

CARCINOMA DE ANO TRATAMIENTO COMBINADO RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA 13 AÑOS DE EXPERIENCIA

SANDRA LÓPEZ VERA, NELSON URDANETA LAFEE, OMAR LEÓN COLMENARES, SARA OTT ITRIAGO, LAURA RUAN SANTANDER, ENRIQUE M GUTIÉRREZ, ANDRÉS VERA GIMÓN, BELKIS LÓPEZ ZAMORA, RAÚL VERA GIMÓN

UNIDAD DE RADIOTERAPIA ONCOLÓGICA GURVE INSTITUTO MÉDICO LA FLORESTA SERVICIO DE RADIOTERAPIA LA TRINIDAD CENTRO MÉDICO DOCENTE LA TRINIDAD UNIDAD DE ONCOLÓGICA MÉDICA ARSUVE IMLF Y CMDLT. FÍSICA MÉDICA CA. CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

OBJETIVOS: Presentar la experiencia de 10 años en tratamiento combinado radio-quimioterapia del carcinoma del ano. **MÉTODO:** Revisión retrospectiva de 96 pacientes con carcinoma del ano, tratados con radio-quimioterapia en el período 2000 a 2013. Se empleó radioterapia 2D en 19 pacientes, RTC3D en 54 y radioterapia de intensidad modulada en 23. La dosis empleada fue de 3 000-3 600 cGy para enfermedad sub-clínica de 5 040-5 400 cGy para enfermedad macroscópica y 5 940 cGy para enfermedad localmente avanzada, fracciones de 180 cGy diarias. El esquema de quimioterapia más empleado fue 5 FU-Mitomycin C. **RESULTADOS:** La mayoría de los pacientes fueron estadio II: 36,46 % y estadio IIIA: 34,37 %. 72 pacientes fueron catalogados como carcinoma epidermoide, 16 como carcinoma basaloide. La sobrevida global a los 5 años fue 79,5 %, sobrevida causa específica 81,5 %, sobrevida libre de enfermedad 63,9 %. Se observó control locorregional en 74 pacientes con seguimiento adecuado (81,08 %). La toxicidad aguda más frecuente fue dermatitis grado 3 en 57 %, interrupción temporal del tratamiento en 30 pacientes. La toxicidad crónica incluyó complicaciones cutáneas grado 3 en 2 pacientes, toxicidad grado 3 en mucosas en 3, gastrointestinales grado 4 en 2, 2 pacientes desarrollaron necrosis a nivel de cabeza femoral. **CONCLUSIONES:** El tratamiento combinado radio-quimioterapia constituye el estándar actual terapéutico de esta afección neoplásica, los resultados de sobrevida y control local de esta serie de 96 pacientes, se comparan con los obtenidos en otras instituciones.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, ano, tratamiento, radioterapia, conformada, quimioterapia, sobrevida.

SUMMARY

OBJECTIVE: To report our 13 years' experience with concomitant radiotherapy and chemotherapy in anal carcinoma. **METHOD:** A retrospective review of 96 patients with anal carcinoma treated with concomitant radiotherapy and chemotherapy was done, in the period 2000-2013. 19 patients were treated with conventional 2D radiation therapy techniques, 54 with 3D conformal radiation therapy, and 23 with modulated intensity. Dose employed was 3 000-3 600 cGy for subclinical disease, 5 040-5 400 cGy for macroscopic disease, and 5 940 for locally advanced tumors, using 180 cGy daily fractions. The chemotherapy regimen most frequently employed was 5 FU- Mitomycin C. **RESULTS:** The majority of patients were stage II: 36.46 % and stage IIIA: 34.37 %. 72 patients were classified as squamous cell carcinoma, and 16 basaloid carcinoma. At 5 years overall survival was 79.5 %, cause specific survival 81.5 %, and disease free survival 63.9 %. Local regional control was 81.08 % in 74 patients with adequate follow up. Grade 3 acute skin toxicity was observed in 57 % with treatment interruptions in 30 patients. The chronic toxicity grade 3 skins was seen in 2 patients, grade 3 mucosal toxicity in 3 individuals, grade 4 gastro intestinal toxicity in 2, and 2 patients developed femoral head necrosis. **CONCLUSIONS:** Combined modality treatment with radio-chemotherapy represents the therapeutic standard in the anal carcinoma. The survival and local control observed in the present series of 96 patients compare with the results of other international institutions.

KEY WORDS: Cancer, anal, treatment, radiation therapy, conformal, chemotherapy, survival

Recibido: 12/11/2014 Revisado: 13/02/2015

Aceptado para publicación: 27/02/2015

Correspondencia: Dra. Sandra López Vera. Centro Médico Docente La Trinidad. Av. Intercomunal La

Trinidad, El Hatillo. Unidad Santa Inés, sótano 02.

Caracas. Tel:+582129422027. +584241116040.

E- mail: sandralopezvera@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El carcinoma del ano es una neoplasia infrecuente que constituye del 1 %-2 % de los tumores del colon y recto ⁽¹⁾. El tratamiento de estas neoplasias ha evolucionado de manera importante desde la aparición de los trabajos iniciales de Nigro y col.⁽²⁾, quienes demostraron la efectividad del tratamiento combinado con 5FU y mitomicina C (MMC) en conjunto con radioterapia a la pelvis, el cual fue usado inicialmente a título preoperatorio y al comprobarse la efectividad del mismo pudo evitarse la resección abdomino-perineal. Estos resultados iniciales y la experiencia subsecuente de diversas instituciones demostraron categóricamente que era posible evitar la cirugía radical, obteniendo altas cifras de control local y curabilidad preservando el esfínter y mejorando significativamente la calidad de vida de los pacientes.

En los últimos 30 años se han desarrollado nuevas técnicas de radioterapia que han permitido disminuir la morbilidad del tratamiento concurrente, y aunque se han desarrollado diferentes esquemas de terapia sistémica, el inicial a base de 5-FU y MMC aparentemente es el que produce mejores resultados ⁽³⁾.

En nuestra institución se inicia el empleo del tratamiento combinado en el año 1985. Previamente reportamos los resultados de 7 años de 56 pacientes tratados con este esquema ⁽¹⁾.

El objetivo de este trabajo es presentar los resultados del tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia en pacientes con carcinoma del ano tratados en nuestra institución en el período comprendido entre los años 2000-2013.

MÉTODO

Se realizó una revisión retrospectiva de las

historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de carcinoma del ano, tratados con radioterapia y quimioterapia en la Unidad de Radioterapia oncológica GURVE del Instituto Médico la Floresta y en el servicio de Radioterapia La Trinidad del Centro Médico Docente La Trinidad (CMDLT), en el período comprendido entre los años 2000-2013. Inicialmente se revisaron 100 historias clínicas, pero 4 pacientes fueron excluidos del estudio porque fueron tratados con radioterapia únicamente. En cuanto a la técnica de radioterapia utilizada, los pacientes fueron tratados en un acelerador lineal (AL) de 4 MV inicialmente y posteriormente en AL de energía dual empleando fotones de 6 y 18 MV y electrones de 12 MV para las regiones inguinales. Al principio se emplearon técnicas convencionales con 2 campos y planificación 2D en 19 pacientes, posteriormente técnica conformada con planificación 3D (RTC3D) a partir del 2002 la cual fue la modalidad más empleada en 54 pacientes, más recientemente se ha empleado radioterapia de intensidad modulada con técnica de ventana deslizante (IMRT) y terapia modulada con arcos (VMAT- RAPID ARC) en 23 pacientes (Figura 1 y 2). Los detalles de la técnica de tratamiento han sido descritos previamente ⁽¹⁾. Por lo general se administró una dosis de 3 000-3 600 cGy con fracciones diarias de 180 cGy a campos amplios que abarcaban el primario, las adenopatías metastásicas y los ganglios pélvicos e inguinales, y luego reducción al tumor primario y las áreas ganglionares afectadas hasta una dosis total de 5 040-5 400 cGy, y en casos con enfermedad localmente avanzada en algunas oportunidades se alcanzó una dosis de 5 940 cGy con una reducción progresiva de los campos de tratamiento, la mediana de dosis utilizada a nivel del primario y áreas ganglionares afectadas fue de 5 400 cGy.

La quimioterapia fue administrada en diversos centros privados y públicos de Caracas o en algunos casos en ciudades cercanas a la capital.

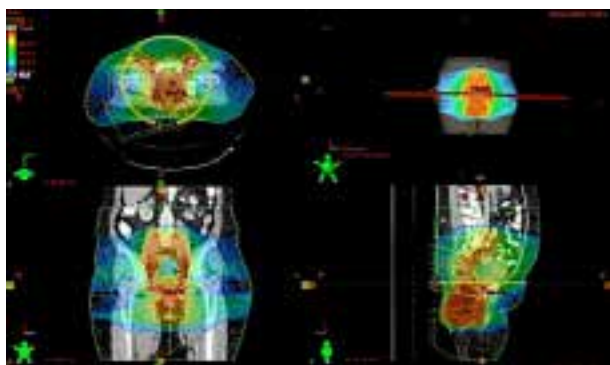
En 50 pacientes se encontró información referente al tratamiento sistémico concurrente en la historia de radioterapia, en este grupo el esquema de quimioterapia más empleado fue el régimen de 5FU- mitomicina C en 38 individuos, 5FU- cisplatino en 5, capecitabina-mitomicina en 2, capecitabina-cisplatino en 2, y mitomicina únicamente en 2 y cisplatino como droga única en 1 paciente.

Para el seguimiento, se utilizaron los datos de la historia clínica de radioterapia, y de oncología médica (ARSUVE), o se contactaron los médicos referentes, de no existir información se contactó a los pacientes por vía telefónica. La mediana de seguimiento fue de 25,27 meses, rango de 1,2 -170 meses.

Se realizó un análisis de los datos demográficos, clínicos y de la terapéutica realizada, presentando los resultados de sobrevida, control local y complicaciones del tratamiento. El análisis de la sobrevida fue hecho por el método Kaplan-Meier ⁽⁴⁾.

RESULTADOS

Se analizaron un total de 96 pacientes con



carcinoma del ano tratados con radioterapia y quimioterapia, entre el período de 2000-2013. En la distribución por sexo se observó un predominio en las mujeres, 76 casos vs. 20 en hombres. La edad promedio fue de 62,5 años, rango de 33 a 88 años. La evaluación inicial de los pacientes incluyó por lo general endoscopia, biopsia, perfil de laboratorio y tomografía axial computarizada (TAC) de tórax, abdomen y pelvis.

Para la clasificación por estadios se siguió el sistema de la AJCC (*American Joint Committee on Cancer*, séptima edición año 2010) ⁽⁵⁾, la mayoría de los pacientes fueron clasificados como estadio II: 36,46% y estadio IIIA: 34,37% (Cuadro 1).

Cuadro 1. Clasificación por estadios.

Estadio	Nº de Pacientes	%
I	6	6,25
II	35	36,46
IIIA	33	34,37
IIIB	17	17,17
IV	5	5,21
Total	96	100

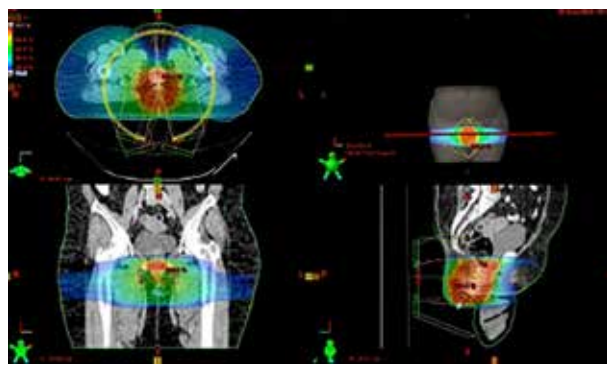


Figura 1 y 2. Femenina de 74 años de edad tratada en el año 2012 por cáncer escamoso variedad basaloide del canal anal T2N0M0. Estadio II, con quimioterapia (Nigro) más radioterapia con técnica de arcos dinámicos (VMAT-RAPID ARC), con dosis diarias de 180 cGy hasta completar 3 600 cGy dirigidos a lesión primaria y áreas ganglionares pélvicas e inguinales, posterior reducción solo al tumor primario completando 5 400 cGy. Se observa una adecuada distribución de la dosis en el área blanco (tonalidad de colores rojos) con disminución significativa en la irradiación de los tejidos normales (tonalidad verde y azul). Actualmente paciente sin enfermedad local o a distancia.

Los grupos histopatológicos fueron registrados en base a los informes de anatomía patológica, provenientes de diversos servicios de patología. No se hizo de rutina una revisión del material de biopsia. La mayoría de los pacientes (72) fueron catalogados como carcinoma epidermoide, 16 como carcinoma basaloide (Cuadro 2). En cuanto al grado de diferenciación 50 casos fueron reportados como moderadamente diferenciados, bien diferenciados 13, poco diferenciados 11 y en 22 no se reportó el grado.

Cuadro 2. Distribución histopatológica

Histología	Nº de pacientes	%
Adenocarcinoma	5	5,21
Carcinoma epidermoide (cloacogénico)	72	75,00
Carcinoma epidermoide (basaloide)	16	16,67
Carcinoma verrugoso	1	1,04
Carcinoma mucinoso	1	1,04
Carcinoma (tipo no reportado)	1	1,04
Total	96	100

De los 96 pacientes en estudio, se contabilizaron hasta la fecha 53 (55,21 %) pacientes vivos sin enfermedad (VSE), 10 (10,42 %) fallecieron a causa de la enfermedad (MCE), 8 (8,33 %) pacientes se encuentran vivos con enfermedad (VCE), 2 (2,08 %) fallecieron sin enfermedad, 1 (1,04 %) falleció por causa desconocida y 22 (22,92 %) se encuentran perdidos de control (se consideró perdido de control a un paciente, cuyo seguimiento es menor a un año sin haber muerto).

La sobrevida global (SG) a los 5 años fue 79,5 %, la sobrevida causa específica (SCE) 81,5 %, y la sobrevida libre de enfermedad

63,9 % (Figura 3). No se encontró una diferencia significativa en la sobrevida global a los 5 años de acuerdo al sexo, 82,9 % para mujeres y 69,7 % para los hombres (Figura 4). Asimismo, aunque la sobrevida en estadios IIIB-IV pareciera ser más desfavorable, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Figura 5).

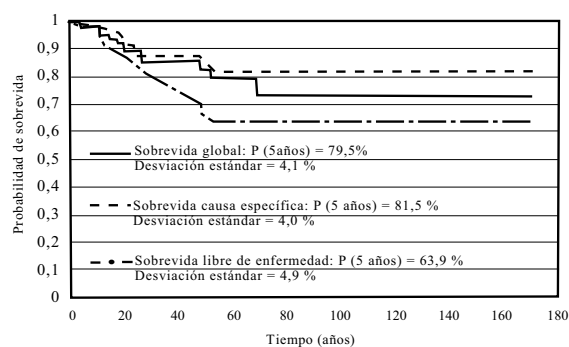


Figura 3.

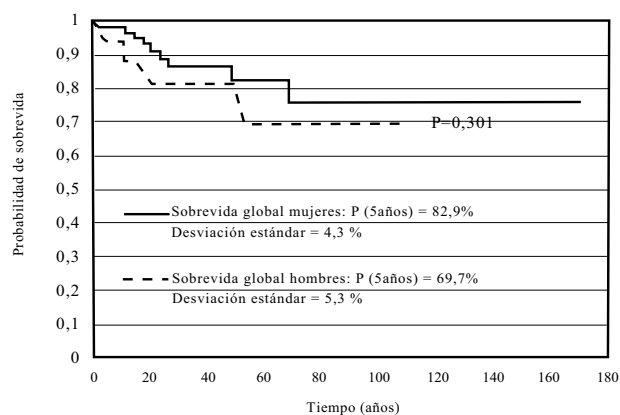


Figura 4.

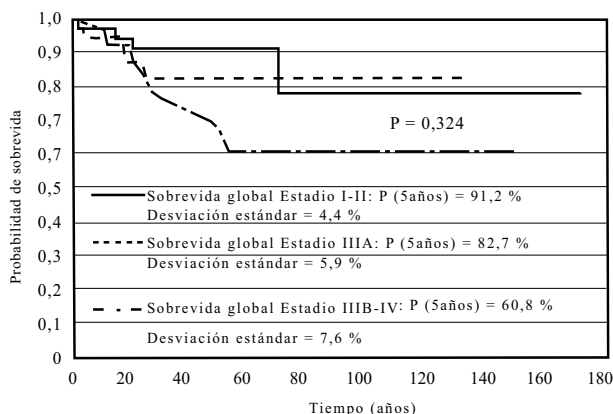


Figura 5.

En relación al control local, de 74 pacientes en quienes se obtuvo un seguimiento adecuado en 14 se observaron recidivas locorregionales, 81,08 % de control locorregional y 62,5 % para el grupo total de 96 pacientes, en 5 de 74 pacientes hubo persistencia de enfermedad y en 9 recidiva locales y/o locorregionales. El tratamiento de rescate consistió para la persistencia de enfermedad local en resección abdomino-perineal (2 pacientes) y en el resto de los pacientes tratamiento sistémico porque presentaban lesiones a distancia. Los sitios de metástasis más frecuentes fueron: hígado, pulmón y hueso, en 8, 6 y 3 pacientes, respectivamente.

COMPLICACIONES

Las complicaciones agudas más frecuentes se observaron a nivel de piel, dermatitis grado 3 en 57 % de los pacientes, siendo necesario en 30 pacientes interrumpir temporalmente el tratamiento combinado, por la severidad de la reacción cutánea. Las complicaciones gastrointestinales agudas sobre todo diarrea, fueron en su mayoría grado 1 y 2 (Cuadro 3). En relación con la toxicidad hematológica, no

Cuadro 3. Complicaciones agudas.

Grado	Complicaciones agudas			
	Piel		Gastrointestinales	
	Nº	%	Nº	%
0	13	13,54	47,92	
1	1	55,21	32	33,33
2	18	18,75	13	13,54
3	55	57,29	1	1,04
4	1	1,04	0	0,00
No especificado	4	4,17	4	4,17
Total	96	100	96	100

se encontraron datos suficientes en las historias clínicas, esto será objeto de revisión al actualizar el presente trabajo.

En cuanto a los efectos secundarios crónicos, 2 pacientes presentaron complicaciones cutáneas grado 3, 3 pacientes complicaciones grado 3 en mucosas, en 2 pacientes se observaron complicaciones gastrointestinales grado 4, y 2 individuos desarrollaron necrosis a nivel de cabeza femoral que amerita tratamiento quirúrgico (Cuadro 4 y 5).

Cuadro 4. Complicaciones crónicas.

Grado	Complicaciones crónicas			
	Piel		Gastrointestinales	
	Nº	%	Nº	%
0	28	29,17	31	32,29
1	12	12,50	13	13,54
2	19	19,79	15	15,63
3	2	2,08	0	0,00
4	0	0,00	2	2,08
Seguimiento < 1 año	26	27,08	26	27,08
No especificado	9	9,38	9	9,38
Total	96	100	96	100

Cuadro 5. Complicaciones crónicas.

Grado	Complicaciones crónicas			
	Membranas Mucosas		Hueso	
	Nº	%	Nº	%
0	54	56,30	58	60,42
1	2	2,08	0	0,00
2	2	2,08	1	1,04
3	3	3,12	0	0,00
4	0	0,00	2	2,08
Seguimiento				
< 1 año	26	27,08	26	27,08
No especificado	9	9,38	9	9,38
Total	96	100	96	100

Las dosis aplicadas a los pacientes que presentaron complicaciones de mayor gravedad fueron las siguientes: piel grado 3: 5 040 y 5 400 cGy, hueso grado 4: 5 400 cGy, y gastrointestinales grado 4: 5 040 y 5 400 cGy

DISCUSIÓN

El tratamiento combinado radioterapia y quimioterapia, ha experimentado importantes adelantos, en diversas afecciones neoplásicas como cáncer de mama, tumores de cabeza y cuello, y tumores de vías digestivas⁽⁶⁾. Dentro de las neoplasias gastrointestinales, en el carcinoma del ano se ha logrado un triunfo al igual que en el carcinoma de laringe localmente avanzado, donde hoy en día es posible preservar el órgano y su función con cifras muy favorables de curación.

En el carcinoma del ano, a diferencia de otras neoplasias epiteliales, el efecto de la radioterapia en conjunto con 5 FU-mitomomicina C, es muy interesante y peculiar, en el sentido que utilizando dosis del orden de 3 000 cGy en tres (3) semanas en conjunto con el esquema

mencionado de quimioterapia, se puede obtener respuesta completa de la enfermedad en un número significativo de pacientes. En las series iniciales de Nigro⁽²⁾ utilizando el esquema antes señalado como tratamiento preoperatorio en 28 pacientes, en 12 pacientes sometidos a cirugía 7 no presentaron tumor residual en el espécimen, y en 14 se observó desaparición del tumor macroscópico y al reseca la cicatriz no se encontró evidencia de tumor, 75 % de respuesta completa.

Los estudios subsecuentes empleando radioterapia y 5FU-mitomomicina C, reportaron cifras de control local de 66 %-83 % con sobrevida global a los 5 años de 58 %-84 %⁽⁷⁻¹¹⁾. Posteriormente se publicaron dos trabajos aleatorios⁽¹²⁻¹³⁾, donde se comparó la radioterapia como tratamiento único vs., radioterapia más 5FU-mitomomicina C, comprobándose la superioridad del tratamiento combinado, para mejorar el control local de la enfermedad y la sobrevida. Los resultados a largo plazo de uno de estos estudios fueron actualizados recientemente⁽¹⁴⁾. Al comparar el 5FU como droga única vs., 5FU-Mitomomicina C concurrente a la radioterapia, se observaron mejores resultados con este último régimen de quimioterapia⁽¹⁵⁾. Asimismo, se ha comparado el régimen de 5FU-cisplatino con el de 5FU-mitomomicina-C en conjunto con la radioterapia, encontrándose una mejoría en la sobrevida global y en la sobrevida libre de enfermedad con 5FU-mitomomicina-C⁽¹⁶⁾. Se establece así este esquema como el tratamiento estándar del cáncer de ano, 5FU en infusión continua 1 000 mg/m²/d IV días 1-4 y 29-32 y mitomicina C 10 mg/m²/ IV en *bolus* día 1 y 29; de acuerdo con las normas de la NCCN, en la actualidad solo se recomienda el régimen 5FU-cisplatino, para los pacientes que presentan metástasis⁽³⁾. Por otra parte se ha encontrado que el tiempo global de tratamiento, puede comprometer el control local de la enfermedad, por tanto la quimioterapia de inducción puede

tener efectos desfavorables ⁽¹⁷⁾.

Los resultados del presente estudio con 96 pacientes tratados con radioterapia y quimioterapia, con una sobrevida global de 79,5 % y sobrevida causa específica de 81,5 % a los 5 años, parecen estar de acuerdo con los reportados en los estudios antes señalados ⁽⁷⁻¹³⁾. Uno de los inconvenientes de nuestro trabajo, fue la falta de un seguimiento adecuado en un 22,9 % de los pacientes. Por otra parte el régimen de quimioterapia fue variable, aunque la mayoría recibió 5FU-mitomicina C, debido a que los pacientes recibieron el tratamiento sistémico en diversas instituciones. En relación al control local, de 74 pacientes en quienes se obtuvo un seguimiento adecuado en 14 se observaron recidivas locorregionales, 81,08 % de control locorregional y 62,5 % para el grupo total de 96 pacientes.

Entre los factores pronósticos del cáncer del ano, uno de los más importantes es el estadio de la enfermedad; en el reporte del Instituto Nacional de Cáncer (SEER) se informa de una sobrevida a los 5 años de 65,5 %, siendo la sobrevida para enfermedad localizada de 79,7 %, la enfermedad regional 58,1 % y con metástasis a distancia 32,0 % ⁽¹⁸⁾, resultados similares han sido reportados por el grupo de la Universidad de Washington, donde en una experiencia de 30 años, se encontró que la sobrevida de 5 años se correlacionó con el estadio TN ⁽¹⁹⁾. En el presente estudio se encontró una sobrevida global a los 5 años de 91,2 % para los estadios I-II, 82,7 % para III-A y 60,8 % para III-B-IV, aunque la sobrevida en estos últimos estadios pareciera ser más desfavorable, esta diferencia no fue estadísticamente significativa; probablemente el menor número de pacientes con estadios avanzados explica estos resultados.

Posteriormente al trabajo inicial de Nigro y col.⁽²⁾, se han utilizado dosis más elevadas de radiación, del orden de 4 500 cGy hasta 5 900 cGy, con fracciones de 180 cGy. No se

ha demostrado que el uso de dosis superiores a 5 900 cGy sean de utilidad ⁽³⁾. Sin embargo, es probable que en las lesiones precoces T1 se requieran dosis menores y en lesiones T3-T4 en donde el porcentaje de reactivación es mayor, podría considerarse escalación de la dosis de radiación con técnicas de intensidad modulada o el empleo de tratamientos sistémicos más efectivos ⁽²⁰⁾.

Las complicaciones agudas más comunes en el tratamiento combinado, se observan a nivel de la piel, siendo necesaria la interrupción temporal del tratamiento en un número significativo de pacientes, 31 % de los casos en el presente trabajo. Las complicaciones gastrointestinales agudas son menos frecuentes. Las complicaciones hematológicas no pudieron ser determinadas con precisión en esta serie, sin embargo, representan uno de los efectos secundarios más frecuentes e igualmente son causa de interrupción temporal del tratamiento combinado ⁽¹⁶⁾.

Las complicaciones crónicas se pueden observar hasta en 15 % de los casos, encontrándose: fibrosis perineal asintomática, telangiectasias, sangrado rectal o vesical intermitente, incontinencia, obstrucción intestinal, diarrea crónica, dolor pélvico crónico, disfunción vesical y fracturas femorales ⁽²¹⁾. En esta serie de 96 pacientes tratados se observaron complicaciones cutáneas grado 3 en 2 pacientes, toxicidad grado 3 en mucosas en 3, gastrointestinales en 2 y 2 pacientes desarrollaron necrosis a nivel de cabeza femoral.

Con el tratamiento combinado la función anal se mantiene en 65 %-80 % de los pacientes. Sin embargo, la pérdida de la función anal puede ser una complicación tardía del tratamiento, 2 % a 10 % de los casos requieren colostomía para su control ⁽²¹⁾.

REFERENCIAS

1. Antonini P, Urdaneta N, De Lima FA. Cáncer de ano. En: Urdaneta N, Vera A, Peschel RE, Wilson

- LD (editores) Radioterapia oncológica enfoque multidisciplinario. 2ª edición. Caracas: Disinlimed; 2009.p.789.
2. Nigro ND, Seydel HG, Considine B, Vaitkevicius VK, Leichman L, Kinzie JJ. Combined preoperative radiation and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer*. 1983;51(10):1826-1829.
 3. National comprehensive cancer network: Anal carcinoma. En NCCN clinical practice guidelines in oncology. V 2 2014 Disponible en: URL: www.nccn.org/professionals/gls/f_guidelines.
 4. Matthews DE, Farewell VT. Using and Understanding Medical Statistics. 4ª edición. Suiza: Karger AG; 2007.p.54.
 5. Edge SBB DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editores. AJCC Cancer Staging Manual. 7ª edición. Nueva York: Springer; 2010.
 6. Lawrence TS, Haffty BG, Harris JR. Milestones in the use of combined-modality radiation therapy and chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2014;32(12):1173-1179.
 7. Cummings BJ, Keane TJ, O'Sullivan B, Wong CS, Catton CN. Epidermoid anal cancer: Treatment by irradiation alone or by radiation and 5-fluorouracil with and without mitomycin C. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21:1115-1125.
 8. Schneider IH, Grabenbauer GG, Reck T, Köckerling F, Sauer R, Gall FP. Combined radiation and chemotherapy for epidermoid carcinoma of the anal canal. *Int J Colorectal Dis*. 1992;7:192-196.
 9. Doci R, Zucali R, Bombelli L, Montalto F, Lamonica G. Combined chemo-radiation therapy for anal cancer: A report of 56 cases. *Ann Surg*. 1992;215:150-156.
 10. Alla A, Kurtz JM, Pipard G, Marti MC, Miralbell R, Popowski Y, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for anal cancer: A retrospective comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;27:59-66.
 11. Martenson JA, Lipsitz SR, Lefkopoulou M, Engstrom PF, Dayal YY, Cobau CD, et al. Results of combined modality therapy for patients with anal canal cancer (E7283). An Eastern Cooperative Oncology Group study. *Cancer*. 1995;76(10):1731-1736.
 12. [No authors listed]. Epidermoid anal cancer: Results from the UKCCCR randomized 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(9034):1049-1054.
 13. Bartelink H, Roelofs F, Eschwege F, Rougier P, Bosset JF, Gonzalez DG, 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.
 14. Northover J, Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, James R, Meadows H, Wan S, et al. Chemoradiation for the treatment of epidermoid anal cancer: 13-year follow-up of the first randomised UKCCCR Anal Cancer Trial (ACT1). *Br J Cancer*. 2010;102(7):1123-1128.
 15. Flam M, John M, Pajak TF, Petrelli N, Myerson R, Doggett S, et al. Role of Mitomycin in combination with Fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: Results of a phase III randomized Intergroup Study. *J Clin Oncol*. 1996;14:2527-2539.
 16. Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, Pedersen JE, Moughan J, Benson AB 3rd, et al. Long-term update of US GI intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: Survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin. *J Clin Oncol*. 2012;30(35):4344-4351.
 17. Ben-Josef E, Moughan J, Ajani JA, Flam M, Gunderson L, Pollock J, et al. Impact of overall treatment time on survival and local control in patients with anal cancer: A pooled data analysis of Radiation Therapy Oncology Group trials 87-04 and 98-11. *J Clin Oncol*. 2010;28(34):5061-5066.
 18. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Disponible en: URL: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/anus.html>.
 19. Myerson RJ, Outlaw ED, Chang A, Birnbaum EH, Fleshman JW, Grigsby PW, et al. Radiotherapy for epidermoid carcinoma of the anus: Thirty years' experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75(2):428-435.
 20. Glynne-Jones R, Lim F. Anal cancer: An examination of radiotherapy strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(5):1290-1301.
 21. Haddock MG y Materson JA. Anal Carcinoma. En: Gunderson LL, Tepper JE, editores. *Clinical Radiation Oncology*. Pensilvania: Churchill Livingstone; 2000.p.747.