



11201

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

1

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
HOSPITAL DE ONCOLOGIA

CARCINOMA DE ANO EN UN CENTRO  
ONCOLOGICO DE MÉXICO  
ESTUDIO CLINICO PATOLOGICO, ANÁLISIS  
MORFOLOGICO Y POR PCR DE INFECCION  
POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN ANATOMIA PATOLÓGICA

**P R E S E N T A :**

*DRA. MONICA ADRIANA CARRERA ALVAREZ*

ASESOR DE TESIS: *DRA. ISABEL ALVARADO CABRERO*

No.Registro:(22H001)

2001-77-0013

AGOSTO 2001

MÉXICO, D.F.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

**AUTORIZACIONES:**

DELEGACION DEL GOBIERNO D.F.  
SECRETARÍA DE SALUD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI  
-4 SEP 2001



---

**DR. NIELS H. WACHER RODARTE**  
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACIÓN  
E INVESTIGACIÓN MEDICA



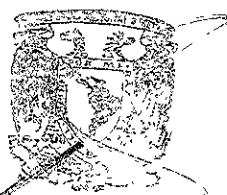
---

**DRA. MA. DE LOURDES CABRERA MUÑOZ**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



---

**DR. SERAFÍN DELGADO GALLARDO**  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA  
E INVESTIGACIÓN DE POSGRADO.  
HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U. N. A. M.

# AGRADECIMIENTOS

---

*Agradecemos al Dr. Joel Palefsky, MD. Profesor de Medicina y Laboratorio, Director de Medicina y Estomatología del Centro de Investigación Clínica General de la Universidad de California, San Francisco California, por su valiosa colaboración en el análisis para la detección y tipificación viral del presente trabajo.*

*También agradecemos la valiosa colaboración de la Dra. Dulce María Hernández Hernández en el análisis estadístico del trabajo aquí presentado.*

## DEDICATORIAS

---

- *Con orgullo y admiración a mi Esposo por su apoyo, y paciencia porque sin él no hubiera sido posible alcanzar uno de mis ideales.*
- *A mi hija por quien logré superar el mayor reto en mi camino.*
- *A mis padres por el amor y fe que depositaron en mí.*
- *A mi querida maestra: Dra. Isabel Alvarado con gran admiración y gratitud por brindarme su confianza y amistad.*
- *A los queridos maestros que me brindaron su enseñanza incondicional.*
- *A mis amigas Isis y Lilia por todos los momentos compartidos.*
- *A la Dra. Lourdes Cabrera Muñoz porque sin su comprensión no hubiera terminado la residencia.*

# CONTENIDO

---

	<i>Pags.</i>
1. ANTECEDENTES .....	8
2. OBJETIVOS .....	12
3. HIPÓTESIS.....	13
4. MATERIAL Y METODOS .....	14
5. RESULTADOS .....	15
6. DISCUISION.....	24
7. CONCLUSIONES .....	26
8. BIBLIOGRAFÍA .....	27

## **ANTECEDENTES**

---

El carcinoma del canal anal representa el 1.5% de las neoplasias del tubo digestivo en los Estados Unidos, y se espera aproximadamente 3,400 casos nuevos en el año 2000<sup>1</sup>. En México ocupa el 14° lugar<sup>4</sup>. Desde hace 30 años muchos son los factores que se han implicado en la génesis del cáncer de ano, y se creía que esta neoplasia era causada por una inflamación crónica local del área perineal<sup>2,3</sup>. Ahora se sabe que el desarrollo del carcinoma epidermoide del conducto anal se asocia con la infección por el virus del papiloma humano (VPH) y que generalmente se transmite por contacto sexual, y en la mayoría de los pacientes puede curarse con quimioterapia y radioterapia sin requerir cirugía.

### **PRESENTACION, HALLAZGOS ANATOMICOS E HISTOLOGICOS**

El canal anal se extiende proximalmente desde el margen anal, a la mucosa rectal. Está revestido por epitelio escamoso el cual se encuentra localizado entre el margen anal y la línea pectínea (fig.1). La línea pectínea representa un límite macroscópico entre una mucosa escamosa distal y un área de transición entre mucosa escamosa y no escamosa. El límite adyacente no escamoso, puede consistir en epitelio transicional (similar a urotelio) o en mucosa glandular rectal. Los tumores que se originan dentro del canal anal en forma distal a la línea pectínea, son con mayor frecuencia carcinomas epidermoides queratinizantes, mientras que los que se presentan en la mucosa transicional por arriba de la línea pectínea, con frecuencia son carcinomas de células escamosas no queratinizantes. Los dos subtipos de tumores no queratinizantes se clasificaban como de células transicionales y cloacogénico; sin embargo, ahora se sabe que son variantes de un carcinoma de células escamosas que carecen de una diferenciación final. Un tipo es compuesto de células grandes, mientras el otro está caracterizado de células pequeñas. La vejiga y el ano provienen de un origen embriológico común, lo que les dá una morfología similar (por ejemplo, transicional o cloacogénico). El comportamiento

biológico y el pronóstico en los tumores del canal anal queratinizantes y no queratinizantes, parece ser similar<sup>5,6</sup>. Los adenocarcinomas del canal anal, se parecen al cáncer rectal y son tratados como éste.

El drenaje linfático del cáncer anal varía de acuerdo a la localización del tumor. Los que asientan por arriba de la línea dentada drenan hacia los ganglios perirectales y paravertebrales, como sucede en los casos de adenocarcinoma rectal; por debajo de la línea pectínea el drenaje es hacia los ganglios inguinales y femorales<sup>7-10</sup>. Dado que los ganglios inguinales y femorales rara vez se involucran en el drenaje de carcinomas rectales, los pacientes con adenopatías inguinales no explicadas deben someterse a un cuidadoso examen del canal anal. El tamaño del tumor es el factor pronóstico más importante para los pacientes con cáncer del canal anal. Las lesiones polipoides, cuyo diámetro es menor a 2 cm se curan en aproximadamente 80% de los casos, mientras que los tumores de 5cm o más solo se curan en 50% de los casos<sup>10-13</sup>. La probabilidad de involucro ganglionar, también se relaciona de forma directa con el tamaño del tumor.

El sangrado rectal es el síntoma de presentación más común del carcinoma de

células escamosas del ano, y se presenta en 45% de los pacientes. El sangrado de una lesión tumoral localizada justo arriba del esfínter anal, puede atribuirse equivocadamente a la presencia de hemorroides. 30% de los pacientes tienen dolor o la sensación de una masa rectal, mientras que 20% carecen de sintomatología rectal<sup>7,14-16</sup>. Existe el antecedente de verrugas anorrectales en aproximadamente el 50% de los hombres homosexuales con cáncer anal, mientras que solo está presente en 20% de las

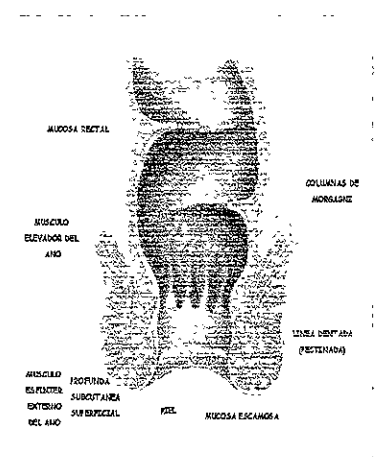


Fig.1 Anatomía del canal anal

mujeres y hombres no homosexuales con cáncer anal<sup>17-19</sup>.



## ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS

### Inflamación o trauma físico

Inicialmente se pensaba que el cáncer anal se desarrollaba en áreas sometidas a una irritación crónica secundaria a padecimientos benignos: hemorroides, fisuras y fistulas. Los reportes de cáncer anal en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, llevaron a inferir que la enfermedad inflamatoria crónica como la colitis ulcerosa y la colitis granulomatosa (Enfermedad de Crohn) causaban los tumores anales y colorrectales<sup>20-22</sup>.

Un estudio de casos y controles demostró que el riesgo asociado para desarrollar cáncer anal en presencia de hemorroides, fisuras o fistulas es mínimo. El antecedente de enfermedad inflamatoria intestinal, sabemos hoy que no predispone a los pacientes a cáncer anal<sup>18</sup>, mientras la presencia de condilomatosis anogenital ha demostrado que incrementa la posibilidad de cáncer anal.

### Actividad sexual

Se ha implicado a las infecciones virales genitales y a las prácticas sexuales en la patogénesis del cáncer anal<sup>23,24</sup>. Usando pacientes con cáncer de colon como controles, Darin y col. encontraron que las mujeres con cáncer anal tenían historia de verrugas genitales, infección por Herpes virus o Clamidia trachomatis, con mayor frecuencia que aquellas que padecían cáncer de colon. Por otro lado los hombres con carcinoma anal tenían con mayor frecuencia una historia de actividad homosexual y de coito anal receptivo, así como historia de verrugas genitales o gonorrea que con respecto al grupo de pacientes controles con cáncer colonico. Estudios subsecuentes han confirmado la relación entre cáncer anal y el coito anal receptivo<sup>18,25-28</sup>. En un estudio de casos y controles para valorar que tipo de actividades sexuales están relacionadas con cáncer anal en mujeres y hombres heterosexuales. Frisch y col compararon pacientes con cáncer anal pacientes con adenocarcinoma de recto, así como sujetos normales como control y demostró que el riesgo relativo (RR) de cáncer anal en mujeres era mayor entre aquellas con más de 10 compañeros sexuales y aquellas con historia de verrugas anales, verrugas genitales, gonorrea o neoplasia cervical<sup>28</sup>. El riesgo se incrementaba también

en aquellas mujeres con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y aquellas con enfermedades de transmisión sexual. El antecedente de coito anal receptivo antes de los 30 años o el coito con múltiples parejas sexuales, también se asoció con mayor riesgo de cáncer anal; sin embargo menos del 10% de las mujeres con cáncer anal reportaron este factor de riesgo. Entre los hombres heterosexuales, el RR de cáncer anal se encontraba elevado en aquellos pacientes con 10 o más parejas sexuales o con historia de verrugas anales, sífilis o hepatitis. La asociación entre la actividad sexual y el desarrollo de la actividad sexual fue demostrado plenamente con los reportes que vinculaban el cáncer cervical y el cáncer anal en mujeres<sup>30-33</sup>. Las mujeres con cáncer anal, desarrollan con mayor frecuencia cáncer cervical, vulvar o vaginal<sup>32</sup>. En un estudio Danés se demostró que la posibilidad de demostrar cáncer anal después de establecerse el diagnóstico de cáncer cervical o neoplasia intraepitelial cervical fue 3.5 veces más alto que la posibilidad de desarrollar cáncer gástrico o de colon<sup>31</sup>, de manera similar en un estudio realizado en Estados Unidos se demostró que el RR del cáncer anal y vaginal fue 4.6 y 5.6 respectivamente en mujeres que tenían el diagnóstico de cáncer cervical invasor al compararse con la tasa esperada de acuerdo a la edad y años calendario<sup>33</sup>. Estos hallazgos se hicieron antes de conocerse la aparición del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

## VPH

La relación que existe entre el cáncer cervical y el cáncer anal, con la actividad sexual y el vínculo establecido entre VPH y cáncer cervical, llevaron a los investigadores a pensar en la posible participación de dicho virus en la génesis del cáncer epidermoide de ano. Como en la neoplasia intraepitelial cervical (NIC), la infección por VPH puede causar una neoplasia anal intraepitelial (NIA)<sup>34-38</sup>, misma que puede evolucionar a un carcinoma invasor<sup>39</sup>. Frisch y col. encontraron la presencia de VPH en 88% de 388 pacientes con cáncer anal, pero en ninguno de 20 pacientes control con adenocarcinoma rectal<sup>29</sup>. Como en la mayor parte de los casos de carcinoma cervicouterino, el VPH 16 juega un papel importante en la génesis de las lesiones intraepiteliales de alto grado y carcinoma epidermoide invasor<sup>28,40,41</sup>.

## Inmunosupresión

La inmunosupresión crónica secundaria al uso de medicamentos o producido por determinados padecimientos es un factor de riesgo para diversos tipos de carcinoma de células escamosas, incluyendo aquellos del canal anal. En los receptores de aloinjertos renales, una infección persistente por VPH está asociada con un incremento 100 veces mayor para cáncer anogenital<sup>43,44</sup>. Sin embargo no se ha demostrado incremento en el riesgo de cáncer anal en los pacientes que reciben corticoesteroides por enfermedades autoinmunes, quienes aparentemente tienen una mayor posibilidad de presentar infección por VPH<sup>45-47</sup>.

Por otro lado el semen contiene niveles altos de prostaglandinas. Durante el coito anal se provocan traumatismos a la mucosa, mismos que favorecen el paso de las prostaglandinas a la circulación y esto a su vez favorece la inmunosupresión.

## Infección por VIH

Los pacientes VIH positivos tienen una frecuencia de 2 a 6 veces mayor de padecer una infección anal por VPH que las personas VIH negativas<sup>28,48-51</sup>. Independientemente de sus prácticas sexuales, los pacientes VIH positivos, tienen una posibilidad 7 veces mayor de tener infección por VPH persistente al compararse con pacientes VIH negativos y el riesgo es inversamente proporcional al conteo de linfocitos CD4<sup>52</sup>, más aún, los pacientes VIH positivos con una NIA de bajo grado tienen una probabilidad del doble de progresar a una NIA de alto grado en un período de 2 años. Este riesgo también es inversamente proporcional al conteo de linfocitos CD4<sup>28,53</sup>.

A pesar de la evidencia de que la infección de VIH aumenta la probabilidad de padecer infecciones VPH y el desarrollo subsecuente de una NIA de alto grado, no se ha establecido si la infección de VIH *per se* tiene un efecto directo en el desarrollo del cáncer anal. Pequeños estudios de casos y controles sustentan la hipótesis de una asociación directa entre la infección por VIH y el cáncer anal.

Estudios con numerosos casos no han podido demostrar una asociación directa entre SIDA y cáncer anal. La incidencia de cáncer anal en Dinamarca se ha incrementado 2.5 veces en hombres y se ha triplicado en mujeres desde 1957;

sin embargo mucho de este incremento ocurrió mucho antes de la aparición del SIDA<sup>26</sup>. Un estudio de casos y controles de hombres solteros que vivieron en San Francisco durante los años ochentas demostró un incremento significativo en la incidencia tanto de sarcoma de Kaposi como de Linfoma no Hodgkin, pero la incidencia de cáncer anal permaneció relativamente estable durante este período<sup>57-59</sup>. Aún así es evidente que la inmunosupresión viral causada por el VIH aumenta la posibilidad de infección por VPH y la subsecuente NIA. Se ha sugerido que una prueba de Papanicolaou anal entre los hombres homosexuales VIH positivos para identificar NIA es un medio efectivo para prevenir un cáncer invasor. Si esta estrategia es válida en otras poblaciones de alto riesgo no es clara<sup>(60)</sup>. Más aún no se sabe cuales avances en la terapia para VIH pueden alterar la patogénesis de la NIA y por ende el riesgo de cáncer anal.

### *Tabaquismo*

Diversos estudios de casos y controles han demostrado que el tabaquismo incrementa el riesgo de cáncer anal de 2 a 5 veces, sin importar las prácticas sexuales<sup>62-65</sup>. Esta relación se sustenta por el hallazgo de que el cáncer pulmonar es dos veces más frecuente en los pacientes con cáncer anal que en la población general<sup>32,33</sup>.

# OBJETIVOS

---

1. Identificar las características epidemiológicas (tendencias sexuales, enfermedades venéreas y coito anal) de los pacientes con carcinoma de ano en nuestra población.
2. Identificar la incidencia de carcinoma de ano respecto a las tendencias sexuales (hetero y homosexualidad), enfermedades venéreas y sexo anal.
3. Identificar la presencia del virus del papiloma humano en pacientes con carcinoma de ano.
4. Identificar la relación entre infección por virus del papiloma humano y patrón histológico de carcinoma anal.
5. Identificar la relación entre infección clínica y molecular por virus del papiloma humano.
6. Identificar la frecuencia de hábito tabáquico en pacientes con carcinoma de ano.

# HIPOTESIS

---

1. Las tendencias sexuales de homo y heterosexualidad, el coito anal y las enfermedades venéreas se relacionan con el riesgo de desarrollo de carcinoma de ano.
2. El virus del papiloma humano, se ha involucrado en la génesis del carcinoma de ano.
3. La infección por virus del papiloma humano tiene relación con el tipo histológico en el carcinoma de ano.
4. El carcinoma de ano está relacionado con la frecuencia de hábito tabáquico.

## MATERIAL Y METODO

---

Se seleccionaron todos los pacientes con lesiones de ano. de los archivos del departamento de Patología del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI de enero de 1985 a marzo del 2001. Se excluyeron todos aquellos en los que no se disponía de expediente clínico o material histológico como laminillas o bloques de parafina.

A cada paciente se le investigaron los siguientes parámetros: edad, sexo, ocupación, antecedentes heredo-familiares de cáncer y enfermedades crónico-degenerativas, hábitos higiénicos, escolaridad, antecedente de lesiones anales, tabaquismo, alcoholismo, hábitos sexuales, tiempo de inicio de vida sexual activa, seropositividad para VIH, enfermedades previas de transmisión sexual, tamaño de la lesión, tipo de manejo médico y evolución.

Las lecturas fueron evaluadas en forma independiente por dos patólogos. Para la evaluación morfológica se revisaron cortes de las lesiones fijados en parafina y teñidos con hematoxilina y eosina. Se tomó en cuenta el tipo de lesión encontrada: Neoplasia intraepitelial anal (NIA) bajo y alto grado, datos sugerentes por microscopía de luz de infección por VPH como cambios citopáticos por efecto viral, carcinoma in situ, carcinoma microinvasor y carcinoma invasor. Patrón histológico de cada lesión: escamoso, basaloide, adenoescamoso, transicionaloide, neuroendócrino células pequeñas y células grandes. Tipo de crecimiento: exofítico, endofítico y verruciforme. Grado histológico I, II y III. Presencia o ausencia de queratina determinando como queratinizantes aquellos en los que hubo presencia de al menos una perla córnea. Para clasificar las lesiones histológicas en cada uno de los subtipos mencionados, se utilizaron criterios previamente establecidos a nivel internacional.<sup>(54-56)</sup>

Para la detección y tipificación del VPH, se realizó mediante la técnica de reacción de polimerasa de cadena (PCR) de los casos que contaron con bloques disponibles, utilizando además beta-globina para validar la viabilidad del tejido analizado.

# RESULTADOS

## PACIENTES:

Se analizaron en forma retrospectiva 130 pacientes de los cuales se excluyeron 53 por no contar con material histológico adecuado. Se analizaron 77 casos, de los cuales 47 casos correspondieron a mujeres (64.3%), 26 casos a hombres (35.6%) y 4 casos no contaron con este dato (tabla 1). La edad promedio fue de 57.7 años para los hombres y 63.4 años para las mujeres con una media 60 años para ambos. El síntoma predominante fue el sangrado rectal (77.7%) seguido de dolor (58.3%) y sensación de cuerpo extraño (31.9%) (tabla 2). La prevalencia de tabaquismo fue de 44 casos positivos (72%) y 27 negativos (38%) (tabla 3). 25 casos presentaron historia de consumo de alcohol (35.2%). La ocupación predominante fue de mujeres dedicadas al hogar 37 casos (50%) (tabla 4). El estado civil predominó casados 39 casos (50%) seguido por viudos 15 (19.4%) (tabla 5). La escolaridad osciló en las mismas proporciones para primaria 20 casos (25.9%), secundaria 19 (24.6%) y superior 15 (19.4%)(tabla 6). Hubo antecedentes heredo-familiares que destacaron como cáncer en algún miembro de la familia ocupando 38.4%, pero ninguno de ellos carcinoma de ano (tabla 7). Los hábitos higiénico dietéticos ocuparon casi el 80% para los rubros de regular y bueno, solo 7.7% se reportaron hábitos higiénicos deficientes, el resto no fue consignado.

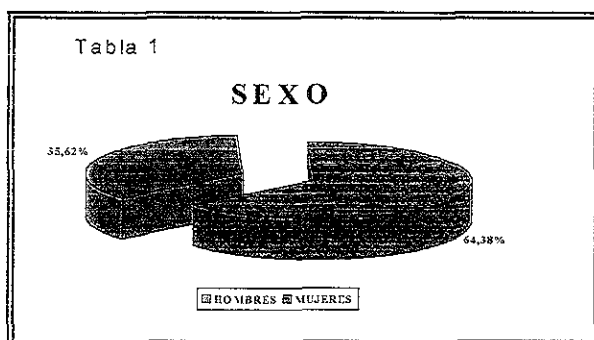




Tabla 2.

### SINTOMAS

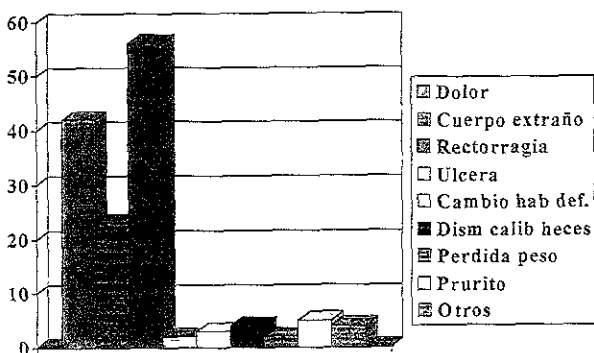


TABLA. No 3

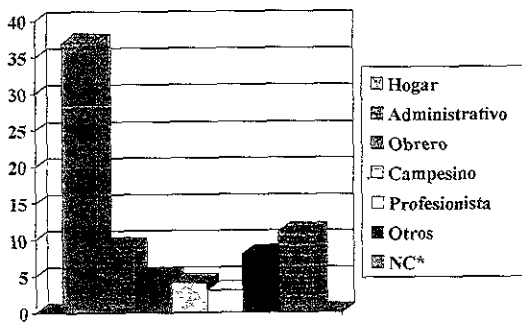
### FRECUENCIA DE TABAQUISMO

CANTIDAD	No.	%
+	7	9.8
++	23	32.3
+++	6	8.4
++++	8	11.2
Negativo.	27	38
NC*	6	8.4
Total	71	100

\* Casos con este dato no consignado.

Tabla 4.

### OCUPACIÓN



\* Casos con este dato no consignado

Tabla 5.

### ESTADO CIVIL

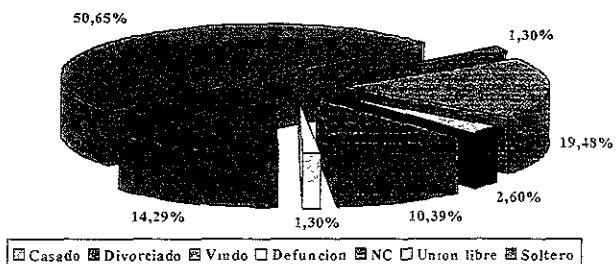


Tabla 6

### ESCOLARIDAD

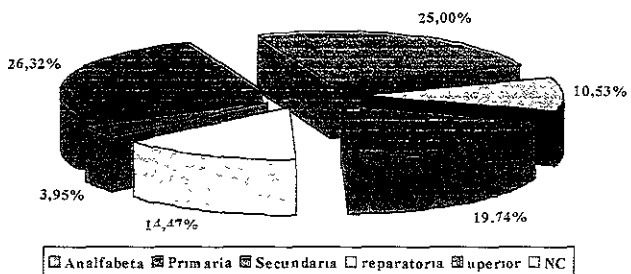
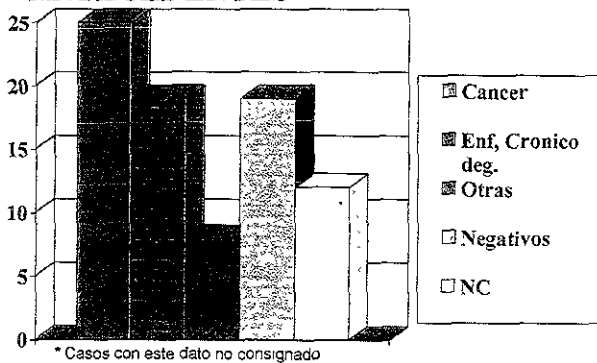


Tabla 7.

### ANTECEDENTES



La conducta sexual documentada ocupó el 80.5% para heterosexuales y 7.79% para homosexuales. La práctica de coito anal receptivo fueron de 18 de 34 casos con este dato (52.9%). El número de parejas sexuales reportado fue de 24 casos con un solo compañero (31.1%), aunque 29 casos no estaban consignados en el expediente siendo en su mayoría del sexo masculino. El tiempo de inicio de vida sexual activa promedio fue de 18.7 años, y un caso reportado como núbil (tabla 8). Sólo 3 casos tenían antecedente de VPH diagnosticado previamente, dos de los cuales fueron homosexuales y seropositivos para VIH. De 61 casos con reporte de laboratorio de prueba para VIH solo 6 (9.83%) son seropositivos. Solo 16 casos (20.87%) tenían antecedente de lesión perianal previa como hemorroides, fisuras anales, fistula, traumatismo e infección previa al diagnóstico definitivo final. Siete casos (9.09%) contaban además con antecedente o historia en ese momento de carcinoma cervicouterino.

A la exploración física la lesión predominante fue tumor palpable 50 casos (64.9%), otras alteraciones reportadas fueron: ulceración 8 casos (10.3%) y lesión pigmentada 2 casos (2.5%) (fig2-4).

VSA*	PRACTICAS SEXUALES		No PAREJAS SEXUALES			COITO ANAL					
	No	No %	No	%	No	No %					
Sin VSA	1		Heterosexuales	62	80.5	1	24	31.1	No	16	20.7
Si	38		Homosexuales	6	7.7	2	11	14.2	Si	18	23.3
NC**	38		NC	9	11.6	3	5	6.4	NC	43	55.8
Edad promedio 18.7 años						4 o +	7	9.0			
						NC	29	37.6			

\*Vida sexual activa  
 \*\* Dato no consignado en el expediente



Fig 2. Lesión blanquecina perianal que corresponde a Carcinoma epidermoide



Fig.3 Carcinoma epidermoide con crecimiento endofítico.

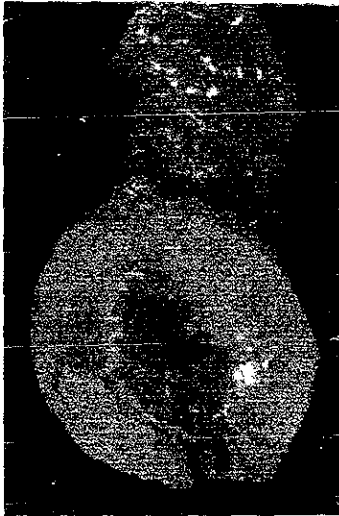


Fig 4. Carcinoma de ano con ulcera anal adyacente

### *HISTOLOGIA:*

Al examen morfológico se analizaron 77 casos en los cuales el tipo de tumor predominante fue el epidermoide (50 casos) 69.4% fig 5 seguido de basaloide 6 casos (8.3%), neuroendocrino 6 casos (8.3%). También se encontraron otras variantes como transicionaloide 1 caso y Adenoescamoso 2 casos. Casos con NIA exclusivamente fueron 6 casos (8.3%).

Los lesiones epidermoides tuvieron crecimiento endofítico 40 casos (80%) y exofíticos 4 (8%) y ambos patrones de crecimiento 6 casos (12%). Fueron en su mayoría no queratinizantes (31 casos) y se encontraron una variedad de patrones predominando el escamoso habitual. El grado histológico que predominó fue el II 32 casos, y con datos de infección por VPH en 14 casos.



Fig 5 Carcinoma epidermoide queratinizante exofítico

Las lesiones basaloideas (fig.6) mostraron crecimiento endofítico, solo una presentó queratinización y el grado predominante fue el II. También hubo variación en los patrones con predominancia del basaloide habitual, otros encontrados

fueron transicional un caso. Tres casos mostraron NIA adyacente y ninguno mostró datos de infección por VPH.



Fig. 6. Carcinoma basaloide

Las lesiones neuroendócrinas todas fueron endofíticas sin queratina, 5 correspondieron a células pequeñas y solo una célula grande el cual mostró un grado histológico muy agresivo con patrón de infiltración difuso. Ninguno mostró NIA adyacente ni datos de VPH

La lesión adenoescamosa fue endofítica sin queratina con grado histológico de II y sin datos de VPH.

La lesión transicionaloide mostró un crecimiento bifásico tanto endofítico como exofítico con patrón papilar muy característico, similar a carcinoma de células transicionales de urotelio, se graduó como II y no mostró NIA ni datos morfológicos de VPH (tabla 9).

Dentro de las lesiones analizadas se encontraron 6 casos con hallazgos como áreas focales de nucleomegalia y pleomorfismo severo no rebasando el 10% de la lesión total.

Las lesiones con exclusivamente NIA fueron 5 casos de los cuales solo uno no evidenció datos de VPH. Se excluyó una lesión clasificada como NIA de alto grado, ya que a la evaluación no cumplió criterios suficientes y se reclasificó como hiperplasia epitelial con patrón verruciforme.

#### *DETERMINACION Y TIPIFICACION DEL VPH:*

38 casos contaron con material para análisis por PCR, de los cuales 7 casos se excluyeron por ser material no viable determinado mediante la prueba de beta-globina. De los 31 casos restantes, 24 casos (77.4%) fueron negativos a VPH, los 7 restantes (22.5%) mostraron positividad a VPH tipos 16 y 31. De éstos fueron epidermoides 5 casos (71%), basaloide un caso (14.5%) y otro (14.5%) correspondió a NIA de alto grado.

En el examen morfológico 4 casos (23.5%) con datos sugestivos para infección por VPH fueron negativos en la PCR. Y sólo uno (5.8%) calificado como negativo a VPH resultó positivo a la prueba de PCR.

Los casos en los que se encontró el hallazgo de focos de núcleos pleomórficos solo uno (16%) fue positivo a VPH siendo el único caso que fue positivo al tipo 31.

#### *Análisis estadístico de los factores epidemiológicos.*

Se analizó en forma detallada la frecuencia de hábitos sexuales, coito anal y enfermedades venéreas respecto a la incidencia de carcinoma de ano, también se correlacionó el estadio clínico con la evolución y , así como el tipo de tumor respecto a la positividad de VPH en los cuales estos datos no tuvieron significado estadístico resultando una  $p > 0.05$ . Probablemente el tamaño de la muestra y su variabilidad no permitieron una valoración adecuada de estos datos.



Fig \* NIA alto grado

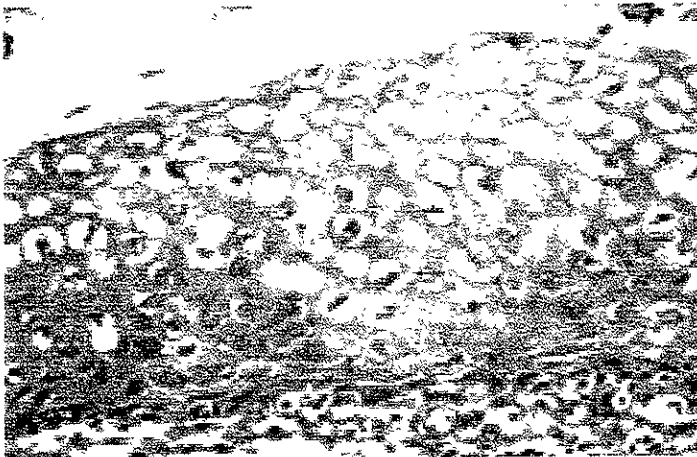


Fig \* . Epitelio con cambios citopáticos por VPH

**Tabla 9**

**MORFOLOGIA DE CASOS POR TIPO DE TUMOR**

TIPO DE TUMOR	PATRON		CRECIMIENTO			QUERATINA		NIA adyacente		VPH		GRADO			OBSERVACIONES
	habitual	otro	exo	endo	ambos	si	no	si	no	si	no	I	II	III	
EPIDERMOIDE	46	4	4	40	6	19	31	27(alto)	33	13	37	10	32	8	PCR(+) 5 casos
BASALOIDE	4	2	0	6	0	1	5	3(alto)	3	0	6	2	4	0	El (+) a queratina fue tipo esclerodermiforme
NEUROENDOCRINO	5	1	0	6	0	0	6	0	6	0	6	0	5	1	PCR(+) 1 caso gdo III
ADENOESCAMOSO	1	0	0	1	0	0	1	NV*		0	1	0	0	1	Material muy escaso
TRANSICIONALOIDE	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0	

\*Tejido no valorable



## DISCUSION

---

Los carcinomas del canal anal en su mayoría son del tipo epidermoide similar a lo encontrado en nuestro estudio. donde ocupó el 69.4% con una  $p < 0.05$ , seguido por los tipos basaloide y transicional, sin embargo hay otras variantes que estuvieron presentes como lo fueron el adenoescamoso y el fusocelular, y que siguen el mismo comportamiento que lo reportado. La presencia de queratina o su ausencia no mostró ninguna diferencia en cuanto al comportamiento biológico y pronóstico, lo cual concuerda con los reportado en la literatura.

El tamaño del tumor es un factor pronóstico muy significativo, en el cual el diámetro mayor a 2cm le confiere un pronóstico mas pobre, sin embargo en nuestra casuística el tamaño del tumor no tuvo significado estadístico en correlación con la evolución hasta ese momento encontrada, si bien algunos de ellos el diagnóstico era de reciente inicio y probablemente falte tiempo para seguimiento y valorar la evolución a un mayor plazo.

El síntoma predominante es el sangrado rectal el cual está presente en el 77% de los pacientes, aunque fue mayor a lo reportado en la literatura (45%), aunque tomamos en cuenta las lesiones en las cuales el sangrado había sido atribuido a hemorroides en un inicio. Otros de los síntomas que se encuentran son dolor y sensación de cuerpo extraño, los cuales concuerdan con lo reportado en otras casuísticas. No encontramos ningún caso en el que no hubiera síntomas iniciales, a diferencia del 20% que reportan algunos autores en donde no hay sintomatología asociada, probablemente porque al tiempo del diagnóstico la lesión sea lo suficientemente grande para producir síntomas.

El antecedente de lesiones anales como fisuras, trauma, irritación y ulceración no se relaciona con el desarrollo de carcinoma de ano, sin embargo un pequeño porcentaje cuentan con este antecedente, lo que sugiere ser un factor agregado o concomitante.

Las prácticas sexuales en la población estudiada no fueron un factor de riesgo para el desarrollo de carcinoma de ano, a diferencia de lo reportado en la literatura, probablemente influyan factores morales y cultura médica para el interrogatorio y validación de los datos colectados, además muchos de ellos no se consignan en los expedientes por considerarlos innecesarios. El número de

parejas sexuales tuvo muy poco significado, como ya se mencionó muchos de éstos datos no se encuentran consignados en los expedientes médicos, sin embargo en aquellos en los que hubo 4 o más parejas sexuales se encontró presencia de enfermedades de transmisión sexual como lesiones por condiloma y positividad para VIH.

Otro factor a tomar en cuenta en el caso de las mujeres es la presencia o antecedente de carcinoma cervico-uterino, ya que la literatura reporta este como factor asociado. nosotros no pudimos comprobarlo en nuestro estudio. esto probablemente debido al tamaño de la muestra.

El antecedente familiar de otro tipo de cáncer se encontró muy elevado, no sabemos si este dato pueda sugerir un factor hereditario relacionado al desarrollo de neoplasia anal más que a un factor viral. diferente a lo reportado en la literatura.

La relación que existe entre infección por el virus del papiloma humano y el desarrollo de neoplasia intraepitelial anal y carcinoma de ano no se comprobó en nuestro estudio, los resultados de PCR que se obtuvieron arrojaron valores de hasta el 80% de negatividad para la presencia del virus, a diferencia de lo reportado en la literatura en la que la relación de VPH y carcinoma de ano es del 88%. quizás en México el factor predominante para el desarrollo de ano no esté en relación a infección viral. probablemente se deba a diversos factores que en suma sean suficientes para producir el desarrollo de cáncer de ano.

El tipo de VPH en los casos en los que éste es positivo es el 16, aunque el 31 también puede ser encontrado pero en menor proporción. esto concuerda con lo reportado en algunas series.

El tabaquismo se encuentra relacionado, aunque no directamente al desarrollo de carcinoma de ano y puede incrementar el riesgo de desarrollo de carcinoma de ano. en nuestro estudio se encontró que no estaba directamente relacionado. sino más bien como componente multifactorial. La literatura menciona un incremento en el riesgo de 2 a 5 veces, pero nosotros no pudimos comprobarlo.

## CONCLUSIONES

---

- a) El carcinoma de ano en la población estudiada se presenta con predilección en el sexo femenino hasta en un 60%. La edad promedio de presentación es de 60 años. el tabaquismo es uno de los múltiples factores relacionados a su desarrollo y que se presenta en el 32% de los casos. El grado de educación , los hábitos higiénicos, y el nivel socioeconómico no influyen en el desarrollo de carcinoma de ano.
- b) Las prácticas sexuales no fueron un factor directamente relacionado al desarrollo de carcinoma de ano, sin embargo estuvieron presentes en cierto grupo de pacientes, lo que se debe tomar en cuenta ya que la tendencia de omitir estos datos en el expediente hacen dudar de la posibilidad de una relación mas estrecha con éste rubro.
- c) No existió asociación directa entre infección por el virus del papiloma humano y el desarrollo de carcinoma de ano en nuestra población, lo que sugiere una etiología multifactorial para su desarrollo e incluso una tendencia familiar para desarrollo de otras neoplasias pudiendo haber un vínculo genético, sin olvidar que la muestra que se estudió pudiera no ser todo representativa.
- d) Debido a la diversidad de lesiones encontradas algunos datos no son concluyentes, esto debido posiblemente al tamaño reducido de la muestra y a la diversidad de subgrupos encontrado. Sería conveniente ampliar la muestra para un análisis más detallado de los diversos subgrupos.

# BIBLIOGRAFIA

---

1. Greenlee RT, Murria T, Bolden S, et al. Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin* 2000;50:7-33.
2. Kline RJ, Spencer RJ, Harrison EG Jr. Carcinom associated with fistula-in-ano. *Arch Surg* 1964;89:989-94.
3. Buckwalter JA, Jurayj MN, Relationship of chronica anorectal disease to carcinoma. *Arch Surg* 1957;75:352-61
4. Landis SH, Murray T, Bolden S, et al. Cancer styatistics. 1999. *CA Cancer J Clin* 1999;49:8-31
5. Flam M, Jhon M, Pajak TF, et al. Role of mitomycin in combination with fluoracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomised intergroup study. *J Clin Oncol* 1996;14:2527-39.
6. 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 randomised trial of the European Organizationfor Research and treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol* 1997;15:2040-9.
7. Beahrs OH, Wilson SM. Carcinoma of the anus. *Ann Surg* 1976;184:422-8.
8. Frost DB, Richards PC, Montague ED, Giacco GG, Martin RG. Epidermoid cancer of the anorectum. *Cancer* 1984;53:1285-93.
9. Greenall MJ, Quan SH, Stearns MW, Urmacher C, DeCosse JJ. Epidermoid cancer of the anal margin: pathologic features, treatment, and clinical results. *Am J Surg* 1985;149:95-101.
10. Pintor MP, Northover JM, Nicholls RJ. Squamous cell carcinoma of the anus at one hospital from 1948 to 1984. *Br J Surg* 1989;76:806-10.
11. Boman BM, Moertel CG, O'Connell MJ, et al. Carcinoma of the anal canal: a clinical and and pathologic study 188 cases. *Cancer* 1984;54:114-25.
12. Schlienger M, Krzisch C, Pene F, et al. Epidermoid carcinoma of the anal canal treatment results and prognostic variables in a series of 242 cases. *Int H Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:1141-51

13. Touboul E, Schlienger M, Buffat L, et al. Epidermoid carcinoma of the anal canal: results of curative-intent radiation therapy in a series of 270 patients. *Cancer* 1994;73:1569-79.
14. Singh R, Nime F, Mittelman A. Malignant epithelial tumors of the anal canal. *Cancer* 1981;48:411-5.
15. Schneider TC, Schulte WJ. Management of carcinoma of anal canal. *Surgery* 1981;20:729-34.
16. Schraut WH, Wang CH, Dawson PJ, Block GE. Depth of invasion, location, and size of cancer of the anus dictate operative treatment. *Cancer* 1983;51:1291-6.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Preston DM, Fowler EF, Lennard-Jones JE, Hawley PR. Carcinoma of the anus in Crohn's disease. *Br J Surg* 1983;70:346-7.
21. Slater G, Greenstein A, Aufses AH Jr. Anal carcinoma in patients with Crohn's disease. *Ann Surg* 1984;199:348-50.
22. Daly JJ, Madrazo A. Anal Crohn's disease with carcinoma in situ. *Dig Dis Sci* 1989;25:464-6.
23. Daling JR, Weiss NS, Klopfenstein LL, Cochran LE, Chow WH, Daifuku R. Correlates of homosexual behavior and the incidence of anal cancer. *JAMA* 1982;247:1988-90.
24. Peters RK, Mack TM. Patterns of anal carcinoma by gender and marital status in Los Angeles County. *Br J Cancer* 1983;48:629-36.
25. 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.
26. Frisch M, Melbye M, Moller H. Trends in incidence of anal cancer in Denmark. *BMJ* 1993;306:419-22.
27. Rabkin CS, Yellin F. Cancer incidence in a population with high prevalence of HIV-1 infection. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1994;35:251. abstract.
28. 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.

29. Frisch M, Gläimelius B, van den Brule AJC, et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med* 1997;337:1350-8.
30. Peters RK, Marck TM, Bernstein L. Parallels in the epidemiology of selected anogenital carcinomas. *J Nat Cancer Inst* 1984;72:609-15.
31. Melbye M, Sprongel P. Aetiological parallel between anal cancer and cervical cancer. *Lancet* 1992;336:657-9.
32. 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.
33. Rabskin CS, Biggar RJ, Melbye M, Curtis RE. Second primary cancers following anal and cervical carcinomas: evidence of shared etiologic factors. *Am J Epidemiol* 1992;136:54-8.
34. Palefsky JM, Holly EA, Gonzalez 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.
35. Shroyer KR, Kim JG, Manos MM, Greer CE, Pearlman NW, Franklin WA. Papillomavirus found in anorectal squamous carcinoma, not in colon adenocarcinoma. *Arch Surg* 1992;127:741-4.
36. 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 polymerase chain reaction. *Am J Pathol* 1992;140:1345-55.
37. Noffsinger AE, Suzuk L, Hui YZ, Gal AA, Fenoglio-Preiser CM. Differential sensitivities of E6 type-specific and L1 consensus primers in the detection of human papillomavirus in anal carcinoma. *Mod Pathol* 1996;9:614-20.
38. Vincent-Salomon A, de la Rocherfordiere A, Salmon R, Validire P, Zafrani B, Sastre-Garau X. Frequent association of human papillomavirus 16 and 18 DNA with anal squamous cell and basaloid carcinoma. *Mod Pathol* 1996;9:614-20.
39. Fenger C.
40. Duggan MA, Boars VF, Inoue M, McGregor SE, Robertson DI. Human papillomavirus DNA determination of anal condylomata, dysplasias, and squamous carcinomas with in situ hybridization. *Am J Clin Pathol* 1989;92:16-21.
41. Palefsky J. Human papillomavirus infection among HIV-infected individuals: implications for development of malignant tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991;5:357-70.
42. Williams GR, Lu QL, Love SB, Talbot IC, Northover JM. Properties of HPV-negative anal carcinomas. *J Pathol* 1996;180:378-82.
43. Penn I. Cancers of the anogenital region in renal transplant recipients: analysis of 65 cases. *Cancer* 1986;58:611-6.

44. Arends MJ, Benton EC, McLaren KM, Stark LA, Hunter JA, Bird CC. Renal allograft recipients with high susceptibility to cutaneous malignancy have an increased prevalence of human papillomavirus DNA in skin tumours and a greater risk of anogenital malignancy. *Br J Cancer* 1997;75:722-8.
45. Sillman F, Stanek A, Sedlis A, et al. The relationship between human papillomavirus and lower genital intraepithelial neoplasia in immunosuppressed women. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:300-8.
46. Sillman FH, Sedlis A. Anogenital papillomavirus infection and neoplasia in immunodeficient women : an update. *Dermatol Clin* 1991;9:353-69.
47. Sillman FH, Fruchter RG, Chen YS, Camilien L, Sedlis A, McTigue E. Vaginal intraepithelial neoplasia: risk factors for persistence, recurrence, and invasion and its management. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:93-9.
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. Kiviat N, Rompalo A, Bowden R, et al. Anal human papillomavirus infection among human immunodeficiency virus-seropositive and seronegative men. *J Infect Dis* 1990;162:358-61.
50. Williams AB, Darragh TM, Vranizan K, Ochia C, Moss AR, Palefsky JM. Anal and cervical human papillomavirus infection and risk of anal and cervical epithelial abnormalities in human immunodeficiency virus-infected women. *Obstet Gynecol* 1994;83:205-11.
51. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, et al. Anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive and HIV-negative homosexual and bisexual men: prevalence and risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;17:320-6.
52. 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.
53. Palefsky JM, Holly EA, Hogerboom 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.
54. Fenoglio-Preiser CM, Perzin K, Pascal RR: Tumors of the Large and small intestine. *AFIP Fascicle, 2<sup>nd</sup> Series*. Washington, DC: AFIP 1990
55. Morson BC, Sobin LH: Histological typing of intestinal tumours. In : *International Histological Classification of Tumours*. No.15 Geneva: World Health Organization. 1976, p67.

56. Dougherty BG, Evans HL: Carcinoma of the anal canal. A study of 79 cases. *J Clin Pathol* 1985;83:159
57. Biggar RJ, Horm J, Goedert JJ, Melbye M. Cancer in a group at risk of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) through 1984. *Am J Epidemiol* 1987;126:578-86.
58. Harnly ME, Swan SH, Holly EA, Kelter A, Padian N. Temporal trends in the incidence of non-Hodgkin's lymphoma and selected malignancies in a population with a high incidence of acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Epidemiol* 1988;128:261-7.
59. Rabskin CS, Yellin F. Cancer incidence in a population with a high prevalence of infection with a human immunodeficiency virus type 1. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1711-6.
60. Noffsinger AE, Suzuk L, Hui YZ, Gal AA, Fenoglio-Preiser CM. Differential sensitivities of E6 type-specific and L1 consensus primers in the detection of human papilloma virus in anal carcinoma. *Modern Pathology*. 8(5):509-14, 1995.
61. 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.
62. Holmes F, Borek D, Owen-Kummer M, et al. Anal cancer in women. *Gastroenterology* 198;95:107-11.
63. Daling JR, Sherman KJ, Hislop TG, et al. Cigarette smoking and the risk of anogenital cancer. *Am J Epidemiol* 1992;135:180-9.