

CÁNCER DE ANO

- Dra. Paula Aguerre
- Dra. Viviana Cuartero
- Dra. Alejandra Llontop
- Dr. C. Ignacio Raffa

Indice

- 1. Consideraciones generales**
- 2. Anatomía**
- 3. Anatomía patológica**
- 4. Epidemiología**
- 5. Factores de riesgo y etiología**
- 6. Cuadro clínico e historia natural**
- 7. Estadificación**
- 8. Factores pronóstico**
- 9. Tratamiento**
- 10. Seguimiento**
- 11. Protocolo anatomopatológico para piezas con cáncer de ano**
- 12. Bibliografía recomendada**

1) Consideraciones generales

El cáncer de ano representa alrededor del 1,9 % de todos los tumores malignos del tubo digestivo; si bien es una afección poco frecuente, en

diferentes países en los últimos años se ha constatado un aumento de su incidencia.

Estudios epidemiológicos mostraron que el desarrollo del cáncer de ano está asociado al virus del papiloma humano (HPV) que se transmite por vía sexual.

La mayoría de los pacientes se curan con tratamiento combinado de Quimioterapia + radioterapia, sin la necesidad de cirugía (sobrevivida global a 5 años del 65% – 75%).

2) Anatomía

La región anal, sitio donde se produce el cambio del endodermo al ectodermo, comprende el canal y el margen anal. El canal anal tiene una longitud media de 3,5 cm, está recubierto por mucosa que presenta un epitelio de tipo transicional por encima de la línea dentada y escamoso modificado (ausencia de folículos pilosos y de glándulas sudoríparas y sebáceas) por debajo de la misma; se extiende desde el anillo anorrectal (borde superior palpable del esfínter anal y del músculo puborrectal) hasta el borde del ano (unión muco-cutánea). El margen anal se reconoce por su piel corrugada y la presencia de folículos pilosos, aceptándose una longitud de 5 cm en forma radiada.

El drenaje linfático de la parte del canal anal ubicado arriba de la línea dentada es hacia los ganglios pudendos internos, obturadores e iliacos internos y a los ganglios peri-rectales y hemorroidales superiores, todos

afluentes de la mesentérica inferior que drena en el sistema porta; el canal anal distal a la línea dentada y el margen anal drenan en los ganglios inguinales y femorales, afluentes de la vena cava que terminan en la circulación general. Existen numerosas anastomosis linfáticas entre los distintos niveles ganglionares de la región anal.

3) Anatomía patológica

La variedad histológica más frecuente en la región anal es el carcinoma de células escamosas (carcinoma epidermoide). La clasificación de la organización mundial de la salud (OMS) para los tipos y subtipos de carcinoma de canal anal es la utilizada actualmente (**tabla1**).

Los términos células transicionales y carcinoma cloacogénico han sido abandonados, ya que estos tumores son ahora reconocidos como tipos no queratinizados de carcinoma de células escamosas.

La OMS recomienda actualmente el uso del término lesión escamosa intraepitelial (SIL) para lesiones preneoplásicas del epitelio escamoso del canal anal y de la piel perianal.

Se excluyen de esta clasificación a los melanomas, tumores carcinoides y sarcomas.

Tabla 1

<i>Clasificación del Carcinoma de canal anal (OMS)</i>
Carcinoma escamoso
___ Carcinoma escamoso
___ Carcinoma de células basales
___ Adenocarcinoma
___ Adenocarcinoma mucinoso
___ Carcinoma neuroendócrino de células grandes
___ Carcinoma neuroendócrino de células pequeñas
___ Carcinoma neuroendócrino pobremente diferenciado

4) Epidemiología

Los tumores malignos de la región anal comprometen 3 a 4 veces más frecuentemente el canal anal que al margen.

La edad media de diagnóstico es entre los 60 y 65 años, existiendo importantes variaciones geográficas en la tasa de incidencia y los tipos histológicos de cáncer de ano. El cáncer escamoso de ano es aproximadamente 1,5 a 4 veces más frecuente en mujeres, pero esta diferencia está disminuyendo progresivamente. Los cánceres perianales ocurren con aproximadamente igual frecuencia en ambos sexos.

5) Factores de riesgo y etiología

Estudios epidemiológicos relacionaron infecciones virales genitales y practicas sexuales con la patogenia del cáncer de ano

Tabla 2

Factores de riesgo para cáncer de ano
* Infección por virus del papiloma humano (HPV)
* Antecedente de relaciones sexuales anales
* Antecedente de enfermedades de transmisión sexual
* 10 o más parejas sexuales distintas
* Antecedente de cáncer de vagina, vulva o cuello de útero
* Inmunosupresión post trasplante de órgano sólido
* Infección por virus de la inmuno deficiencia humana (HIV)
* Tabaquismo

Las infecciones por HPV pueden causar neoplasias intraepiteliales anales, que pueden progresar de lesiones de bajo grado a alto grado y se encuentran también en áreas adyacentes a las lesiones al carcinoma de células escamosas. El HPV serotipo 16 es el que se encuentra más frecuentemente asociado con el cáncer de canal anal. Estudios prospectivos mostraron que el 81% de los tumores malignos epidermoides del canal anal contienen ADN del HPV.

Los pacientes HIV (+), tienen dos a seis veces más infecciones anales por HPV que los pacientes HIV(-), sin considerar las prácticas sexuales. Los

pacientes HIV (+) con neoplasias intraepiteliales anales de bajo grado, tienen el doble de riesgo de tener una progresión a lesiones de alto grado que los pacientes HIV (-). En ambos casos el riesgo es inversamente proporcional al nivel de linfocitos CD4. No es claro aún si la infección por HIV tiene un efecto directo en el desarrollo de cáncer de canal anal.

Estudios de control mostraron que el tabaquismo aumenta entre 2 y 5 veces el riesgo de cáncer de ano, independientemente de las prácticas sexuales.

Estudios controlados mostraron que existe mínima o nula relación entre el cáncer de ano con la presencia de hemorroides, fisuras o fistulas, pero estas lesiones podrían facilitar las infecciones por HPV. Tampoco se demostró relación con las enfermedades inflamatorias intestinales (Crohn o colitis ulcerosa).

6) Cuadro clínico e historia natural

Las manifestaciones más frecuentes del cáncer de ano son la hemorragia, el dolor y la molestia anal. También se puede observar cambios en el hábito evacuatorio, secreción, prurito y sensación de masa ocupante. Estos síntomas no son específicos de la afección, ya que resultan comunes a otras lesiones no malignas de la región. Es frecuente la asociación de cáncer de ano con lesiones benignas de la región anal, y muchas veces el diagnóstico de neoplasia se ve demorado por atribuirse sus manifestaciones de las lesiones benignas.

Se cree que el cáncer escamoso de la región anal, especialmente el del canal, es precedido en la mayoría de los casos por una NIA. Pero, de todos modos, se estima que no más del 1% de las NIA desarrollan cáncer invasivo por año. El hallazgo de NIA adyacente a áreas con cáncer invasor sugiere, pero no de manera concluyente, la progresión de las mismas.

El carcinoma escamoso del canal anal se caracteriza por invasión local y regional, más que diseminación hematológica.

Metástasis en ganglios linfáticos regionales se encontraron en un 30% de los pacientes con tumores que invadían hasta el musculo esfinteriano y en un 60% con tumores más avanzados o en tumores pobremente diferenciados. Algunos autores encontraron una correlación entre el aumento progresivo del tamaño del tumor primario con el porcentaje de metástasis regional, pero otros autores no encontraron relación cuando el tamaño del tumor primitivo superaba los 2 cm.

Las metástasis extrapelvianas al momento del diagnóstico aparecen en menos del 5% de los casos. Las metástasis pueden diseminarse por vía linfática, venosa sistémica o portal y se encuentran con mayor frecuencia en el hígado, pulmón y ganglios extrapelvianos y ocasionalmente en hueso, piel, cerebro u otros sitios.

7) Estadificación

Para la estadificación de los tumores del canal y del margen anal utilizamos el sistema TNM de la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC). La clasificación se aplica únicamente a carcinomas.

El tamaño del tumor primario se establece por el examen clínico y menos frecuentemente por medio de estudios por imágenes (tomografía computada, resonancia nuclear magnética o ecografía endo-rectal).

La invasión directa de órganos vecinos (T4) es poco frecuente. Fistulas vaginales a punto de partida de un carcinoma de canal anal, se encuentra en menos del 5% de los casos; en hasta el 10% de los casos se observa infiltración de la mucosa vaginal. La infiltración del tabique recto-vaginal sin compromiso de la mucosa vaginal es insuficiente para considerar a los tumores T4.

La infiltración de la próstata es rara y se determina mejor, por estudios por imágenes.

La evaluación de los ganglios inguinales se hace principalmente por el examen físico y se complementa con las imágenes de tomografía computada o resonancia magnética (RM).

Para la estadificación del resto de los ganglios regionales y de los retroperitoneales, del hígado y pulmón se puede utilizar tomografía computada o RM.

Exámenes para determinar metástasis óseas, solo se realizan ante la presencia de síntomas específicos.

8) Factores pronosticos

En ausencia de enfermedad metastásica, el tamaño del tumor primario es el factor pronóstico más importante de control local, preservación de la función anorrectal y sobrevida. La diseminación en ganglios linfáticos regionales es un factor adverso de la sobrevida en la mayoría de las series.

Los estudios que evaluaron la utilidad de los marcadores tumorales CEA y CA 19-9 no mostraron resultados consistentes en su utilidad para el diagnóstico o seguimiento.

9) Tratamiento

El tratamiento del carcinoma escamoso de canal anal cambió en el transcurso de las últimas décadas. Durante las primeras $\frac{3}{4}$ partes del siglo XX, el tratamiento de elección consistió en la amputación abdomino-perineal con amplia fase perineal, con vaciamiento inguinal uni o bilateral sucesivo luego de cicatrizada la herida perineal.

A partir de los trabajos de Norman N. Nigro en 1974, se advirtió que la combinación de radio y quimioterapia resultaba, por lo menos, tan efectiva como la cirugía radical. En el momento actual existe suficiente evidencia como para proponerla como tratamiento de elección para los tumores de células escamosas del canal anal.

En la actualidad, en el Instituto de Oncología “Ángel H. Roffo” el tratamiento utilizado es la radio-quimioterapia (esquema de Nigro) de la siguiente manera:

Día 1: mitomicina C (en bolo).

Días 1 a 4: 5FU (en infusión continua). Cada 21 días mientras dure la radioterapia.

Días 1 a 28: radioterapia externa de intensidad modulada simultánea 45-54 Gy (dosis diaria 1,8 Gy/día).

La dosis de radioterapia dependerá del tamaño tumoral y la enfermedad ganglionar.

Ocho semanas después de terminada la radioterapia se evalúa el estado del paciente; si clínicamente la lesión primitiva ha desaparecido el paciente es sometido a controles frecuentes. Por el contrario, si el tumor no hubiese desaparecido pueden completarse dosis de hasta 60 Gy totales, si el estado clínico lo permite, con una infusión de 5FU durante 4 días, agregando el primer día una única inyección en bolo de mitomicina C.

El tratamiento del carcinoma escamoso invasor de margen anal, en ausencia de diseminación ganglionar (N0), es la resección local con margen sano, cuando es posible realizarla sin poner en riesgo la continencia anal. En pacientes con tumores voluminosos y/o con criterios histológicos de agresividad o con diseminación ganglionar de la enfermedad se realizará tratamiento con radioterapia más quimioterapia concurrente (esquema de Nigro).

La evaluación de la respuesta del tumor al tratamiento con quimio-radioterapia concurrente tiene una importancia central en el manejo de esta patología.

En los pacientes que presentan a nivel del ano respuesta parcial al tratamiento de radio-quimioterapia, se recomienda una vigilancia cercana y esperar hasta 6 meses antes de indicar la amputación abdomino-perineal, porque hay estudios que demuestran que durante todo ese período de tiempo puede haber una respuesta completa tumoral. En los pacientes con enfermedad estable o con progresión loco-regional del tumor post radio-quimioterapia se indicará, si el estado general lo permite, cirugía de rescate.

El tratamiento de la persistencia de enfermedad post radio-quimioterapia, a nivel de los ganglios inguinales o de la recidiva metacrónica a dicho nivel es la linfadenectomía.

Los adenocarcinomas comprenden aproximadamente el 15% de los tumores malignos del canal anal, siendo la mayoría de ellos, tumores rectales con diseminación hacia el canal anal. Los infrecuentes adenocarcinomas propios del canal se originan en las glándulas anales o de las fistulas anales. En todos los casos la estrategia terapéutica corresponde a la del cáncer de recto.

10) Seguimiento

Lo más importante para el seguimiento es el examen físico, en particular el examen proctológico y de la región inguinal. A esto se le agrega tomografía de abdomen y pelvis + Rx o tomografía de tórax por lo menos una vez al año.

En caso de duda de probable recidiva se realizará examen bajo anestesia y biopsia de la zona sospechosa.

El esquema de controles es el siguiente:

- * Trimestralmente durante el primer año
- * Cuatrimestralmente durante el segundo año
- * Semestralmente durante el 3^{er} y 4^{to} año y
- * Anualmente a partir del 5^{to} año

11) Protocolo anatomopatológico para piezas con cáncer de ano

El canal anal se extiende desde el anillo ano rectal hasta el margen del ano. A continuación se desarrollarán los puntos relevantes para el manejo de piezas con carcinoma anal.

Tipos Histológicos

Epiteliales:

- Carcinoma de células escamosas
- Adenocarcinoma

- Adenocarcinoma mucinoso
- Carcinoma neuroendocrino alto grado
- Carcinoma neuroendocrino células grandes
- Carcinoma neuroendocrino células pequeñas
- Carcinoma indiferenciado
- Enfermedad de Paget
- Neoplasias neuroendocrinas
- El tipo histológico no puede determinarse.

Tumores mesenquimáticos

Tumores secundarios

Linfomas

Grado Histológico

No aplicable

G1: bien diferenciado

G2: moderadamente diferenciado

G3. pobremente diferenciado

G4: indiferenciado

Tipo de cirugía

1) Protocolos para resecciones transanales

Extensión tumoral microscópica

- Ca in situ
- Ca que invade lámina propia.
- Tumor que invade muscular de la mucosa.
- Tumor que invade submucosa
- Tumor que compromete esfínter muscular

- Tumor que compromete piel perianal

Márgenes

- No puede establecerse
- No comprometidos Comprometido
- Distancia del tumor al margen más cercano (mm o cm).
- Especificar margen si es posible.
- Ca in situ (lesión intraepitelial escamosa de alto grado) ausente
- Ca in situ (lesión intraepitelial escamosa de alto grado) presente

Efecto al tratamiento neoadyuvante (si lo hubiera)

- Respuesta completa (sin células viables, grado 0)
- Respuesta moderada (células únicas o pequeños grupos de células tumorales, grado 1).
- Respuesta mínima (más fibrosis que tumor, grado 2)
- Sin respuesta (respuesta pobre grado 3)

Invasión linfovascular.

- Presente Ausente

Invasión perineural

- Presente Ausente

Hallazgos adicionales

- No se identifica
- Enf. de Crohn
- Condiloma acuminado

- Fístula anal
- Displasia
- Carcinoma rectal asociado

Estudios auxiliares datos clínicos.

Comentarios

2) Protocolos para piezas de resección tipo Miles

- Sitio tumoral:
 - canal anal
 - unión anorectal
 - ano.
 - se desconoce

Tipo histológico (ya detallado).

Grado histológico (anteriormente detallado)

Extensión tumoral microscópica

- No puede determinarse
- No hay evidencia de tumor primario
- Carcinoma in situ
- Tumor que invade lámina propia
- Tumor que invade muscular de la mucosa
- Tumor que invade submucosa
- Tumor que invade dentro pero no a través del esfínter muscular
- Tumor que invade dentro pero no a través de la muscular propia del recto

- Tumor que invade a través del esfínter muscular dentro tejidos blandos perianales o perirrectales sin compromiso de estructuras adyacentes
- Tumor que invade directamente estructuras adyacentes
- Tumor invade piel perianal
-

Márgenes

Proximal-distal-circunferencial.

Respuesta al tratamiento adyuvante (ver punto 1).

Invasión linfovascular

- Presente Ausente

Invasión perineural.

- Presente Ausente

TNM

TX	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	No hay prueba de tumor primario.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> (es decir, enfermedad de Bowen, lesión intraepitelial escamosa de grado alto y neoplasia intraepitelial anal II–III).
T1	El tumor mide ≤ 2 cm en su mayor dimensión.
T2	El tumor mide > 2 cm, pero ≤ 5 cm en su mayor dimensión.
T3	El tumor mide > 5 cm en su mayor dimensión.
T4	El tumor puede ser de cualquier tamaño e invade los órganos adyacentes, es decir, vagina, uretra y vejiga.

Ganglios linfáticos regionales (N)

TX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
N0	No hay metástasis a ganglios regionales.
N1	Metástasis en ganglios inguinales, mesorectales, iliacos internos, o externos
N1a	Metástasis ganglios inguinales, mesorectales, iliacos internos
N1b	Metástasis en ganglios ilíacos externos
N1c	Metástasis en ilíacos externos con cualquier N1a

Metástasis a distancia (M)

M0	No hay metástasis a distancia
M1	Hay metástasis a distancia

Hallazgos patológicos adicionales (ver punto 1).

Estudios auxiliares

Historia clínica

Trasplante de órganos sólidos

HIV/AIDS.

Infección por HPV

Enfermedad de Crohn

Terapia neoadyuvante (si existiese)

12. Bibliografía recomendada

- 1.- 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 May;15(5):2040-9.
- 2.- Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Co-ordinating Committee on Cancer Research. *Lancet.* 1996 Oct 19;348(9034):1049-54.
- 3.- Flam M, John M, Pajak TF, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol.* 1996 Sep;14(9):2527-39.
- 4.- James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM, et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomized, phase 3, open-label, 2 x 2 factorial trial. *Lancet Oncol.* 2013 May;14(6):516-24.
- 5.- Wendell-Smith CP. Anorectal nomenclature: fundamental terminology. *Dis Colon Rectum.* 2000 Oct;43(10):1349-58.
- 6.- Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Anus Based on AJCC/UICC TNM 8th. Edition.