

CÁNCER DE CANAL ANAL

Lucía Tueros Farfan, Jose David González Gómez, Sara Vázquez González, Marta Bonet, Moisés Mira.

Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida

INTRODUCCIÓN

El cáncer de canal anal ha ido aumentando su incidencia a lo largo de los años. Se asocia a sexo femenino, infección por papilomavirus (HPV), número de parejas sexuales, fumadores, relaciones sexuales de riesgo (vía anal) e inmunosupresión (VIH)¹.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia anual de cáncer de canal anal es del 0.5-2.0 por 100000 habitantes, pese a no ser el más frecuente de los tumores gastrointestinales, está aumentando en Europa, Australia y Estados Unidos.

Se estima que para 2040 la incidencia mundial de esta neoplasia en mayores de 65 años se haya duplicado respecto al 2020 (de 23800 casos a 43600).

Es más frecuentes en las mujeres y en edades entre 60 a 69 años-

Respecto a la supervivencia, a lo largo de los años se ha conseguido incrementar de una media de 64% a 75%¹.

En un estudio de la población inglesa, se estableció una supervivencia global del 85%, 60% y 50% a 1 año, 5 años y 10 años del tratamiento.

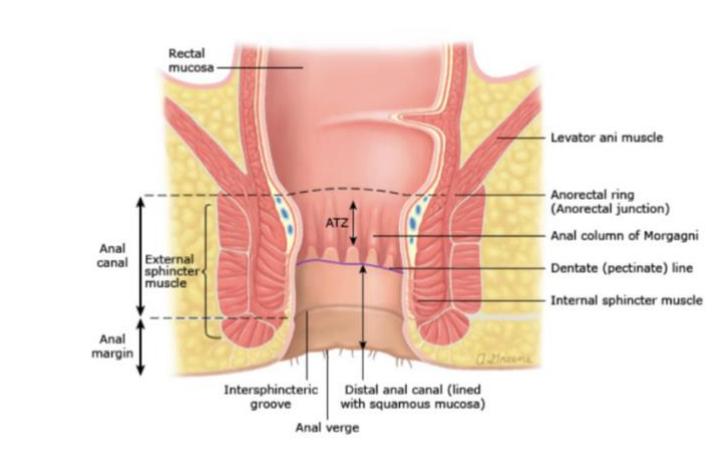
FACTORES DE RIESGO

- Virus papiloma humano (VPH) (más frecuente)
- Relaciones sexuales de riesgo (vía anal)
- Antecedente de cancer cervical, vulvar o vaginal
- Inmunodeprimidos (trasplantados, VIH, enfermedades hematológicas)
- Fumadores

ANATOMÍA

El complejo anal está compuesta por el canal anal (3-5 cm desde el borde anal) y la región perianal. El canal anal es la porción más próxima a la región anal.

La línea dentada representa la transición entre el epitelio columnar del canal anal proximal y el escamoso del canal distal y se encuentra a 2 cm del ano.



Respecto al drenaje linfático:

- Margen anal: ganglios inguinales
- Canal anal por debajo de la línea dentada: ganglios inguinales superficiales e iliacos externos
- Canal anal por encima de la línea dentada: drenan a los mesorrectales e iliacos internos
- Invasión de órganos adyacentes (próstata, vejiga, vagina): ilíacos externos

HISTOLOGÍA

Se denominan cánceres anales a los tumores que se desarrollan a partir de cualquiera de los tres tipos de mucosa (escamosas glandulares, transicionales y no queratinizantes). La 9th edición de AJCC diferencia neoplasia de canal anal, aquella que no se puede visualizar en su totalidad con tracción de glúteos a la exploración, de neoplasia perianal (definida como lesión en piel distal o unión escamo-mucocutánea/lesión visible completamente a la exploración)³.

Dentro de la clasificación histológica del canal anal podemos encontrar:

- Carcinoma de células escamosas (surgen de la mucosa transicional o escamosa), suele ser la histología más frecuente.

- Carcinoma basaloide (también denominado carcinoma de unión o cloacogénico) es una variante del escamoso que surge de la zona de transición epitelial.
- Adenocarcinomas (surgen de elementos glandulares) dentro del canal anal son infrecuentes, pero parecen compartir una historia natural similar a los adenocarcinomas rectales y su tratamiento es análogo a éste.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los síntomas principales al diagnóstico son⁴:

□ Sangrado rectal: el más común, ocurre en aproximadamente el 45% de los pacientes.

⚡ Dolor anorectal o sensación de masa: presente en 30% de los pacientes.

📄 Incontinencia o tenesmo rectal

Otros síntomas pueden ser prurito o fístula entre otros.

El antecedente de condiloma anorrectal está presente en un gran porcentaje dentro de los homosexuales varones (50%) y un porcentaje un poco menor (30%) en mujeres y varones heterosexuales.

DIAGNÓSTICO

Es imprescindible el tacto rectal, exploración por anoscopia y toma de biopsia para confirmación histopatológica. La exploración inguinal es esencial para valorar la presencia de adenopatías y su biopsia respectiva.

Se recomienda examen ginecológico incluyendo despistaje de cáncer cervical, dado a la asociación del cancer de canal anal al VPH.

También se debería realizar recomendaciones al paciente acerca de la preservación de la fertilidad en mujeres y varones en edad reproductiva^{3,4}.

Pruebas al diagnóstico		
Obligatorias	Recomendadas	Opcionales
Biopsia	Despistaje VIH y VPH	Ecoendoscopia

Exploración física (incluida exploración ginecológica)	PET-Tc	
Endoscopia		
RM y TC toracoabdominal		

ESTADIFICACIÓN

El estadiaje inicial debe incluir exploración física, analítica con marcadores tumorales (SCC, CEA), colonoscopia y RM pélvica para determinar la extensión locorregional, así como TC (torácico, abdominal y pélvico) para valorar enfermedad a distancia.

El PET-TC puede ser útil a la hora de identificar la enfermedad metastásica y puede cambiar la intencionalidad del tratamiento, ayudándonos a determinar la afectación adenopática en aquellos ganglios no concluyentes por pruebas convencionales⁵. Para nuestra especialidad es de especial importancia ya que nos apoya en la delimitación del tumor.

Las localizaciones más frecuentes de diseminación metastásica son a nivel pulmonar, hepática y ósea.

TNM

TNM (AJCC 9 edición)

T: Tumor primario

TX Tumor primario no evaluado

T0 No evidencia de tumor primario

T1 ≤ 2 cm en su diámetro máximo

T2 > 2 cm pero ≤ 5 cm en su diámetro máximo

T3 > 5 cm en su diámetro máximo

T4 invasión de algún órgano adyacente como vagina, uretra o vejiga
(independientemente del tamaño del tumor)

N: Adenopatías regionales

Nx adenopatías no evaluadas

N0 no afectación de adenopatías regionales

N1 afectación de adenopatías de regionales

N1a adenopatías inguinales, mesorectales, rectales superiores, ilíacas internas u obturadores

N1b adenopatías ilíacas externas

N1c N1b + N1a

ESTADIOS

AJCC 9	T1	T2	T3	T4
N0	I	IIA	IIIA	IIIB
N1	IIB			IIIC
M1	IV			

TRATAMIENTO

La elección del tratamiento óptimo para estos tumores debe realizarse dentro de un equipo multidisciplinar y en base al estadiaje de la enfermedad al diagnóstico.

El tratamiento estándar, excepto para estadios iniciales cT1, es el tratamiento radical con QT-RT.

En el pasado, los pacientes con carcinoma de canal anal se trataban de manera rutinaria mediante resección abdominoperineal, sin embargo las tasas de recurrencia local eran altas y la OS a los 5 años solo era del 40-70%³, a esto había que añadir la morbilidad de la colostomía permanente. En un estudio realizado en los años 70 se obtuvieron respuestas completas en algunos pacientes tratados con QT-RT radical (sin cirugía) lo que sentó las bases para estudios posteriores randomizados, obteniendo buenos resultados y seguridad^{7,8,9}. Todo esto apoyó esta modalidad de tratamiento (QT-RT) como estándar.

Cirugía

La resección local en el cancer de canal anal puede estar indicada en 2 situaciones:

- A) T1 N0 bien/moderadamente diferenciados o en algunos casos seleccionados de T2 N0 en los que el tumor no involucra el esfínter, en ambos casos son necesarios márgenes de resección adecuados (≥ 1 cm).

- B) Casos resecados superficialmente invasivos (≤ 3 mm de invasión de la membrana basal) y con una extensión en el plano horizontal ≤ 7 mm (en lesiones de pequeño tamaño es posible realizar una resección completa en el momento de la biopsia).

En ambas situaciones, si la resección fuese incompleta (márgenes afectados < 1 cm) estaría indicada como primera opción la reintervención quirúrgica⁹.

En casos en los que exista alguna contraindicación o no se pudiesen asegurar márgenes negativos, se debería plantear tratamiento radical con QT-RT.

Un estudio retrospectivo que incluyó a 2243 adultos de la National Cancer Database, diagnosticados de neoplasia de canal anal cT1N0 entre 2004 y 2012 no objetivó diferencias significativas en OS a los 5 años independientemente de la modalidad de tratamiento realizada (85.3% para excisión local; 86.8% para QT-RT; $P = .93$)¹⁰. La

resección abdominoperineal se reserva para la recurrencia local o persistencia de la enfermedad.

Radioterapia

La radioterapia, junto con la quimioterapia (mitomicina + 5FU), constituyen el tratamiento estándar del cáncer de canal anal.

Estudios fase II y posteriormente fase III randomizados establecieron el tratamiento concomitante con QT-RT como primera elección para la mayoría de los pacientes, consiguiendo preservación de esfínter con tasas de control local entre 60-80% (dependiendo del estadiaje al diagnóstico), reservándose la cirugía (amputación abdominoperineal + colostomía permanente) para casos de recaída local¹¹.

El estudio RTOG 87-04/ECOG 1289 demostró que la concomitancia RT con 5Fu + mitomicina era superior a RT + 5Fu, sentando las bases del tratamiento QT de elección.

A lo largo de los años se han publicado numerosos estudios investigando la dosis óptima de radioterapia para conseguir buen control local sin incrementar la toxicidad a largo plazo. En guías internacionales se recomiendan dosis entre 45-60Gy, pero no existe un consenso definitivo sobre la dosis en función del tamaño tumoral^{12,13,14}.

En 2018 se publicó un estudio retrospectivo cuyo objetivo era identificar los factores determinantes para el control local y la relación entre dosis-efecto, lo que permitiría en un futuro individualizar el tratamiento. Los resultados sugirieron una escalada de dosis en hombres y se identificaron factores pronósticos como el tamaño tumoral, invasión y afectación ganglionar. Aún así este estudio presenta limitaciones como la recogida de datos retrospectiva y las técnicas (posiblemente de tratamiento y diagnóstico) obsoletas, por lo que se requieren estudios futuros¹⁵.

Actualmente hay un estudio fase 2 (DECREASE), que está reclutando, en el que se analiza dosis menores de QT-RT en comparación con el estándar para estadios I-IIA. Los pacientes de este estudio son randomizados a 28 fracciones (estándar) vs 20-23 fracciones (desescalada) con IMRT. Se espera que finalice para 2025^{16,17,18,19}.

Aunque el tratamiento estándar es QT-RT, en los últimos años se han publicado estudios donde el tratamiento en pacientes mayores de 70 años requiere un enfoque multidisciplinar e individualizado. Estos pacientes tienen mayor probabilidad de no finalizar QT-RT, traduciéndose en un riesgo aumentado de cirugía abdominoperineal de rescate con elevada morbilidad/mortalidad, por ello solamente se recomienda realizar el tratamiento estándar en pacientes "fit" desde el punto de vista geriátrico.²⁹ Recordando realizar un cribado con la escala G8 y en pacientes con un valor menor de 14, realizar la

valoración geriátrica integral (VGI) para poder adaptar el tratamiento en nuestros paciente teniendo en cuenta su reserva funcional y su capacidad de resiliencia.

Simulación

Se realiza en decúbito supino (menos recomendando en prono con belly board) con cortes ≤ 3 mm y en posición “frog leg” si tolerancia del paciente. Se puede realizar con contraste endovenoso para la correcta visualización del tumor y vasos.

Se puede valorar la preparación de vejiga para conseguir un llenado reproducible a lo largo del tratamiento y evitar la migración de asas intestinales a pelvis, así como un marcador en el límite inferior anal.

No existe un consenso sobre el uso de dilatadores vaginales ni protector escrotal para minimizar la toxicidad durante el tratamiento, tampoco respecto al uso de bolus.

Volúmenes

Tumor:

GTVp: lesión tumoral por pruebas de imagen y por exploración física.

CTVp: expansión de 1.5-2 cm, incluyendo todo el canal anal (desde unión anorrectal hasta el borde anal) y esfínteres, prestando especial atención en la cobertura a nivel perianal. Excluir hueso, músculo o aire.

PTVp: expansión de 0.5-1 cm en función de IGRT

Elective clinical target volume (RTOG consensus)²²

-
- CTVA: región perirectal, presacra e ilíacos internos
- CTVB: ilíacos externos
- CTVC: inguinales

Para todos los tumores de canal anal el volumen electivo nodal debe incluir las tres regiones

(CTVA+CTVB+CTVC) y deben abarcar CTVp (y CTVn si se realiza boost adenopatías).

PTVelectivo (cadenas ganglionares): expansión de 0.5-1 cm en función de IGRT

Adenopatías

GTVn: adenopatías patológicas por pruebas de extensión

CTVn: GTVn + 5 mm

PTVn: expansión de 0.5-1cm en función de IGRT

(No hay claro consenso sobre la realización de boost en adenopatías¹⁹)

Límites anatómicos para el volumen electivo según consenso RTOG

CTVA (perirectal , presacro e ilíacos internos)	<u>Pelvis inferior:</u> incluir 2 cm por debajo del tumor, extendiéndose a las áreas de afectación de piel en región perianal y borde anal. <u>Pelvis media:</u> incluir recto, mesorrecto, ilíacos internos y extenderse 1 cm a nivel interno de la vejiga. A nivel lateral extenderse hacia músculo y hueso (sin incluirlos en caso de no estar afectados). En los vasos ilíacos internos incluirse con un margen de 7-8mm alrededor de ellos <u>Pelvis superior:</u> bifurcación de la ilíaca común, generalmente a la altura del promontorio.
CTVB (ilíacos externos)	La transición entre CTVB-CTVC se define a nivel del límite inferior de los vasos obturadores internos (referencia ósea: límite superior de la rama púbica superior). Margen de 7-8 mm alrededor de los vasos
CTVC (inguinal)	El área inguinal se define desde el ligamento inguinal superior hasta el límite inferior del trocánter inferior o bien 2cm por debajo de la unión safena/femoral. El borde entre CTVB - CTVC es a nivel del borde superior de las ramas púbicas. Se debe contornear la región inguinal incluyendo pequeños vasos/adenopatías.

También se han publicado guías de contorneo de volúmenes y planificación con VMAT/IMRT por el grupo AGITG (Australasian Gastrointestinal Trials Group 31). En ella se definen 7 regiones ganglionares que siempre deberían incluirse dentro del volumen nodal electivo

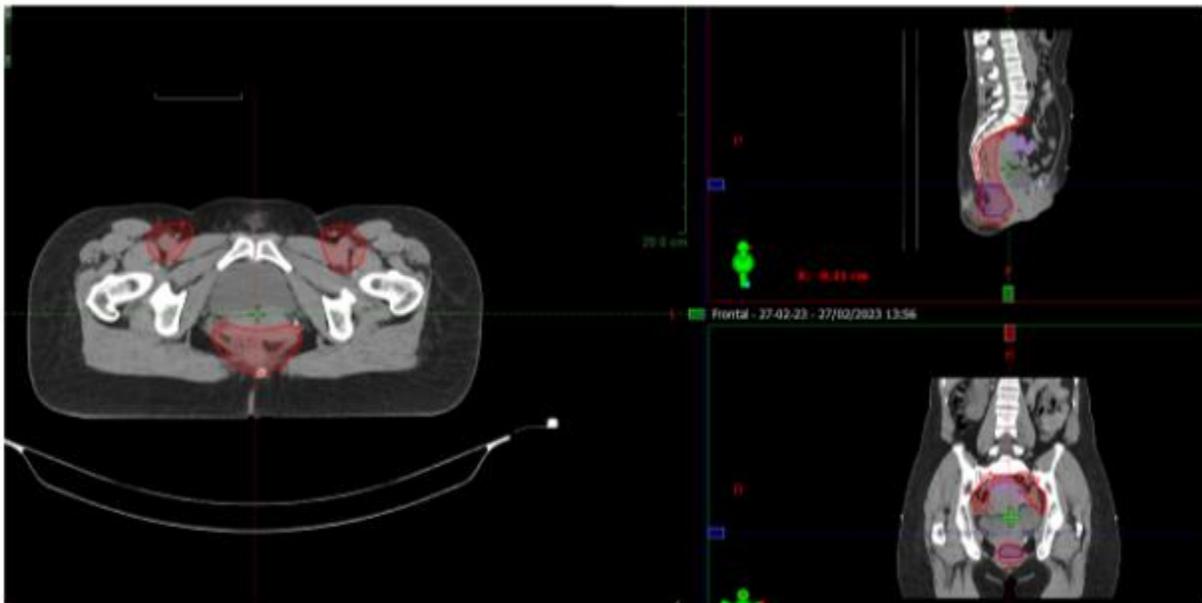
(mesorrecto, presacros, ilíacos internos, ilíacos externos, obturadores, fosa isquiorrectal e inguinales) y sus límites anatómicos.

Recientemente (2022) se ha publicado una guía (ECOG-ACRIN)²³ para contorneo y tratamiento de estadios localizados de canal anal (T1-2 N0 M0). El estudio randomizado ECOG-ACRIN EA2182 (DECREASE) está valorando la posibilidad de desescalada de dosis en estos estadios, en comparación con el tratamiento estándar, dado el mejor pronóstico (aún no se han publicado resultados definitivos). Este artículo pretende unificar la planificación del tratamiento en estadios localizados.

Los volúmenes que define son los siguientes:

- GTVp: tumor. Incluir todo el “complejo anal” a la altura del tumor, que está definido como la circunferencia completa del canal anal abarcando esfínteres y músculo puborrectal.
- CTVp: GTVp + 1 cm. Incluir todo canal anal, mesorrecto, 1 cm de margen a nivel anterior de los órganos adyacente (vejiga, próstata, vesículas) y fosa isquiorectal.
- CTVn (electivo): ilíacos internos, externos, obturador, inguinal, mesorrectal y presacos.
- PTV: expansión de 7-10 mm del CTVp y CTVn
-

La dosis recomendada es 50.4Gy a 1.8Gy/fx al PTVp y 42Gy a 1.5Gy/fx al PTVn.²³



QR guías contorneo:



Dosis

RTOG 0529 dosis:

Tumor y adenopatías	Volumen electivo ganglionar
Tamaño tumoral: <ul style="list-style-type: none">- T2: 50.4Gy/28fx (1.8Gy/fx)	42Gy/28fx (1.5Gy/fx)
<ul style="list-style-type: none">- T3/T4: 54Gy/30fx (1.8Gy/fx)	45Gy/30fx (1.5Gy/fx)
Tamaño de adenopatía: <ul style="list-style-type: none">- ≤ 3cm: 50.4Gy/30fx (1.68Gy)- > 3cm: 54Gy/30fx (1.8Gy/fx)	

MD Anderson Cancer Center (MDACC) dosis:

Tumor y adenopatías	Volumen electivo ganglionar
Tamaño tumoral: <ul style="list-style-type: none">- T1: 50Gy/25fx (2Gy/fx)	43Gy/25fx (1.72Gy/fx)
<ul style="list-style-type: none">- T2: 54Gy/27fx (2Gy/fx)	45Gy/27fx (1.67Gy/fx)
<ul style="list-style-type: none">- T3/T4: 58Gy/29fx (2Gy/fx)	47Gy/29fx (1.62Gy/fx)
Tamaño de adenopatía: <ul style="list-style-type: none">- < 2cm: 50Gy/25fx* (2Gy)- 2-5cm: 54Gy/27fx* (2Gy/fx)- > 5cm: 58Gy/29fx* (2Gy/fx)	

* El tumor, adenopatías afectas y volumen electivo debe ser tratado con boost integrado mediante VMAT/IMRT. La dosis y por ende el número de fracciones según la dosis, irá determinada por el tamaño del tumor y de las adenopatías. Por ejemplo: un tumor cT2

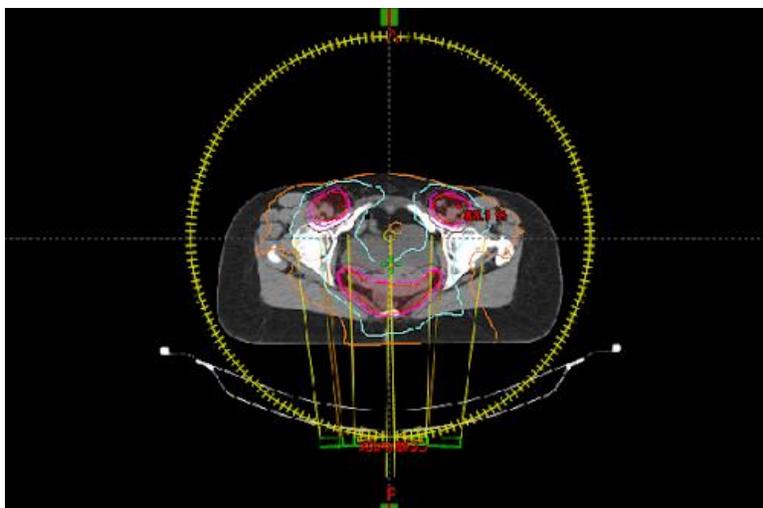
con una adenopatía de 1.5cm debe planificarse en 27 fracciones (el tumor debe recibir 54Gy, el boost a la adenopatía 50Gy y el volumen electivo 45Gy).

Como resumen, NCCN recomienda:

TNM	PTV Tumor primario	PTV Nodal	Dosis PTV Nodal
T1, N0	50.4 Gy (28fr a 1.8Gy/fr)	N/A	42Gy (28fr a 1.5Gy/fr)
T2, N0	50.4 Gy (28fr a 1.8Gy/fr)	N/A	42Gy (28fr a 1.5Gy/fr)
T3-4, N0	54 Gy (30fr a 1.8Gy/fr)	N/A	45Gy (28fr a 1.5Gy/fr)
Cualquier T, N+ (<3cm)	54 Gy (30fr a 1.8Gy/fr)	50.4 Gy (30fr a 1.68Gy/fr)	45Gy (28fr a 1.5Gy/fr)
Cualquier T, N+ (>3cm)	54 Gy (30fr a 1.8Gy/fr)	54 Gy (30fr a 1.8Gy/fr)	45Gy (28fr a 1.5Gy/fr)

Planificación

La técnica recomendada para planificación del tratamiento es la VMAT/IMRT, dado que el tratamiento con 3D es complicado por la necesidad de cobertura del volumen inguinal. En el estudio de la RTOG 0529 se demostró que el tratamiento con VMAT/IMRT es factible y disminuye la toxicidad hematológica grado 2, dermatológica y gastrointestinal grado 3 en comparación con técnica 3D (estudio RTOG 9811).



Constraints³¹

Intestino delgado	<p>Dmax ≤ 55 Gy; V50 Gy ≤ 10 cm³ (óptimo); V15 Gy ≤ 120 cm³ (óptimo); V50 Gy ≤ 10%; V45 Gy ≤ 15%</p>
Paquete intestinal	V45 Gy < 195 cc
Cabezas femorales	<p>V44 Gy < 5%; V40 Gy < 35%; V30 Gy < 50%</p>
Genitales externos	<p>V40 Gy < 5%; V30 Gy < 35%; V20 Gy < 50%</p>
Vejiga	<p>V50 Gy < 5%; V40 Gy < 35%; V35 Gy < 50%</p>
	V45 Gy < 5% or <20 cm ³ ;

Intestino grueso	V35 Gy < 35% or 150 cm ³ ; V30 Gy < 50% or 200 cm ³
-------------------------	--

* Valorar contorneo y restringir dosis a cresta ilíaca para evitar afectación de médula ósea

Toxicidad ^{24,25,26}

1. Radiodermatitis (aguda y crónica) (tratamiento local: ejm: cicalfate)
2. Proctitis (aguda y crónica): diarrea (tratamiento ejm: loperamida), tenesmo (tto ejm: clorpromazina en gotas), rectorragia (de forma crónica valoración por Digestivo para valoración de fulguración con argón)
3. Cistitis (aguda y crónica): disuria, hematuria, aumento de frecuencia miccional. (tratamiento sintomático: antiinflamatorios, tamsulosina) si hematuria realizar cistoscopia para valorar tratamiento dirigido (ejm instilaciones con ácido hialurónico)
4. Disfunción sexual femenina: mucositis vaginal (aguda). Infertilidad o estenosis (crónica) (tto preventivo con dilataciones e hidrataciones)
5. Disfunción sexual masculina: disfunción eréctil e infertilidad.
6. Linfedema

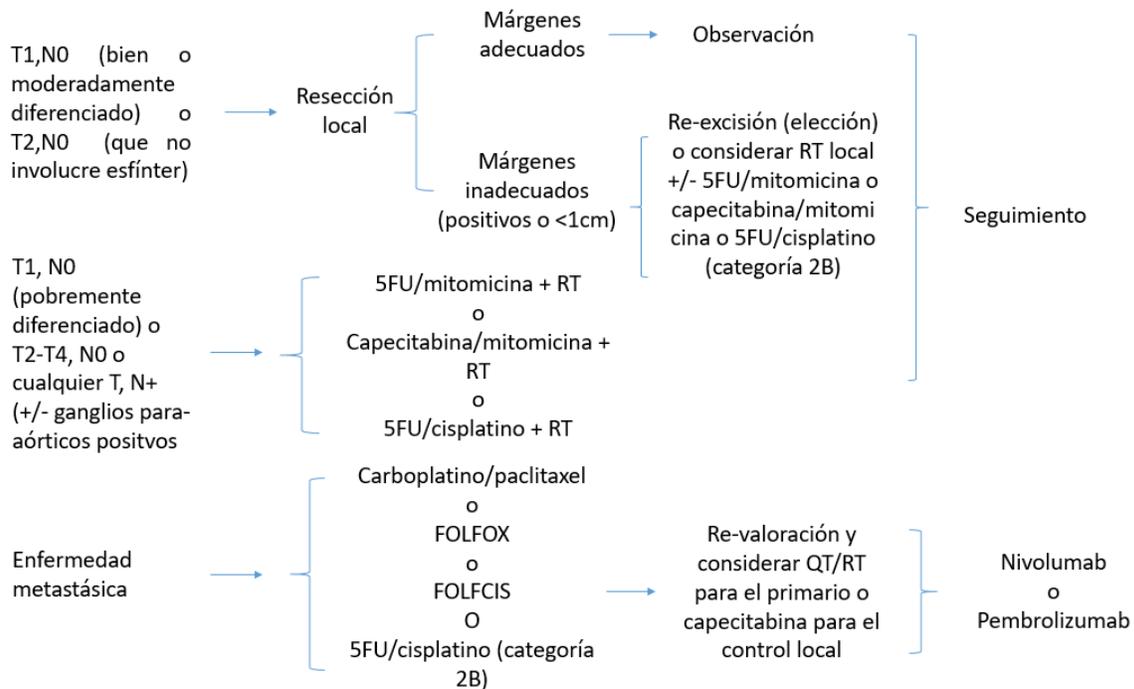
Quimioterapia

Los esquemas de elección para los pacientes con cáncer de canal anal no metastásico son Mitomicina/5-FU o mitomicina/capecitabina son los esquemas de elección. Otra alternativa es la administración 5-FU/cisplatino (categoría 2B).

La presencia de metástasis a distancia en estos pacientes es común, 25-50% a los 5 años independientemente de la modalidad de tratamiento.

En base a los resultados del estudio internacional multicéntrico fase 2 NCT02051868, el carboplatino en combinación con paclitaxel es el esquema de elección como primera línea de tratamiento en el cáncer de canal anal metastásico y posterior valoración de respuesta para posibilidad de tratamiento radical con QT/RT

ESQUEMA DE INDICACIONES DE TRATAMIENTO



Pronóstico

El tamaño tumoral y la afectación ganglionar constituyen, hasta la fecha, los factores pronósticos más importantes para el control local.

En un análisis secundario²⁷ del estudio de la RTOG 98-11 se evaluó la supervivencia global (OS) y recaída local (LRF) a 5 años en función del TNM.

En 2023, se ha publicado un estudio prospectivo, multicéntrico y observacional francés en pacientes con neoplasia de canal anal no metastásica. Los tumores se clasificaron en estadios tempranos (T1-2 N0) y avanzados (T3-4 o N+). Los resultados a 35.5 meses de seguimiento fueron:

	Estadios tempranos (T1-2 N0)	Estadios avanzados (T3-4 o N+)
Supervivencia libre de enfermedad a 3 años	84.3%	64.4%
Supervivencia global a 3 años	91.7%	78.2%

Supervivencia libre de colostomía a 3 años	85.6%	66.9%
--	-------	-------

Los autores concluyen que dado los resultados obtenidos se requerirá en un futuro estrategias personalizadas, tanto en desescalada terapéutica para estadios tempranos o intensificación de tratamiento para los avanzados. ²⁸

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C, et al. Anal cancer: ESMO- ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Radiother Oncol* 2014;111:330-339.
- 2.- Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer* 2004;101:270-280
- 3.- Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ. Carcinoma of the anal canal. *N Engl J Med* 2000;342:792-800.
- 4.- Moureau-Zabotto L, Vendrely V, Abramowitz L, et al. Anal cancer: French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE,FFCD,GERCOR,UNICANCER, SFCD,SFED, SFRO, SNFCP). *Dig Liver Dis* 2017;49:831-840
- 5.- Jones M, Hruby G, Solomon M, et al. The role of FDG-PET in the initial staging and response assessment of anal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2015;22:3574-3581.

- 6.- Management of stage I squamous cell carcinoma of the anal canal. *JAMA Surg* 2018;153:209-215
- 7.- Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1974;17:354-356.
- 8.- Cummings BJ, Keane TJ, O'Sullivan B, et al. Epidermoid anal cancer: treatment by radiation alone or by radiation and 5-fluorouracil with and without mitomycin C. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:1115-1125.
- 9.- Papillon J, Chassard JL. Respective roles of radiotherapy and surgery in the management of epidermoid carcinoma of the anal margin. Series of 57 patients. *Dis Colon Rectum* 1992;35:422-429.
- 10.- Management of stage I squamous cell carcinoma of the anal canal. *JAMA Surg* 2018;153:209-215.
- 11.- Kachnic LA, Winter K, Myerson RJ, et al. RTOG 0529: a phase 2 evaluation of dose-painted intensity modulated radiation therapy in combination with 5-fluorouracil and mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:27-33.
- 12.- Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Meadows HM, et al. Best time to assess complete clinical response after chemoradiotherapy in squamous cell carcinoma of the anus (ACT II): a post-hoc analysis of randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:347-356
- 13.- DeFoe SG, Beriwal S, Jones H, et al. Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy for anal carcinoma--clinical outcomes in a large National Cancer Institute-designated integrated cancer centre network. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012;24:424-431
- 15.- Johnsson, A., Leon, O., Gunnlaugsson, A., Nilsson, P., & Höglund, P. (2018). Determinants for local tumour control probability after radiotherapy of anal cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 128(2), 380-386.
- 15.- Mitchell MP, Abboud M, Eng C, et al. Intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy for anal cancer: outcomes and toxicity. *Am J Clin Oncol* 2014;37:461-466
- 16.-Thind G, Johal B, Follwell M, Kennecke HF. Chemoradiation with capecitabine and mitomycin-C for stage I-III anal squamous cell carcinoma. *Radiat Oncol* 2014;9:124.

- 17.- Salama JK, Mell LK, Schomas DA, et al. Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy for anal canal cancer patients: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2007;25:4581-4586.
- 18.- Bazan JG, Hara W, Hsu A, et al. Intensity-modulated radiation therapy versus conventional radiation therapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer* 2011;117:3342-335
- 19.- Yates A, Carroll S, Kneebone A, et al. Implementing intensity- modulated radiotherapy with simultaneous integrated boost for anal cancer: 3 year outcomes at two Sydney institutions. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2015;27:700-707
- 20.- Kachnic LA, Tsai HK, Coen JJ, et al. Dose-painted intensity- modulated radiation therapy for anal cancer: a multi-institutional report of acute toxicity and response to therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:153-158
- 21.- Glynne-Jones R, Lim F. Anal cancer: an examination of radiotherapy strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:1290- 1301.
- 22.- Robert J. Myerson; Michael C. Garofalo; Issam El Naqa; Ross A. Abrams; Aditya Apte; Walter R. Bosch; Prajnan Das; Leonard L. Gunderson; Theodore S. Hong; J.J. John Kim; Christopher G. Willett; Lisa A. Kachnic (2009). Elective Clinical Target Volumes for Conformal Therapy in Anorectal Cancer: A Radiation Therapy Oncology Group Consensus Panel Contouring Atlas. , 74(3), 824–830.
- 23.- Damico N, Meyer J, Das P, Murphy J, Miller E, Koontz B, Hall W, McBride M, Pereira G, Catalano P, Chakravarthy AB, O'Dwyer PJ, Dorth J. ECOG-ACRIN Guideline for Contouring and Treatment of Early Stage Anal Cancer Using IMRT/IGRT. *Pract Radiat Oncol*. 2022 Jul-Aug;12(4):335-347. doi: 10.1016/j.prro.2022.01.015. PMID: 35717050.
- 23.- Michael Ng; Trevor Leong; Sarat Chander; Julie Chu; Andrew Kneebone; Susan Carroll; Kirsty Wiltshire; Samuel Ngan; Lisa Kachnic (2012). Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG) Contouring Atlas and Planning Guidelines for Intensity-Modulated Radiotherapy in Anal Cancer. , 83(5), –.doi:10.1016/j.ijrobp.2011.12.058
- 24.- Knowles G, Haigh R, McLean C, Phillips H. Late effects and quality of life after chemo-radiation for the treatment of anal cancer. *Eur J Oncol Nurs* 2015;19:479-485
- 25.- Bentzen AG, Guren MG, Vonen B, et al. Faecal incontinence after chemoradiotherapy in anal cancer survivors: long-term results of a national cohort. *Radiother Oncol* 2013;108:55-60.

26.- Mitra D, Hong TS, Horick N, et al. Long-term outcomes and toxicities of a large cohort of anal cancer patients treated with dose- painted IMRT per RTOG 0529. *Adv Radiat Oncol* 2017;2:110-117.

27.- Leonard L. Gunderson, Jennifer Moughan, Jaffer A. Ajani, John E. Pedersen, Kathryn A. Winter, Al B. Benson, Charles R. Thomas, Robert J. Mayer, Michael G. Haddock, Tyvin A. Rich, Christopher G. Willett, Anal Carcinoma: Impact of TN Category of Disease on Survival, Disease Relapse, and Colostomy Failure in US Gastrointestinal Intergroup RTOG 98-11 Phase 3 Trial, *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, Volume 87, Issue 4, 2013, Pages 638-645, ISSN 0360-3016

28.- Vendrely V, Lemanski C, Pommier P, LE Malicot K, Saint A, Rivin Del Campo E, Regnault P, Baba-Hamed N, Ronchin P, Crehange G, Tougeron D, Menager-Tabourel E, Diaz O, Hummelsberger M, Minsat M, Drouet F, Larrouy A, Peiffert D, Lievre A, Zasadny X, Hautefeuille V, Mornex F, Lepage C, Quero L; for FFCD investigators/collaborators. Treatment, outcome, and prognostic factors in non-metastatic anal cancer: The French nationwide cohort study FFCD-ANABASE. *Radiother Oncol.* 2023 Feb 21;183:109542. doi: 10.1016/j.radonc.2023.109542. Epub ahead of print. PMID: 36813175.

29.-Bertha Alejandra Martinez-Cannon, Ana Cristina Torres Perez, Jacobo Hincapie-Echeverri, Mukul Roy, Joana Marinho, Gabriela Alejandra Buerba, Baran Akagunduz, Daneng Li, Enrique Soto-Perez-de-Celis, Anal cancer in older adults: A Young International Society of Geriatric Oncology review paper, *Journal of Geriatric Oncology*, Volume 13, Issue 7, 2022, Pages 914-923

30.-NCCN guidelines 2023 for treatment cancer by site. Acceso online: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/#site

31.- Bisello S, Cilla S, Benini A, Cardano R, Nguyen NP, Deodato F, Macchia G, Buwenge M, Cammelli S, Wondemagegnehu T, Uddin AFMK, Rizzo S, Bazzocchi A, Strigari L, Morganti AG. Dose-Volume Constraints fOr oRganS At risk In Radiotherapy (CORSAIR): An "All-in-One" Multicenter-Multidisciplinary Practical Summary. *Curr Oncol.* 2022 Sep 27;29(10):7021-7050.