

El papel de la cirugía radical en el tratamiento del carcinoma epidermoide del conducto anal

Pedro Luna-Pérez, *Armando Fernández, **Sonia Labastida, ***Carlos Acevedo, ****Sergio Torres, *Rafael Padilla* y Lemuel Herrera Ornelas*****

Resumen

El objetivo de este informe fue definir el papel de la cirugía radical en el tratamiento del carcinoma epidermoide del conducto anal. Se revisaron en forma retrospectiva, los expedientes de los pacientes con carcinoma epidermoide de conducto anal (CECA) primario que fueron tratados en el Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional del IMSS con cirugía radical. Se analizaron los patrones de recurrencia y su tratamiento y se revisó en la literatura el tratamiento actual.

De 1975 a 1990 se trataron a 16 pacientes: 13 mujeres y 3 hombres, con edad media de 64 años. Se agruparon por etapas como T2 a 6, T3 a 7 y T4 a 3. Doce pacientes se trataron con resección abdominoperineal (RAP), tres con exenteración pélvica posterior y uno con exenteración pélvica total. Diez pacientes (62%) tuvieron complicaciones; de éstas, 4 fueron mayores. No hubo mortalidad operatoria. En 5/16 (32%) se obtuvo control local. Las recurrencias locales por estadio fueron: T2, 3/6 (50%), T3, 5/7 (71%) y T4, 3/3 (100%) $p = 0.04$. Diez de éstas se localizaron en la pared lateral de la pelvis, una tuvo localización pélvica vaginal y perineal central, nueve fueron tratadas con radioterapia (RT) a dosis media de 45 Gy y sólo la paciente con recurrencia central tuvo control. Las recurrencias regionales fueron en T2, 1/6 (16%), T3, 2/7 (28%) y T4, 2/3 (66%); dos pacientes con recurrencias metacrónicas se trataron con disección inguinal con control de la enfermedad.

En conclusión, con cirugía radical como tratamiento primario se obtiene un bajo porcentaje de control local y regional. Las recurrencias locales se localizan en la pared pélvica y no tienen respuesta al tratamiento con RT. Con los resultados de esta serie y los obtenidos con otras modalidades de tratamiento como RT y RT más quimioterapia, el papel actual de la cirugía radical es sólo de rescate de fallas pélvicas centrales a estas últimas modalidades de tratamiento.

Palabras clave: Neoplasia anal, radioterapia, cirugía.

Summary

In order to define the role of radical surgery in the actual treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal (ECAC), we retrospectively reviewed the charts of patients with primary ECAC, treated with radical surgery in the Hospital de Oncología, National Medical Center IMSS. We analyzed the recurrence pattern, its treatment and the contemporary literature was reviewed.

From 1975 to 1990, we treated 16 patients; 13 females, 3 males, mean age was 64 years. The presurgical stage was T2, 6; T3/7; T4, 3. An abdominoperineal resection was performed in 12 patients; a posterior pelvic exenteration in 3; a total pelvic exenteration in 1. Ten patients developed surgical complications, 4 of them were major, 2 required surgical reintervention. There was no operative mortality. We obtained local tumor control in 5/16 patients (32%); the local recurrence by stage were T2, 3/6 (50%); T3, 5/7 (71%); T4, 3/3 (100%) $p = 0.04$. Ten of them were located at the pelvis brim and 1 was located to the central pelvis (vagina, perine), 9 were treated with radiation therapy (RT) a mean dose of 45Gy, only the patient with central local recurrence obtained local tumor control. Regional recurrences were as follows: T2 patients, 1/6 (16%); T3, 2/7 (28%); T4, 2/3 (66%). The 2 patients with metachronous inguinal lymph node metastases were treated with a radical groin dissection, with tumor control.

In conclusion, the radical surgical treatment is associated with a low loco-regional tumor control; the pelvic tumor relapses were located at the pelvis brim and with no response to RT. With the results herein obtained and the results with other treatment modalities such as RT and its association with chemotherapy (C) in regard to local tumor control, the actual role of the radical surgical treatment in the salvage of central pelvic relapses to primary treatment with RT or C-RT.

Key words: Anus neoplasm, radiotherapy, surgery.

* Departamento de Cirugía Oncológica, Tumores Mixtos, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

** Departamento de Radioterapia, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

*** Departamento de Bioestadística, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

**** Residente de Coloproctología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

***** Jefe del Departamento de Cirugía Oncológica, The Medical Center of Delaware, Wilmington, Delaware, USA.

Introducción

El carcinoma epidermoide de conducto anal (CECA) es una neoplasia rara, representa 1%-2% de los tumores malignos originados en el colon y recto. En los Estados Unidos de Norteamérica se diagnostican aproximadamente 1000 a 2000 casos nuevos por año.¹

El tratamiento de elección del CECA durante las décadas de 1920 a 1930 fue la resección abdominoperineal (RAP) más la disección inguinal profiláctica; posteriormente, se demostró que la disección inguinal no añadía ningún beneficio en la supervivencia a estos pacientes, pero sí les producía morbilidad y su práctica se abandonó.² Hasta 1980, el tratamiento clásico fue la RAP con la cual se obtuvo un promedio de supervivencia a 5 años de 50% (24%-11%).^{3,3}

El objetivo de esta revisión es conocer los resultados, los patrones de recurrencia, el tratamiento de las recurrencias y la supervivencia a 5 años en los pacientes con CECA primario, tratados con cirugía radical [RAP, exenteración pélvica posterior (EPP) y exenteración pélvica total (EPT)] y revisar la literatura actual para poder definir cuál es el papel de la cirugía radical en el tratamiento del CECA en este momento.

Material y métodos

Se revisaron retrospectivamente los expedientes de 16 pacientes tratados en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social de 1975 a 1990. Todos tenían diagnóstico corroborado de carcinoma epidermoide del conducto anal (basaloide, transicional, cloacogénico o epidermoide). El conducto anal se definió como la porción terminal del intestino grueso que se extiende de la margen anal hasta 4,5 cm del tercio inferior del recto. Se excluyeron los pacientes con enfermedad metastásica (ganglionar inguinal y/o a distancia) y aquellos con carcinoma epidermoide de la margen anal. Todos los pacientes fueron estudiados mediante historia clínica, examen de las regiones inguinales (si se sospechó de metástasis, se corroboró con biopsia por punción o ocisional del ganglio), anorrectoscopia, medición del tumor y toma de biopsia, telerradiografía de tórax, ultrasonido de gammagrafía hepática y, desde 1988, tomografía axial computada (TAC) del abdomen y pelvis. Utilizamos la clasificación de la UICC/AJC (Cuadro 1). Todos los pacientes se sometieron a cirugía radical (RAP, EPP y EPT), previa preparación intestinal, con diferentes esquemas de antimicrobianos; desde 1982 utilizamos el esquema de Condon.⁶ El seguimiento consistió en examen físico intencional de la región perineal, pélvica e inguinal cada 2 meses durante los 2 primeros años, posteriormente, cada 4 meses con el examen físico y telerradiografía de tórax y sonografía hepática 2 veces al año. Al demostrar enfermedad persistente o recurrente a cualquier nivel se efectuó TAC del abdomen y pelvis. Se determinó el tiempo de recurrencia, sitio anatómico, corroboración de dicha recurrencia y se fijó la superviven-

cia desde la fecha de la cirugía hasta marzo de 1993 o hasta la fecha de la muerte. En todos los pacientes se tuvo seguimiento o éste se obtuvo por contacto telefónico.

Cuadro 1. Clasificación de la UICC/AJC para carcinoma epidermoide del conducto anal

Tumor primario	
T1	Tumor de menos de 2 cm de diámetro
T2	Tumor de más de 2 cm pero no más de 5 cm de diámetro
T3	Tumor de más de 5 cm de diámetro
T4	Tumor de cualquier tamaño que invade órganos adyacentes, la infiltración al músculo del esfínter no lo clasifica como T4
Ganglios linfáticos	
N0	No ganglios linfáticos regionales con metástasis
N1	Metástasis a ganglios linfáticos perirectales
N2	Metástasis en ganglios linfáticos unilaterales de la ínfera o de la cadena iliaca interna.
N3	Metástasis en ganglios linfáticos perirectales e inguinales, y/o inguinales bilaterales, y/o iliacos internos bilaterales.
Metástasis distantes	
M0	No metástasis distantes
M1	Metástasis distantes

El análisis estadístico fue efectuado en el programa Medibase y la supervivencia fue calculada de acuerdo al método de Kaplan-Meier. Las comparaciones entre los grupos se efectuó con la prueba exacta de Fisher; el nivel de significancia aceptado fue 0,05.

La recurrencia local se definió como la presencia de tumor en el lecho operatorio, en los ganglios linfáticos pélvicos, en el resto de estructuras pélvicas o en la cicatriz pélvica, perineal, vaginal o abdominal.

La recurrencia regional se definió como la presencia de metástasis en ganglios linfáticos inguinales y se dividieron en sincrónicas (aparición durante los primeros 6 meses de la cirugía del tumor primario) y metacrónicas (después de 6 meses).

La recurrencia distante se determinó como la presencia de enfermedad metastásica fuera de la pelvis e ingles.

Las complicaciones mayores fueron aquellas que pusieron en peligro la vida como reoperaciones, estancia hospitalaria de más de dos semanas por complicaciones quirúrgicas o médicas. Todas las demás se catalogaron como complicaciones menores. Complicaciones tardías fueron aquellas que se presentaron 2 meses después de la cirugía.

La mortalidad operatoria se definió como muerte durante los 30 días o después si fue directamente secundaria al procedimiento quirúrgico o sus complicaciones. Para el aná-

lisis de supervivencia actuarial a 5 años se tomaron a los pacientes que fallecieron de cualquier causa, incluyendo al CECA.

Resultados

Se trataron 13 mujeres y 3 hombres, con edad media de 64 años (extremos de 31 a 84). Se agruparon por etapas de la manera siguiente: T2, 6, T3, 7 y T4, 3. Ninguno tuvo ganglios linfáticos inguinales clínicamente positivos. Doce pacientes fueron tratados con RAP, 3 con EPP y 1 con EPT. A cinco de las 10 mujeres tratadas con RAP se les efectuó resección de la pared posterior de la vagina y en las 5 restantes no se encontró el dato en los expedientes. En 10 pacientes (62%) se presentaron complicaciones: cuatro de ellos tuvieron complicaciones mayores y

fueron dos reoperaciones, en uno por hemorragia postoperatoria inmediata y en el otro por una hernia perineal al quinto día del postoperatorio; 2 tuvieron hemorragia transoperatoria de más de 1500 ml que ameritaron trasfundirse más de 3 unidades de sangre. Las complicaciones menores y tardías (en algunos pacientes, ocurrió más de una) fueron las siguientes: absceso perineal, 3, dehiscencia de herida perineal, 3, infección urinaria, hernia peristomal, 2, dehiscencia de herida vaginal, 2 y vejiga neurogénica, 2. No hubo mortalidad operatoria.

Patrón de recurrencia

La mediana de seguimiento del grupo fue de 54 meses (extremos de 8 a 220). En el Cuadro 2 se describen las recurrencias en los 3 estadios de acuerdo al sitio anatómico.

Cuadro 2. Patrón de recurrencia en carcinoma epidermoide de conducto anal post-cirugía.

Etapas	Número pacientes	Control local	Recurrencia local	Recurrencia local/regional	Recurrencia regional	Recurrencia distante
T2NOMO	6	3/6(50%)	3/6(50%)		1/6(16%)	
T3NOMO	7	2/7(28%)	3/7(42%)	2/7(28%)		
T4NOMO	3	0/3(0%)		3/3(100%)		3/3(100%)
Total	16	5/16(32%)				

Cuadro 3. Tratamiento de enfermedad recurrente carcinoma epidermoide conducto anal

Etapas	Patrón de recurrencia	Tratamiento	Respuesta	Estado actual (meses)
T2NOMO	Local (Pared pélvic)	Escisión local + RT (45 Gy)	Progresión	*MCAT pélvica(52)
T2NOMO	Local (Pared pélvic)	RT (45 Gy)	Progresión	**VCAT Pélvica (9)
T2NOMO	Regional	Dissección Inguino-pélvica+	Control	**VSAT (71)
T2NOMO	Local (Pared pélvic)	RT. (45 Gy)	Progresión	VCAT (12)
T3NOMO	Local(Pared pélvic)	Escisión local + RT(45 Gy)	Progresión	MCAT (14)
T3NOMO	Local (Pared pélvic)	RT.(45 Gy)	Progresión	VCAT (18)
T3NOMO	Local Regional (Pared pélvic)	RT. (35 Gy)	Progresión	VCAT pélvica (10)
T3NOMO	Local (vaginal)	Escisión local + RT (65 Gy)	Control	Inguinal VSAT (72)
T3NOMO	Regional		Locorregional	
T3NOMO	Local (Pared pélvic)	RT (50 Gy)	Progresión	MCAT pélvica (24)
T4NOMO	Regional			
T4NOMO	Local/regional/ distante	No	Progresión	MCAT pélvica (2) y pulmonar
T4NOMO	Local/regional/ distante	RT. (50 Gy + 5 Fu)	Progresión	MCAT pélvica (5) y pulmonar
T4NOMO	Local/distante	No	Progresión	MCAT pélvica (9) y pulmonar

* Muerto con actividad tumoral ** Vivo con actividad tumoral *** Vivo sin actividad tumoral.

En los pacientes con tumores T2, la mediana de presentación de la recurrencia local fue de 22 meses (extremos de 8 a 23); la recurrencia regional se observó a los 42 meses del control de tumor primario.

En los pacientes con tumores T3, la mediana de presentación de la recurrencia local fue de 9 meses (extremos de 6 a 16); la mediana de presentación de las recurrencias pélvica e inguinal fue de 9 meses (extremos de 6 a 16).

En los pacientes con tumores T4, la mediana de la presentación de la recurrencia pélvica e inguinal fue de 4 meses (extremos de 4 a 6) y la enfermedad distante a los 8 meses (extremos de 8 a 48).

Tratamiento de la enfermedad recurrente

En el Cuadro 3 se muestra el sitio de la recurrencia, tratamiento administrado, respuesta, seguimiento y estado actual de los pacientes con enfermedad recurrente.

El estado actual del grupo total de pacientes con mediana de seguimiento de 54 meses, se muestra en el Cuadro 4.

La supervivencia actuarial a 5 años del grupo total fue de 52%, la corregida de 57%. La supervivencia actuarial a 5 años por estadios fue T2, 66%, T3, 28% y T4, 0%.

Cuadro 4. Estado actual a 54 meses

Estado	Pacientes (número)
Vivos sin actividad tumoral	6
Vivos con actividad tumoral	2
Muertos con actividad tumoral	7
Muertos sin actividad tumoral	1
Total	16

Discusión

El tratamiento clásico del CECA hasta la década de 1980 fue la RAP, con la desventaja de dejar una colostomía permanente; la morbilidad asociada a este procedimiento en promedio era de 40% (25%-55%), la mortalidad operatoria de 3% y la recurrencia local de 38% (27%-58%).^{3,5,7,9}

A pesar de las complicaciones asociadas a este procedimiento y de la pérdida del esfínter anal, en estos pacientes los sitios de recurrencia se localizaban en la pelvis, periné e ingles; las causas de muerte eran debidas a sepsis secundaria a necrosis tumoral, insuficiencia renal crónica y caquexia, con el consecuente deterioro de la calidad de vida.¹⁰

El factor pronóstico más importante en esta enfermedad es el tamaño tumoral y la presencia de ganglios linfáticos metastásicos.⁷ El drenaje linfático en este tumor es dual e impredecible, a los ganglios linfáticos de la región inguinal y a los de la zona perianal, perirrectal y pericolónica; cuando

éstos contienen metástasis, 45% miden menos de 5 mm.¹¹ Tal vez debido al tamaño de los ganglios linfáticos metastásicos no puedan ser detectados por los métodos actuales de evaluación pre y transoperatoria¹² y que a pesar de efectuar una disección adecuada del mesosigmoide, mesorrecto, pararrecto, pared posterior de la vagina y del periné, es posible que se deje tejido con ganglios linfáticos pequeños adyacentes a la pared pélvica y esto explique la alta frecuencia de recurrencias locales. Los resultados obtenidos en el presente grupo de pacientes apoyan esta aseveración. La recurrencia local se presentó en los pacientes con tumores T2 en 3/6 (50%) y en los T3 y T4 en 8/10 (80%). La recurrencia regional en los pacientes con tumores T2 se presentó en forma metacrónica en 1/6 (16%) y en los pacientes con tumores T3 y T4 en 4/10 (40%), en 3 de ellos la metástasis fue sincrónica. Todos los pacientes con tumores T4 desarrollaron metástasis pulmonares.

Con el fin de mejorar el control locoregional en los pacientes con esta neoplasia, Cumming y otros autores¹³⁻¹⁷ utilizaron RT en forma preoperatoria y observaron que el tumor primario era radiosensible y que en algunos especímenes de RAP no se encontró tumor viable; con este fundamento se consideró a la RT como una modalidad de tratamiento primario. Los resultados que obtuvieron promediaron 70% de control local (55%-%), 35% de estos pacientes requirieron de una colostomía por persistencia, recurrencia tumoral o por secuelas en la función esfinteriana; la supervivencia a 5 años promedió 52% (28%-79%).

En 1974, Nigro¹⁸ publicó los resultados preliminares de 3 pacientes tratados con RT y quimioterapia (QT) simultáneas y obtuvo respuesta completa demostrada en la pieza quirúrgica en 2/3 pacientes. Esta observación alentó al mismo Nigro y a otros investigadores a utilizar este esquema de tratamiento o modificaciones a éste. Los resultados de control local, preservación de la función del esfínter anal y de supervivencia a 5 años se presentan en el Cuadro 5. En base a los resultados analizados previamente, el tratamiento de elección para este tumor es RT o RT-QT.

A pesar del número pequeño de pacientes en esta revisión, debido a la rareza de la enfermedad, los patrones de recurrencia observados nos permiten plantear prospectivamente una estrategia para la planeación del campo de tratamiento con RT. Los pacientes con tumores primarios T2 pueden ser tratados con un campo que incluya únicamente a la pelvis¹³ ya que éste incluye el tumor primario y los relevos ganglionares en la zona perianal, perirrectal y el primer relevo ganglionar inguinal. En los pacientes con tumores T3 y T4 el campo de tratamiento deberá de incluir la pelvis, periné y regiones inguinales. En los pacientes con tumores T4, se deberá de considerar a la cirugía radical como parte del tratamiento multidisciplinario para lograr control local, además de evaluar QT adyuvante debido a la alta frecuencia de metástasis distantes.

En la literatura actual existe poca información acerca del tratamiento de la enfermedad recurrente por lo que la experien-

Cuadro 5. Resultados de tratamiento con quimio-radioterapia

Referencia	Número de pacientes	Dosis de Gy/día	Quimioterapia	Respuesta Completa	Recurrencia Local	Supervivencia a 5 años
Nigro (19)	104 (Serie Colectada)	30/15	*5Fu 1000 mg/M2/24 hrs día 1-4 Mitc 15 mg/M2 IV, día 1	89%	12%	80%
Sischy (20)	33	45/25 ±10/73	5Fu 1000 mg/M2/24 hrs día 2-5 MitC 10 mg/M2 IV, día 2	91%	0%	77%
Cummings (21)	30	50/20	5Fu 1000 mg/M2/24 hrs día 1-4 MitC 10 mg/M2 IV, día 1	94%	0%	75%
Enker (22)	44	30/15	5Fu 750 mg/M2/24 hrs x 5 días MitC 10-15 mg/M2 IV, día 1	59%	23%	70%
Flam (23)	30	41-45/25	5Fu 1000 mg/M2/24 hrs día 1-4 - 30-34 MitC 15 mg/M2 día 1	87%	4%	100%
Docí (24)	56	54/25	5Fu 750 mg/M2/24 hrs x 5 días MitC 15 mg/M2 día 1	87%	13%	81%
Tanum (25)	86	50/25	5Fu 1000 mg/M2/24 hrs día 1-4 MitC 10 -1% mg/M2 día 1	84%	16%	72%
López (26)	33	30-50-25	5Fu 1000 mg/M2/24 hrs día 2-6 MitC 15 mg/M2 día 1	88%	16%	79%

* 5 Fluorouracilo - Mitomicina C.

cia es limitada.²⁷ Nosotros proponemos clasificar a la enfermedad persistente o recurrente después de su corroboración por biopsia, TAC de abdomen y pelvis y telerradiografía de tórax, de acuerdo al sitio anatómico y tiempo de presentación en las localizaciones que se describen en el Cuadro 6.

Esta clasificación puede tener importancia para planear la terapéutica, porque existen variaciones importantes del patrón de recurrencia local de acuerdo al tratamiento primario elegido. En nuestra serie las recurrencias fueron Ib y IIb (pared pélvica) y no se obtuvo respuesta completa en ninguno de los pacientes que recibieron tratamiento con RT. Las recurrencias reportadas a tratamientos de la enfermedad primaria con RT, RT-QT, en general, fueron de tipo Ia y el rescate de estas fallas es con cirugía radical con 90% de control.²⁷ En nuestra serie los pacientes que presentaron recurrencia regional metacrónica tuvieron control de la enfermedad con una disección inguinopélvica; los pacientes con recurrencias regional sincrónica no tuvieron control de la enfermedad y ellos fallecieron por enfermedad diseminada.⁵

En conclusión, con el tratamiento quirúrgico primario del carcinoma epidermoide del conducto anal se obtiene un bajo porcentaje de control local y las recurrencias local, regional y a distancia están directamente relacionadas al tamaño del tumor primario. El tratamiento de la enfermedad recurrente a cirugía es meramente paliativo y sólo curativo en casos seleccionados de recurrencia local central y/o metacrónica inguinal.

Con los resultados obtenidos en esta serie y los reportes de los resultados con terapia multimodal de respuestas completas con preservación de la función del esfínter anal, el tratamiento quirúrgico inicial no tiene indicación en la actualidad y sólo debe de ser utilizado como rescate a la falla del tratamiento conservador con RT y/o RT-QT.

Agradecimiento

Los autores agradecen a la Ts. Rosa E. Rodríguez Ramos su ayuda en la recolección de datos.

CARCINOMA EPIDERMÓIDE DEL CONDUCTO ANAL

CLASIFICACION DE LA ENFERMEDAD RECURRENTE

I- LOCAL

- a).- Central (periné y vagina).
- b).- Lateral (pared de la pelvis).

II- REGIONAL

- a).- Sincrónica: Metástasis a ganglios linfáticos inguinales dentro de los 6 primeros meses de tratamiento del tumor primario.
- b).- Metacrónica: Metástasis a ganglios linfáticos inguinales después de 6 meses de tratamiento del tumor primario.

III- LOCO-REGIONAL

Cualquier recurrencia local más ganglios linfáticos positivos.

IV- DISTANTE

Metástasis viscerales o fuera de las localizaciones antes mencionadas.

Referencias

1. López MJ, Bliss DP Jr, Kraybill WG, Soybel DI. Carcinoma of the anal region. *Curr Probl Surg* 1989;26:527-600.
2. Stearns NW Jr, Quan SH. Epidermoid carcinoma of the anorectum. *Surg Gynecol Obstet* 1970; 131:953-957.
3. Paradis P, Douglas HO, Holyoke ED. The clinical implications of a staging system for carcinoma of the anus. *Surg Gynecol Obstet* 1975;141:411-416.
4. Greenall MJ, Quan SH, De Cosse J. Epidermoid cancer of the anus. *Br J Surg* 1985;72(Suppl):S97-S103.
5. Clark J, Petrelli NJ, Herrera L, Mittelman A. Epidermoid carcinoma of the anal canal. *Cancer* 1986;57:400-406.
6. Condon RE, Nicholls RL. The present position of the Neomycin Erythromycin bowel preparation. *Surg Clin N Amer*. 1975;55:1331-1382.
7. Boman B, Moertel CH, O'Connell MJ, Scott M, Weiland CH, Beart RW, et al. Carcinoma of the anal canal. A clinical and pathologic study of 188 cases. *Cancer* 1984;54:114-125.
8. Gabriel WB. Discussion on squamous cell carcinoma of anus and anal canal. *Proc R Soc Med* 1960;53:403-409.
9. Pintor MP, Northover JM, Nicholls R. Squamous cell carcinoma of anus at one hospital from 1948 to 1984. *Br J Surg* 1989; 76:806-810.
10. Singh R, Nime F, Mittelman A. Malignant epithelial tumor of the anal canal. *Cancer* 1981;48:411-415.
11. Wade D, Herrera L, Castillo N, Petrelli NJ. Metastases to the lymph node in epidermoid carcinoma of the anal canal. Studied by a clearing technique. *Surg Gynecol Obstet* 1989;169:238-242.
12. Hagoopian E, Luna-Pérez P, Labastida S, Herrera L. Carcinoma epidermoide del conducto anal: Tendencias y controversias. *Oncología* 1992;7:102-109.
13. Cummings BJ, Thomas GM, Keane TJ, Hardwood AR, Rider WD. Primary radiation therapy in the treatment of anal canal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1982;25:778-782.
14. Dobrovsky W. Radiotherapy of epidermoid anal cancer. *Br J Radiol* 1989;62:53-58.
15. Hughes L, Rich TA, Delclos L, Ajani J, Martin R. Radiotherapy for anal cancer: Experience from 1979-1987. *Int J Radiat Oncol Bio Phys*. 1989;17:1153-1160.
16. Schlinger M, Krzich C, Pene F, Marin JL, Gindrey B, Mauban S. Epidermoid carcinoma of the anal canal treatment results and prognostic variables in a series of 242 cases. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 1989; 17:1141-1151.
17. Papillon J, Montbarbon JF, Gerard JP, Chassard JL, Ardiat JM. Intersitial curietherapy in the conservative treatment of anal and rectal cancers. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 1989;17:1161-1169.
18. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B. Combined Therapy for cancer of the anal canal: A preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1974;17:354-356.
19. Nigro ND. An evaluation of combined therapy for squamous cell cancer of the anal canal. *Dis Colon Rectum* 1984;27:736-766.
20. Syschy B, Scotte Dogget RL, Krall JM. Definitive irradiation and chemotherapy for radiosensitization in management of anal carcinoma: Interim report on Radiation Therapy Oncology Group Study No. 8314. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:850-856.
21. Comings BJ, Keane TJ, Thomas GM. The results and toxicity of the treatment of anal canal carcinoma by radiation therapy and chemotherapy. *Cancer* 1984;54:2062-2068.
22. Enker WE, Heilwell LM, Januo AJ. Improved survival in epidermoid carcinoma of the anus in association with preoperative multidisciplinary therapy. *Arch Surg* 1986; 121:1386-1390.
23. Flam MS, John MJ, Mowry PA, Lovallo LJ, et al. Definitive Combined modality therapy of carcinoma of the anus: A report of 30 cases includin results of salvage therapy in patients with residual disease. *Dis Colon Rectum* 1987;30:495-502.
24. Doei R, Zucilli R, Rombelli L, Montalto F, et al. Chemoradiation therapy for anal cancer: A report of 56 cases. *Ann Surg* 1992;215:150-156.
25. Tanum G, Tveit K, Karlsen K, Hauer-Jensen M. Chemotherapy and radiation therapy for anal carcinoma: Survival and late morbidity. *Cancer* 1991; 67:2462-2466.
25. López MJ, Myerson RJ, Shapiro S, Fleshman JW Jr, et al. Squamous cell carcinoma of the anal canal. *Am J Surg* 1991; 162:580-584.
27. Tanum G. Treatment of relapsing anal carcinoma. *Acta Oncol* 1993;32:33-35.