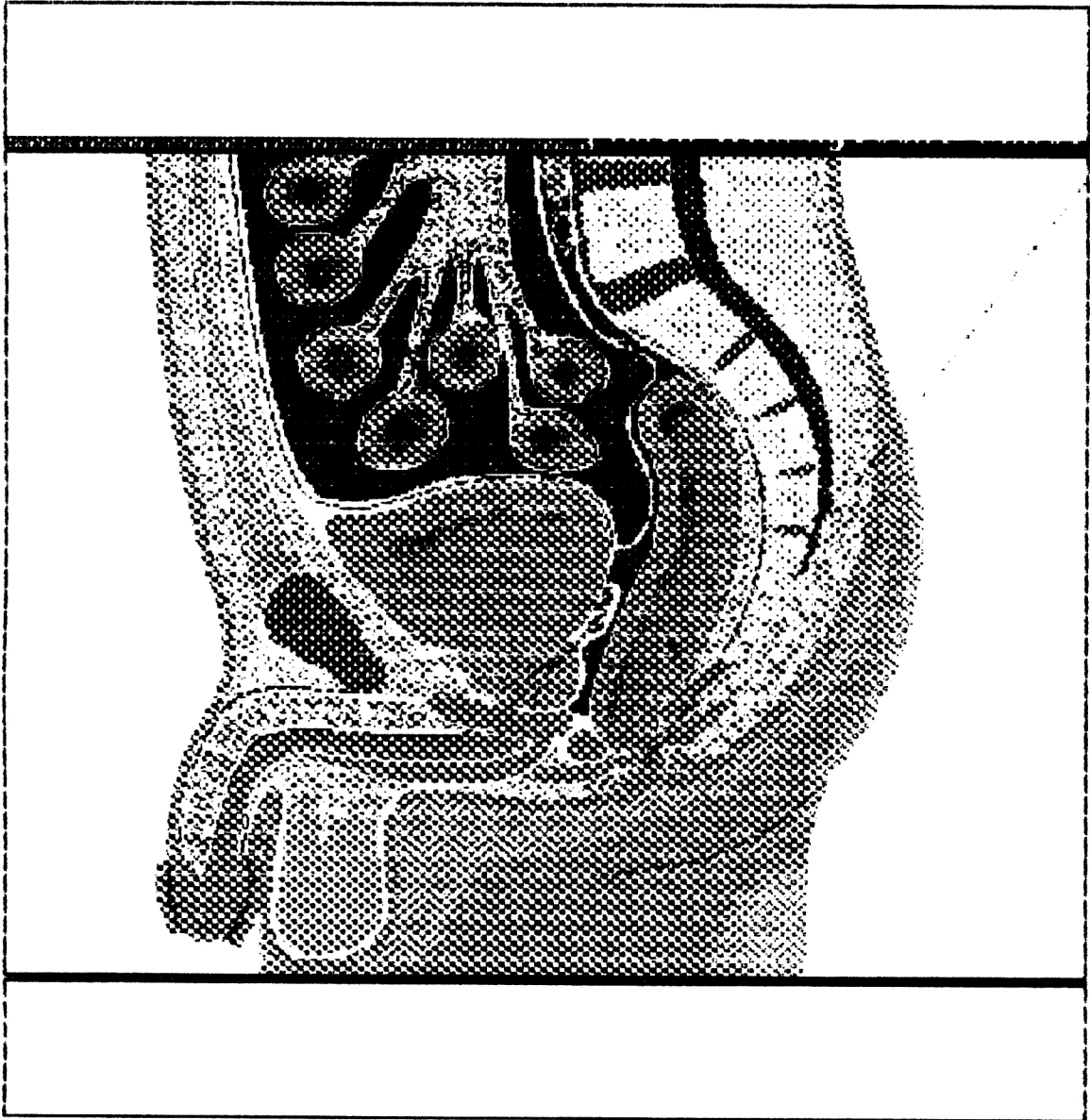
DOSIS, FRACCIONAMIENTO Y TIEMPO

- 4000 rads en 20 fracciones en 5 semanas.

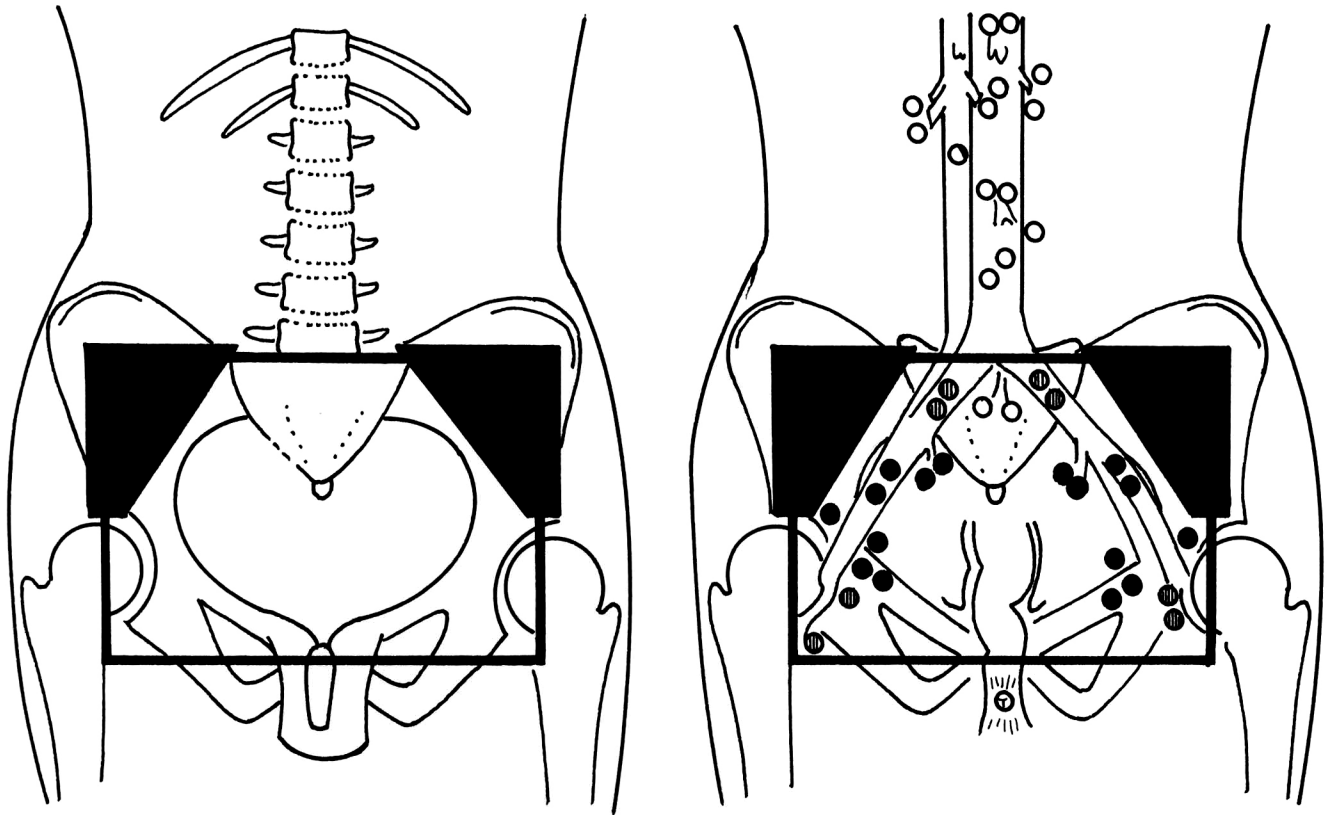


Radiografía del campo simulado en el tratamiento del carcinoma de canal anal en pacientes de sexo femenino.

CANAL ANAL HOMBRES



CARCINOMA DE ANO



TECNICA DE TRATAMIENTO (Hombres)

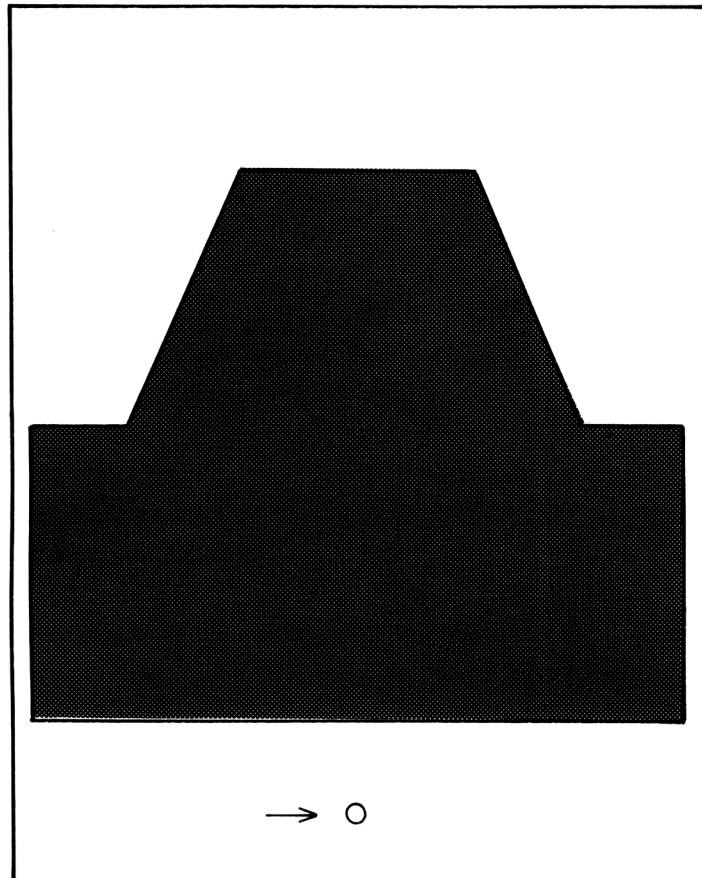
- Campo octogonal usados con protecciones estandar
- Campos AP y PA para pacientes hasta 25 de espesor en AP.
- Tecnica de 4 campos para pacientes > 25 cms.
- El margen superior se extiende hasta L-5 .
- El margen inferior se extiende hasta la raiz del pene, para ex- cluir genitales externos del campo de irradiación.
- Los margenes laterales del campo se extienden hasta cubrir ganglios femorales ,inguinales , y pelvicos.

RACIONALIZANDO

- Incluir todos los ganglios regionales y tanto como sea posible del primario sin irradiar genitales externos.

DOSIS , FRACCIONAMIENTO Y TIEMPO

- 4000 rads en 20 fracciones en 5 semanas.



Radiografía de la simulación del tratamiento de carcinoma de canal anal en un paciente de sexo masculino. El margen inferior de los campos se detiene en la raíz del pene para evadir la irradiación a los genitales. El periné se muestra con la flecha.

BIBLIOGRAFIA

1. PEREZ Carlos, LUTHER Brady W., Principles and Practice of Radiation Oncology 2ª Ed. 1992 Pérez 1015 - 1024. J.B. Lippincott.
2. DEVITA Jr. Vincent T. HELMMAN Samuel, ROSEMBERG Steven A. Cancer Principios y Práctica de Oncología 2ª Ed. Pag. 829 - 828. Salvat Editores S.A.
3. DEVITA Jr. Vincent T. HELMMAN Samuel, ROSEMBERG Steven A. Important Advances in Oncology 1989 pp. 161 - 177 J.B. Lippincott Company.
4. LICHTMAN Laurence P., CUMMINGS Bernard J. Current problems in Cancer. Volum XIV Nº 3 May/June 1990 Pag. 119 - 159.
5. MILCHEEL Edith P., Carcinoma of etre Anal REqión Seminars in Oncology Vol. 15 Nº 2 April 1988 pp 146 -153.
6. CUMMINGS B.J., KEANE T.J., O. SULLIVAN B, WONG C.S., COTTON C.N. Epidermoide Anal Cancer: Treatment by Radiation Alone or by Radiation and 5-Fluorouracil with and without Mitomycin. I.J. Radiation Oncology Vol. 21 Nº 5 October 1991 pp. 1115 - 1125.
7. CUMMINGS Bernard J. Concomitant Radiotherapy and Chemotherapy for and Cancer. Seminars in Oncology. Vol. 18 Nº 4. Suppl. 11 August. 1992. Pp. 102 - 108.
8. BURMAN BM, MUERTEL CG.; O'CONNELL MJ., et all: Carcinoma of the anal canal: A Clinical and pathological study of 188 cases Cancer 54:114-125, 1984

9. PAPILLUN J: Radiation therapy in the management of epidermoid of the anal region. Dis Colon Rectum 17:181-187, 1974.
10. WELCH JP, MALT RA: Appraisal of the treatment of carcinoma of the anus and canal anal. Surg Gynecol Obstet 145:837-841 1977
11. NIGRO ND: Multidisciplinary management of cancer of the anus. World J. Surg 11:446-451, 1987.
12. MILES EW: A method of performing abdominoperineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of pelvic colon Lancet 1:1812 - 1813. 1908
13. FENGER C: Histology of the anal canal. Am J. Surg Pathol 12:41-55, 1988.
14. KUEHN PG, EISENBERG H, REED JF.: Epidermoid carcinoma of the perianal skin and canal anal. Cancer 22:932-938. 1968
15. SIEGEL A: Malignant transformation of condyloma acuminatum. Am. J. Surg 103:613-617, 1962
16. DALBY JE, POINTON RS: The treatment of anal carcinoma by interstitial irradiation. Am J. Roentgenol 85: 515-520, 1961.
17. WEAVER A, FLEMING S, ENSLEY J, KISH JA, JACOBS J, KINZIE J, CRISSMANN J, AL-SARRAF M: Superior complete clinical response and survival rates with initial cis-platinum clinical response and survival rates with initial bolus-cis platinum and 120 hour 5-FU infusion before definitive therapy inpatients with locally advanced head and neck cancer. AM. J. SURG 148: 525-529, 1984.
18. SALEM PA, HABBOUBI N, ANAISSIE E, BRIHI ER, ISSA P, ABBAS JS, KHALYL MF: Effectiveness of cisplatin in the treatment of anal squamous cell carcinoma. Cancer Treatment Rep 69:891-893, 1985

19. NIGRO ND, VALIKREVICIUS VK, CONSIDINE B. Jr. Combined therapy for cancer of the anal canal. Dis Colon Rectum 17:354, 1974.
20. CUMMINGS BJ, KEANE T, THOMAS G, HARWOOD A, RIDER W: Results and toxicity of the treatment of anal canal carcinoma by radiation therapy or radiation therapy and chemotherapy. Cancer 54:2062, 1984.

I/209/93
Original

- GARGILONA
- AVO
- PERINEO
- RADIOTERAPIA
- QUIMIOTERAPIA
- CIRUGIA
- INE

Instituto Nacional de Cancerología



INC002495