

ACTUALIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DEL CÁNCER DE ANO. FACTORES PRONÓSTICOS E INCIDENCIA.

JUAN J. MACIAS*, GUILLERMO O. MACIAS#.

*Servicio de Cirugía General. H.I.G. "Dr. José Penna". Láinez 2041. (8000) Bahía Blanca. Argentina.

Servicio de Cirugía General H.I.G. "Dr. Alejandro Korn". (1900) La Plata. Argentina.

RESUMEN

El presente trabajo tiene por objeto realizar una revisión de una enfermedad infrecuente como es el cáncer de ano. Se hace particular énfasis en los aspectos epidemiológicos y en los factores pronósticos. Así mismo, se incorpora un análisis descriptivo de la casuística personal de pacientes con cáncer de ano asistidos en el Servicio de Cirugía General del H.I.G. "Dr. José Penna", en un periodo de 12 años. Se exponen, fundamentalmente, los carcinomas asentados en el canal anal, describiéndose, los carcinomas del margen anal en sus aspectos fundamentales.

Palabras Claves: cáncer de ano, etiología, factores pronósticos, incidencia.

ABSTRACT

The aim of this work is to review a rare disease such as anal cancer. Particular emphasis is placed on epidemiological aspects and prognostic factors. In addition, a descriptive analysis of personal cases of patients suffering from anal cancer who were assisted at the General Surgery Unit of the H.I.G. "Dr. José Penna" during a 12 year period is presented. This work focuses mainly on those carcinomas settled in the anal canal, describing the main features of anal margin carcinomas.

Key words: anal cancer, etiology, prognostic factors, incidence.

INTRODUCCIÓN

La lucha contra el cáncer presenta desde una amplia perspectiva, cuatro enfoques simultáneos. El primero es epidemiológico y requiere el conocimiento de los factores ambientales que participan en su desarrollo. El segundo, está constituido por un diagnóstico precoz. El tercero, se basa en la dilucidación de los mecanismos por los que, a través de cambios del código genético, la célula normal se transforma en neoplásica. El cuarto, es la búsqueda de una estrategia terapéutica que brinde mayor índice de curaciones, con la menor morbilidad y la mejor sobrevida en términos de tiempo y calidad.

Consideraciones Embriológicas, Anatómicas e Histológicas

En los comienzos de la vida embrionaria, el intestino primitivo en su porción caudal o posterior, presenta una dilatación llamada cloaca, de origen endodérmico, que está en contacto con el ectodermo superficial. A

Correspondencia:

Dr. Juan Macías.

E-mail: maciasj@infovia.com.ar

H.I.G. "Dr. José Penna". Láinez 2041. (8000) Bahía Blanca. Argentina.

Recibido: Agosto 2003

Aceptado: Septiembre 2003

la sexta semana, la migración hacia caudal del tabique urorectal divide a la cloaca en una porción anterior, el seno urogenital primitivo que formará, en su porción ventral, la vejiga y uretra en el varón y la vagina en la mujer, y otra porción dorsal, que dará origen al recto. El ano se forma de una invaginación externa (el proctodeo). Este último, penetra hasta el recto, del que se separa por la membrana anal. Esta última formación, se reabsorbe hacia la octava semana de gestación, estableciendo la definitiva comunicación en el punto denominado unión mucocutánea o línea pectínea, en el adulto. En consecuencia, la porción proximal del conducto anal tiene origen endodérmico y el distal ectodérmico (seno anal) (1).

Herman y Desfosses (1880) fueron los primeros científicos en descubrir las características anatómicas de la zona transicional, describiéndola como el área situada entre el tejido endodérmico columnar y el ectodermo escamoso de la porción superior del canal anal, sobre la línea pectínea y proximal a esta (0,6 a 1,2 cm de ancho) (2). Es la zona donde se desarrollan los denominados "carcinomas cloacogénicos". Esta separación no siempre es nítida, encontrándose islotes de mucosa alternando con mucosa anal o rectal que avanza en forma de digitaciones.

El ano es la abertura inferior del tracto digestivo. La región anal está definida como la zona comprendida entre el recto inferior, el ano, y la circunferencia de piel que lo rodea (en un diámetro de 6 cm). La región anal se divide en tres zonas: a) margen anal; b) conducto anal; c) zona de transición o cloacogénica. Aun-

que la anatomía microscópica fue descripta hace varios siglos, todavía existe confusión en cuanto a definiciones, nomenclatura y límites (3,4).

En 1987 se definieron los límites del canal anal (American Joint Commission on Cancer (AJCC)/International Union Against Cancer (UICC). Se establecieron clasificaciones para los tumores del canal anal y otra para los del margen anal, común a tumores de la piel de cualquier región y asentados en otros sitios cubiertos de piel, por las características particulares de la piel modificada del canal anal, que difieren de la piel adyacente al ano. Como consecuencia, las neoplasias que asientan en estas localizaciones presentan un comportamiento biológico diferente y con distinto pronóstico.

Límites y Extensión

El margen anal se define como la zona de cambio entre la piel con folículos pilosos perianal y sin folículos del canal. Se aproxima al surco palpable entre el borde interior del esfínter interno y la parte subcutánea del esfínter externo. El canal anal se extiende desde el margen anal hasta el borde superior del haz puborrectal del elevador. La región perianal se extiende entre el margen anal hasta 5 cm por fuera del mismo. La longitud en reposo del canal anal es de 3,2 a 5,3 cm en el hombre y de 3 a 5 cm en la mujer. La longitud promedio entre el margen anal y la línea pectínea es de 2,2 cm en el hombre y 2 cm en la mujer. La cubierta epitelial, desde el margen anal hasta la línea pectínea, se denomina anodermo. El epitelio es escamoso, no queratinizado y no contiene folículos pilosos, glándulas sudoríparas y

sebáceas. El revestimiento de esta parte del canal, en un centímetro aproximadamente por debajo de las valvulas anales, es delgado, liso y de aspecto algo pálido se denominada pecten. Desde la línea pectínea (incluyéndola) hasta 6 a 12 mm por encima, se conoce como zona de transición, y por su origen embriológico, se denomina cloacogénica. Corresponde al área interpuesta entre el epitelio columnar rectal y el epitelio escamoso.

En la zona de transición pueden hallarse células de epitelio transicional (cúbicas), focos de epitelio escamoso no queratinizado, y ocasionalmente, melanocitos y células endocrinas. Las glándulas anales están presentes en la circunferencia del canal anal en un número de 4 y 10. Su epitelio es columnar estratificado. Se abren en las criptas anales y se localizan en la submucosa, espesor del esfínter interno y espacio interesfínteriano. Aunque es poco frecuente, pueden ser el origen de un adenocarcinoma. Por encima de la línea pectínea la mucosa forma una serie de pliegues longitudinales, conocidas como columnas de Morgagni. Dos de estas columnas delimitan una válvula anal.

El canal anal se extiende proximalmente desde el borde anal a la mucosa rectal. La mayor parte del canal anal está revestido por mucosa escamosa, presente entre el borde anal y la línea dentada o pectínea, debido a la debido a la forma en hilera de dientes o de peine producida por las valvulas anales. La línea dentada representa una frontera visualmente identificable entre la mucosa distal escamosa y un área de transición entre mu-

cosa escamosa y no escamosa. El revestimiento no escamoso adyacente constituye un área de transición con la mucosa glandular rectal (Figura 1) (5). La vejiga y el ano comparten un origen embriológico común, dando lugar así a una morfología similar, es decir, áreas de transición o cloacogénicas.

Incidencia del carcinoma Anal

Las estadísticas internacionales muestran que el carcinoma del canal anal representa el 1.5 % de cánceres del sistema digestivo en los Estados Unidos, con una estimación de 3400 nuevos casos en el año 2000 (6). Los carcinomas anales representan entre el 1-3% de los tumores del intestino grueso y son las formas menos frecuentes neoplasias del tubo digestivo, aunque su incidencia a aumentado en las últimas décadas (7).

Existen diferencias topográficas entre ambos sexos. Los cánceres del margen anal afectan frecuentemente a varones (2:1). En la mujer son más frecuentes los de canal anal (7-9). La mayor incidencia de estos tumores se observa entre la 5° y 6° década de vida (7). La mayoría de los cánceres de la región anal aparecen en el canal anal, siendo los tumores espinocelulares los más frecuentes, aproximadamente el 56 % (7).

Estadísticas de Cáncer de Ano en el área regional

El registro de tumores regional en el sur de la Provincia el Buenos Aires cubre un área que corresponde a 15 partidos con una población de 515.132 habitantes en 1995: Adolfo Alsina, Adolfo González Chavez, Bahía Blanca, Carmen de Patagones, Coronel Dorrego, Coronel Prín-

gles, Coronel Rosales, Coronel Suárez, Guaminí, Monte Hermoso, Puán, Saavedra, Tornquist, Tres Arroyos y Villarino) (10). Los datos estadísticos, expresados en número de habitantes, incluyen tres áreas políticas: Bahía Blanca (28.8429), Coronel Rosales (60.693) y Coronel Suárez (37.136). Bahía Blanca y Coronel Rosales son zonas principalmente urbanas, con un área industrial petroquímica desarrollada. El resto de la población vive en ciudades y pueblos rurales pequeños.

Prácticamente 100% de la población es blanca, la mayoría descende de inmigrantes europeos de origen latino que llegaron durante los siglos 19 y 20. En algunas áreas, como Coronel Suárez, hay sectores de pobla-

ción descendiente de alemanes. En el sur de la región, residen poblaciones transitorias de origen chileno, afectados a tareas rurales, con una población estable del 5%. La religión predominante es la católica, con otras minorías no cristianas. Sobre la población de referencia de este área regional se han detectado dos tipos histológicos de cáncer de ano: carcinomas de células escamosas (62 %) y adenocarcinomas (38%).

En la Región Sanitaria 1° (Provincia de Buenos Aires) en igual periodo de tiempo, se registraron 25 casos de esta patología (15 mujeres y 10 hombres). En los estudios histológicos predominaron los carcinomas de células escamosas, seguidos por distintas variedades histológicas de

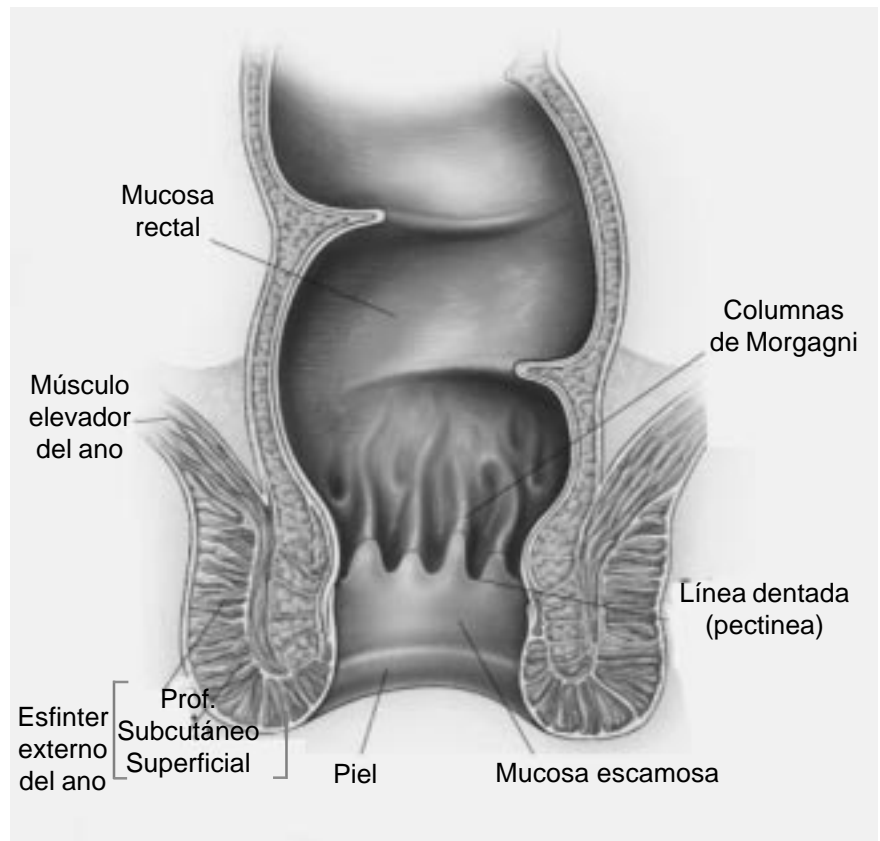


Figura 1. Se refiere a la anatomía normal del ano.

| Cáncer de Año | Número de casos | Frecuencia % | Tasa de Incidencia ^a | Tasa por Edad ^b | Tasa Acumulada ^c |
|---------------|-----------------|--------------|---------------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| Hombres | 4 | 0.1 | 0.4 | 0.4 | 0.01-0.03 |
| Mujeres | 7 | 0.2 | 0.7 | 0.6 | 0.05-0.06 |

Tabla 1. **Cáncer de Ano en Bahía Blanca entre 1993-1997.** Corresponden a 386.258 habitantes (Bahía Blanca: 288429, Coronel Rosales: 60693, Coronel Suarez: 37136). [a] **Tasa de incidencia:** número total de casos nuevos divididos por el número total de personas-años de observación. Se expresa por cien mil [b] **Tasa estandarizada por edad:** tasa teórica producida si las tasas específicas por edad observadas se aplican a una Población de Referencia o Población Estándar Mundial; se usa con propósitos comparativos de tasas de poblaciones con diferentes edades Se expresa por cien mil. [c] **Tasa acumulada:** suma de incidencias específicas por edad, desde el nacimiento hasta los 74 años (por año). La tasa acumulada es una aproximación del riesgo acumulado. Se expresa en porcentaje.

adenocarcinomas y por un carcinoma basaloide. En la Tabla 1 se muestra, en igual periodo de tiempo (1993-1997), los casos registrados de cáncer de colon y recto en la ciudad de Bahía Blanca.

Clasificación Histológica de Tumores Anales

Se detalla la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), según los tipos histológicos dividiendo, en principio, a los tumores anales en tumores del canal anal y del margen anal (Tabla 2). La utilización del término carcinoma epidermoide, no figura en la clasificación de los tumores anales de la OMS. La denominación de espinocelular y de células escamosas es utilizada en lengua española e inglesa, respectivamente. Los términos basaloide, cloacogénico y transicional se utilizan para denominar el mismo tipo de tumor.

Características Patológicas de Tumores del Canal Anal

Los carcinomas espinocelulares del canal anal son más agresivos y letales que los del margen anal. Morson y col. (3,8)

| CANAL ANAL | MARGEN ANAL |
|--|--|
| I) Epiteliales Malignos: -Carcinoma espinocelular -Carcinoma basaloide -Carcinoma mucoepidermoide -Adenocarcinoma: a) tipo rectal; b) glándulas anales; c) fístulas perianales. -Carcinoma indiferenciado -Carcinoma no clasificado II) Tumores no epiteliales. III) Melanoma maligno. IV) Tumores no clasificados. V) Tumores secundarios | I) Epiteliales malignos -Carcinomas espinocelular. -Carcinoma de células basales. -Otros. II) Enfermedad de Bowen. III) Enfermedad de Paget. |

Tabla 2.
Tipos Histológicos de Tumores Anales según la Organización Mundial de la Salud.

agrupa todos los tumores que se originan en el canal anal y en la región perianal en dos grupos: tumores queratinizantes y no queratinizantes, siendo los primeros de mejor pronóstico.

Los tumores que derivan del epitelio transicional son generalmente del tipo no queratinizantes, constituyendo una de las formas más malignas. Son los llamados tumores basaloide, transicionales o cloacogénicos y representan el 30 al 50 %

de todos los cánceres anales (1,9); predominan en las mujeres (2:1), tienen un rápido crecimiento y son sumamente metastatizantes por vía linfática y muy radiosensibles. Grosdsky (11) los clasifica en: a) bien diferenciados; b) moderadamente diferenciados; c) pobremente diferenciados. Los tumores mucoepidermoideos son raros y están formados por células espinosas que producen tanto moco como queratina.

Los tumores que se originan

dentro de la parte distal del canal anal a la línea dentada son los llamados, frecuentemente, carcinomas de células escamosas queratinizadas (Figura 2A) (5). Aquellos que surgen en la mucosa de transición, sobre la línea dentada, se denominan carcinomas de células escamosas no queratinizadas (Figura 2B) (5). Ambos subtipos de carcinomas no queratinizados, denominados anteriormente “de células de transición y cloacogénicos”, ahora son reconocidos como las variantes del carcinoma de células escamosas sin diferenciación terminal. Uno de estos subtipos, está compuesto de células grandes, y el otro, se caracteriza por células pequeñas. La biología y pronóstico de tumores del canal anal, con y sin queratinización, parecen ser similares (12,13).

El carcinoma de células escamosas queratinizadas se caracteriza por la presencia de células eosinofílicas grandes, con citoplasma abundante que crece en hojas y cordones, confinadas por células basaloideas menores. Los centros de algunas de las islas del tumor contienen espiras de células de tumor en necrobiosis (conocido como las «perlas de queratina»). Esta característica, representa diferenciación terminal de células del tumor (la queratinización) y es un rasgo típico de carcinoma de célula escamosa queratinizada. En contraste, con el carcinoma de células escamosas, el subtipo basaloideo no queratinizado está prácticamente compuesto de pequeñas células basaloideas con citoplasma escaso, con un núcleo periférico y pequeño, sin evidencias de diferenciación terminal (Figura 2B).

El adenocarcinoma del con-

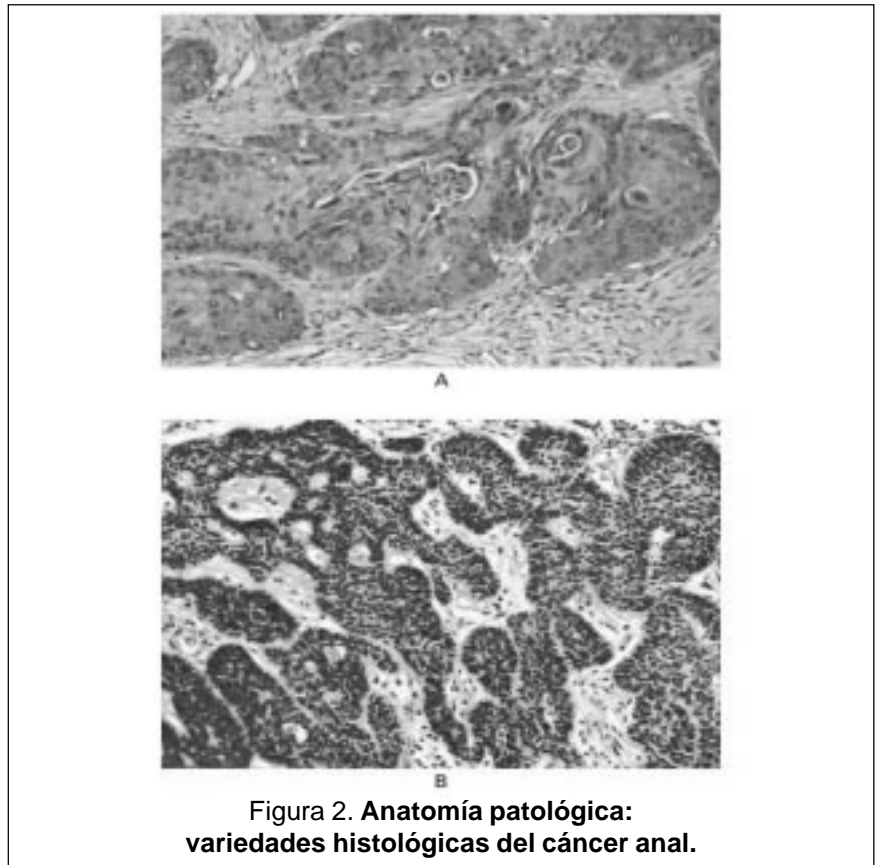


Figura 2. Anatomía patológica: variedades histológicas del cáncer anal.

ducto anal es raro. Puede originarse en un tracto fistuloso o en una glándula anal del área de la línea dentada o del epitelio de transición que reviste la parte suprapectínea del canal anal (14,15). Suelen diagnosticarse tarde, y en la mayoría de los casos, ya presentan metástasis en el momento del examen.

La presencia de un adenocarcinoma en el ano puede ser debido a tres circunstancias: 1) tumor primitivo de la región; 2) implantación de tumores rectocolónicos; 3) invasión por contigüidad de neoplasias rectales (14,16). La tasa de supervivencia a los 5 años es del 4.8%. Los adenocarcinomas del canal anal se comportan y se tratan como el cáncer rectal.

El melanoma maligno es un tumor raro y es la forma más

letal de cáncer del canal anal. Representa el 1 % de los tumores de ese conducto (17). La localización en el canal anal es la más frecuente dentro del tubo digestivo. Posee un alto potencial metastatizante, por lo que, aún cuando la lesión primaria sea pequeña, puede haberse producido una amplia diseminación por vía linfática o sanguínea hacia los pulmones, hígado, cerebro, hueso, ganglios linfáticos o piel (9,17). La lesión puede presentarse bajo la forma de un pequeño tumor polipoide proyectado hacia la luz del canal anal o en el orificio anal simulando una hemorroide trombosada a causa de su color negro azulado. En otros casos, revela un aspecto más papilomatoso o puede estar francamente ulcerado e indurado sugiriendo su

naturaleza neoplásica. En un 30 % pueden ser amelánicos.

Características Patológicas de Tumores del Margen Anal

Los tumores del margen anal son lesiones menos agresivas, y menos frecuentes, que las del canal anal. Difieren significativamente del cáncer del conducto anal en cuanto a características celulares, pronóstico y tratamiento (1). Su comportamiento en esta localización es similar a otro lugar de la piel, siendo de mejor pronóstico (7). Los síntomas son mínimos, generalmente, con presencia de una protuberancia o úlcera que persiste y no responde a medidas simples; a veces se asocian secreción, irritación y prurito. El diagnóstico se hace mediante biopsia.

La denominación de carcinoma espinocelular, se debió a la presencia de filamentos de unión entre las células cancerosas, en este caso, células espinosas (18). Es una neoplasia resultante de un mecanismo de desdiferenciación y proliferación anárquica de los queratinocitos y de las células que constituyen los epitelios pavimentosos estratificados de mucosas y semimucosas (18). En el 67 % de los casos es bien diferenciado y queratinizado. Estos cánceres superficiales, son exofíticos más que ulcerosos. En la mayoría de los casos se tratan con resección local con amplio margen. El tratamiento de las recidivas locales, que son raras, y aún las metástasis en ganglios inguinales, se hacen efectuando una nueva resección local o una linfadenectomía. Cuando la resección debe incluir el aparato esfinteriano, debe recurrirse al tratamiento combinado, que ha brindado buenos resultados, reservándose la am-

putación abdominoperineal ante el fracaso de ese tratamiento. Raramente desarrollan metástasis a distancia. La supervivencia para lesiones T1 a T3 son del 80 % (1,8).

El carcinoma basocelular fue denominado "rodent ulcer" (Jacob, 1827) y "carcinoma basocelular" (Krompecher, 1903) (18). Se considera que el carcinoma basocelular se origina a partir de las células pluripotenciales de la epidermis (18). Es una lesión sumamente infrecuente, con bajo grado de malignidad. El tratamiento es la resección local amplia. Las recidivas pueden tratarse con una nueva resección. También ha sido exitoso el tratamiento con radioterapia.

La Enfermedad de Bowen (19) se definió como "carcinoma intraepitelial" o "dermatosis precancerosa" en el año 1912. Es un carcinoma espinocelular intraepidérmico, de curso crónico, que se presenta una lesión única de apariencia verrucosa o como una placa rojo-parduzca-escamosa que al descamarse, puede dejar ulceraciones. En ocasiones, puede ser confundida con infecciones monolíticas, papilomas, condilomas, nevos, etc. Las lesiones pueden permanecer localizadas o extenderse lateralmente por un área amplia. En la mayoría de los casos, la localización de la lesión predomina en la región génitoanal, desarrollándose en la vulva o el ano (20). La invasión a la dermis ocurre luego de un tiempo de evolución no muy prolongado. El tratamiento de elección es la resección local. Como la piel de apariencia normal puede estar comprometida, antes de demarcar el área deben tomarse biopsias por congelación en los cuatro cuadrantes. Se propuso

que la quimiorradioterapia puede tratar eficazmente esta lesión. El índice de recidivas es del 9,4 % y el de conversión a carcinomas invasores es del 5,7 %.

La Enfermedad de Paget o adenocarcinoma intraepitelial es una lesión maligna rara. Clínicamente, consiste en un estado eczematoide de la piel perianal que se extiende progresivamente. Está asociada con prurito intratable. Sólo la biopsia puede definir el diagnóstico (1). Se trata de un adenocarcinoma de las glándulas apócrinas de la piel. Frecuentemente, se halla un adenocarcinoma infiltrativo subyacente o una neoplasia visceral (rectal o del conducto anal). Puede provocar metástasis en pulmón, hígado y hueso. Si no hay cáncer invasor, la resección local con márgenes de seguridad es suficiente (1,21). En los pacientes con cáncer invasor está indicado la amputación abdominoperineal con vaciamiento inguinal sólo si hay adenopatías metastásicas. El uso de radioterapia y quimioterapia como medida preoperatoria seguida, en forma rutinaria, por resección abdominoperineal a las 4 semanas, puede resultar beneficioso en pacientes con cánceres infiltrativos subyacentes de esta índole (1).

La eritroplasia de Queyrat, es un carcinoma *in situ*. Es más común después de la quinta década. La lesión aparece como una mancha rojiza aterciopelada, única, de 1 a 2 cm de diámetro, con límites netos. Es una mancha o placa siempre húmeda, no escamosa, erosiva y dolorosa. El tratamiento quirúrgico es precoz, pues se trata de un cáncer localizado (21,22).

La papilomatosis florida o condiloma acuminado gigante de

Bushke, es conocida como carcinoma verrucoso. La lesión es de carácter invasor, vegetante, blanquecina, de 2 a 10 cm o más, con amplia base de implantación, de carácter invasor y sin tendencia a las metástasis. Predomina entre la 5° y 7° década de vida, con mayor incidencia en el sexo masculino y en la raza blanca. Las localizaciones más frecuentes son: la mucosa bucal, gingival y gingivo-alveolar. Las localizaciones extrabucales son: genital, laringea, nasal, anal, bronquial, etc. (14, 16, 21, 23, 24). Se presentan como formaciones vegetantes blancogrisáceas, circunscriptas, translúcidas y húmedas. Histológicamente se describen 4 tipos: 1) *acantosis con crestas interpapilares hipertróficas*: aspecto vegetante o verrucoso; 2) *agresiones crípticas en la superficie epitelial*: con tendencia a necrosarse y fistulizarse; 3) *lesiones tipo 1 y 2*: presencia de núcleos hipertróficos, hipertróficos y mitosis atípicas con aspecto de carcinoma epitelial *in situ*; 4) *carcinoma clásico*: con características de la papilomatosis florida, conocido como carcinoma verrucoso de Ackerman. El tratamiento comienza con citostáticos (metotrexato), para reducir la lesión, seguido de resección con margen de seguridad. Se cura en el 75 % de los casos. Presenta tendencia a la residiva local (24).

Etiología del Cáncer Anal

Se desconoce la causa de esta enfermedad, aunque su asociación con otras, permite inferir la existencia de ciertos factores de riesgo a considerar: a) *Lesiones inflamatorias crónicas*: Fístulas, Abscesos, Fisuras, Leucoplasia, Enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerosa; b) *Infecciones virales*:

Papilomavirus humano (HPV); Herpes simple: HSV tipo 2; c) *Estados de Inmunodepresión*: Drogas, Transplantes; HIV; d) *Homosexualidad masculina*; e) *Irradiación*; f) *Consumo de Tabaco* (Tabla 3)(7,25).

GENERALIDADES

En la etiología del cáncer se ha sugerido la posibilidad de la intervención de un agente de transmisión sexual, tal como ocurre en el cáncer de cuello uterino (1). La cubierta epitelial de los canales anal y endocervical, reconoce un origen embriológico común (la membrana cloacal). Ambos tienen epitelio escamoso en la parte inferior y columnar en el superior, con una zona intermedia de transición. Se presentan en mujeres con condilomas acuminados, neoplasias intraepitelial cervical y anal. La localización displásica fue, mayoritariamente, en la zona de transición. También se encontró la presencia del HPV, Tipo 6-11-16-18, en el núcleo de las células carcinomatosas, tanto en los espinocelulares, como en los cloacogénicos (26). Se ha observado una mayor incidencia de

cáncer anal en varones homosexuales receptivos (47 %), en comparación a heterosexuales (28 %), deduciéndose que el mayor riesgo podría deberse a la conducta sexual (7,27).

El patrón de cáncer anal en mujeres, sin embargo, parecería ser más coherente con esta hipótesis. Entre los mecanismos que podrían promover la formación de cáncer, a partir del contacto sexual anal, figura la infección por agentes virales, como el HPV y algunos herpes asociados con el cáncer cervical (1,26). Se requieren más evidencias para confirmar esta asociación y es posible que haya varios agentes predisponentes en la etiología de la enfermedad, no todos relacionados con la actividad sexual.

Contrariamente al papel de los oncogenes descrito en la tumorigénesis, los antioncogenes o genes supresores de tumores, parecen detener la proliferación celular neoplásica. El p53, gen supresor de tumores que se ubica en el brazo corto del cromosoma 17, actúa como estimulador de genes inhibitorios o como represor de genes estimuladores. Sin embargo, la mutación del gen p53, sintetiza una

| Evidencias muy significativas |
|---|
| -Infección por Papillomavirus Humano (verrugas anogenitales). |
| -Antecedentes de contacto anal receptivo. |
| -Antecedentes de enfermedades de transmisión sexual. |
| -Antecedentes de cáncer cervical, vulvar o vaginal. |
| -Estado de inmunosupresión (transplantes). |
| -Promiscuidad sexual :antecedentes de contactos sexuales múltiples. |
| Evidencias poco significativas |
| -Virus de inmunodeficiencia humano. |
| -Uso prolongado de corticoides. |
| -Consumo de tabaco. |

Tabla 3 . Factores de riesgo de cáncer anal.

proteína anormal, sin capacidad supresora. El HPV (Tipo 16 y 18) tiene una proteína oncogénica. La oncoproteína E6 del virus determina la mutación de gen p53 y su probable relación con el cáncer anal (28).

En un estudio se examinó la importancia pronóstica de la sobreexpresión de la proteína nuclear p53 en las biopsias de 64 pacientes carcinoma epidermoide del canal anal, previo a la quimiorradiación. Se observó sobreexpresión de la proteína del p53 en 48.4% de los casos, con tendencia a tener tumores con control locorregional inferior en los pacientes con sobreexpresión de p53 (52% vs. 72%, $P=0.13$), supervivencia libre de enfermedad menor (52% vs. 68%, $P=0.27$) y supervivencia absoluta disminuida (58% vs. 78%, $P=0.14$). Por lo expuesto, se deduce que la sobreexpresión de la proteína del p53 puede asociarse con un resultado inferior para pacientes manejados con quimiorradiación para el carcinoma epidermoide del canal anal (29).

Asociaciones epidemiológicas

Trauma físico o Inflamación

Inicialmente, se creía que el cáncer anal se desarrollaba en áreas que estaban crónicamente irritadas, como resultado de condiciones benignas como hemorroides, fisuras y fistulas. Los informes de casos de cáncer anal en los pacientes con enfermedad inflamatoria del intestino sugerían que la inflamación crónica ulcerativa y la colitis granulomatosa, causaban neoplasias colorectales y anales (30-32).

Aunque la presencia de condilomas anogenitales aumenta la probabilidad de cáncer anal,

se ha revelado un riesgo pequeño (o ninguno) asociado con la presencia de hemorroides, fisuras o fistulas (33). Además, se ha demostrado que el antecedente de enfermedad inflamatoria de intestino no predispone al cáncer anal.

Estudios obtenidos del Registro de Cáncer Dinamarqués (68.549 pacientes) mostraron que el cáncer anal no desarrolló en 651 pacientes con enfermedad de Crohn o en 509 pacientes con colitis ulcerosa (34).

Actividad sexual

Estudios epidemiológicos asociaron la patogénesis de cáncer anal con infecciones virales genitales y con prácticas sexuales (Tabla 3) (35,36).

Con pacientes con cáncer de colon como control, Daling y col. informaron los resultados de un estudio sobre el cáncer de ano dirigido, entre 1978 y 1985 (37). Las mujeres con cáncer anal tenían más probabilidades que las mujeres con el cáncer del colon a tener antecedentes de verrugas genitales o infección con herpesvirus o de *Chlamydia trachomatis*. Comparado con los hombres con cáncer de colon, los hombres con cáncer de ano es más probable que hubieren desarrollado actividad homosexual, practicado la comunicación anal receptiva y tenido antecedentes de verrugas genitales o gonorrea.

Estas observaciones fueron hechas antes de la aparición del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Estudios posteriores han confirmado la relación entre el cáncer anal y la comunicación anal receptiva en los hombres (33,38).

En un estudio diseñado para evaluar si las actividades sexuales están asociadas con el cáncer anal en mujeres y hombres heterosexuales, se compararon pacientes con cáncer anal ($n=417$) con pacientes con adenocarcinoma del recto ($n=534$), con respecto a controles normales ($n=554$) (39). El análisis demostró que el riesgo relativo de cáncer anal en las mujeres, es más alto cuando tuvieron 10 o más compañeros sexuales y cuando existían antecedentes de verrugas anales, verrugas genitales, gonorrea y con neoplasia cervical. Además, el riesgo era elevado en mujeres infectadas por HIV y cuando existía riesgo de transmisión de enfermedad sexual. Antecedentes de comunicación anal receptiva antes de los 30 años o con compañeros múltiples, se asocia con un riesgo aumentado de cáncer anal; sin embargo, menos del 10% de las mujeres que padecían cáncer de ano, tenían esos factores de riesgo (5,39).

Entre los hombres heterosexuales, el estudio reveló un riesgo significativamente elevado de cáncer anal en asociación con un número mayor de 10 compañeras sexuales o antecedentes de verrugas anales, sífilis o hepatitis. Las mujeres con cáncer anal tienen más probabilidades a desarrollar cáncer vulvar, vaginal o cervical (40). En estos estudios las observaciones no pudieron explicarse por la recepción de terapia de radiación para el cáncer cervical.

Papillomavirus humano

La relación entre el cáncer cervical y anal, la conocida asociación de ambos cánceres con la actividad sexual, y el eslabón establecido entre el papillomavi-

rus humano (PH) y el cáncer cervical, llevaron a especular sobre que el PH sea una causa del cáncer anal (41,42). Al igual que en la neoplasia cervical intraepitelial, las infecciones del PH pueden causar neoplasia intraepitelial anal que pueden progresar de bajo a altos grados de malignidad, como suele encontrarse en las áreas adyacentes al carcinoma de células escamosas (43) (Tabla 3). Frisch (39) demostró el ADN del PH el 88% de 388 pacientes con el cáncer anal; sin embargo, no se detectó en los 20 pacientes con el adenocarcinoma rectal. Como sucede con el cáncer cervical, el PH Tipo 16 es el subtipo más frecuentemente asociado con el cáncer anal; se encontró en el 73% de los pacientes con cáncer anal invasivo. El PH Tipo 16 es, probablemente, el que presenta mayor asociación con la neoplasia intraepitelial anal de alto grado, considerando que se aísla más a menudo que otros tipos de PH en pacientes con neoplasia intraepitelial anal de bajo grado (44). La presencia o ausencia de PH en pacientes con el cáncer del canal anal no se relaciona con el pronóstico (45).

Inmunosupresión

La inmunosupresión crónica por medicamentos es un factor de riesgo para varios tipos de carcinomas de células escamosas, incluyendo los del canal anal. En los receptores de aloinjertos renales, la infección por PH persistente, ha sido asociada con un aumento en el riesgo de cáncer en la región anogenital (46). Aunque un riesgo aumentado de cáncer anal no se ha demostrado todavía en pacientes que son tratados con corticosteroides por enfermedades

autoinmunes, estos pacientes parecen tener una probabilidad mayor de infección por papillomavirus humano persistente (Tabla 3) (47).

La Infección de HIV

Los pacientes HIV positivos tienen dos a seis veces más probabilidades de tener la infección con PH anal, sin tener en cuenta las prácticas sexuales (44,48) (Tabla 3). Los Pacientes HIV-positivos presentan siete veces más probabilidades que las personas negativas de tener una infección por PH persistente. El riesgo se relaciona inversamente con número de linfocitos CD4 (49). Las cifras absolutas y los porcentajes normales de linfocitos CD4 oscilan entre 600-1200/ μ l y 51(\pm 5%), respectivamente. Es más, los pacientes infectados con HIV con neoplasia intraepitelial anal de bajo grado, tienen dos veces más probabilidades que los HIV-negativos de tener progresión a neoplasia intraepitelial anal de malignidad superior, dentro de los dos años. Este riesgo es inversamente proporcional el recuento de linfocitos CD4 (44,50).

A pesar de la evidencia sobre que la infección de HIV aumenta la probabilidad de infección del PH y el desarrollo subsecuente de neoplasia del intraepitelial anal, es incierto postular que la infección de HIV tiene un efecto directo en el desarrollo de cáncer anal. Varios estudios apoyan la idea de una asociación directa entre la infección de HIV y el cáncer anal. Selik y Rabkin estimaron que hombres entre 25 y 44 años tienen 60 veces más probabilidades de morir de cáncer anal si son HIV-positivos (51). Además, Melbye y col. (52) informaron que el riesgo relativo de

cáncer anal, luego de un contacto de un paciente con SIDA, era del 63.4%, comparado con la población general. Sin embargo, estudios con mayor número de casos, no han identificado una asociación directa entre SIDA y cáncer anal. No obstante, parece claro que la inmunosupresión viral inducida, causada por la infección de VIH, aumenta la probabilidad de infección de PH y de neoplasia del intraepitelial anal subsecuente.

Se ha sugerido que en hombres homosexuales VIH-positivos, el Pap test anal podría identificar la neoplasia intraepitelial anal como un medio rentable (de bajo costo e idóneo en la detección precoz), y de ese modo, ser perfectible de prevenir el cáncer invasivo (53). Es incierto asegurar si esta estrategia es válida en otros grupos de alto riesgo. Además, no se conoce si adelantos en la terapia de VIH afectarán la patogénesis de neoplasia del intraepitelial anal y, por extensión, el riesgo de cáncer anal.

Tabaco

Algunos de los estudios han mostrado que una historia de acentuado hábito de fumar, aumenta el riesgo de cáncer anal (factor de 2 a 5), independientemente de prácticas sexuales (54). Esta relación es apoyada por el hallazgo de que el cáncer del pulmón es dos veces más frecuente en los pacientes con una historia de cáncer anal que en la población general (40) (Tabla 3).

Vías de diseminación

El cáncer anal se propaga por: **1) Invasión directa o local:** siguiendo los planos tisulares a los tejidos adyacentes, incluidos

| CANAL ANAL | MARGEN ANAL |
|--|--|
| TUMOR PRIMARIO (T) | |
| TX. No puede ser investigado TO. Sin evidencia de tumor Tis. Carcinoma <i>in situ</i> T1. d.m. <2 cm T2. d.m. >2 cm, ≤ 5 cm T3. d.m. >5 cm T4. tamaño variable; invasión de de órganos vecinos (la sola invasión de esfínter no es T4). El órgano invadido de ser especificado. | TX. No puede ser investigado TO. Sin evidencia de tumor Tis. Carcinoma <i>in situ</i> T1. d.m. <2cm T2. d.m. >2 cm, ≤ 5 cm T3. d.m. >5 cm T4. invasión de estructuras profundas,extradérmicas, músculo esquelético, hueso |
| GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N) | |
| Nx. No puede ser investigado No. Sin metástasis ganglionar N1. MTS en g. perirrectales N2. MTS en g. ilíacos internos y/o inguinal unilateral N3. MTS en g. perirrectal e inguinal y/o ilíaco interno bilateral y/o inguinal bilateral. | Nx. No puede ser investigado. No. Sin metástasis ganglionar. N1. MTS en g. inguinal homolateral. N2. MTS en g. inguinal bilateral. N3. MTS en g. perirrectal e inguinal y/o ilíaco interno bilateral y/o inguinal bilateral. |
| METASTASIS A DISTANCIA (M) | |
| Mx. no puede ser investigado Mo. No hay MTS M1. MTS a distancia | Mx. No puede ser investigado Mo. No hay MTS. M1. MTS a distancia. |
| Tabla 4 N: ganglios linfáticos regionales; M: metástasis; T: Tumor primario; MTS: Metástasis ; dm: diámetro mayor; g:ganglios. | |

el músculo esfínteriano, espacio graso isquiorrectal, vejiga, uretra, próstata, vagina (8,22); **2) Diseminación linfática:** vía más importante. Se divide en tres sistemas: *a) Inferior*, drena el pecten y la región perianal hacia los ganglios inguinales; *b) Medio*, drena de la región de la línea pectinea y se compone de dos tipos de conductos: Indirectos: ascienden por la submucosa y se continúan con los linfáticos del recto; Directos: siguen el curso de las arterias hemorroidales medias e inferiores, para alcanzar los ganglios ilíacos in-

ternos o obturadores; *c) Superior*, nace en la porción del canal que se ubica por encima de la línea pectinea y drena en sentido cefálico hacia los linfáticos hemorroidales superiores, y desde allí a los mesentéricos inferiores (7,8). También puede tener propagación lateral y seguir las mismas rutas que el grupo medio; **3) Diseminación hemática:** poco comunes; en la mayoría de los casos descritos la lesión se localiza por encima de la línea dentada (22). Los órganos invadidos por los émbolos neoplásicos a distancia son, con mayor

frecuencia, hígado, pulmón y hueso (8); **4) Permeación neural:** el dolor expresa un estadio avanzado del cáncer anal y es debido a la permeación perineural y neural originada por el tumor.

Según el grado de propagación del músculo esfínteriano y de ganglios linfáticos regionales, los tumores anales se pueden clasificar según Paradis: *Grado 0:* carcinoma *in situ*; *Grado 1:* músculo esfínter indemne; *Grado 2:* esfínter invadido; *Grado 3:* metástasis regionales (3a: ganglios perirrectales; 3b: ganglios inguinales); *Grado 4:* metástasis a distancia, periaórticos y sacros (55).

Presentación Clínica y Diagnóstico

El diagnóstico del cáncer de ano puede ser sencillo por su localización superficial y su fácil acceso. Sin embargo, frecuentemente, las lesiones son interpretadas como benignas, lo que retarda el diagnóstico temprano de cáncer (15,16). La pérdida de sangre, acompañada de dolor, prurito, pujos, tenesmo y secreciones o la sensación de peso, no difiere de la sintomatología que se registra en cualquier otra patología no maligna de la región. Puede adoptar distintas formas macroscópicas: vegetante, plana, ulcerosa, fistulosa, hemorroidal, fisuraria (9,20).

La inspección de la región y la palpación mediante el tacto rectal (bajo anestesia, si es preciso) permiten apreciar las características macroscópicas de los distintos procesos e informan sobre la infiltración de las estructuras vecinas. Se completa con un examen genital, detectando el grado de extensión tumoral y la coexistencia de otras

patologías (9,12). Deben explorarse ambas regiones inguinales ya que las adenopatías metastásicas están presentes entre el 18 y 46 % de los casos (14,15,22).

A los pacientes con adenopatías inguinales inexplicables deben practicárseles un examen cuidadoso del canal anal, dado que, los ganglios inguinal y los nodos femorales están raramente envueltos en el desagüe de carcinomas rectales. También, es fundamental el examen endoscópico, mediante anoscopia y rectosigmoideoscopia con tubo rígido, para la estadificación tumoral, la evaluación de movilidad y consistencia. Deben observarse, la extensión lesional intraluminal, el origen de la lesión (a veces difícil) y la posibilidad de que existan tumores sincrónicos u otras lesiones.

La ecografía transrectoanal permite evaluar la infiltración local o la presencia de adenopatías perirectales. La fibrocolonoscopia y el colon por enema con doble contraste, son útiles para descartar lesiones asociadas (tumores sincrónicos, poliposis, patología diverticular, etc.). La linfocentelografía pelviana, es un elemento importante para la estadificación, informando sobre la colonización de los ganglios perirectales, hipogástricos y periaórticos. La ecografía hepática, está indicada frente a la existencia de hepatomegalia, para descartar metástasis a pesar de la escasa difusión hemática. La biopsia tumoral es imprescindible para certificar el diagnóstico, determinar el tipo histológico y seleccionar la terapéutica.

Los pilares de la detección precoz del cáncer anal son: 1) *biopsia temprana*, aún bajo

anestesia, de toda lesión aparentemente benigna que no responda rápidamente al tratamiento médico; 2) *examen histopatológico sistemático* del tejido que se reseque en cirugía orificial por patología aparentemente benigna.

Las adenopatías inguinales pueden ser estudiadas por aspiración con aguja fina, reservando la biopsia quirúrgica para los casos en que la primera haya resultado insatisfactoria. El estado de las adenopatías perirectales puede ser inferido por la ecografía transanorrectal, con aceptables resultados. La evaluación precisa del grado de invasión se obtiene mediante el tacto digital y la diseminación en la pelvis y abdomen con una TAC. La ecografía transanorrectal es de gran importancia.

Actualmente, se dispone de la estadificación propuesta por sistemas internacionales de clasificación de tumores (UICC y AJCC), tanto para los del canal anal como para los del margen (Tabla 4).

Desarrollo descriptivo

Estadio o Etapa 0: carcinoma *in situ*. Diagnóstico sólo en raras ocasiones; es un cáncer muy temprano que no se ha diseminado debajo de la membrana que limita la primera capa de tejido anal. Corresponde al grupo TNM: Tis, N0, M0. (Tabla 5).

Estadio o Etapa I: cáncer de un diámetro ≤ 2 cm en su mayor dimensión que no se ha diseminado a ningún otro sitio. No hay compromiso del esfínter. Corresponde al grupo TNM: T1, N0, M0.

Estadio o Etapa II: cáncer que mide más de 2 cm y que no infiltra órganos adyacentes ni ganglios linfáticos. Corresponde

a los grupos TNM: T2, N0, M0 T3, N0, M0.

Estadio o Etapa IIIA: cáncer que se ha diseminado a los ganglios linfáticos perirectales o a órganos adyacentes. Corresponde a los grupos TNM: T1, N1, M0 T2, N1, M0 T3, N1, M0 T4, N0, M0.

Estadio o Etapa IIIB: cáncer que se ha diseminado a los ganglios internos ilíacos o inguinales (unilaterales o bilaterales) o se ha diseminado tanto a los órganos adyacentes como a los ganglios linfáticos perirectales. Corresponde a los grupos TNM: T4, N1, M0 Cualquier T, N2, M0 Cualquier T, N3, M0.

Estadio o Etapa IV: cáncer que se ha diseminado a ganglios linfáticos distantes dentro del abdomen o a otros órganos del cuerpo. Corresponde al grupo TNM: Cualquier T, Cualquier N, M1 (56,57).

Factores pronósticos

Los tres factores pronósticos principales para el cáncer del canal anal son el *sitio* (el canal anal en oposición a la piel perianal), la *diferenciación* (los tumores bien diferenciados tienen un pronóstico más favorable que los tumores con diferenciación precaria) y el *tamaño* del tumor. Lesiones móviles de no más de 2 cm de diámetro pueden curarse en aproximadamente el 80% de los casos, considerando que los tumores de 5 cm o más pueden curarse en menos del 50% de los casos (58,59). La probabilidad de compromiso ganglionar con el tamaño del tumor se relaciona directamente. Así mismo, se consideran como factores pronósticos, el tamaño, el estado ganglionar y la presencia o no de metástasis. En ausencia de metástasis ganglionares o a distan-

cia refieren diferencias significativas a favor de los tumores pequeños, sin importar el tipo histológico, pero sí el grado de diferenciación. La sobrevida de los tumores del margen anal es significativamente superior a la del canal anal. Otros autores no encontraron diferencia en la sobrevida de acuerdo al grado del tumor, luego de realizar tratamiento con radio-quimioterapia en tumores de diferente estadio. La morbilidad fue menor en los tumores más pequeños (60).

Se observó (61) que la profundidad de invasión del tumor y la invasión nodal (ganglionar) regional, son factores fuertemente predictivos de menor supervivencia. La histología del tumor fue asociada a una tasa de supervivencia progresivamente menor en carcinomas de células escamosas de bajo grado de malignidad, menor aún cuando poseían células escamosas de malignidad superior. También, se asoció a los tipos de basaloideos no queratinizados, que son de peor pronóstico que los escamosos, independientemente de su grado de atipia celular. El tamaño del tumor se relacionó inversamente al pronóstico y estaba fuertemente asociado con el estadio.

El carcinoma anal de células escamosas era predominantemente una enfermedad local en el 70% de los pacientes con tumor aparentemente limitado a la pared del intestino; el 20% tenía compromiso nodal regional y el 2% presentaba metástasis distantes. Entre los pacientes que recidivaron después de la resección abdominoperineal, el 80% se presentaba como recidiva local a modo de infiltración ganglionar o de órganos limita-

dos al área pélvica y no presentaban diseminación a distancia.

Los tumores basaloideos no queratinizados estaban limitados a la pared del intestino (50%), con infiltración de los ganglios regionales (30%), con metástasis distantes (20%), con recidiva inicial limitada a la pelvis (60%).

Un estudio con 13 pacientes con carcinoma anal de celularidad pequeña, mostró que la enfermedad era muy agresiva cualquiera fuera su forma de presentación inicial, evolucionando rápidamente en la diseminación difusa (61). Como suele suceder con la variedad histológica de celularidad pequeña, en tumores de inicio primario en otra localización, la diseminación suele ser precoz y de allí que se los considere como enfermedad generalizada (sistémica) desde que se detecta la enfermedad (61).

Desarrollo de variables pronósticas individuales

Situación y Tamaño del Tumor

Los factores pronósticos más importantes se han definido en varios estudios. Un tumor que se origina del canal anal es más agresivo que el originado en la piel perianal; el tamaño del tumor también es importante, con fase del T superior se pone en correlación con un peor pronóstico (62). La diferenciación e histología también tiene importancia en el carcinoma epidermoide, ya que tiene mejor pronóstico que el adenocarcinoma; finalmente, tienen mejor pronóstico las mujeres que los hombres (62).

Compromiso ganglionar linfático

Hay controversias acerca del pronóstico adverso cuando existe compromiso ganglionar linfático, específicamente con las linfadenopatías inguinales. En algunas series no hay diferencias de pronóstico adverso si los distintos grupos ganglionares, son asiento de metástasis neoplásicas (es decir, entre compromiso ganglionar N1, N2, o infiltración de N3).

Según lo informado en estudios de múltiples variables por la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento de Cáncer (EORTC), las linfadenopatías fueron consideradas indicadores de peor pronóstico, con una proporción de fracaso local superior y la supervivencia disminuida (63). También, la presencia de adenopatías se asoció con la necesidad de realizar una resección abdominoperineal de rescate con una frecuencia superior. Según algunos investigadores, los pacientes más jóvenes tienen peor pronóstico. El retraso del tratamiento también tiene un efecto adverso (64).

¿La infección de HIV afecta el resultado de la enfermedad?

Antes de la introducción de terapia antiretroviral muy activa (HAART) había resistencia a tratar con regímenes normales de quimiorradiación combinados a los individuos infectados con HIV. Se debía a su mal pronóstico, secundario a la enfermedad de base y al temor de los efectos tóxicos inducidos por el tratamiento. Este subgrupo de pacientes presentaba mal pronóstico por la inmunosupresión inducida por la enfermedad y por el tratamiento, los efectos colaterales y adversos de la radioterapia a dosis usuales y la alta toxicidad de citostáticos

(efectos tóxicos de mitomicina en riñón, pulmón, y probablemente, médula ósea). Luego de la introducción de HAART, varios estudios han mostrado que los pacientes con VIH pueden tolerar la normal combinación de terapia con supervivencia libre de enfermedad, comparable con los individuos VIH-negativos, particularmente cuando sus recuentos de CD4 son superiores a 200 /ul (65,66).

Organización de variables

El sistema de clasificación para el cáncer anal tuvo gran evolución. Algunos estudios quirúrgicos tempranos usaron el sistema de clasificación de Dukes, que no reflejó bien el compromiso de las distintas estaciones ganglionares (cualquier positivo de los nodos simplemente era considerado estadio C) o el tamaño del tumor. Se infirió, que el sistema de Dukes no se ajustaba con previsibilidad y certeza al pronóstico, y actualmente, no se utiliza para clasificar al cáncer de ano.

El sistema tumor-nodo-metástasis organizado (TNM) ha sufrido cambios sustanciales. La versión más reciente publicada por la AJCC, está basada en la valoración clínica y quirúrgico-patológica. Refleja los factores pronósticos, específicamente, el tamaño del tumor y el compromiso linfático regional (67).

CASUISTICA PERSONAL

Entre los meses de enero de 1988 y diciembre de 2000, fueron asistidos 5 pacientes con cáncer de ano asentado en el canal anal. De ellos, cuatro eran hombres y una mujer. Las edades oscilaban entre los 57 y 73 años en los hombres y 79 años en la mujer. No se comprobó

aumentos en la incidencia en los últimos años.

Con respecto a factores de riesgo se evidenció antecedentes de actividad sexual receptiva y enfermedades sexualmente transmisibles en un hombre e historia previa de anexohisterectomía por enfermedad neoplásica en la mujer 3 años previos a la enfermedad que nos ocupa.

La sintomatología predominante fue la presencia de tumoración en la región anal y sangrado local. También refirieron expulsión de secreciones por el ano e incontinencia anal, así como pujos, tenesmo y alteraciones del hábito evacuatorio. Dos se evidenciaban en la inspección local y uno presentaba sintomatología suboclusiva.

Ningún cuadrante del canal anal pareció estar particularmente predispuesto a desarrollar estos tumores.

El tacto rectal y la rectosigmoidoscopia fueron los exámenes complementarios de mayor rédito para realizar el diagnóstico. No se disponía de ecografía endorrectal. En cuanto a los tamaños se evidenciaron en los epidermoides: 3x3.5 cm de diámetro; 4,5x5 cm; 6,5x7,5 cm. Los cloacogénicos tenían diámetros de 4,5x5 cm y 7x8 cm. Los carcinomas epidermoides resultaron con estadio clínico II (dos casos) y IIIa (un caso). Los cloacogénicos estadio clínico II (un caso) y IIIb (un caso, hombre). El diagnóstico histológico se estableció por biopsia preoperatoria en cuatro pacientes y por biopsia diferida en uno.

Con respecto al tipo histológico se hallaron tres carcinomas epidermoides y dos cloacogénicos, de estos últimos, uno afectaba a la mujer. Los carcinomas epidermoides eran poco diferen-

ciados en dos casos y uno bien diferenciado. Los cloacogénicos se hallaron uno moderadamente diferenciado y uno escasamente diferenciado (hombre). El tratamiento de los pacientes con estadio clínico II fue radioquimioterapia. Los pacientes con estadio IIIa recibieron radioquimioterapia (un caso) y en otro resección abdominoperineal combinada con resección de ganglios femorales, inguinales e ilíacos seguidos de radioterapia postoperatoria. En el paciente con estadio IIIb se realizó radioquimioterapia, con resección quirúrgica de la enfermedad residual en el sitio primario (resección local). El seguimiento durante un año evidenció: fallecimiento de un paciente por enfermedad ajena a la neoplasia (estadio II), recidiva local en uno (estadio IIIa) a quien se le realizó resección abdominoperineal), metástasis regional (hepática) en un paciente (estadio IIIb), tratado con quimioterapia coadyuvante. Dos pacientes se mostraban libres de enfermedad.

CONCLUSIONES

A pesar de la rareza del carcinoma del canal anal, su incidencia ha aumentado en las últimas décadas, particularmente entre las mujeres. Los cánceres del margen anal afectan frecuentemente a varones, mientras que en la mujer son más frecuentes los del canal anal. La más alta incidencia de estos tumores se observa entre la 5° y 6° década de vida. Se ha descrito una asociación significativa entre la promiscuidad sexual y el riesgo de cáncer anal en hombres y mujeres.

También, existen fuertes evidencias que sostienen que las enfermedades sexuales son una

| ESTADIOS CLÍNICOS | | | | | | | |
|-------------------|---------|--------|----|-----|---------|------|----|
| O | tis | No | Mo | O | tis | No | Mo |
| I | T 1 | No | Mo | I | T 1 | No | Mo |
| II | T 2/3 | No | Mo | II | T 2/3 | No | Mo |
| IIIa. | T 4 | No | Mo | III | T 4 | No | Mo |
| | T 1 - 3 | N1 | Mo | | T 1 - 4 | N1 | Mo |
| IIIb. | T 4 | N1 | Mo | IV | T 1 - 4 | N1-3 | Mi |
| | T 1 - 4 | N2 - 3 | Mo | | | | |
| IV | T 1 - 4 | N1 - 3 | M1 | | | | |

Tabla 5.
Estadíos Clínicos del Cáncer Anal

de las causas el cáncer anal, entre otros factores de transmisión. Es incierto postular que la infección de HIV tiene un efecto directo en el desarrollo de cáncer anal. No obstante, parecería que la inmunosupresión viral inducida, causada por la infección de VIH, aumenta la probabilidad de desarrollar esta neoplasia. Sin embargo, los hábitos sexuales en este grupo de pacientes pueden incrementar su riesgo.

En cuanto a las características del cáncer anal, se puede concluir que la mayoría de los cánceres de la región anal aparecen en el canal anal, siendo los tumores espinocelulares los más frecuentes. Los carcinomas espinocelulares del canal anal son muchos más agresivos y letales que los del margen anal.

Otro de los criterios actuales es la clasificación de los tumores en queratinizantes y no queratinizantes que se originan en el canal anal y en la región perianal, siendo los primeros de mejor pronóstico. Los tumores que derivan del epitelio transicional son generalmente del tipo no queratinizantes, constituyendo una de las formas más malignas. Son los llamados tumores basaloides, transicionales o cloacogénicos y predominan en

las mujeres (2:1), tienen un rápido crecimiento y son sumamente metastatizantes por vía linfática y muy radiosensibles. El adenocarcinoma del conducto anal es raro y se trata como los carcinomas rectales. Los tumores mucoepidermoideos son aún más raros. El melanoma maligno es el tumor menos frecuente y es la forma más letal de cáncer del canal anal por ser altamente metastizante en etapas precoces. Los tumores del margen anal son lesiones menos agresivas que las del canal anal y menos frecuentes. Difieren significativamente del cáncer del conducto anal en cuanto a características celulares, pronóstico y tratamiento. Su comportamiento en esta localización es similar a la de cualquier otro lugar de la piel, siendo el pronóstico bueno para la mayoría de los pacientes.

El cáncer de ano puede ser de fácil diagnóstico por su localización superficial y fácil acceso. La coexistencia de otras patologías no debiera distraer la atención y retardar el diagnóstico temprano. Así mismo, en ausencia de tumor primario evidenciable en los pacientes con adenopatías inguinales inexplicadas deben practicárseles un examen cuidadoso del canal anal. Los pilares de la detección precoz son: 1)

la biopsia temprana de toda lesión aparentemente benigna que no responda rápidamente al tratamiento médico; 2) el examen histopatológico sistemático de todo tejido que se reseque en cirugía orificial por patología aparentemente benigna. El estado de las adenopatías perirectales puede ser inferido por la ecografía transanorrectal y la diseminación en la pelvis y abdomen con TAC.

Los tres factores principales de pronósticos para los pacientes con cáncer del canal anal son el sitio (el canal anal en oposición a la piel perianal), la diferenciación (los tumores bien diferenciados tienen un pronóstico más favorable que los tumores con diferenciación precaria) y el tamaño del tumor (menos de 2 cm o más de 5 cm). Deben considerarse, también, el compromiso ganglionar a distancia y tipo histológico.

Los pacientes con VIH pueden tolerar la normal combinación de terapia con supervivencia libre de enfermedad comparable con los individuos VIH-negativos, particularmente cuando sus recuentos de linfocitos CD4 son superiores a 200/ul. La inmunosupresión inducida por la enfermedad, más la inducida por el tratamiento, tornan a este subgrupo de pacientes, en pacientes de alto riesgo.

Se ha adoptado, el sistema tumor-nodo-metástasis organizado (TNM), circunscribiéndose al tamaño del tumor, el compromiso linfático, de órganos adyacentes o distantes y refleja específicamente su pronóstico. Las referencias del registro provincial de tumores son congruentes con las estadísticas internacionales.

En síntesis, se ha logrado un

progreso notable durante los últimos 30 años en el entendimiento de su patogénesis y mejorado su pronóstico en base a un tratamiento mejor y menos cruento, permitiendo así una mejor sobrevida.

BIBLIOGRAFIA

1. Zuidema George. Cirugía del aparato digestivo. 3° edición. 1993; 5:61-4. Editorial Panamericana.
2. Czerniuk Rapisrda. Anatomía proctológica. Editorial Eudeba. 1985.
3. Morson B. Morson & Dawson Gastrointestinal Pathology. 1990. Oxford. Blackwell Cientific Publications.
4. Singh R. Malignant epithelial tumors of the canal anal. Cancer 1981; 48:411-15.
5. Ryan DP. Compton C, Mayer R. Carcinoma of the anal canal. N Eng J Med 2000; 342:792-800.
6. Greenlee RT, Murray T, Bolden S et al. Cancer statistics, 1999. Cancer J Clin 2000;50:7-33.
7. Moosa A. Comprehensive textbook of Oncology 1991;vol1, 2° edición. Williams & Williams.
8. De Vita. Principios y Prácticas de Oncología. 1988; Tomo 1, 2° edición. Editorial Salvat.
9. Goligher J. Cirugía del ano, recto y colon. 1987; 2° edición. Editorial Salvat.
10. Parkin DM, Muir CS. Cancer Incidence in Five Continents. Comparability and quality of data. IARC Sci Publ. 1992; 120:45-173.
11. Grodsky L. Unsuspected anal cancer discovered after minor anorectal surgery. Dis Colon Rectum 1967; 10:471.
12. Flam M, John M, Pajak TF et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy and of salvage chemoradiation in the definitive non-surgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. J Clin Oncol 1996;14:2527-39.
13. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. J Clin Oncol 1997;15:2040-49.
14. Garriz RA. Patología Diagnóstica y Tratamiento Quirúrgico del Cáncer de Ano. Bol Trab Acad Arg Cirg 1976; 60:387.
15. Garriz RA, Stescobich D, Trobiano RA. Ano-rectocolonic cancer. Surgical management and statistics. Prensa Med Argent 1961;48:272-5.
16. Garriz RA. Patología diagnóstica y tratamiento de cáncer de ano. Rev Argent Cir 1977; 32:52.
17. Gracia O. Cáncer de ano. Incidencia y comportamiento en nuestra serie. Rev Española 1990;77:4.
18. Magnin P. Tumores de piel. 1978. Editorial López.
19. Waugh D. Clínicas Quirúrgicas de Norte América. 1986. Vol 4.
20. Del Rio M. Carcinoma in situ del ano. Dia Médico. Cirugía 1973; 54:98.
21. Baro A, Arturo J, Lorenzo J, Rosas JM. Enfermedades precancerosas del tubo digestivo. Rev Arg Cirug 1984. Número extraordinario (Relato Oficial).
22. Del Rio M. Cáncer de ano asociado o desarrollado sobre enfermedad del mismo. Prensa Med Argent 1973,60:499.
23. Graciano A. Papilomatosis florida con degeneración carcinomatosa. Prensa Med Argent 1973;60:487.
24. Guerrero R. Papilomatosis florida perianal. Rev Argent Cir 1987;53:22.
25. Nigro ND, Seydel HG, Considine B, Vaitkevicius VK, Leichman L, Kinzie JJ. Combined preoperative radiation and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. Cancer 1983; 51:1826-9.
26. Duque R. Cloacogenic carcinoma of the anal canal and associated viral lesions. Cancer 1991;68:2422-5.
27. Cooper HS, Patchefsky AS, Marks G. Adenomatous and carcinomatous changes within hyperplastic colonic epithelium. Dis colon rectum 1979;22:557-8.
28. Jakate SM, Saclarides TJ. Immunohistochemical detection of mutant p53 protein and human papillomavirus-related E6 protein in anal. Dis Colon Rectum 1993;36:1026-9.
29. Bonin SR, Pajak TF, Russell AH, Coia LR, Paris KJ, Flam MS, Sauter R. Overexpression of p53 protein and outcome of patients treated with chemoradiation for carcinoma of the anal canal: a report of randomized trial RTOG 87-04. Radiation Therapy Oncology Group. Cancer 1999 ; 86:226-33.
30. Preston DM, Fowler EF, Lennard-Jones JE, Hawley PR. Carcinoma of the anus in Crohn's disease. Br J Surg 1983;70:346-347.
31. Slater G, Greenstein A, Aufses AH Jr. Anal carcinoma in patients with Crohn's disease. Ann Surg 1984;199:348-50.
32. Daly JJ, Madrazo A. Anal Crohn's disease with carcinoma in situ. Dig Dis Sci 1989;25:464-6.
33. Holly EA, Whittemore AS, Aston DA, Ahn DK, Nickoloff BJ, Kristiansen JJ. Anal cancer incidence: genital warts, anal fissure or fistula, hemorrhoids, and smoking. J Natl Cancer Inst 1989;81:1726-31.
34. Frisch M, Olsen JH, Bautz A, Melbye M. Benign anal lesions and the risk of anal cancer. N Engl J Med 1994;331:300-2.
35. Daling JR, Weiss NS, Klopffens-tein LL, Cochran LE, Chow WH, Daifuku R. Correlates of homosexual behavior and the incidence of anal cancer. JAMA 1982;247:1988-90.

36. Peters RK, Mack TM. Patterns of anal carcinoma by gender and marital status in Los Angeles County. *Br J Cancer* 1983; 48:629-36.
37. Daling JR, Weiss NS, Hislop TG, et al. Sexual practices, sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer. *N Engl J Med* 1987;317:973-7.
38. Melbye M, Rabkin C, Frisch M, Biggar RJ. Changing patterns of anal cancer incidence in the United States, 1940-1989. *Am J Epidemiol* 1994;139:772-80.
39. Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJC, et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med* 1997;337:1350-8.
40. Frisch M, Olsen JH, Melbye M. Malignancies that occur before and after anal cancer: clues to their etiology. *Am J Epidemiol* 1994;140:12-9.
41. Palefsky JM, Holly EA, Gonzales J, Berline J, Ahn DK, Greenspan JS. Detection of human papillomavirus DNA in anal intraepithelial neoplasia and anal cancer. *Cancer Res* 1991; 51:1014-9.
42. Zaki SR, Judd R, Coffield LM, Greer P, Rolston F, Evatt BL. Human papillomavirus infection and anal carcinoma: retrospective analysis by in situ hybridization and the polymerase chain reaction. *Am J Pathol* 1992;140:1345-55.
43. Fenger C. Anal neoplasia and its precursors: facts and controversies. *Semin Diagn Pathol* 1991;8:190-201.
44. Critchlow CW, Surawicz CM, Holmes KK et al. Prospective study of high grade anal squamous intraepithelial neoplasia in a cohort of homosexual men: influence of HIV infection, immunosuppression and human papillomavirus infection. *AIDS* 1995;9:1255-62.
45. Williams GR, Lu QL, Love SB, Talbot IC, Northover JM. Properties of HPV-positive and HPV-negative anal carcinomas. *J Pathol* 1996;180:378-82.
46. Penn I. Cancers of the anogenital region in renal transplant recipients: analysis of 65 cases. *Cancer* 1986;58:611-6.
47. Sillman FH, Sedlis A. Anogenital papillomavirus infection and neoplasia in immunodeficient women: an update. *Dermatol Clin* 1991;9:353-69.
48. Caussy D, Goedert JJ, Palefsky J et al. Interaction of human immunodeficiency and papilloma viruses: association with anal epithelial abnormality in homosexual men. *Int J Cancer* 1990;46:214-9.
49. Sun X-W, Kuhn L, Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, Wright TC Jr. Human papillomavirus infection in women infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1997;337:1343-9.
50. Palefsky JM, Holly EA, Hogeboom CJ et al. Virologic, immunologic, and clinical parameters in the incidence and progression of anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive and HIV-negative homosexual men. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;17:314-9.
51. Selik RM, Rabkin CS. Cancer death rates associated with human immunodeficiency virus infection in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1300-02.
52. Melbye M, Cote TR, Kessler L, Gail M, Biggar RJ. High incidence of anal cancer among AIDS patients. *Lancet* 1994;343:636-9.
53. Goldie SJ, Kuntz KM, Weinstein MC, Freedberg KA, Welton ML, Palefsky JM. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for anal squamous intraepithelial lesions in homosexual and bisexual HIV-positive men. *JAMA* 1999;281:1822-9.
54. Daling JR, Sherman KJ, Hislop TG et al. Cigarette smoking and the risk of anogenital cancer. *Am J Epidemiol* 1992;135:180-9.
55. Paradis P. The clinical implications of a staging system for carcinoma of the anus. *Surg. Gynecol Obstet* 1975;141: 411-6.
56. Anal canal. In: American Joint Committee on Cancer: *AJCC Cancer Staging Manual*. Philadelphia, Pa. Lippincott-Raven Publishers, 5th ed., 1997, pp 91-95.
57. Anal canal. In: Sobin LH, Wittekind C. *TNM: Classification of Malignant Tumours*. New York, NY: Wiley-Liss, Inc., 5th ed., 1997, pp 70-73.
58. Pintor MP, Northover JM, Nicholls RJ. Squamous cell carcinoma of the anus at one hospital from 1948 to 1984. *Br J Surg* 1989;76:806-810.
59. Boman BM, Moertel CG, O'Connell MJ et al. Carcinoma of the anal canal: a clinical and pathologic study of 188 cases. *Cancer* 1984;54:114-25.
60. Tanum G. Chemotherapy and radiation therapy for anal carcinoma. *Cancer* 1991; 67:2462-6.
61. Boman BM, Moertel CG, O'Connell MJ et al. El carcinoma del canal anal. Un clínico y los pathologic estudian de 188 casos. *Cáncer* 1984; 54:114.
62. Cummings BJ. El cáncer anal. En: Pérez CA, Brady LJ, eds. *Los Principios y Práctica de Oncología de la Radiación*, Tercera Edición. Filadelfia: El Lippincott-cuervo 1998;1511-24.
63. Bartelink H, Roelofs F, Eschwege F et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol* 1997;15:2040-9.
64. Allal AS, Mermillod B, Roth AD, Marti MC, Kurtz JM. The impact of treatment factors on local control in T2-T3 anal carcinomas treated by radiotherapy with or without chemotherapy. *Cancer*. 1997 Jun 15;79:2329-35.

65. Cleator S, Fife K, Nelson M, Gazzard B, Phillips R, Bower M. Treatment of HIV-associated invasive anal cancer with combined chemoradiation. *Eur J Cancer*. 2000; 36:754-8.
66. Peddada AV, Smith DE, Rao AR, Frost DB, Kagan AR. Chemotherapy and low-dose radiotherapy in the treatment of HIV-infected patients with carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Mar 15; 37(5):1101-5.
67. Minsky BD, Hoffman JP, Kelsen DP. Anal cancer. En: DeVita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cáncer: El Principes & Practice de Oncología*, Sexta Edición. Filadelfia: Lippincott-Williams & Wilkins 2001:1319-42.