



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ONCOLOGIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL  
SIGLO XXI

ANALISIS DE FACTORES PRONÓSTICOS EN EL  
TRATAMIENTO RADICAL CON RADIO-QUIMIOTERAPIA  
DEL CÁNCER DE CONDUCTO ANAL

**T E S I S**

Para obtener el título en Radio Oncología

P r e s e n t a :

Dr. Víctor Hugo Mora Aguilar



**IMSS**

Asesor de Tesis: Dra. Judith Huerta Bahena  
Dra. Sonia Labastida Almendaro

MEXICO, D. F.

2006



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo reconocional.

NOMBRE: Victor Hugo Mora Aguilar

FECHA: 05/10/06

FIRMA: Victor Hugo Mora Aguilar

Vo Bo

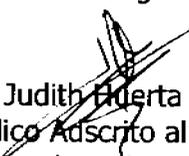
  
Dr Juan Ramón Ayala Hernández  
Director General de UMAE Oncología  
UMAE Oncología CMN SXXI

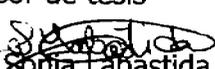
  
Dr Marcos Gutiérrez de la Barrera  
Jefatura de Educación Médica  
UMAE Oncología CMN SXXI

  
CENTRO MÉDICO NACIONAL  
DE ONCOLOGÍA  
ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

  
Dr Mario Bustos Trejo  
Jefatura del servicio de Radio Oncología  
UMAE Oncología CMN SXXI

  
Dr Angel Luis Calva Espinosa  
Profesor Adjunto  
UMAE Oncología CMN SXXI

  
Dra Judith Huerta Bahena  
Médico Adscrito al servicio de Radio Oncología  
Asesor de tesis

  
Dra Sonia Labastida Almendaro  
Asesor metodológico

## CONTENIDO

Introducción.	1
Anatomía.	1
Epidemiología.	2
Historia Natural de la Enfermedad.	3
Estadificación.	4
Tratamiento.	5
Justificación.	7
Objetivos.	7
Material y métodos.	8
Descripción del Estudio.	9
Resultados.	10
Graficas.	11
Discusión.	44
Conclusiones.	48
Bibliografía.	49

## **INTRODUCCION**

El cáncer de canal anal es una entidad poco frecuente, representa aproximadamente el 3% de todos los cánceres y representa el 10% de los tumores del tubo digestivo, la finalidad del tratamiento es sin duda la curación pero en la actualidad la preservación del órgano y de la función es un punto primordial en esta neoplasia, todo esto sin disminuir el control local.

El tratamiento hasta antes de lo descrito por de Nigro era la cirugía y la radioterapia, con la descripción del tratamiento combinado con quimioterapia y radioterapia, ante la vista de buenos resultados obtenidos con este procedimiento es en la actualidad el tratamiento estándar de esta neoplasia quedando la resección abdominoperineal como rescate en los casos en los que no se obtenga respuesta completa.

Los procedimientos quirúrgicos empleados, la excisión local empleada para tumores pequeños y confinados a la mucosa sin invasión al esfínter alcanzan tasas de curación muy elevadas así como de preservación del esfínter anal.

La resección abdominoperineal (RAP) con colostomía, conlleva mortalidad post operatoria mínima, pero con grave deterioro psicosocial además de lesión de los nervios pélvicos con gran repercusión en el aparato genitourinario, el control local con este procedimiento es muy bajo con reportes del 35% al 60% con supervivencia a 5 años del 50% aproximadamente.

En lo concerniente a la Radioterapia que conlleva un papel preponderante en el tratamiento del cáncer de conducto anal ya sea como modalidad única de tratamiento o combinada con citotóxicos logrando control local del 60 al 80% con preservación del esfínter anal 50 a 70% y supervivencia global del 65%

## **ANATOMIA**

Es pertinente realizar una distinción entre cáncer de conducto anal y margen anal dado que conllevan historia natural diferente.

El límite superior o proximal del conducto anal comienza en el anillo anorrectal . Este se define como el haz muscular formado por la unión de la porción superior del esfínter interno, la porción distal del músculo longitudinal, el puborrectal y la porción profunda del esfínter externo. Este anillo se identifica mediante tacto digital. El epitelio que cubre esta zona del conducto anal es epitelio columnar.

La línea dentada se define como el límite entre el epitelio columnar del conducto proximal y el epitelio escamoso estratificado del conducto distal.

El límite inferior del conducto anal se extiende según la AJCC y UICC hasta la línea anocutánea.

El conducto anal es tiene una vasta red de vasos linfáticos, que drenan por 3 vías principales: inguinales, pelvicoviscerales e hipogástricos. (1,2,3)

Relación de histologías de las neoplasias que se originan en el conducto anal y su porcentaje de presentación:

Epidermoide:	60 a 80%
Transicional:	20 a 30%
Adenocarcinoma:	5%
Enf de Paget:	2%
Células Basales:	2%
Melanomas:	2%
Linfomas:	1%

## **EPIDEMIOLOGÍA**

El cáncer del conducto anal representa del 2 al 4% del tracto digestivo, en los Estados Unidos tiene incidencia de .47/100 000 hombres blancos y .69 en mujeres blancas. En Afroamericanos la incidencia en hombres es de .57/100 000 y .78 para mujeres.

La edad promedio de aparición de la enfermedad es 62 años.

Estudios epidemiológicos de Europa y Estados Unidos han demostrado que la incidencia de este padecimiento se ha ido incrementando sobre los últimos 30 a 40 años. El número de pacientes diagnosticados en Suecia se ha incrementado 4% por año. (6,7)

En la actualidad según series de casos y controles han demostrado que la mayoría de los casos que en ambos sexos son debidos a la

infección del virus del papiloma humano. Estos estudios han demostrado un riesgo mayor de cáncer de conducto anal en hombres homosexuales o mujeres con historia de múltiples parejas sexuales o antecedente de enfermedades transmitidas por contacto sexual tales como condilomas o gonorrea, por lo tanto mujeres con antecedente de cáncer cervico-uterino neoplasia asociada etiológicamente al VPH presentan un riesgo mayor de presentar cáncer de conducto anal.

La asociación del cáncer de canal anal quedó demostrado en el estudio Danés de casos y controles comparando las prácticas sexuales de 417 pacientes con cáncer anal, 534 pacientes con adenocarcinoma del recto y 554 controles sin enfermedad. En análisis multivariado demostró que pacientes mujeres con más de 10 parejas sexuales tienen un riesgo relativo de 4.4 e historia de condilomas anales un RR de 11.7 y gonorrea RR de 3.3, displasia cervical de RR de 2.3, relaciones sexuales anales RR de 3.4. Los resultados fueron similares entre heterosexuales masculinos en los que tuvieron más de 10 parejas sexuales RR de 2.5, condilomas anales un RR 4.9, Sífilis RR de 4.9. Además en este mismo grupo se encontró por reacción en cadena de la polimerasa que el VPH estuvo presente en 88% de los tumores de pacientes con cáncer de canal anal, 73% de los pacientes con cáncer anal presentaron VPH variedad número 16.(8)

La relación con pacientes VIH continúa siendo confusa en algunos reportes se ha demostrado una mayor incidencia en pacientes con VIH principalmente en aquellos que son receptivos y que presentan la infección de VPH. (8)

Estudios de casos y controles han demostrado asociación de cáncer de ano con tabaquismo principalmente con tabaquismo activo a diferencia de aquellos que dejaron de fumar, además existe asociación lineal en pacientes premenopáusicas con el número de paquetes año.

## **HISTORIA NATURAL**

La mayoría de los pacientes hasta en un 30 a 50% tendrán asociado un padecimiento benigno de larga evolución como enfermedad hemorroidal o fisura anal ante lo anterior el diagnóstico en la mayoría de los pacientes se retrasa considerablemente.(2,3)

Los carcinomas del conducto anal se expanden frecuentemente mediante extensión local, creciendo cefálicamente hasta implicar otros órganos de la pelvis.

Los ganglios linfáticos inguinales están afectados en un 15 al 63%

La diseminación hematogena ocurre con mayor frecuencia en tumores que surgen en la línea dentada, afectando al hígado en un 5% y pulmón en un 4% y hueso en un 2%.

La principal sintomatología es sangrado anal, dolor, prurito, presencia de tumor y secreción mucosanguinolenta.

## **ESTADIFICACIÓN**

AJCC y UICC han establecido la estadificación TNM para el conducto anal. A la presentación de la enfermedad aproximadamente un 50% se va a presentar como tumor superficial y un 25% con ganglios positivos. El tamaño tumoral en análisis multivariado representa el factor pronóstico más importante en carcinoma escamoso. La probabilidad de enfermedad ganglionar esta directamente relacionada con el tamaño tumoral y la localización ocurriendo mas comúnmente en conducto anal que margen anal.(5)

T0: No evidencia de tumor primario.

T1: Tumor de 2 cms o menor.

T2: Tumor mayor de 2 cms pero menor de 5 cms.

T3: Tumor mayor de 5 cms.

T4: Tumor de cualquier tamaño que involucre órganos adyacentes  
ejem vagina, uretra, vejiga

N0: No metástasis a ganglios regionales.

N1: Metástasis en ganglios perirectales.

N2: Metástasis en ganglios iliacos internos unilateral. O inguinal.

N3: Metástasis en perirectal y ganglios inguinales y o bilateral iliacos  
internos o bilateral ganglios inguinales.

## TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE ANO.

Hasta 1980 la resección abdominoperineal fue el tratamiento de elección para tumores que surgen en el conducto anal esta intervención requiere de la resección requiere de permanente colostomía la supervivencia posterior a RAP es del 40 al 70% a 5 años.

Con los estudios de Nigro en 1974 utilizando tratamiento preoperatorio con 5Fu y Mitomicina C combinado con dosis intermedias de radiación (30Gy) tuvieron como hallazgo que en las piezas de patología presentaron respuesta completa con el tratamiento preoperatorio. Posterior a estos hallazgos se inicio el tratamiento con Radio-Quimioterapia y dejando a la cirugía como rescate en los pacientes con falla al tratamiento inicial.(1)

Además otro grupo de investigadores utilizando Radioterapia con dosis de 45GY o Braquiterapia como modalidad única encontraron que el control local y la supervivencia era similar al tratamiento combinado.

Con posteriores estudios se investigó la modalidad de tratamiento si solo la radioterapia o el tratamiento combinado se obtienen mejores resultados obteniendo lo siguiente; en el estudio de UKCCCR se dividieron 585 pacientes para solo tratamiento con Radioterapia 45Gy con incremento de 15 Gy o incremento con BQT 25Gy o similar dosis de Radioterapia con concurrente 5FU y Mitomicina. El 5FU fue administrado por infusión continua a dosis de 1000mg/m<sup>2</sup> por 4 días durante la primera o última semana de Radiación y la Mitomicina fue administrada en la primera semana del tratamiento como infusión intravenosa a dosis de 12mg/m<sup>2</sup> durante la primera semana del tratamiento, después del seguimiento de 42 meses pacientes asignados al tratamiento combinado presentaron disminución de la falla local (61% Vs 39% p: .0001) y muerte asociada al cáncer (28% Vs 39% p: .02). Sin embargo no se encontró diferencia en la supervivencia global. (9)

La EORTC dividieron 110 pacientes con T3 -T4, N0-N3 o T1-T2 N1 - N3 para recibir Radioterapia como modalidad única con dosis de 45Gy con incremento de 15 a 20Gy comparándola con Radioterapia y 5FU y Mitomicina C, la dosis de 5FU fue de 750mg/m<sup>2</sup> en los días 1 al 5 y del 29 al 33 y la dosis de Mitomicina fue de 750mg/m<sup>2</sup>.

Después de seguimiento de 42 meses el grupo combinado presento respuesta completa (80% Vs 54%) y supervivencia libre de progresión (61% Vs 43%) Sin embargo similar al estudio de UKCCCR no se demostró diferencia en la supervivencia global en tratamiento combinado comparándolo con solo radioterapia (10)

Estos dos estudios demostraron que la administración de quimioterapia concomitante con la radioterapia mejora el control local y la supervivencia libre de enfermedad y reduce la necesidad de colostomía permanente

El uso de resección abdominoperineal como terapia de rescate para pacientes con enfermedad local recurrente ofrece similares resultados en la supervivencia global entre el tratamiento combinado o la radioterapia como modalidad única. (9,10,11)

Rol de la Mitomicina

Es conocido que la Mitomicina condiciona toxicidad elevada en el tratamiento combinado a nivel renal, pulmonar y medula ósea ante lo anterior se han realizado estudios por parte de la RTOG y ECOG.

Para lo cual a 310 pacientes se les sometió a tratamiento con o sin Mitomicina C. El 5FU fue otorgado por infusión continua a dosis de 1000mg/m<sup>2</sup> SC en los días 1 a 4 y de 29 a 33 y la mitomicina a dosis de 10mg/m<sup>2</sup> en los días 1 y 29. La supervivencia global fue superior en el grupo de Mitomicina C (67% Vs 50% p:.006) además la supervivencia libre de colostomía fue superior, en lo referente a morbilidad mielosupresión o alteraciones de mucosa o de piel grado IV fueron mas común en el tratamiento con Mitomicina (23% Vs 7%).

La conclusión de este estudio fue que la mitomicina ofrece mejor control local con aumento significativo de morbilidad. En resultados posteriores de este mismo estudio demostró que supervivencia libre de colostomía no fue diferente pero el control locorregional continúa siendo significativamente mejor en pacientes que recibieron el tratamiento con mitomicina C (11,12)

Toxicidad en grupos especiales.

Los grupos de pacientes que pueden llegar a presentar mayor morbilidad es aquellos mayores de 75 años o presencia de VIH

Sin embargo la terapia en estos grupos especiales puede ser realizada exitosamente.

En pacientes con VIH con cuenta de CD4 por debajo de 200celulas/cc<sup>3</sup> llegan a presentar mayor morbilidad.(12,13)

## **JUSTIFICACIÓN**

El cáncer de conducto anal es en la actualidad, una entidad clínica donde el objetivo del tratamiento es sin duda la curación pero al mismo tiempo la conservación del órgano, teniendo al tratamiento quirúrgico como alternativa cuando haya existido fracaso al tratamiento con Radioterapia o Radio-Quimioterapia.

La modalidad combinada ha demostrado mayor índice de curación de esta neoplasia pero al mismo tiempo un incremento en la morbilidad lo que condiciona que el tratamiento en ocasiones no sea finalizado como esta establecido en decremento del control local y supervivencia.

Se deben de tener criterios bien establecidos de cuales son los factores pronósticos que afectan o condicionan deterioro en el control local y en la supervivencia con la finalidad de modificarlos en miras de mejorar el control local y la supervivencia.

## **OBJETIVO**

Determinar la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en pacientes con cáncer de conducto anal sometidos a tratamiento con Radioterapia o Radio-quimioterapia.

## **OBJETIVO ESPECIFICO**

Identificar los factores pronósticos que determinan el control loco-regional y la supervivencia global en pacientes sometidos a tratamiento con Radioterapia o combinación de Radio-Quimioterapia.

## MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los expedientes de la base de cómputo del hospital de oncología con diagnóstico de cáncer de conducto anal, en periodo comprendido de Enero de 1997 a Enero del 2005, en total fueron 311 expedientes, de los cuales cumplieron los criterios de inclusión 105 pacientes. Se realizó un cuestionario con 30 reactivos.

### CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes pertenecientes al HO CMN
- Diagnóstico clínico de cáncer de ano.
- Histología de Epidermoide
- Haya sido candidato a cualquier modalidad de tratamiento.

### CRITERIOS DE EXCLUSION.

- Histología de Adenocarcinoma, Linfoma o Melanoma.
- Tratamiento Inician con RAP.
- Recibieran tratamiento inicial en institución diferente al HOCMN SXXI.
- Diagnóstico clínico de cáncer de recto.
- No contar con la información mínima requerida.
- No hayan sido candidatos a tratamiento medico o quirúrgico.

### VARIBALES INDEPENDIENTES.

Sexo.

Edad.

Etapa clínica.

QT.

Dosis de radiaciones al primario: >5400 Vs <5400

Dosis de radiaciones a ingles: >4500 Vs <5400

Nivel de Hemoglobina: >12 Vs <12

#### VARIABLES DEPENDIENTES.

- Respuesta clínica y patológica.
- Supervivencia libre de recurrencia.
- Supervivencia libre de enfermedad.
- Supervivencia global.
- Morbilidad crónica.
- Preservación del esfínter anal.

## **DESCRIPCION DEL ESTUDIO**

Estudio retrospectivo, longitudinal, analítico y observacional.

## RESULTADOS.

### ANALISIS DESCRIPTIVO

Se obtuvo la base de datos del sistema de cómputo de este hospital de todos los diagnósticos de cáncer de conducto anal o cáncer anal, en total fueron 302 pacientes comprendiendo el periodo de Enero de 1997 a Noviembre del 2005. De los cuáles 32 pacientes presentaron diagnóstico de Adenocarcinoma de conducto anal, 130 pacientes con diagnóstico de Cáncer de Recto con infiltración a conducto anal, Linfomas de conducto anal fueron 5 pacientes, Melanoma de conducto anal reportados 9 pacientes, tratamiento quirúrgico inicial se encontraron en total a 6 pacientes, padecimiento benignos en un total de 8 pacientes por lo tanto estos pacientes no cumplieron los criterios de inclusión. Por lo que se obtuvo un universo total para el estudio de 105 que cumplieron cabalmente los criterios de inclusión establecidos.

DIAGNÓSTICO	PACIENTES
EPIDERMOIDE DE ANO	105
ADENO CA DE ANO	32
ADENO DE RECTO INF ANAL	130
LINFOMA DE ANO	5
MELANOMA DE ANO	9
TX QX INICIAL	6
BENIGNOS	8
TFU	6

De los cuales la distribución por sexo correspondió 66 pacientes del sexo femenino lo que representa un 62.9% del total de la muestra y 39 pacientes del sexo masculino lo que representa un 37.1% del total de la muestra con una relación 1.6:1 más frecuente para mujeres.

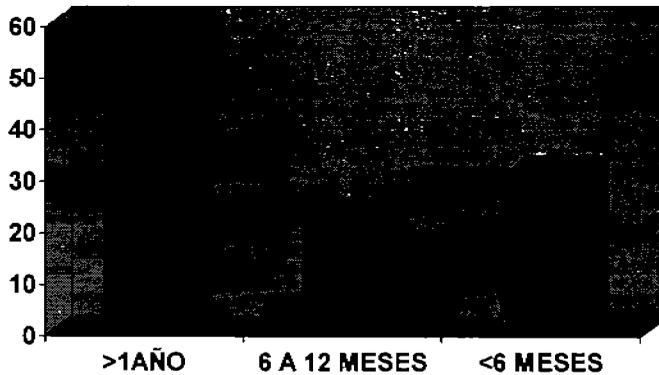
La edad del grupo de tratamiento tuvo de un rango inferior de 28 años para el paciente mas joven y 87 años para el mas longevo, la media de edad del grupo fue de 61.55 años y la mediana de 63 años, con desviación estándar de + - 13.64 años.

## DISTRIBUCION POR SEXO



Los pacientes que presentaron sintomatología de más de 1 año de evolución fueron en total 51 pacientes correspondiendo un 48% del total de la muestra. Los pacientes con sintomatología de 6 meses a menos de un año fueron en total 23 pacientes correspondiendo al 32.9% del total de la muestra, los pacientes con un tiempo de evolución menor de 6 meses fueron en total 31 pacientes para un 29.5% del total de la muestra.

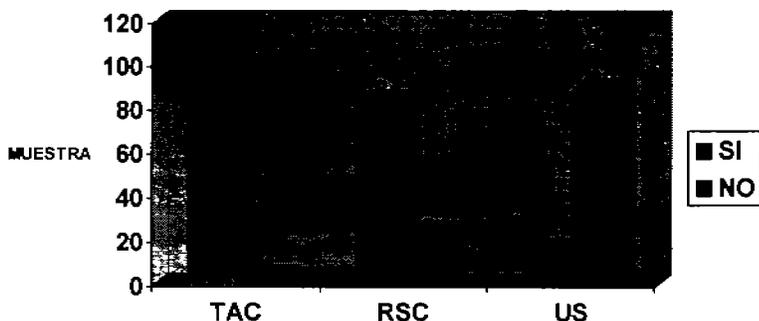
## TIEMPO DE EVOLUCIÓN



Los estudios diagnósticos y de estadificación realizados al grupo de estudio estuvieron comprendidos principalmente por TAC, Rectosigmoidoscopia y Ultrasonido endorectal.

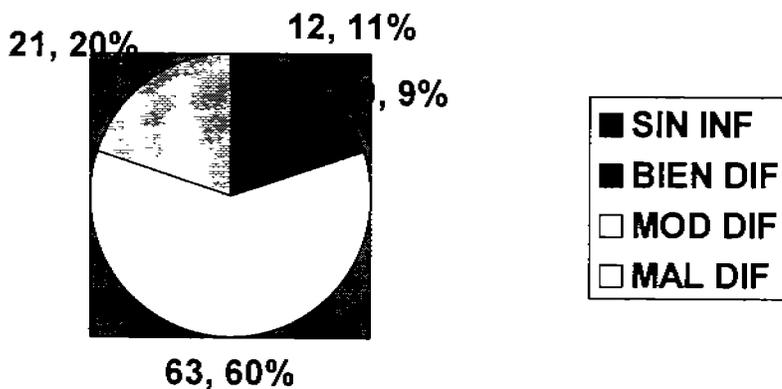
Del total de la muestra a 101 pacientes se les realizó TAC correspondiente a un 96%, siendo el estudio que más se realiza. La rectosigmoidoscopia se realizó en un total de 84 pacientes correspondiente a un 80% de la población. El estudio que menos se realizó fue el US endorectal el cual se realizó a un total de 16 pacientes correspondiendo únicamente al 15% de la población en estudio.

## ESTUDIOS DE EXTENSION



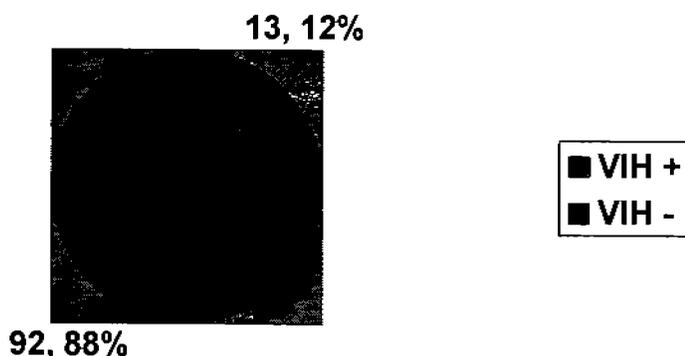
En relación al grado histológico del cáncer epidermoide en 63 pacientes se catalogaron como moderadamente diferenciado correspondiendo a 60% del total del grupo. En relación a poco diferenciado correspondió a 20% del total de la muestra y bien diferenciado en 8.6% del total de la muestra, en un 11.4% se desconoce el grado de diferenciado.

## GRADO DE DIFERENCIACIÓN



Dentro de las variables se incluyo VIH siendo un total de 13 pacientes positivos correspondiendo al 12.4% de la muestra, todos los pacientes fueron del sexo masculino.

## RELACIÓN DE PORTADORES DE VIH



### Distribución por T y N

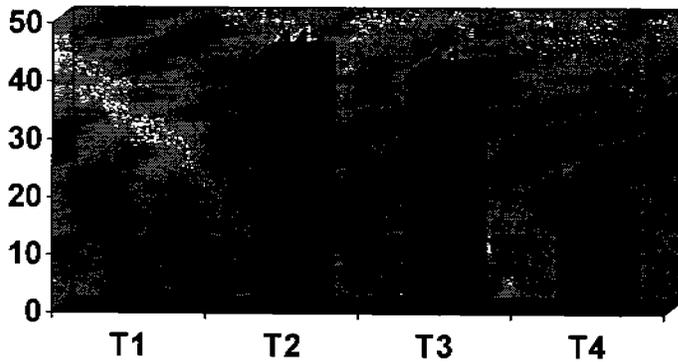
En relación a la distribución por tamaño tumoral y estado ganglionar se tomo en consideración la estadificación de la AJCC de la edición del año 2002. Correspondiendo a T1 solo 1 paciente, T2 44 pacientes representando el 41% de la muestra. T3 41 pacientes representando el 39% T4 19 pacientes para un 18.1%.

Tumores mayores de 5 cms representan el 57% de la muestra esto es de gran trascendencia por lo que implica para el control local y para supervivencia libre de enfermedad.

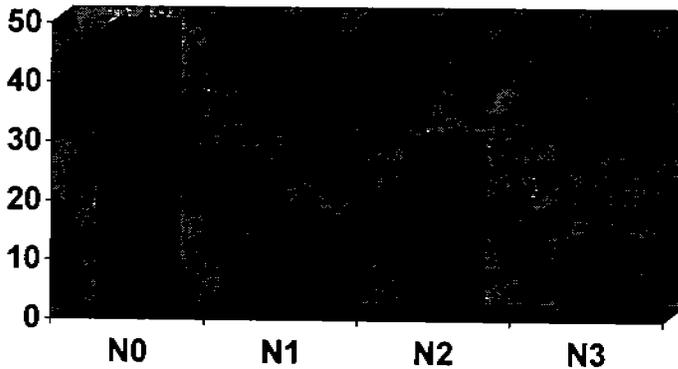
En relación a la enfermedad ganglionar no se encontraron adenopatías por clínica o por imagen en 48 pacientes representando el 45% de la

muestra esto tomando en consideración lo reportado en el expediente clínico. En 16 pacientes se catalogaron como N1 representando un 15.2% de la muestra. N2 en 29 pacientes correspondiendo al 27%. N3 12 pacientes representando el 11.4%.

### DISTRIBUCIÓN POR EDO TUMORAL

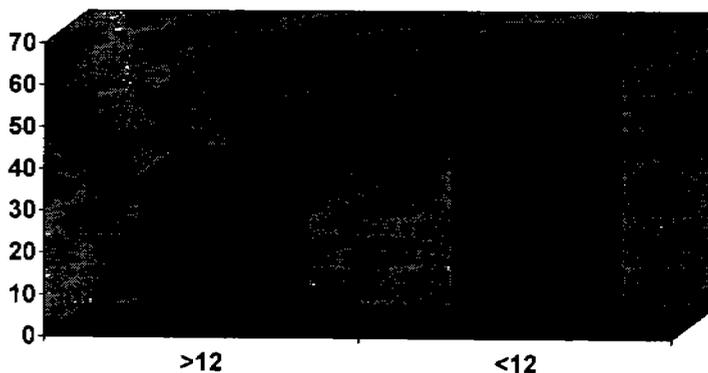


### DISTRIBUCIÓN POR ESTADO GANGLIONAR



Tomando en consideración que para efectos de radiobiología el nivel de hemoglobina representa un papel importante al actuar el oxígeno como radiosensibilizador se tomo en cuenta esta variable, la media de hemoglobina fue de 12.4 gr y mediana de 12.00 con desviación estándar de 2.41, como valores mínimos en la muestra de 7 y como máximos de 16.

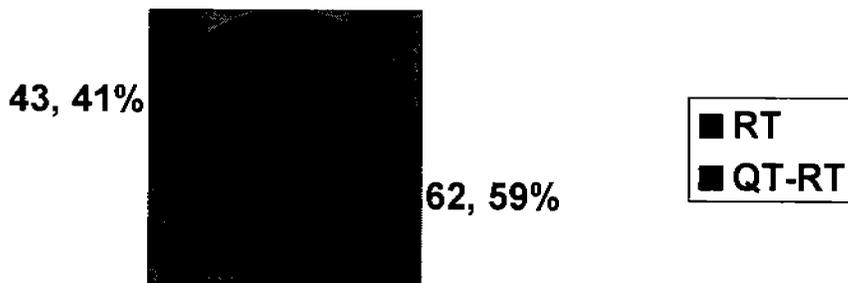
### DISTRIBUCIÓN POR NIVEL DE HB



### Aspectos técnicos del tratamiento.

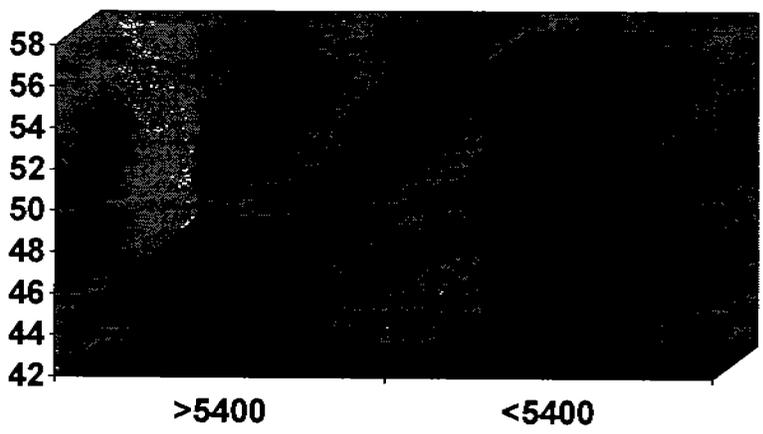
Como es de conocimiento general el tratamiento estándar en la actualidad es tratamiento combinado con Quimioterapia y Radioterapia. En total a 41 pacientes se les sometió a esta modalidad de tratamiento representando el 41% y a un total de 62 pacientes solo se trataron con Radioterapia siendo el 59% del universo.

### DISTRIBUCIÓN POR TIPO DE TRATAMIENTO



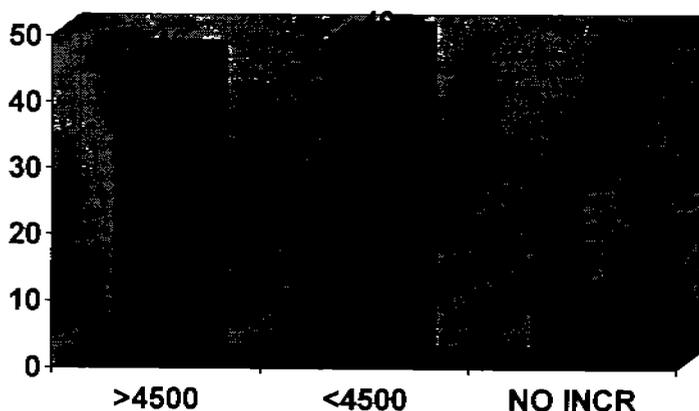
Tomando en consideración la dosis recibida de radiación al tumor, la media del tratamiento fue de 5441cGy y la mediana 5500cGy. Con un mínimo de dosis de 3000cGy utilizado generalmente para tratamiento paliativo y un máximo de dosis de 7500cGy.

### DISTRIBUCIÓN EN RELACIÓN A DOSIS



Conociendo la historia natural de la enfermedad de esta neoplasia se infiere que el tratamiento a la ingle debe ser considerado para el análisis estadístico la media de la dosis recibida a la zona inguinal correspondió a un total de 4523cGy y la mediana a 4500cGy. La máxima dosis reportada a esta zona ganglionar fue de 7500cGy y la mínima reportada fue de 2000cGy.

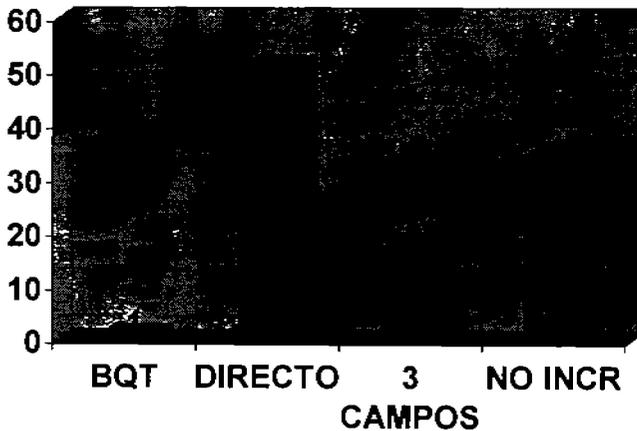
### INCREMENTO A INGLES



Continuando con aspectos técnicos de tratamiento con radiación se realizó descripción de la técnica de incremento posterior a recibir la primera fase de tratamiento, representando la técnica de campo directo con electrones o con fotones de alta energía 48.6%, la técnica de 3 campos representa el 17.1%, solo a 1 paciente se le otorgo

tratamiento con BQT. Y algo trascendental que a 33% no fue candidato a mayor dosis de radiaciones.

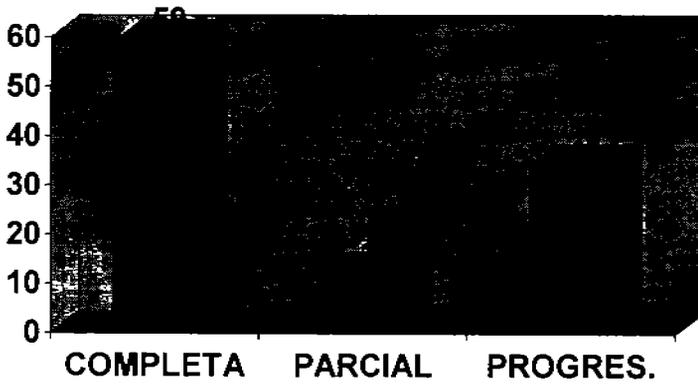
## TÉCNICA DE INCREMENTO



### Respuesta al tratamiento medico.

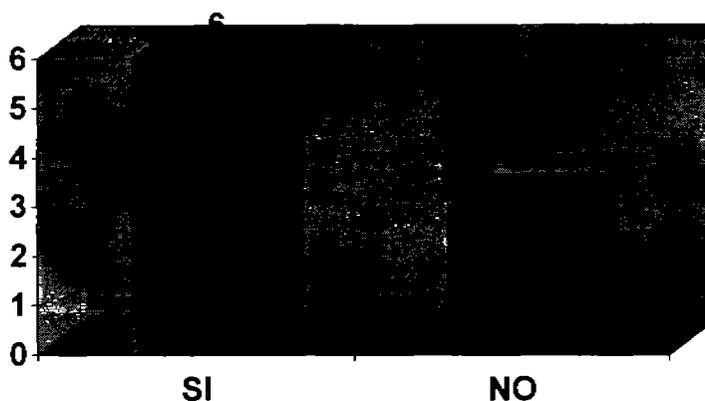
Del total de la muestra sometidos a tratamiento combinado con Quimioterapia y Radioterapia o Radioterapia como modalidad única de tratamiento sin tomar en consideración los pacientes que fueron rescatados con cirugía un total de 59 pacientes tuvieron respuesta completa con el tratamiento medico otorgado siendo un 56.2% del universo de tratamiento, respuesta parcial al tratamiento medico lo obtuvieron 12 pacientes siendo el 11.4% y datos de progresión 34 pacientes representando al 32.4% tomando en consideración estos datos que no están representados por grupos sino como grupo en general.

## RESPUESTA AL TRATAMIENTO MÉDICO



De los 59 pacientes que presentaron respuesta completa al tratamiento, 9 pacientes presentaron falla local, locorregional o a distancia. De estos 9 pacientes 6 fueron rescatados con RAP y 3 no fue posible ofrecerles tratamiento de rescate.

## PACIENTES SOMETIDOS A RAP POSTERIOR A RECURRENCIA

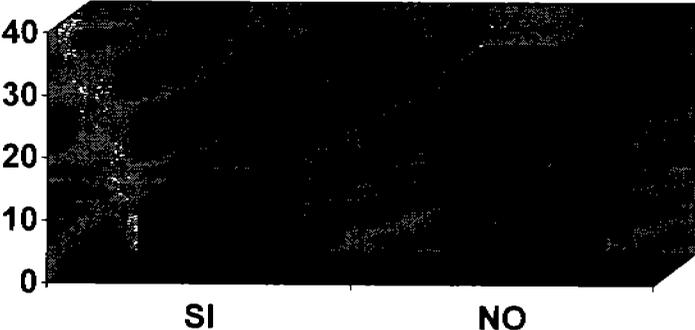


De los 9 pacientes que presentaron falla a continuación se expone la relación del sitio de falla, el principal sitio de falla fue a nivel del primario y solo 1 paciente a nivel de ingle y otro a nivel de vulva, dos pacientes fallaron a distancia.

	ANO	INGLE	VULVA	DISTANCIA
1	X			
2	X			X
3	X		X	
4	X			
5	X			
6				X
7	X			
8	X			
9	X	X		

Pacientes que tuvieron respuesta parcial al tratamiento o datos de progresión que en total fueron 46 pacientes representando el 43% de los pacientes, de este grupo fueron sometidos a RAP de rescate 13 pacientes representando el 12.3%.

### **PACIENTES CON RESPUESTA PARCIAL QUE FUERON SOMETIDOS A RAP DE RESCATE**



El intervalo libre de recurrencia local posterior a tratamiento medico tuvo una media de 15.6 meses y mediana de 7 meses con un rango de 0 meses para los que tuvieron progresión o respuesta parcial y un máximo de 98 meses para los de respuesta completa.

El intervalo libre de enfermedad tomando en consideración las recaídas locales o a distancia tuvo media de 19.5 meses y mediana de 11 meses como mínimo de 0 meses y 95 para máximo.

El intervalo libre de colostomía tuvo una media de 18.60 meses y mediana de 10 meses como mínimo de 1 mes y como máximo 92 meses.

El tiempo total de tratamiento con radioterapia presento una media de 59.79 días y mediana de 60 días, con un mínimo de 10 días y un máximo de 168 días.

## ANALISIS UNIVARIADO

Se evaluó la importancia de los siguientes factores pronósticos: Sexo, edad, VIH, Dosis total, Incremento a la ingle, QT, Estado tumoral, Nivel de hemoglobina, tiempo de evolución, tiempo total de tratamiento y técnica de incremento al primario los resultados mostraron los siguientes valores de significancia.

### ANALISIS UNIVARIADO EN RELACION PARA RECURRENCIA LOCAL

VARIABLE	VALOR DE P
VIH	<b>.073</b>
QT	<b>.350</b>
EDAD	<b>.308</b>
EDO TUMORAL	<b>.007</b>
EDO GANGLIONAR	<b>.225</b>
DOSIS AL PRIMARIO	<b>.037</b>
NIVEL DE HB	<b>.050</b>

## ANALISIS UNIVARIADO PARA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

VARIABLE	VALOR DE p
ETAPA TUMORAL	.000
ETAPA GANGLIONAR	.000
DOSIS A PRIMARIO	.000
DOSIS INGUINAL	.050
NIVEL DE HEMOGLOBINA	.000
QT	NS

## ANALISIS UNIVARIADO PARA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD A DISTANCIA

VARIABLE	VALOR DE p
ETAPA TUMORAL	NS
ETAPA GANGLIONAR	.004
DOSIS AL PRIMARIO	NS
DOSIS A INGLES	NS
NIVEL DE HEMOGLOBINA	NS
QT	NS

### ANALISIS MULTIVARIADO

Se tomaron en consideración: Edad, Sexo, etapa tumoral, etapa ganglionar, dosis total al primario, dosis total inguinal, nivel de hemoglobina, tiempo total de tratamiento, VIH, tiempo de evolución.

A continuación se muestra la tabla de valores significativos.

## **ANALISIS MULTIVARIADO PARA RECURRENCIA LOCAL**

VARIABLE	VALOR DE p	RIESGO RELATIVO
Nivel de Hb	.060	2.45
Estado tumoral	.009	4.17
Dosis Total	.018	3.32

En relación a la recurrencia local posterior a tener control local

## **ANALISIS MULTIVARIADO PARA CONTROL LOCAL DESPUES DE RECURRENCIA LOCAL**

VARIABLE	VALOR DE p	RIESGO RELATIVO
Estado Tumoral	.081	2.57
Nivel de Hb	.010	4.08
Dosis total	.010	3.95

## ANALISIS MULTIVARIADO PARA SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD

VARIABLE	VALOR DE p	RIESGO RELATIVO
ESTADO DEL TUMOR	.000	3.73
ESTADO GANGLIONAR	.000	4.69
DOSIS A INGLE	.008	2.25

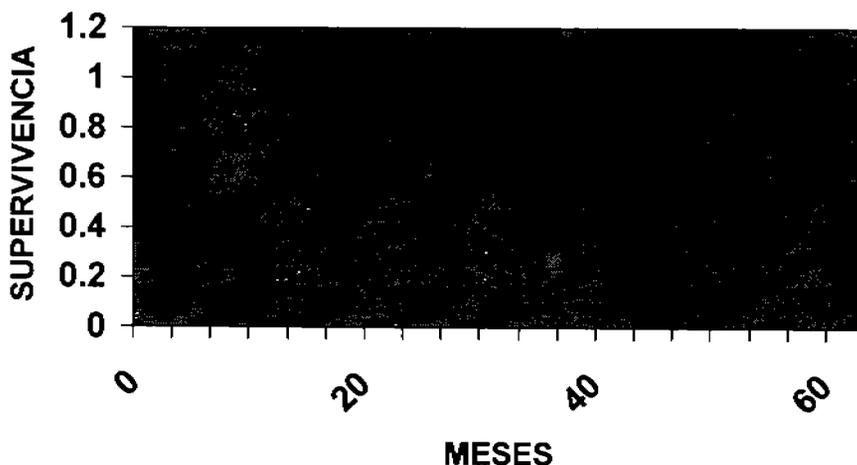
## ANALISIS MULTIVARIADO PARA SOBREVIDA LIBRE DE METASTASIS

VARIABLE	VALOR DE p	RIESGO RELATIVO
EDO GANGLIONAR	.000	16
DOSIS A INGLE	.032	3.95

## **CURVAS DE KAPPLAN MEIER PARA RECURRENCIA LOCAL**

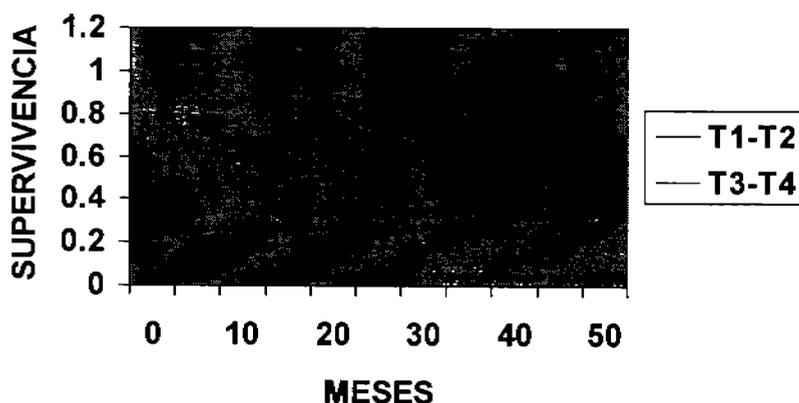
Los pacientes que presentaron control local por clínica y estudio de patología fueron en total 59 pacientes de estos recayeron 9 pacientes, en relación a curva de supervivencia para control local a los 12 meses el 90% no ha presentado recurrencia local, para los 60 meses el 65% no ha presentado recurrencia local.

## **CURVA DE SOBREVIVENCIA PARA RECURRENCIA LOCAL**



Para la curva de Kaplan Meier. Existe significancia estadística, para T1-T2 a 40 meses presentan control local el 82% de los pacientes, a diferencia de los pacientes con T mas avanzado T3-T4 a 25 meses presentan control local el 40% de los pacientes, con una p significativa de .000

### CONTROL LOCAL VS TUMOR



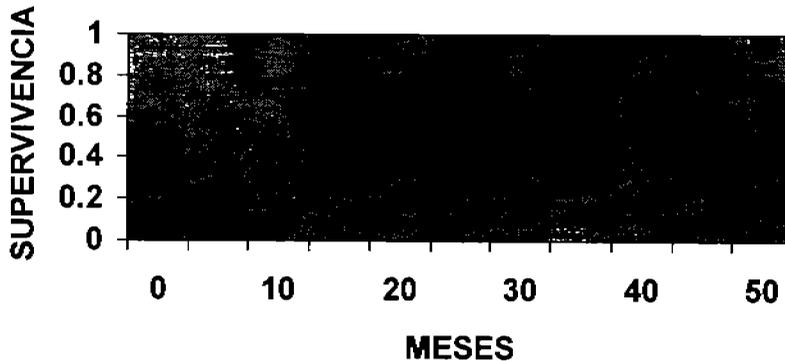
Tomando en consideración la etapa ganglionar para control local realizando división entre N0-N1 Vs N2-N3 no se encontró significancia estadística para control local, aunque si se observa una tendencia dependiendo de la etapa ganglionar.

En pacientes con N0-N1 a 25 meses el 80% conserva control local y en pacientes con N2-N3 a 25 meses el 65% conserva control local.

Para 40 meses el control en N0-N1 es de 70%.

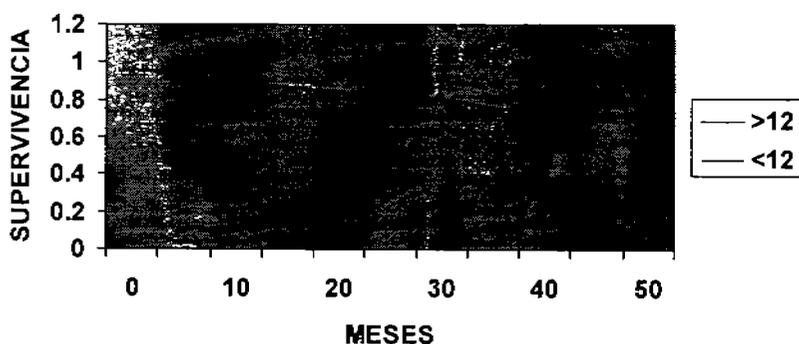
Con una p no significativa p.120

## CONTROL LOCAL VS ETAPA GANGLIONAR



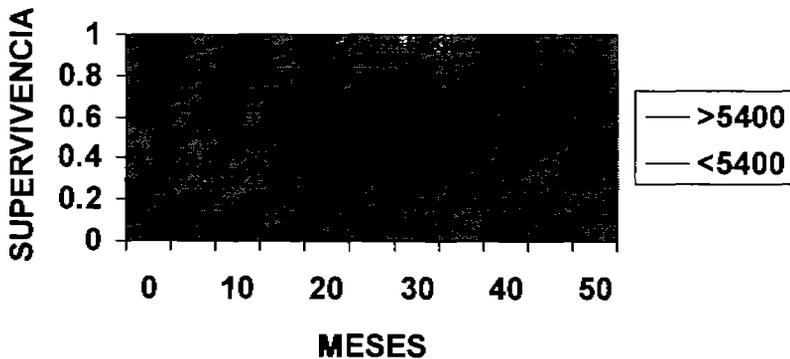
Las curvas de control local se demostró un nivel estadístico significativo, para pacientes con nivel de hemoglobina mayor o igual a 12 a 45 meses conservan control local el 80% vs. a 25 meses el 45% teniendo un valor de p significativo de .001. Como a continuación se muestra en la curva de Kaplan Meier

### CONTROL LOCAL VS HEMOGLOBINA



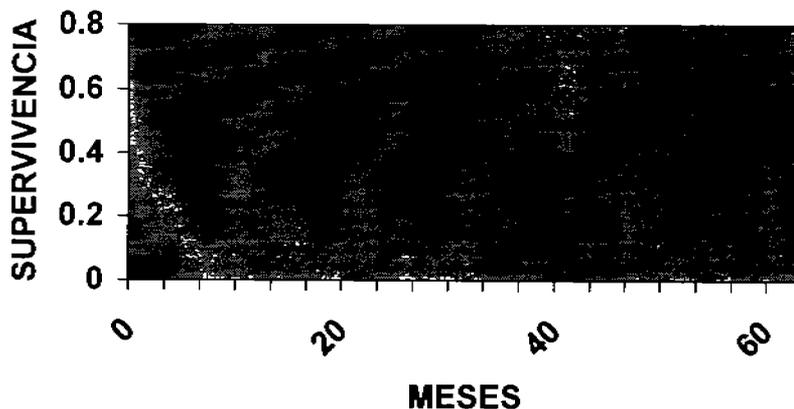
Para el control local tomando en contraparte la dosis recibida a nivel del primario se encontró un valor de p significativo, siendo para pacientes que recibieron dosis por arriba o igual de 5400 a 40 meses una supervivencia del 75% y a diferencia de pacientes que recibieron dosis por debajo de 5400 la supervivencia a 35 meses fue de solo el 45% todo esto con un valor de p de .01

### CONTROL LOCAL VS DOSIS A PRIMARIO



Tomando en consideración la supervivencia libre de enfermedad como grupo total a 60 meses, tenemos que para los 20 meses se presenta SLE un 60% del grupo total y para 40 meses 50% y para 60 meses tenemos 40% del grupo total. Siendo el principal evento la recaída local y posteriormente la recaída a distancia y regional.

### SLE A 5 AÑOS GRUPO TOTAL

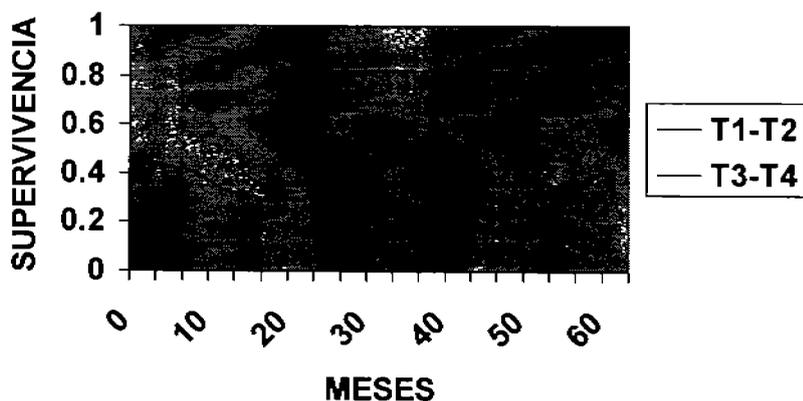


La supervivencia libre de enfermedad en relación a la etapa tumoral represento diferencia significativa para SLE a 5 años.

El grupo T1-T2 a 60 meses presenta SLE en 70% de este grupo a comparación de su contraparte de etapas avanzadas a 60 meses presenta SLE solamente el 10%.

Con valor de p significativo de .000

## SLE VS ETAPA TUMORAL

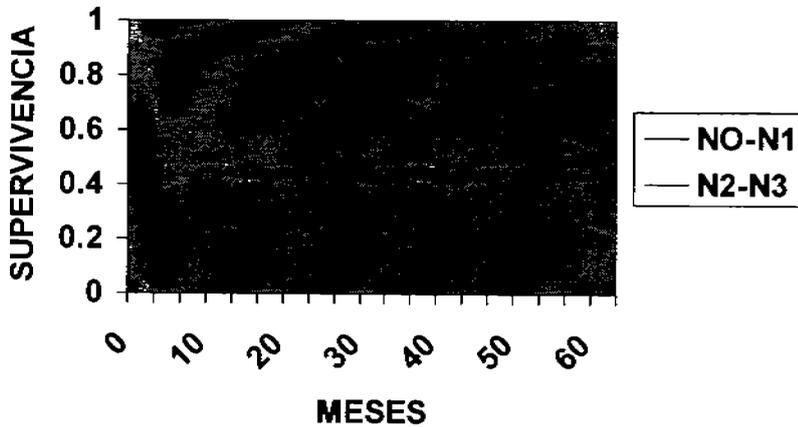


La supervivencia libre de enfermedad en relación a N representa diferencia significativa en cuanto a SLE.

Para etapas iniciales a los 60 meses representa el 55% a diferencia para etapas avanzadas N2-N3 la SLE es del 20% a 20 meses. Para N1-N2 para meses la supervivencia es del 75%.

Con valor de p significativo de .000 confirmando un mayor riesgo para SLE el estado ganglionar avanzado.

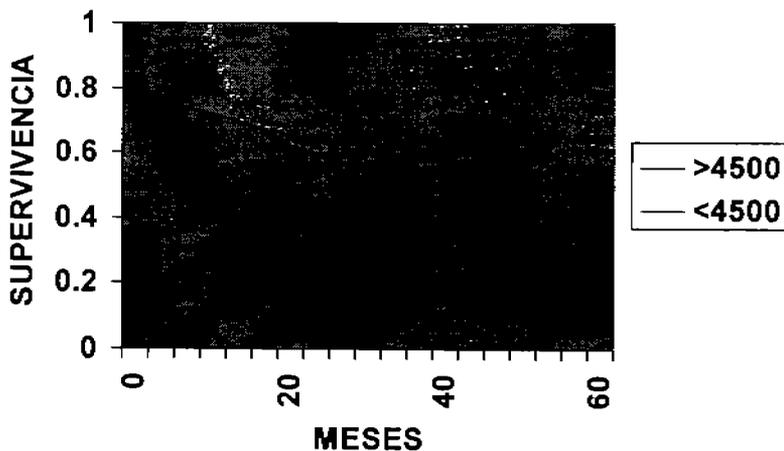
### SLE VS ETAPA GANGLIONAR



La supervivencia libre de enfermedad en relación a la dosis recibida a nivel inguinal.

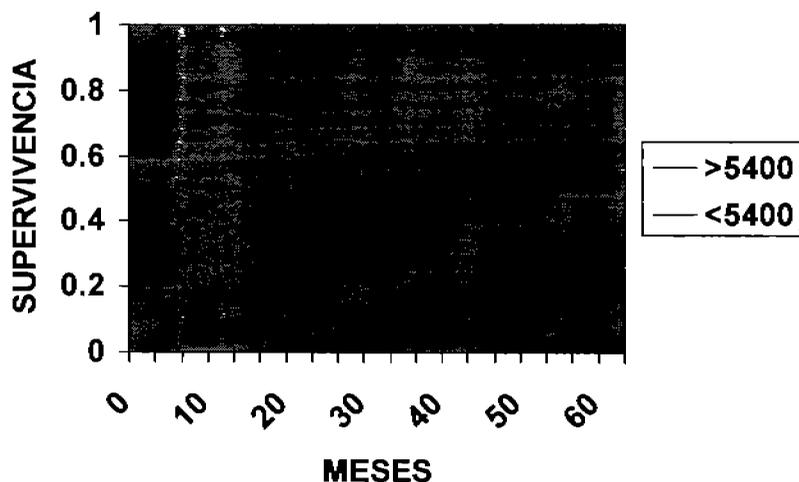
Para dosis mayor de 4500cGY a 60 meses la SLE es de 45% y para dosis menor de 4500cGY a 60 meses la SLE es del 20%. Para dosis mayor de 4500cGY a los 20 meses la SLE es del 60% y en su contraparte de menor dosis la SLE es de 25%, con un valor de p significativo de .050

### SLE VS DOSIS INGUINAL



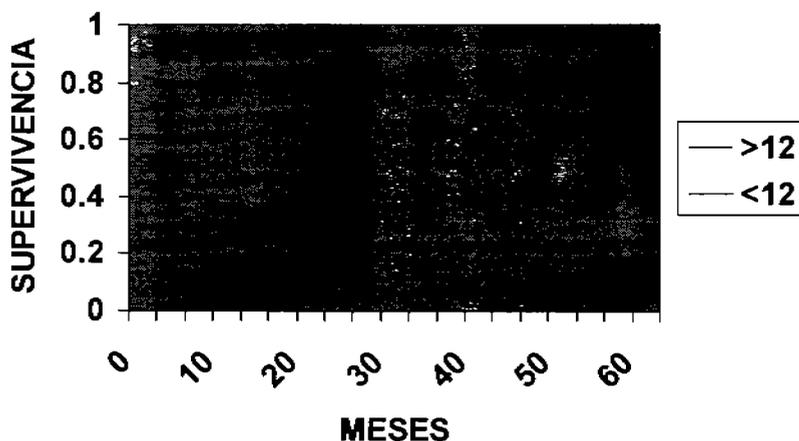
La SLE en relación a la dosis recibida al primario, a 30 meses la SLE en el grupo de mayor dosis es del 60% y en su contraparte de menor dosis a 30 meses es del 30%. A 60 meses en el grupo de mayor dosis la SLE es del 60% a diferencia del grupo de menor dosis que es del 20%. Siendo significativo con un valor de p de .000

### SLE VS DOSIS AL PRIMARIO



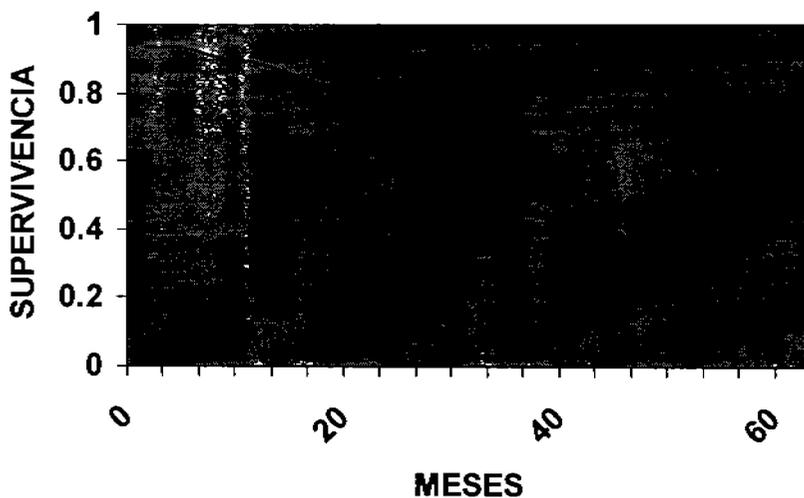
Supervivencia libre de enfermedad en relación al nivel de hemoglobina. A 30 meses en el grupo de mayor nivel de hemoglobina presenta SLE del 70% y en el grupo de menor cantidad de hemoglobina a 30 meses es de 20%. Para 60 meses en el grupo de mayor o igual a 12 es del 45% de SLE y para el grupo de menor de 12 gramos la SLE a 60 meses es del 10%. Con un valor de p significativo de .000

## SLE VS HEMOGLOBINA



Supervivencia libre de enfermedad a distancia, los pacientes que presentan recaída es la minoría siendo esta en los primeros 20 meses de seguimiento, continuando sin evento hasta los 60 meses el 70% de la población estudiada.

### SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD A DISTANCIA



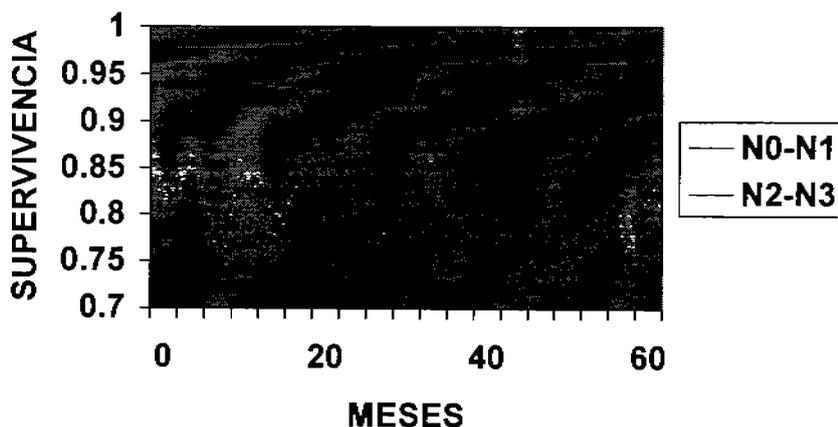
Supervivencia libre de enfermedad a distancia.

Para el grupo de N temprano la SLEAD fue del 95% a los 30 meses y para la etapa mas avanzada la SLEAD fue de 80% a 30 meses.

Para 60 meses en etapa N0-N1 la SLEAD fue de 90% a 60 meses y N2-N3 a 60 meses del 80%.

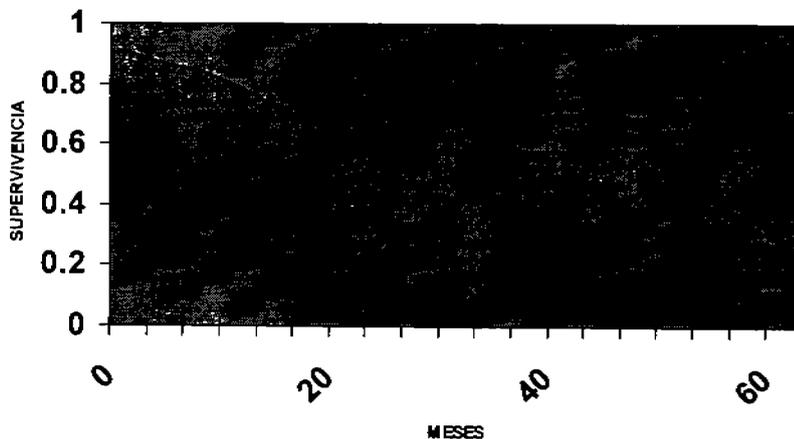
Con valor de p de .004

## SLEAD VS ESTADO GANGLIONAR



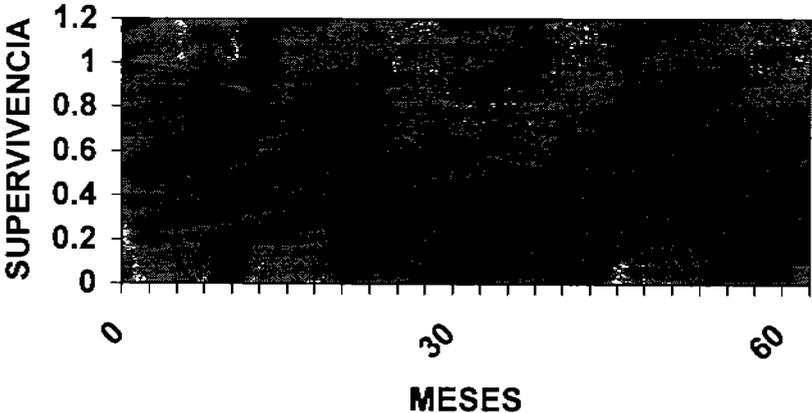
Del grupo total de 105 pacientes la supervivencia libre de colostomía, se observa que existe pérdida del órgano en los primeros 20 meses del seguimiento cayendo hasta un 65%. Y para el final del seguimiento a los 60 meses el 58% conserva el órgano.

### SUPERVIVENCIA LIBRE DE COLOSTOMIA



En relación a la supervivencia global a 5 años a los 30 meses el 60% continua vivo y para el final del seguimiento el 45% continua con vida.

### SOBREVIVENCIA GLOBAL A 5 AÑOS



## DISCUSIÓN.

Se obtuvo un total de 311 pacientes con diagnóstico clínico de conducto anal, de los cuales solo 105 pacientes reunieron los criterios de inclusión para el estudio y análisis. Dentro de los 105 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión se incluyeron los que presentaban diagnóstico de cáncer cloacógeno por el conocimiento de que presentan similar comportamiento biológico al cáncer epidermoide.

32 pacientes fueron catalogados como adenocarcinoma de canal anal, 140 como adenocarcinoma con extensión a conducto anal. No existe un consenso claro en cuanto a la definición clínica los adenocarcinomas de conducto anal si son realmente adenocarcinomas de recto que se extienden a conducto anal o son en realidad tumores de conducto anal, en la literatura mundial la incidencia de adenocarcinomas de conducto anal lo reportan en un 5% siendo epidermoides hasta en un 80%.

En nuestra serie si se toma en cuenta exclusivamente los tumores catalogados como de conducto anal (epidermoides, adeno, linfomas y melanoma) nos encontramos que un 21% serian adenocarcinomas cifra muy por encima de la reportada en la literatura, linfomas seria un 3% y melanomas de conducto anal un 6%, lo que nos habla de que no existe una definición precisa de cuáles tumores son realmente de conducto anal o de recto con extensión a conducto anal. Situación que tiene bastante trascendencia en cuanto al tratamiento y pronóstico.

La incidencia en relación al sexo no es similar a la reportada en la literatura siendo más frecuente en este estudio el sexo femenino a presentar esta enfermedad con el 63% de la muestra, en los reportes internacionales dan mas frecuente al sexo masculino esto principalmente referido por las prácticas sexuales anales situación muy probablemente ligada a las practicas sexuales. la edad de presentación también es similar ala referida en la literatura la media de presentación fue a los 60 años. Con rangos de edad desde los 30 años hasta los 90 años.

En pacientes jóvenes menores de 45 años fue mayor la incidencia de VIH encontrándose todos dentro de este grupo etario en total fueron 13 pacientes todos del sexo masculino, por alteraciones de la

inmunidad se esperaría que tuvieran un peor pronóstico pero en análisis univariado y multivariado no fue factor importante en cuando al pronóstico final.

Los estudios de extensión principales son la TAC, Rectosigmoidoscopia y US transrectal siendo primordiales para una adecuada estadificación y por ende otorgar un adecuado factor pronóstico.

La TAC es el estudio que más se realiza siendo el 96% los que cuentan con este estudio el resto no se solicitó por las condiciones del paciente ECOG avanzado. La RSC se llevo a cabo en el 80% de los pacientes, en el 20% restante no se realizó debido a lo extenso de la enfermedad que no permitió el paso de rectosigmoidoscopia. US transrectal es el estudio que menos se realiza ya que el 80% no cuenta con este estudio debido a que no se contaba con este recurso al inicio de este estudio.

El tiempo de presentación antes de realizarse el diagnóstico en un 50% fue mayor a 1 año lo que se correlaciona con las etapas avanzadas ya que un 60% se encontraban con etapa tumoral T3-T4 aquí comentario importante es que la mayoría de estos pacientes relatan un padecimiento crónico catalogado inicialmente como benigno dejando a libre evolución la enfermedad hasta que la sintomatología es evidente del proceso invasor.

Como es de conocimiento general el tratamiento actual es a través de la combinación de QT RT esto posterior a los estudios realizados por deNigro en la década de los 70, en la mayoría de los centros oncológicos internacionales se realiza este tratamiento con miras a curar al paciente pero con preservación de órgano y dejando a cirugía radical como tratamiento de rescate o tratamiento paliativo, es de llamar la atención que en este estudio solo se realizó tratamiento combinado en un 41% siendo que solo se realizó tratamiento meramente paliativo en un 6.6% (7 pacientes) otro punto a considerar es que el porcentaje de pacientes que presentaron T4 fue de un 18% considerando que tuvieran mal ECOG y por tanto no entrar a un tratamiento combinado, pero aun siendo así que por mal ECOG o edad avanzada del paciente el porcentaje de tratamiento combinado es muy bajo siendo un 59% los pacientes que se someten a tratamiento exclusivo con RT. Los pacientes que se pueden beneficiar con tratamiento exclusivo con RT son tumores iniciales como T1 aunque

en esta serie solo fue un solo paciente que además era portador de VIH.

La dosis de radiación tiene un papel preponderante en el control local y en la supervivencia global como se ha demostrado en múltiples estudios. Aunque no existe un consenso en que dosis se debe emplear si esta claro que en aquellos pacientes que se sometan a tratamiento exclusivo con RT deberán recibir dosis mayor por el rango de 60 a 65Gy y en los pacientes que se someten a tratamiento combinado la dosis puede ser menor. En este grupo de pacientes el análisis se realizó en aquellos que recibieron menor de 5400cGy o mayor.

El 45% de los pacientes recibieron dosis menor a 5400cGy conllevando peor pronóstico influyendo tanto en el control local tanto en análisis univariado como en el multivariado también en la supervivencia libre de enfermedad pero solo influyo en el análisis univariado.

La dosis utilizada en tratamiento con RT como modalidad única por ejemplo en el Instituto Curie es de 60 a 65Gy con control local reportado del 69%. En el instituto Gustave Roussy la dosis empleada es similar en 60 a 65Gy y el control local obtenido es del 91% para T1-T2 y del 76% para T3.(15,16,23)

De los pacientes que se sometieron a tratamiento medico ya sea con Radioterapia exclusivamente o combinación de RADIO-QUIMIO, 56% Presentaron respuesta completa corroborado a través de exploración física y por biopsia, de estos recayeron 9 dentro de los primeros 12 meses de seguimiento, de estos 9 pacientes se rescataron a 6 con cirugía radical y 3 por lo avanzado de su etapa no fueron tributarios para ningún tipo de tratamiento.

De los 46 pacientes que presentaron progresión de la enfermedad o tuvieron respuesta parcial al tratamiento medico 13 fueron tributarios de tratamiento de rescate con cirugía.

El control local a 5 años como grupo total fue del 60% estando dentro de los parámetros de otros estudios, en el EORTC/ECOG el control local a 5 años fue de 64% sin mitomicina y del 84% en pacientes sometidos a tratamiento combinado con mitomicina C. En el estudio de la EORTC el control local fue reportado del 60% a 5 años resultado similar a nuestro grupo de pacientes.(9,10)

Los principales factores que influyen para el control local en análisis univariado como multivariado fue el estado tumoral, la dosis total recibida al primario y el nivel de hemoglobina.

La supervivencia libre de enfermedad fue del 40% a los 5 años, los principales factores pronósticos en análisis univariado fueron la etapa tumoral, la etapa ganglionar, dosis total recibida al primario y dosis total recibida a nivel inguinal y el nivel de hemoglobina. En análisis multivariado los factores con valor estadístico fueron estado tumoral, estado ganglionar y la dosis total recibida a nivel inguinal.

El nivel de hemoglobina esta bien establecido como factor pronóstico en otras neoplasias de estirpe epidermoide principalmente de cervicouterino y de cabeza y cuello, dado que esta demostrado que el oxígeno es el principal radiosensibilizador. En estudio realizado en pacientes con cáncer cervicouterino de este hospital se demostró que los pacientes con niveles de oxígeno por arriba de 13gr/dl presentaban mayor supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad (21,22,24)

Es importante resaltar que en este estudio se documento el nivel de hemoglobina como factor pronóstico importante, situación que no ha sido reportado en la literatura

La supervivencia libre de enfermedad a distancia a 5 años fue del 70% en análisis univariado tuvieron trascendencia estadística el estado ganglionar exclusivamente y en el análisis multivariado tuvo peso estadístico la etapa ganglionar y la dosis recibida a nivel inguinal.

La supervivencia libre de colostomía a 5 años fue del 60%.

Todos los pacientes presentaron morbilidad grado 1 o 2.

13 pacientes cursaron con morbilidad grado 3 sin perder el esfínter anal, siendo internados o requirieron de cuidados mayores.

De los 59 pacientes que presentaron respuesta completa 4 pacientes representando un 6.7% presentaron morbilidad grado 4 que requirieron de colostomía o RAP con la pérdida del esfínter

La supervivencia global a 5 años fue de 48%.

## CONCLUSIONES

La principal modalidad de tratamiento en el Hospital de Oncología es la radioterapia como modalidad única y posterior la combinación de Radio-Quimioterapia.

Los principales factores pronósticos para recurrencia local posterior a recibir tratamiento radical con RT-QT son el estado tumoral, la dosis recibida a nivel del primario y el nivel de hemoglobina tanto en análisis univariado como multivariado.

En La Supervivencia Libre de Enfermedad los factores pronósticos que repercuten son estado tumoral, estado ganglionar, la dosis recibida a nivel del primario e inguinal y e nivel de hemoglobina en análisis univariado y en análisis multivariado repercute el estado tumoral, ganglionar y dosis a nivel inguinal.

Para Supervivencia Libre de Enfermedad a Distancia el principal factor pronóstico fue el estado inguinal y la dosis a nivel inguinal.

La dosis empleada para pacientes sometidos a tratamiento exclusivo con RT debe ser superior de 5400cGy ya que dosis inferiores es un factor pronóstico adverso para recurrencia local y disminución de la supervivencia.

Dentro del plan de tratamiento con Radioterapia se debe incluir los ganglios inguinales, como dosis mínima de 4500cGy.

El nivel de hemoglobina menor de 12gr/dl se relaciona con mayor recaída local y supervivencia libre de enfermedad, por lo que antes de iniciar el tratamiento se recomienda alcanzar niveles óptimos en la cifra de hemoglobina.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.-Nigro ND; Combined therapy for cancer of the anal canal: A Preliminary report. *Dis Colon Rectum* 17:354-356.1994.
- 2.-DeVita V. *Cancer: Principles and practice of oncology*. By JB Lippincott company.
- 3.-Perez A Carlos. *Principles and Practice of Radiaton Oncology* JB Lippincott company.
- 4.- Gunderson. *Clinical Radiaton Oncology*.
- 5.- AJCC, cancer staging manual sixth edition, springer 2002.
- 6.- Peters RK: Patterns of anal carcinoma by gender and marital status *Br J Cancer* 48:629, 1983.
- 7.- Greenlee RT: The National Cancer Data Base report on carcinoma of the anus. *Cancer* 80: 805, 1997.
- 8.- Daling; Sexual practices and the incidencia of anal cancer. *N Engl J Med* 1987,317,973-997
- 9.- UKCCCR Epidermoid anal cáncer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5FU y mitomicina C. *Lancet* 1996, 348:1049-1054
- 10.- Bertelink H, Roelosfen F; Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of phase III randomized trial of the EORTC. *JCO* 1997, 15:2040-2049.
- 11.- Flam M, Role of mitomicin in combination with fluoracil and radiotherapy and of salvage chemoradiaton in the definitive nonsurgical treatment of epidermoidcarcinoma of the canal anal: results of phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 1996, 14:2527-2539
- 12.- Flam M, The update results, *Classic Papers Curr Comn Highligths Gastrointestinal Cancer Res* 1999, 3:539-552.
- 13.- Hoffman R, The significance of pretreatment CD4 count on the outcome and treatment tolerance of VIH positive patients with anal cancer *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999, 44:127-31
- 14.- Allal AS et al: Treatment of anal carcinoma in the elderly: feasibility and outcome of radical radiotherapy with or without concomitant chemotherapy. *Cancer* 1999,85:26-31.
- 15.-Nilson, Epidermoid Anal Cancer a review of a population based series of 308 consecutives patiens treatedaccording to prospective protocols *Int J Radiat Biol Phys* 2005, 61, 95-105.
- 16.-Ferrigno, Radiochemoterapy in the conservative treatment of anal canal carcinoma: retrospective analysis of results and ratiaton dose effectiveness. *Int J Radiaton Oncology*,2005,61,1136-1134.
- 17.-Deniaud, results of definitive irradiaton in a series of 305 epidermoid carcinomas of the anal canal. *Int J Radiaton Oncology*, 2003,56,1259-1273.
- 18.-Hall; *Radiobiology for the radiologist*, lippincott 2000.
- 19.- Meeker; Combined chemotherapy, radiaton and surgery for epitethelial cancer of the anal cancer 1996, 57, 525-529.

- 20.- Yi chan, Organ sparing by conformal avoidance intensity modulated radiation therapy for anal cancer: dosimetric evaluation of coverage of pelvis and inguinal/femoral nodes. *Int J Radiat Oncol* 2005, 63,274-281.
- 21.- Fyles; Oxygenation predicts radiation response and survival in patients with cervix cancer. *Radiother Oncol* 1998;48: 149-156.
- 22.- Hockel. Tumor oxygenation: a new predictive parameter in locally advanced cancer of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1993;51,141-149
- 23.- GerarJP. Treatment of anal canal with high dose radiation therapy and concomitant fluoracil platinum. *Radiother* 1998;46:249-256.
- 24.- Factores pronóstico en cancer cervicouterino. Fernández Orozco.