

Tratamiento conservador del carcinoma epidermoide del canal anal con radioquimioterapia concomitante: experiencia 1989-2000

Dr. Miguel Torres López ⁽¹⁾

Resumen

Propósito: Se diseñó un ensayo experimental, prospectivo y descriptivo cuyo objetivo era evaluar la eficacia de la radioquimioterapia concomitante en el control loco-regional, toxicidad y sobrevida del carcinoma epidermoide del canal anal.

Material y métodos: Entre 01.01.89 y el 31.12.00 se trataron 50 pacientes vírgenes de tratamientos oncológico y que no presentaban una segunda neoplasia simultánea. La edad media era de 59,3 años (rango 34-74) y el 80% correspondía al sexo femenino; el performance status fue 0-1-2 de la OMS y la clasificación TNM de la UICC los distribuyó en: T1, 15 (30%); T2, 18 (36%); T3, 7 (14%); T4, 10 (20%); NO, 36 (72%); N1, 10 (20%), N2, 2 (4%); N3, 2 (4%); MO, 50 (100%). La radioquimioterapia consistió en un curso continuo de irradiación externa de megavoltaje con fracciones dia-

Consultorio de Oncología y Radioterapia

rias de 1.8 Gy, cinco veces por semana hasta 50.40 Gy; la quimioterapia administrada fue mitomicina C, 10 mgr/m² iv en bolo el día 1 y fluorouracilo, 1000 mgr/m² en infusión continua los días 1-5 y 24-28 del curso de radioterapia. El seguimiento fue completo y la evaluación se efectuó según las recomendaciones de la OMS, NCI, UICC y AJCC.

Resultados: Las respuestas se agruparon de la siguiente forma: remisión completa: 84%; remisión parcial: 2%; estabilización lesional: 6%; progresión lesional: 8%.

La toxicidad fue cutánea, digestiva y hematológica, grado 2 y 3 y fundamentalmente aguda; no hubo muertes por el procedimiento combinado. La sobrevida global a los 5, 10 y 12 años fue del 80%, 77% y 77% respectivamente.

Conclusiones: La radioquimioterapia concomitante es el tratamiento estandar del carcinoma epidermoide del canal anal; se deben instrumentar nuevas estrategias terapéuticas para optimizar los resultados terapéuticos; reconsiderar las indicaciones remanentes y actuales de la radioterapia y de la cirugía; fomentar acciones preventivas primarias.

Presentado en la Sesión Científica de la Sociedad de Cirugía del Uruguay del día 3 de abril de 2002

(1) Profesor Director del Servicio de Oncología Radioterápica. Departamento de Oncología - Facultad de Medicina Universidad de la República

Correspondencia: Dr. Miguel Torres López. Soriano 1171 11100 Montevideo, Uruguay Tel.: 598 2 902 1985;

Fax: 598 2 902 1986

E-mail: mt121444@adinet.com.uy

Palabras clave:

Ano
 Quimioterapia
 Radioterapia
 Carcinoma de células escamosas

Abstract

Purpose: An experimental, longitudinal, prospective and descriptive test was designed for the purpose of evaluating efficacy of concomitant radiochemotherapy in loco-regional control of toxicity and survival rate of epidermoide carcinoma of anal canal.

Material and Methods: The authors treated 50 patients who had received no prior oncological treatment and had no second simultaneous neoplasia from 01.01.89 up to and until 31.12.00. Average age was 59.3 years (range 34-74) and 80% were female; performance status was 0-1-2 of WHO and **TNM** cancer staging of **UICC** distributed as: T1, 15 (30%); T2, 18 (36%); T3, 7 (14%); T4, 10 (20%); N0, 36 (72%); N1, 10 (20%); N2, 2 (4%); N3, 2 (4%); M0, 50 (100%). Radiotherapy consisted in a continuous flow of external radiation of megavoltage with daily fraction of 1.8 Gy, five times a week up to 50.40 Gy; chemotherapy consisted of mitomycine C, 10 mgs./m² i/v in a bolus on day 1 and fluorouracil, 1000 mg/m² i/v continuous infusion on days 1-5 and 24-28 of the radiotherapy course. Follow-up was complete and evaluation was conducted according to the recommendations of WHO, ICN, UIC and AJCC.

Results: Answers were grouped as follows; total remission; 84% partial remission, 2%; lesion stabilization, 6% lesion progression, 8%.

Toxicity was cutaneous, digestive and haematological, stages 2 and 3 and fundamentally acute; there were no deaths resulting from the combined procedure. Overall survival at 5, 10 and 12 years was 80%, 77% and 77% respectively.

Conclusions: Concomitant radiochemistry is the standard treatment for epidermoide carcinoma of anal canal. New therapy strategies have to be put in place in order to optimize therapy results; remnant and current indications of radiotherapy have to be reconsidered; primary preventive actions should be encouraged.

Key words:

Anus
 Chemotherapy
 Radiotherapy
 Carcinoma, squamous cell

Introducción

La cirugía a expensas de la operación de Miles o amputación abdómino-perineal ⁽¹⁾ fue históricamente el primer procedimiento terapéutico utilizado en el tratamiento del cáncer del canal anal. Dicha técnica se expandió rápidamente por Europa y América y fue incorporada por las escuelas quirúrgicas como el tratamiento de elección para dicha localización tumoral. A pesar del vigoroso desarrollo de la radioterapia que ya comenzaba a demostrar su eficacia y de la emergente quimioterapia, estas terapias ejercían un protagonismo secundario y eran indicadas en casos de neoplasias inoperables o irreseccables así como también en las recurrencias post-cirugía.

En 1974, Norman Nigro ⁽²⁾, cirujano de la Wayne State University de Detroit (U.S.A.) publica en la revista Diseases of the Colon and Rectum un informe preliminar sobre los resultados obtenidos utilizando radioquimioterapia concomitante preoperatoria en el carcinoma epidermoide del canal anal. Sus resultados fueron tan sorprendentes como espectaculares que a partir de ese momento en sus protocolos de investigación clínica se eliminó a la cirugía como procedimiento terapéutico primario sustituyéndola por la radioquimioterapia concomitante exclusiva. En comunicaciones posteriores obtuvo controles loco-regionales

y sobrevividas a los 5 años de alrededor del 84%, valores superiores a los obtenidos por la amputación abdómino-perineal y sin la morbi-mortalidad de la misma⁽³⁾, siendo sus resultados reproducidos por series americanas y europeas e incluso llegando a superarlos en algunas de ellas.

La radioquimioterapia concomitante encuentra en esta localización tumoral todos los objetivos de los tratamientos conservadores en oncología así como también la máxima aplicabilidad de los fundamentos que sostienen a esta asociación terapéutica. Actualmente y en base a lo expuesto, el tratamiento de elección y primario de carcinoma epidermoide del canal anal es la asociación concurrente de radioterapia y quimioterapia que obtiene controles loco-regionales y sobrevividas a los 5 años promedialmente del 80% sin la morbi-mortalidad de la cirugía. La cirugía, pionera en el tratamiento de esta afección, juega en este momento, salvo excepciones, un papel secundario quedando relegada a situaciones de progresión lesional, recurrencias y complicaciones de la radioquimioterapia.

Los objetivos de la presente comunicación es valorar la acción de la radioquimioterapia concomitante en el control loco-regional, toxicidad y supervivencia del carcinoma epidermoide del canal anal.

Material y métodos

Según las normas básicas de la investigación clínica, el tipo de estudio que hemos desarrollado se clasifica según la metodología en: experimental, longitudinal, prospectivo y descriptivo. Analizaremos sucesivamente: pacientes, tratamiento, seguimiento y evaluación.

Pacientes

Entre enero de 1989 y diciembre del 2000 (12 años) se trataron 50 pacientes consecutivos portadores de cáncer del canal anal con histopatología compatible para carcinoma epidermoide y en la que todos procedían del ámbito asistencial privado. Nin-

guno de ellos había recibido tratamiento oncológico previo y tampoco presentaban una segunda neoplasia simultánea. No se detectó el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) ni otra afección inmunosupresora en la población analizada.

La edad de los pacientes presentó un rango entre 34 y 74 años con una media de 59.3 años; en relación al sexo, predominó francamente el femenino con una relación mujer-hombre= 40:10; la totalidad de los pacientes correspondió a la raza blanca y su procedencia geográfica evidenció que 43 correspondían a Montevideo y 7 al interior. El performance status se clasificó de acuerdo a la escala recomendada por la OMS (Organización Mundial de la Salud)⁽⁴⁾ y los pacientes se distribuyeron entre los valores 0-1-2 (equivalente a un Índice de Kamofsky igual o superior al 70%). Para establecer la extensión de la enfermedad se utilizó la clasificación TNM de la UICC (Unión Internacional Contra el Cáncer)⁽⁵⁾ la cual se obtuvo con el aporte de los siguientes elementos: examen clínico general, examen proctológico, fibroscopia recto-colónica con biopsia, ecografía endo-rectal, tomografía computada abdómino-pélvica, radiografía de tórax y cito y/o histopatología de las adenopatías inguinales cuando clínicamente estuvieren presentes; todo lo anterior se completó con exámenes de laboratorio (hemograma con recuento plaquetario, funcional y enzimograma hepático, creatinemia, etc.). En el momento del diagnóstico, la clasificación TNM permitió que la serie se distribuyera de la siguiente manera: T1, 15 (30%); T2, 18 (36%); T3 7 (14%); T4, 10 (20%); NO, 36 (72%); N1, 10 (20%); N2, 2 (4%); N3, 2 (4%); MO, 50 (100%).

Tratamiento

La radioquimioterapia administrada a los pacientes fue perfectamente sincronizada y efectuada por los profesionales responsables de la radioterapia y de la quimioterapia. En la radioterapia intervinieron radio-oncólogos, tecnólogos en radiaciones ionizantes y analistas en planificación, mien-

tras que en la quimioterapia intervino el servicio de oncología médica de las instituciones que nos derivaron los pacientes.

El curso de radioterapia presentó las siguientes características:

- planificación anatómica: se involucró dentro del volumen-blanco las siguientes estructuras anatómicas: el tumor primario con su extensión local y los ganglios linfáticos regionales, inguinales y pelvianos (pararrectales e ilíacos internos); con toda la clínica y la imagenología disponible, el volumen blanco quedó contenido dentro de los siguientes límites: -límite superior: línea horizontal que pasa por el borde inferior de las articulaciones sacro-ilíacas; -límite inferior: línea horizontal que sobrepasa el nivel topográfico habitual de los ganglios inguinales, incluyendo el periné; -límites laterales: 1.5-2 cm. por fuera del diámetro transversal del estrecho superior de la pelvis;
- planificación geométrica: el volumen-blanco fue acompañado por una configuración geométrica simple disponiendo campos paralelos y opuestos en sentido antero-posterior; no hemos modificado el tamaño de los campos para efectuar sobredosificaciones ni adicionamos campos independientes;
- energía: se utilizó radiación electromagnética de megavoltaje proveniente de los fotones gamma del Cobalto - 60;
- fraccionamiento, dosis y curso: se utilizó un fraccionamiento convencional y se emplearon fracciones diarias de 1.8 Gy, cinco veces por semana, hasta alcanzar una dosis final de 50.40 Gy en 28 sesiones; no se programaron en carácter pre-terapéutico interrupciones del tratamiento radiante («split-course»); la dosis tumor se prescribió en la mitad del diámetro antero-posterior.

La quimioterapia utilizada concomitantemente con la radioterapia fue la siguiente: mitomicina C, (MMC), 10 mgr/m² en forma iv en bolo el día 1 previo a la sesión de radioterapia y fluorouracilo,

(5FU), 1000 mgr/m² i/v en infusión continua los días 1-5 y 24-28 comenzando la misma luego de la sesión de radioterapia.⁽⁶⁾

A dos pacientes que presentaron viabilidad tumoral luego del tratamiento inicial se les indicó un segundo tratamiento conservador de radioquimioterapia concomitante que se efectuó de la siguiente forma: radioterapia, con irradiación externa, con un campo directo hasta una dosis de 10.80 Gy en seis sesiones de 1.8 Gy, y quimioterapia utilizando cisplatino (CDDP) 100 mgr/m² el día 1 y fluorouracilo (5FU) 1000 mgr/m² i/v en infusión continua los días 2-5.

Seguimiento

Finalizado el tratamiento efectuamos un estrecho control de los pacientes incluyendo el examen clínico general y en especial el examen proctológico, fibro-rectoscopia y ecografía endo-rectal. El primer control lo efectuamos a las 8 semanas y luego seguimos con las observaciones cada 3 meses hasta completar los primeros 2 años y a partir de ese momento cada 6 meses hasta los 5 años. Posteriormente los controles fueron anuales. La indicación de efectuar biopsias para confirmar o descartar la persistencia o recurrencia lesional no fue rutinaria sino que fue opcional especialmente cuando se plantearon dudas clínicas y/o paraclínicas. Tampoco efectuamos controles con SCCA (squamous cell carcinoma antigen).

El seguimiento de los pacientes fue completo con un rango entre 9 y 144 meses y con un promedio de 86 meses.

Evaluación

Los objetivos a evaluar que habíamos enunciado en la introducción se efectuaron siguiendo las siguientes recomendaciones:

- control loco-regional: se aplicaron los criterios de la OMS para definir las respuestas objetivas de los tumores sólidos⁽⁷⁾;

- toxicidad: se siguieron las sugerencias del NCI (National Cancer Institute) de acuerdo al National Cancer Institute Common Toxicity Criteria para catalogar los grados de toxicidad (Grado 0,1,2,3,4,5 correspondiendo a toxicidad ausente, leve, moderada, severa, riesgo vital y muerte)⁽⁸⁾;
- sobrevida: para el cálculo de la sobrevida se aplicó el método actuarial, UICC⁽⁹⁾, y para el estado vital post-tratamiento se pautaron los términos de la AJCC (American Joint Committee on Cancer)⁽¹⁰⁾.

Resultados

Nuestra población de pacientes fue analizada a los seis meses (junio-2001) de haber desactivado nuestro estudio clínico. Desarrollaremos a continuación los resultados obtenidos de los propósitos de nuestra comunicación.

Control loco-regional

Las respuestas objetivas obtenidas luego de la radioquimioterapia concomitante inicial se agruparon de la siguiente forma: -remisión completa: 42 pacientes, 84%; -remisión parcial: 1 paciente, 2%; -estabilización lesional: 3 pacientes, 6%; -progresión lesional: 4 pacientes, 8%. Si relacionamos estas respuestas con el tumor primario se observa que los 33 pacientes correspondientes a T1 y T2, 6 a T3 y 3 a T4 obtuvieron una remisión completa; 1 paciente con un T3 obtuvo una remisión parcial; 3 pacientes con T4 evidenciaron una estabilización lesional y 4 pacientes portadores de T4 sufrieron una progresión lesional. De los pacientes que no alcanzaron una remisión completa, a dos se le efectuó un segundo tratamiento conservador, un T3 y un T4 (remisión parcial y estabilización lesional) y no pudieron ser rescatados por lo que luego pasaron a cirugía, amputación abdominal-perineal y en donde tampoco pudieron controlarse. De los pacientes portadores de ganglios linfáticos regionales comprometidos por el tumor

primario, 14, (28%), 10 fueron controlados por la terapia combinada concomitante; los 4 pacientes que no lo fueron correspondían a conglomerados adenopáticos masivos inguinales y pelvianos, N2 y N3.

Tal como lo señalaremos en el capítulo de la discusión, es evidente que a mayor carga tumoral menor es el control loco-regional, lo que propicia la introducción de nuevas estrategias terapéuticas para optimizar los resultados terapéuticos.

Toxicidad

Las manifestaciones de intolerancia de nuestros pacientes a la radioquimioterapia concomitante las podemos resumir en los siguientes términos:

- la totalidad de los pacientes presentaron manifestaciones de toxicidad;
- la inmensa mayoría de las toxicidades fueron agudas y excepcionalmente crónicas;
- no se presentaron toxicidades grado 4 o 5 y predominaron fundamentalmente intolerancias moderadas o severas, grado 2 o 3;
- las toxicidades más frecuentes fueron cutáneas, digestivas y hematológicas.

Las lesiones cutáneas se vieron en todos los pacientes predominando las de grado 3 y se localizaron en los pliegues inguinocrurales, pliegue interglúteo y región perineal; algunos pacientes debieron interrumpir transitoriamente la terapia radiante para aumentar la tolerancia y se utilizó para su tratamiento medidas higiénicas y medicación tópica; solamente dos pacientes presentaron manifestaciones de toxicidad crónica de magnitud (1 fibrosis retráctil, 1 estenosis anal) que no requirieron solución quirúrgica.

Las manifestaciones digestivas también se observaron en todos los pacientes y consistieron en náuseas, vómitos, dolores abdominales y diarreas así como también intensificación de síndromes anorectales previamente existentes; se catalogaron como grado 2 y 3 y fueron subsanadas con régimen dietético y medicación anti-sintomática.

La toxicidad hematológica se evidenció en el 40% de los pacientes y consistió en leucopenia y/o plaquetopenia grado 2 o 3; no hubo episodios de neutropenias febriles ni síndromes hemorrágicos pero a veces se requirió factores estimulantes de colonias granulocitarias y/o transfusiones de concentrados plaquetarios.

Sobrevida

Aplicando el método actuarial para el cálculo de la sobrevida de nuestra población de 50 pacientes se obtienen las siguientes tasas: 80%, 77% y 77% de sobrevida a los 5, 10 y 12 años respectivamente, sin evidencias de enfermedad neoplásica y preservando todos los pacientes la indemnidad anátomo-funcional del aparato esfinteriano. Los valores obtenidos en nuestra serie coinciden con los señalados en las publicaciones internacionales.

El estado vital post-tratamiento de los pacientes en el momento de nuestro análisis y en base a las respuestas obtenidas es el siguiente: -vivos, 40 con un seguimiento promedio de 86 meses; -fallecidos, 10, todos por su enfermedad neoplásica, con muertes a los 5, 7, 8, 9, 15, 17, 19, 26, 31 y 106 meses respectivamente. Se desprende que el 90% de las muertes se produce dentro de los 36 meses de haber comenzado su tratamiento antineoplásico. Sorpresivamente existe un fallecimiento tardío (106 meses) por falla sistémica ósea, completamente inesperado, que nos hizo pensar en la posibilidad de un segundo primario, eventualidad que posteriormente se descartó. Las causas de los decesos fue debida a: -falla local (tumor primario), 4, (40%); -falla loco-regional (tumor primario y ganglios linfáticos regionales), 4, (40%); falla sistémica (metástasis a distancia), 2, (20%), hígado y hueso. Es decir, los pacientes portadores de carcinoma epidermoide del canal anal fallecen esencialmente por causas loco-regionales en el 80% de los casos.

Discusión

Papillon⁽¹¹⁾ establece claramente los requisitos que deben poseer aquellos tratamientos que se consideren como conservadores en esta localización tumoral. Ellos son:

- las tasas de curación obtenidas por las terapias conservadoras deben ser por lo menos equivalentes a las tasas de curación obtenidas por los tratamientos radicales;
- la preservación del órgano debe ser completa, tanto anatómica como funcional;
- en casos de fallas del tratamiento conservador, la subsecuente indicación de cirugía de salvataje no debe incrementar las tasas de complicaciones.

Sin lugar a dudas, la radioquimioterapia concomitante establece una consistente coincidencia con dichas exigencias. En primer lugar, las tasas de curación a los 5 años obtenidas por la concomitancia de la radioquimioterapia y reportadas en la bibliografía, no solamente son equivalentes sino que son superadas ampliamente a las obtenidas por la cirugía radical (amputación abdomino-perineal). En segundo lugar, en más del 75% de los casos se obtiene la preservación integral, anátomo-funcional, del aparato esfinteriano anal y en tercer lugar, también se cumple el último requisito de Papillon ya que recientes publicaciones establecen que aproximadamente la mitad de los pacientes con recurrencias locales pueden ser controlados con la cirugía de salvataje sin incrementar la morbilidad⁽¹²⁾. Actualmente la comunidad oncológica internacional, salvo excepciones, considera a la asociación simultánea de radioterapia y quimioterapia como el tratamiento estándar del carcinoma epidermoide del canal anal (45-50.40 Gy en 25-28 fracciones integrados concurrentemente con 5FU y MMC) con resultados que se han podido reproducir tanto a nivel nacional⁽¹³⁾ como en publicaciones extranjeras⁽¹⁴⁻²¹⁾.

Debido a la escasa incidencia de esta localización neoplásica (1.5% de los cánceres digesti-

vos)⁽²²⁾ y a los espectaculares resultados obtenidos por los ensayos en fase II, no existían protocolos prospectivos randomizados que evidenciaran que la radioquimioterapia concomitante fuera superior a la radioterapia exclusiva. Si bien Cummings⁽²³⁾ en un ensayo prospectivo había demostrado la superioridad de la terapia combinada sobre la radioterapia sola, dicho protocolo era secuencial y no randomizado. Fue necesario que dos ensayos en fase III desarrollados en Europa demostraran en forma contundente la preeminencia de la concurrencia sobre la radioterapia exclusiva: el del United Kingdom Co-ordination Committee on Cancer Research (UKCCCR)⁽²⁴⁾ y el del European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC)⁽²⁵⁾. Estos dos estudios han demostrado que la adición de la quimioterapia (5FU+MMC) a la radioterapia incrementa el control loco-regional, el intervalo libre de enfermedad pero no la sobrevida global que es comparable en ambas terapias.

A su vez el intergrupo estadounidense conformado por el Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) y el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) diseñó un ensayo fase III para evaluar la necesidad de la indicación de la MMC en la radioquimioterapia concomitante⁽²⁶⁾. La MMC si bien puede actuar sobre células hipóxicas, tiene una modesta acción antitumoral y se asocia frecuentemente con una importante toxicidad, en especial renal, pulmonar y médula ósea⁽⁶⁾. Se randomizó radioterapia asociada a 5FU contra radioterapia asociada a 5FU y MMC. Esta última integración resultó superior a la primera y hubo un incremento estadísticamente significativo del control loco-regional, de una menor necesidad de colostomías, de la sobrevida libre de colostomías, de la sobrevida libre de enfermedad pero no de la sobrevida global. La toxicidad, fundamentalmente grado 4 y grado 5, fueron superiores en la rama que se usó MMC. En suma, los dos primeros estudios prospectivos randomizados señalan la superioridad de la radioquimioterapia concomitante sobre la radioterapia exclusiva mientras que el tercer estudio

evidencia una mejor respuesta de la radioterapia asociada a 5FU + MMC que al 5FU exclusivamente. No obstante ninguno de los tres estudios marcan una mejor sobrevida global con el agregado de la quimioterapia a la radioterapia ya sea sólo 5FU o 5FU + MMC.

Del análisis de nuestra serie se comienzan a desprender elementos que llevan a enriquecer los aspectos de la discusión de la comunicación. En primer lugar, la extensión lesional en el momento del diagnóstico permite objetivar que el 80% de los carcinomas epidermoides del canal anal están contenidos dentro del órgano (T1-3) y que solamente el 20% (T4) presentan una extensión más allá del canal anal; el 72% no presentaban ganglios linfáticos regionales (NO) y solamente pudimos detectar compromiso regional ganglionar en el 28% (N1-3); ningún paciente presentaba metástasis a distancia, 100%, (MO). Se deduce que el cáncer del canal anal en su variedad epidermoide, presenta una historia natural fundamentalmente loco-regional en el momento de su diagnóstico.

En el primer objetivo a evaluar, el control loco-regional, es de destacar el elevado porcentaje de remisiones completas obtenidas por la radioquimioterapia concurrente: 84% (42 pacientes) correspondientes a los 33 pacientes portadores de T1 y T2, a 6 pacientes portadores de tumores T3 y a 3 pacientes con neoplasias T4. Los ocho pacientes que no tuvieron inicialmente una remisión completa correspondían a 1 paciente T3 y a 7 T4. Observando los resultados, se desliza como conclusión con respecto al control loco-regional, la exquisita radioquimiosensibilidad del carcinoma epidermoide del canal anal, llegando a controlar el 84% de nuestra población incluyendo a tumores mayores de 5 cm. y con extensión extra-anal. Aquellos que no se pudieron controlar, 8 pacientes (16%), tenían una voluminosa carga tumoral tanto a nivel local como regional. A dos de ellos un T3 y un T4 les indicamos un segundo tratamiento conservador tal como lo señalamos previamente y tampoco se pudo obtener una remisión de la

neoplasia; posteriormente fueron derivados a cirugía radical (operación de Miles) la cual tampoco indicó una evolución desfavorable.

El segundo propósito a evaluar en la presente comunicación, es la toxicidad del procedimiento terapéutico utilizado. Es sabido por todos que la sumatoria de terapias provoca ineludiblemente un incremento de la morbilidad y en algunos casos desenlaces fatales por lo que efectuamos un severísimo seguimiento del paciente durante la terapia. Los controles clínicos y analíticos fueron semanales o bisemanales vigilando en especial las reacciones más comunes. No hubo toxicidades grado 4 o grado 5. La toxicidad cutánea aguda se observó en todos los pacientes y llegó a ser severa (grado 3) en la mayoría de los casos, lo que motivó que algunos pacientes interrumpieran la terapia para poder restaurar las reacciones que predominaron tal como dijimos en los pliegues inguinocrurales, pliegue interglúteo y región perineal; especialmente por su extrema sensibilidad y por las consecuencias que podría tener su solución, observamos con suma atención la posibilidad de producirse una necrosis ano-perineal, evento que no se produjo en nuestra serie. Algunos autores programan en carácter pre-terapéutico, interrupciones para disminuir las reacciones cutáneas⁽²⁷⁾. De las reacciones cutáneas crónicas, además de las de grado 1 y 2 (telangiectasias, hiperpigmentación, discromías, etc.), se presentaron dos de grado 3 (fibrosis y estenosis) que se resolvieron sin necesidad de cirugía pero que en muchas oportunidades es necesaria. La toxicidad digestiva no fue impedimento para interrumpir la terapia combinada ya que las reacciones del intestino delgado y del recto fueron controladas rápidamente en la etapa aguda y hasta el presente no hemos tenido complicaciones crónicas; no obstante debemos tomar todas las precauciones para la indicación de la radioterapia en aquellos pacientes que hayan tenido cirugías pelvi-abdominales o tratamientos radiantes previos o que sean portadores de enfermedades inflamatorias intestinales (enferme-

dad de Crohn, colitis ulcerosa crónica, etc.). Las manifestaciones hematológicas, prácticamente todas agudas, se manifestaron esencialmente por leucopenia y/o plaquetopenia sin traducción clínica, requiriendo oportunamente procedimientos de reposición. El importante volumen pelviano involucrado en los campos de irradiación así como los efectos mielosupresores de la quimioterapia, en especial la MMC, explican dichas toxicidades. En suma, todas las manifestaciones de intolerancia son previsibles, y tomando las precauciones necesarias el tratamiento combinado es perfectamente factible de realización.

La tercera meta a considerar de nuestra experiencia, es la sobrevida de los pacientes de la serie. Los resultados obtenidos por la adopción del método actuarial, señalan que a los 5, 10 y 12 años, las tasas de sobrevida corresponden al 80%, 77% y 77% respectivamente, tasas comparables a los publicados en la bibliografía internacional. Todos los pacientes que han sobrevivido, se encuentran libres de enfermedad neoplásica evidenciable y han preservado íntegramente las estructuras anatómicas y la fisiología de la región anal, manteniendo una función esfinteriana desde muy buena a excelente. Los pacientes que fallecieron, lo hicieron prácticamente dentro de los primeros 3 años de haber comenzado el tratamiento (90%), por lo que podemos establecer que una vez pasado ese momento cronológico es difícil que se origine un deceso vinculado al carcinoma epidermoide del canal anal. Además la causa de la muerte es loco-regional en la gran mayoría de los casos, 80%, ya sea por ausencia en el control del tumor primario, en los ganglios linfáticos regionales o en ambos. Es decir, la historia natural de esta enfermedad neoplásica, también evidencia que en el momento de la muerte del paciente se comporta fundamentalmente como una enfermedad loco-regional y excepcionalmente como sistémica.

Del análisis de los tres objetivos evaluados, la radioquimioterapia concomitante se ha constituido en una terapia lógica y razonable en el trata-

miento de las neoplasias epidermoideas del canal anal. La eliminación de la morbi-mortalidad de la cirugía y de la radioterapia exclusiva, sumado a que el carcinoma epidermoide del canal anal es un cáncer de evolución loco-regional y extremadamente radioquimiosensible, han transformado a esta localización tumoral en radioquimiocurable y en uno de los paradigmas de esta integración terapéutica.

No podemos terminar sin hacer unas reflexiones sobre la situación actual de la radioterapia y de la cirugía del carcinoma epidermoide del canal anal así como también de las nuevas estrategias terapéuticas que se están incorporando para mejorar los resultados.

La radioterapia exclusiva fue el primer tratamiento conservador del cáncer del canal anal y la misma se puede indicar utilizando solamente irradiación externa o braquiterapia o asociando ambas. Sus resultados tanto en estudios en fase II⁽²⁸⁻³⁴⁾ como en fase III^(24, 25) han sido muy favorables pero no exentos de una incidencia de complicaciones graves relativamente importante. En el presente, la indicación de la radioterapia exclusiva se puede plantear en las siguientes situaciones: T1 y T2<4 cms., NO^(35, 36) donde los resultados son similares a los de la radioquimioterapia combinada y en aquellos casos donde no se pueda indicar la quimioterapia tales como edad mayor de 75 años, morbilidad asociada severa, enfermedades inmunosupresoras (HIV con CD4<200, nefrotransplantes, etc.), etc. Sin embargo debemos señalar, como lo establece Minsky⁽³⁷⁾, que la irradiación externa o la braquiterapia o la combinación de ambas, incrementan la tasa de complicaciones en relación a la terapia combinada y que salvo contraindicaciones debe indicarse siempre la concomitancia ya que es el tratamiento estandar. Además agrega que las manifestaciones de intolerancia de la terapia concurrente son fundamentalmente agudas y en su mayoría reversibles (náuseas, vómitos, diarrea, radiodermatitis, etc.), mientras que las complicaciones de la radioterapia exclusiva pue-

den ser de grado 4, necrosis ano-perineal, con una incidencia promedial del 10% requiriendo solución quirúrgica.

En la introducción habíamos señalado que la cirugía ocupa actualmente un papel secundario en el carcinoma epidermoide del canal anal quedando relegada a situaciones de progresión lesional, recurrencias y complicaciones de la terapia combinada. No obstante la cirugía puede participar en dos situaciones adicionales. La primera es el carcinoma epidermoide del canal anal precoz, T1 y de grado histológico bien diferenciado (riesgo bajo de compromiso linfoganglionar), donde se le puede ofrecer una exéresis local (transanal o posterior). Sin embargo, dado que la AIN (anal intraepithelial neoplasia) es multifocal debido a la infección por el HPV (human papilloma virus) en especial el tipo 16 y eventualmente 6 y 18, la exéresis local exclusiva es incompleta, por lo que debe complementarse siempre con radioquimioterapia post-cirugía⁽³⁸⁾. La otra situación es cuando nos encontramos ante neoplasias del canal anal complicadas: estenosis circunferencial total, hemorragia incoercible, síndrome ano-rectal severo, etc. En estos casos nuestra sugerencia terapéutica es la siguiente: comenzar en carácter de urgencia con una colostomía, seguir con radioquimioterapia concomitante y replantear el caso clínico a las 8 semanas de haberla finalizado. Si hay remisión completa, restauración del tránsito intestinal con cierre de la colostomía; si no hay remisión completa, es poco probable que se mantenga el tratamiento preservador y se concluya con una operación de Miles.

En cuanto a los nuevos abordajes terapéuticos que se están introduciendo en la radioquimioterapia concomitante, los mismos se refieren a modificaciones en los cursos de la quimioterapia y de la radioterapia. Si bien la radioterapia con una dosis de 45 - 50.40 Gy en 25 - 28 sesiones asociada concurrentemente a la quimioterapia con 5FU + MMC es la terapia estandar, la misma no se puede considerar que es la terapia óptima ya que prác-

ticamente en todas las series existe un 20% de fallas en el control loco-regional de la enfermedad neoplásica epidermoidea del canal anal. Es por ello que se están introduciendo nuevas estrategias en la terapia para incrementar la frecuencia de remisiones completas.

En relación a la quimioterapia, la primera tendencia actual es la de sustituir la MMC por el CDDP y la segunda, es la de adicionar a la concomitancia, dos ciclos de inducción o neoadyuvancia utilizando también el CDDP, especialmente en tumores mayores de 4 cm. y N1 - 3. La introducción del CDDP en lugar de la MMC se basa en una serie de evidencias sumamente atractivas: -el CDDP es un radiosensibilizante muy activo; -el CDDP es más eficaz que la MMC en los carcinomas epidermoides; -la toxicidad del CDDP es más previsible y manejable que la de la MMC; -en los casos de fallas loco-regionales y/o sistémicas a la terapia con 5FU + MMC, la utilización posterior del CDDP ha sido sumamente eficaz obteniendo respuestas que permitieron eliminar el rescate quirúrgico y/o eliminar las metástasis a distancia; -comparando ensayos en fase II, se describe un menor sistematización con el CDDP que con el uso de la MMC. Con esta sumatoria de comprobaciones, están en curso protocolos prospectivos randomizados a los efectos de confirmar la superioridad del CDDP sobre la MMC (RTOG 98 - 11). La segunda proyección de la quimioterapia, es la de sumar dos ciclos de quimioterapia de inducción a la concomitancia utilizando en ambas situaciones también el CDDP. La hipótesis de esta iniciativa, es la de reducir el volumen tumoral antes de la radioquimioterapia concurrente mejorando la oxigenación de los tejidos tumorales y el trofismo de los tejidos normales, lo que permitiría un mayor control loco-regional y una menor incidencia de necrosis ano-perineales incrementando la calidad de sobrevivida (sobrevivida libre de colostomía). Ya existen ensayos en fase II con resultados finales altamente promisorios⁽³⁹⁾ y ensayos en

curso en fase III para confirmar la eficacia de la asociación de inducción-concomitancia. (RTOG 98-11).

Referente a la radioterapia, los ensayos efectuados y los que están en curso, se basan fundamentalmente en incrementar la dosis administrada ya sea por irradiación externa o por braquiterapia, planificando en muchos de ellos una interrupción programada pre-terapéutica («split-course») a los efectos de disminuir la toxicidad. Con irradiación externa, existen dos ensayos estadounidenses en fase II, excelentemente referenciados que estudian el aumento de la dosis hasta llegar a 59.4 Gy con un «split-course» de dos semanas luego de recibir 36 Gy: RTOG 92 - 08⁽⁴⁰⁾ y ECOG 4292⁽⁴¹⁾. Las conclusiones de ambos estudios señalan un control local promedio del 71%, pero en el RTOG 92-08 se producen cuatro veces más colostomías que en la terapia estandar y en el ECOG 4292 un 79% de toxicidad grado 3. En suma, tal como lo establecen Ryan y Willet, pretendiendo disminuir las reacciones con un «split-course» para incrementar la dosis, no se obtuvo un beneficio terapéutico significativo en lo relacionado al control loco-regional y la toxicidad fue similar o mayor. La intensificación de dosis con braquiterapia, fundamentalmente con Ir-192 con retrocarga manual o instrumental, ha dado resultados similares a los producidos por la intensificación con teleterapia en nueve series publicadas⁽⁴²⁻⁵⁰⁾; no obstante, el promedio de necrosis ano-rectales que requirieron solución quirúrgica fue el 26%. Como resumen podemos establecer que no queda dilucidada la polémica si el incremento de la dosis por encima de 45-50.4 Gy, ya sea por irradiación externa o por braquiterapia, obtenga un real beneficio terapéutico en lugar de un incremento de la toxicidad. Aunque no existen ensayos en fase III, que comparen la intensificación de dosis con irradiación externa o con braquiterapia, el análisis de las publicaciones en fase II evidencian una mayor incidencia de complicaciones con la braquiterapia.

Conclusiones

Del análisis de nuestro estudio, se extraen una serie de consideraciones de las que señalaremos las que a nuestro entender son las más relevantes:

la radioquimioterapia concomitante es actualmente el tratamiento estandar universalmente aceptado del carcinoma epidermoide del canal anal;

- es una terapia perfectamente factible de realizar en nuestro medio;
- es ineludible una apretada integración y sincronización entre los servicios de oncología médica y de radioterapia para poder instrumentar esta terapia concomitante;

los resultados obtenidos de los objetivos evaluados en nuestra serie son comparables a los publicados en la bibliografía internacional;

- se deben reconsiderar las indicaciones actuales o remanentes de la radioterapia y de la cirugía;
- prudencia y cautela en la incorporación de las nuevas estrategias terapéuticas relacionadas con la quimioterapia y radioterapia;
- profundizar el análisis de los factores pronósticos vinculados al tumor, al paciente y al medio ambiente;

la historia natural, enfermedad neoplásica fundamentalmente loco-regional, y su respuesta terapéutica, elevada radioquimiosensibilidad, la transforman en una neoplasia radioquimiocurable;

- aceptando como actualmente se preconiza, que la etiología es exógena y vinculada a una infección viral (HPV), se deben intensificar fundamentalmente las acciones preventivas primarias.

Agradecimientos

Reconociendo que todo procedimiento terapéutico radiante es un proceso complejo y sistematizado que integra funciones diferenciales, es nuestra

obligación recordar aquellas personas que con su inestimable contribución colaboraron con la planificación, simulación y ejecución de dicha terapia. Tecnólogos en radiaciones ionizantes, Isabel Avondet e Ignacio Vázquez, y analista de sistemas y dosimetrista, Javier Vázquez, de nuestro centro, son merecedores de nuestra gratitud y deferencia. Además extendemos dichos conceptos a nuestro hijo, Ignacio, por transcribir la comunicación.

Bibliografía

- (1) Miles, E. A method of performing abdominoperineal excision for carcinoma of the rectum and the terminal portion of pelvic colon. *Lancet* 1908; 2: 1812-3.
- (2) Nigro, N.; Vaitkevicius, V.; Considini, B. Combined therapy for cancer of the anal canal. A preliminary report. *Dis. Colon Rectum* 1974; 17: 354-6.
- (3) Nigro, N. An evaluation of combined therapy for squamous cell cancer of the canal anal. *Dis. Colon Rectum* 1984; 27: 763-6.
- (4) World Health Organization: Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1979. Publication N° 48.
- (5) International Union Against Cancer. TNM Classification of Malignant Tumours. 5th ed. Wiley - Liss Publishers. 1997.
- (6) Perry, M. The chemotherapy source book. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997.
- (7) Miller, A. Definition of Objective Response in Solid Tumours. World Health Organization Criteria. *Cancer* 1981; 47: 207-11.
- (8) Martenson, J.; Lipsitz, S.; Wagner, H. Initial results of a phase II trial of high dose radiation, 5-fluorouracil and cisplatin for patients with anal cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996, 35(4): 745-9.
- (9) International Union Against Cancer. TNM General Rules 2nd ed. Geneva 1974.
- (10) American Joint Committee on Cancer. Cancer Staging Manual. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.
- (11) Papillon, J. Rectal and Anal Cancers. Conservative Treatment by Irradiation -an Alternative to Radical Surgery. Berlin Heidelberg: Springer - Verlag, 1982.
- (12) Ryan, D.; Mayer, R. Anal carcinoma: histology, staging, epidemiology, treatment. *Curr. Opin. Oncol.* 2000; 12 (4): 345-52.
- (13) Torres, M.; Avondet, I.; Vázquez, J.; Santini, A. Cáncer del Canal Anal. Una Neoplasia Radioquimiocurable. *Cir. Uruguay* 1997; 67: 140-9.

- (14) Tanum, G.; Tveit, K.; Karisen, K.O.; Haver-Jensen, M. Chemotherapy and radiation therapy for anal carcinoma. Survival and late morbidity. *Cancer* 1991; 67: 2462-6.
- (15) Doci, R.; Zucali, R.; Bombelli, L.; Montalto, F.; Lamonica, G. Combined chemoradiation therapy for anal cancer. A report of 56 cases. *Ann. Surg.* 1992; 215: 150-6.
- (16) Allal, A.; Kurtz, J.; Pipard, G.; Marti, R.C.; 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.
- (17) Martenson, J.; Lipsitz, S.; Lefkopoulou, M.; Engstrom, P.F.; Dayal, Y.Y.; Cobau, C.D. et al. Results of combined modality therapy for patients with anal cancer (E7283). An ECOG study. *Cancer* 1995; 76: 1731-6.
- (18) John, M.; Pajak, T.; Flam, M.; Hoffman, J.; Markoe, A.; Wolkov, H. et al. Dose escalation in chemoradiation for anal Cancer: preliminary results of RTOG 92 - 08. *Cancer J. Sci. Am.* 1996; 2: 205.
- (19) Doci, R.; Zucali, R.; La Monica, G.; Meroni, E.; Kenda, R.; Eboli, M., et al. Primary chemoradiation therapy with fluorouracil and cisplatin for cancer of the anus: results in 35 consecutive patients. *J. Clin Oncol.* 1996; 14: 3121-5.
- (20) Peiffert, D.; Seitz, J.; Rougier, P.; Francois, E.; Cvitkovic, F.; Mirabel, X et al. Preliminary results of phase II study of high-dose radiation therapy and neoadjuvant plus concomitant 5-fluorouracil with CDDP chemotherapy for patients with anal cancer: a French cooperative study. *Ann. Oncol* 1997; 8: 575-81.
- (21) Gerard, J.; Ayzac, L.; Hunn, D.; Romestaing, P.; Coquard, R.; Ardiet, J.M et al. Treatment of anal canal carcinoma with high dose radiation therapy and concomitant fluorouracil - cisplatin. Long-term results in 95 patients. *Radiother. Oncol.* 1998; 46: 249-56.
- (22) Cancer Statistics 2001. CA. A Cancer Journal for Clinicians. American Cancer Society. 2001; Vol. 51/Nº 1.
- (23) Cummings, B.; Keane, T.; O'Sullivan, B.; Wong, C.S.; Catton, C.N. Epidermoid anal cancer: Treatment by radiation alone or by radiation and 5 - fluorouracil with and without mitomycin. *C. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1991; 21: 1115-25.
- (24) United Kingdom Coordination Committee on Cancer Research. 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 Co - ordinating Committee on Cancer Research. *Lancet* 1996; 348: 1049-54.
- (25) Bartelink, H.; Roelofsen, F.; Eschwege, F.; Rougier, P.; Boaset, J.F.; González, D.G., 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: 2040-9.
- (26) Flam, M.; John, M.; Pajak, T.F.; Petrelli, N.; Myerson, R.; Doggett, S. et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive non surgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 2527-39.
- (27) Weber, D.; Kurtz, J.; Allal, A. The impact of gap duration on local control in anal Canal carcinoma treated by split - course radiotherapy and concomitant chemotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001; 50: 675-80.
- (28) Eschwege, F.; Lasser, P.; Chavy, A.; Wibault, P.; Kak, J.; Rougier, P. et al. Squamous cell carcinoma of the anal canal by external beam irradiation. *Radiother. Oncol.* 1985; 3: 145-150.
- (29) Doggett, S.; Green, J.; Cantril, S. Efficacy of radiation therapy alone for limited squamous cell carcinoma of the anal canal. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1988; 155: 1069-72.
- (30) Schlienger, M.; Touboul, E.; Mauban, S., et al. Resultats du traitement de 286 cas de cancers epidermoides du canal dont 236 par irradiation a visée conservatrice. *Lyon Chir.* 1991; 87: 61-5.
- (31) Dubois, J.; Garrigues, J.; Pujol, H. Cancer of the canal anal: report on the experience of 61 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1991; 20: 575-9.
- (32) Touboul, E.; Schlienger, M.; Buffat, L.; Lefhopoulos, D.; Pene, F.; Parc, R. et al. Epidermoid carcinoma of the anal canal. Results of curative intent radiation therapy in a series of 270 patients. *Cancer* 1994; 73: 1569-76.
- (33) Martenson, J.; Gunderson, L. External radiation therapy without chemotherapy in the management of canal cancer. *Cancer* 1993; 71: 1736-49.
- (34) Newman, G.; Calverley, D.; Acker, B.; Manji, M.; Hay, J.; Flores, A.D. The management of carcinoma of the anal canal by external beam radiotherapy, experience in Vancouver 1971-1988. *Radiother. Oncol* 1992; 25: 196-203.
- (35) Mitchell, S.; Mendenhall, W.; Zlotecki, R.; Carroll, R.R. Squamous cell carcinoma of the anal canal. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001; 49: 1007-13.
- (36) Peiffert, D. Radiochimiotherapie du cancer epidermoide du canal anal. *Ann - Chir.* 2000; 125: 717-25.
- (37) Minsky, B.; Hoffman, J.; Kelsen, D. Cancer of the anal region. En: De Vitta, V.T. Jr.; I Iellman, S.; Rosenberg, S. (eds): *Cancer. Principles & Practice of Oncology*. Sixth Edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins Publishers. 2001, 1319 - 42.
- (38) Ryan, D.; Willet, C. Anal Cancer. En: Steele Jr.; G. Phillips, T.; Chabner, B. (eds): *Cancer of the Lower Gastrointestinal tract. Atlas of Clinical Oncology*. American

- Cancer Society. Hamilton - London. B.C. Decker Inc. Publishers. 2001: 196-213.
- ⁽³⁹⁾ Peiffert, D.; Giovannini, M.; Ducreux, P.; Michel, P.; Francois, E.; Lemanski, C. et al. High - dose radiation therapy and neoadjuvant plus concomitant chemotherapy with 5 - fluorouracil and cisplatin in patients with locally advanced squamous - cell anal canal cancer: Final results of a phase II study. *Ann. Oncol.* 2001; 12: 397-404.
- ⁽⁴⁰⁾ John, M.; Pajak, T.; Flam, M.; Hoffman, J.; Markoe, A.; Wolkov, H. et al. Dose escalation in chemoradiation for anal cancer: preliminary results of RTOG 92-08. *Cancer J. Sci. Am.* 1996; 2:205.
- ⁽⁴¹⁾ Martenson, JA.; Lipsitz, SR; Wagner, H. Jr.; Kaplan, EH.; Otteman, LA.; Schuchter, LM et al. Initial results of a phase II trial of high dose radiation therapy, 5 - fluorouracil, and cisplatin for patients with anal cancer (E 4292): an Eastern Cooperative Oncology Group study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996; 35: 745-52.
- ⁽⁴²⁾ Sandhu, A.; Symonds, R.; Robertson, A.; Reed, NS; McNee, SG; Paul, J. et al. Interstitial iridium - 192 implantacion combined with external radiotherapy in anal cancer: ten years experience. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 40: 575-83.
- ⁽⁴³⁾ Gerard, J.; Ayzac, L.; Hun, D.; Romestaing, P.; Coquard, R.; Ardiet, JM, et al. Treatment of anal canal carcinoma with high dose radiation therapy and concomitant fluorouracil - cisplatin. Long term results in 95 patients. *Radiother. Oncol.* 1998; 46: 249-56.
- ⁽⁴⁴⁾ Coquard, R. State of the art in anal cancer treatment. Perspectives in colorectal cancer: a consensus meeting. European International Conference, 3^d. Dublin. 2001 p. 65.
- ⁽⁴⁵⁾ Papillon, J.; Montbarbon, J. Epidermoid carcinoma of the canal anal. *Dis Colon Rectum.* 1987; 30: 324-36.
- ⁽⁴⁶⁾ Allal, A.; Mermillod, B.; Roth, A.; Marti, MC; Kurtz, JM. Impact of clinical and therapeutic factors on mayor late complications after radiotherapy with or without concomitant chemotherapy for anal carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 39: 1099-105.
- ⁽⁴⁷⁾ Wager, J.; Mahe, M.; Romestaing, P.; Rocher, FP; Berger, C.; Trillet-Lenoir, V. et al. Radiation therapy in the conservative treatment of carcinoma of the anal canal. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1994; 29: 17-23.
- ⁽⁴⁸⁾ Peiffert, D.; Bey, P.; Pemont, M.; Guillemain, F.; Luporsi, E.; Hoffstetter, S. et al. Conservative management by irradiation of epidermoid cancers of the anal canal: prognostic factors of tumor control and complications. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 37: 313-24.
- ⁽⁴⁹⁾ Lohnert, M.; Doniec, J.; Kovacs, G.; Schroder, J.; Dohrmann, P. et al. New method of radiotherapy for anal cancer with three - dimensional tumor reconstruction based on endoanal ultrasound and ultrasound - guided after-loading therapy. *Dis. Colon Rectum.* 1998; 41: 169-76.
- ⁽⁵⁰⁾ Gerard, P. Radiotherapy (+/- Chemotherapy) in the curative treatment of anal carcinoma (ACC). Lyon experience in 252 patients. *Radiother. Oncol.* 2001; 60 (Suppl. 1)(abstr. 26).