



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, O.D.

**T E S I S**

**“COMPORTAMIENTO EPIDEMIOLÓGICO DEL CÁNCER DE  
ANO EN EL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.  
ANÁLISIS DE 10 AÑOS: 1999-2008.”**

PARA OBTENER EL TITULO DE:

**C O L O P R O C T O L O G O**

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

**Dr. NÉSTOR CRUZ LÓPEZ**

**A S E S O R Y D I R E C T O R**

**Dr. Luis Charúa Guindic.**



México, D. F.

Agosto 2009.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

**“COMPORTAMIENTO EPIDEMIOLÓGICO DEL CÁNCER DE ANO  
EN EL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.  
ANÁLISIS DE 10 AÑOS: 1999-2008.”**

**DR. LUIS CHARÚA GUINDIC**

Jefe de la Unidad de Coloproctología.  
Profesor Titular del Curso de  
Especialización en Coloproctología.  
Asesor y Director de tesis  
luischarua@hotmail.com  
Tel. 2789-2000. Ext. 1045.

---

**DR. NÉSTOR CRUZ LÓPEZ.**

Médico Residente de 2º año del Curso de  
Especialización en Coloproctología.  
Tel. 55 333 500 36.  
drnestorcruz@hotmail.com

---

**DR. BILLY JIMÉNEZ BOBADILLA**

Médico Adscrito a la Unidad de Coloproctología  
Hospital General de México  
billyjimenez@hotmail.com  
Tel. 2789-2000. Ext. 1045.

---

**DR. JUAN ANTONIO VILLANUEVA HERRERO**

Médico Adscrito a la Unidad de Coloproctología  
Hospital General de México  
javillanueva@doctor.com  
Tel. 2789-2000. Ext. 1045.

---

**DR. OCTAVIO AVENDAÑO ESPINOSA**

Consultor Técnico de la  
Unidad de Coloproctología.  
Hospital General de México.  
Tel. 2789-2000. Ext. 1045.

---

## I. DEDICATORIA

† *A mi Padre (porque llegó el momento de cumplir las promesas que nos hicimos, porque ayer no lo hicimos, porque mañana es tarde...). Gracias por mostrarme con tu ejemplo que en la vida todo es posible.*

*A mi madre por ser mi guía y motivación, por encender la luz y enseñarme siempre, el camino de regreso...*

*A Mi hermana Claudia, gracias por tu apoyo, por compartir logros y sufrimientos.*

*A Aldo: Por tu magia, por tu amor incondicional, por ser la luz en la ventana azul.*

*A Yanet: por ser la princesa de este cuento, por enseñarme que los grandes cambios no se llevan años, bastó con un segundo junto a ti (Mmmmmoto).*

## **II. AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. Luis Charúa Guindic por darme la oportunidad de poder realizar la subespecialidad en coloproctología, por la confianza en mi persona y mis capacidades.

A los Médicos Adscritos del Curso de Especialización en Coloproctología, los Doctores: Octavio Avendaño Espinosa, Rosa Martha Osorio Hernández, Teresita Navarrete Cruces, Billy Jiménez Bobadilla y Juan Antonio Villanueva Herrero; gracias por los conocimientos transmitidos para mi formación a lo largo de dos años en la Unidad de Coloproctología.

A todos los Médicos Adscritos de Cirugía General del Hospital General de México, que con tanta paciencia y dedicación me transmitieron sus conocimientos y contribuyeron de alguna u otra forma en mi formación como cirujano.

A todos mis tíos, primos, sobrinos y en general a toda mi familia, por su apoyo incondicional, por creer en mí y ser parte de mis logros.

A mis compañeros residentes: Omar González Gachuz, gracias por convertirte en uno de mis mejores amigos; Alejandro Muñiz; Ernesto Corredor, Enrique Bolaños, Cristian Benavides, Armando Melo, por ser en todo momento compañeros en verdad, por su apoyo y por los momentos buenos y malos que pasamos.

A todos mis amigos, sin mencionar un solo nombre pero sin olvidar a nadie.

A todos los pacientes por su confianza, y ser la razón de nuestro trabajo.

### **III. ÍNDICE**

<b>I. DEDICATORIA .....</b>	<b>3</b>
<b>II. AGRADECIMIENTOS .....</b>	<b>4</b>
<b>III. ÍNDICE .....</b>	<b>6</b>
<b>IV. RESUMEN .....</b>	<b>8</b>
<b>V. ABSTRACT .....</b>	<b>13</b>
<b>VI. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>18</b>
<b>VII. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>20</b>
<b>VIII. MARCO TEORICO .....</b>	<b>21</b>
<b>IX. JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>60</b>
<b>X. HIPOTESIS.....</b>	<b>61</b>
<b>XI. OBJETIVO GENERAL .....</b>	<b>62</b>
<b>XII. OBJETIVOS ESPECIFICOS.....</b>	<b>63</b>
<b>XIII. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD .....</b>	<b>64</b>
<b>XIV. RECURSOS .....</b>	<b>65</b>
<b>XV. METODOLOGIA .....</b>	<b>66</b>
<b>XVI. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>68</b>
<b>XVII. RESULTADOS .....</b>	<b>70</b>

<b>XVIII. DISCUSIÓN Y ANALISIS .....</b>	<b>76</b>
<b>XIX. CONCLUSIONES.....</b>	<b>83</b>
<b>XX. TABLAS Y GRÁFICOS .....</b>	<b>84</b>
<b>XXI. FIGURAS.....</b>	<b>95</b>
<b>XXII. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>97</b>

## V. RESUMEN

**Introducción.-** El cáncer del conducto anal es una neoplasia con una baja incidencia que oscila entre 1 y 4% de todos los tumores malignos del tubo digestivo. La incidencia ha aumentado en los últimos 25 años para ambos géneros; 96% en hombres y 36% en mujeres. En el 2007 se reportó en Estados Unidos de América una incidencia de 4,650 casos y 690 muertes con una incidencia de 14%.<sup>3</sup> En México no existe estadística confiable sobre la incidencia de esta patología; en el registro histopatológico de neoplasias malignas en México en el año 2001 se reportaron 265 nuevos casos de cáncer de conducto anal.

**Objetivo.-** Determinar las características clínico-patológicas y tratamiento de los pacientes con neoplasias primarias del conducto anal y de la región perianal, de los pacientes atendidos en una década en el Hospital General de México.

**Material y métodos.-** Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional mediante la revisión de los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de tumor maligno primario del ano, C210 (CIE-10) y del conducto anal, C211 (CIE-10), en el período comprendido del 1º de enero de 1999 al 31 de diciembre de 2008, complementándose la búsqueda en la base de datos electrónicos del Servicio de Patología del Hospital General de México. Se investigaron las siguientes variables: edad, género, tipo histológico, estadio y tratamiento en los casos correspondientes. Se excluyeron los casos con expediente clínico incompleto o con otros

diagnósticos diferentes a los descritos anteriormente, los que no contaban con resultado histopatológico confirmatorio por medio de biopsia de la tumoración, y pacientes con neoplasias fuera de los límites anatómicos establecidos como conducto anal y región perianal.

**Resultados.-** Se incluyeron en el estudio a 47 casos que contaban con los criterios de inclusión; de ellos, 41 (87%) correspondieron a tumores malignos primarios del conducto anal y seis (13%), a tumores del margen anal. El género femenino representó el 66 % (n=31) y el masculino el 34% (n=16). La edad promedio fue de 54.1 años (rango de 22 a 88), con una moda de 64 y una mediana de 53. De acuerdo al tipo histológico de los 41 casos revisados de cáncer de conducto anal, se encontraron: 22 (47%) con carcinoma epidermoide queratinizante (dos, bien diferenciados; 17, moderadamente diferenciados y tres, poco diferenciados); un (2%), adenocarcinoma mucinoso con células en anillo de sello; en nueve (19%), adenocarcinoma del conducto anal (uno poco diferenciado y ocho moderadamente diferenciados); en cuatro (9%), carcinoma basaloide o cloacogénico y en cinco (11%), melanoma anal.

Se identificaron a seis (12%) pacientes con neoplasias malignas del margen anal, todos con tipo histológico de carcinoma epidermoide queratinizante moderadamente diferenciado.

Los principales síntomas fueron: hemorragia 38 (80%) pacientes; proctalgia en 16 (34%); en 25 (20%) pacientes pujo y tenesmo, con sensación de cuerpo extraño o masa a nivel del conducto anal.

De los 41 pacientes con diagnóstico de cáncer del conducto anal; cinco (12%), se encontraron en un estadio II; seis (15%), en III A; 21 (51%), en III B y nueve (22%), en IV.

De los 6 enfermos con diagnóstico de tumores malignos del margen anal, uno (17%) se encontró en estadio I; uno (17%), en II y cuatro (66%), en III.

En cinco pacientes (10.6%), con diagnóstico confirmado de infección por HIV; todos del género masculino, homosexuales anorreceptivos; hubo, en tres (6%), neoplasias malignas del margen anal y en dos, (4%) del conducto anal; todos fueron carcinomas epidermoides moderadamente diferenciados.

El tratamiento implementado fue en uno (2%) con cáncer del margen anal, resección local amplia y no se indicó radioterapia ni quimioterapia; en dos (4%), colostomía derivativa de colon transverso. Dos pacientes, uno con tumoración maligna del conducto anal y otro con cáncer del margen anal, fueron enviados posteriormente a radioterapia y quimioterapia para continuar su tratamiento; uno de estos pacientes se complicó con neumonía atípica y falleció. Los otros dos (4%), uno con una tumoración maligna del margen anal y otro con tumoración maligna del conducto anal no, se les practicó procedimiento quirúrgico alguno, pero uno de ellos con SIDA en etapa terminal, se complicó con fascitis necrotizante de Fournier.

El tratamiento a base de radioterapia y quimioterapia se otorgó a 34 (72%) pacientes, con neoplasias del conducto anal y del margen

anal. 28 (60%), con tumores del conducto anal, recibieron este tratamiento con fines curativos, así como otros dos (4%) con tumores del margen anal. Dos (4%) con neoplasias del conducto anal recibieron radio-quimioterapia adyuvante, y a dos (4%), se les otorgó radioterapia y quimioterapia de forma paliativa. De los 13 (28%) pacientes restantes a los que no se otorgó terapia a base de radioterapia y quimioterapia encontramos que tres (6%) solicitaron su alta voluntaria de la Unidad de Coloproctología, dos con neoplasias malignas del margen anal. En seis (13%) no se indicó radio-quimioterapia por parte del Servicio de Radio-oncología; cuatro con diagnóstico de melanoma del conducto anal; a otro, por encontrarse en un estadio I por tumor del margen anal se le practicó resección local amplia y por último, no se indicó a un paciente por encontrarse en malas condiciones generales; finalmente, se identificaron cuatro (9%) pacientes que no acudieron a su radioterapia y quimioterapia a pesar de haber sido enviados al Servicio de Radio-oncología.

Se confirmó que hay un aumento en el número de casos en los últimos 5 años, tanto de cáncer del conducto anal como del margen anal, encontrando que en los primeros 5 años de esta revisión, 10 (22%) pacientes presentaron neoplasias malignas del conducto anal y dos (4%) del margen anal; en los últimos 5 años, 31 (66%) con neoplasias malignas del conducto anal y cuatro (8%) del margen anal.

**Conclusiones.-** El número de pacientes con cáncer de ano ha aumentado significativamente en nuestro hospital en los últimos 5 años, sin que hasta el momento tengamos una alta recepción de

pacientes homosexuales VIH positivos para poder justificar este aumento, siendo el género femenino la mayoría de los casos. En su mayor parte, los pacientes consultaron en etapas avanzadas, lo que afecta negativamente su pronóstico. Probablemente su retraso el diagnóstico se deba a la sintomatología inespecífica similar a patologías benignas del ano y del conducto anal. El tratamiento primario que se ofrece es de radio-quimioterapia dejando la cirugía como tratamiento de rescate, con buenos resultados a corto plazo.

**Palabras clave:** Cáncer de ano, cáncer anal, cáncer de conducto anal, carcinoma epidermoide anal; carcinoma anal de células escamosas.

## V. ABSTRACT

**Background.-** Anal canal cancer has a low frequency and corresponds to 1-4% of all malign tumors of the digestive tube. The incidence has increased in the last 25 years for both genders; 96% in males and 36% in females. In the United States there was a reported incidence of 4,650 cases per year, and 690 deaths in 2007 with an incidence of 14%.<sup>3</sup> In Mexico there is no reliable statistics on the incidence of this disease; however, the histopathologic registry of malignancies in Mexico in the year 2001 reported 256 new cases of cancer of the anal canal.<sup>4</sup>

**Objective.-** To establish the clinical-pathological characteristics and management of patients with primary malignancies of the anal canal and the perianal region in a decade in the General Hospital of Mexico City.

**Study design.-** A retrospective, descriptive and observational study was carried out between January 1999 and December 31 2008.

**Methods.-** A study was carried out through a review of medical files of patients diagnosed with a malign primary tumor of the anus, C210 (CIE-10) and malign primary tumor of the anal canal, C211 (CIE-10) between January 1999 and December 2008, complementing the search with the electronic data base of the Pathology Services of the General Hospital of Mexico City. The variables obtained from the files were age, gender, histological type, status and treatment of each case. The cases with an incomplete file

## VI. INTRODUCCIÓN

El cáncer de ano es un tumor relativamente raro y de baja frecuencia; en la mayor parte de los reportes oscila entre 1 a 4% de las neoplasias malignas que se originan en el tubo digestivo bajo.<sup>1,2</sup> En Estados Unidos de América se reportó una incidencia de 4,650 casos y 690 muertes en el 2007 con una incidencia de 14%;<sup>3</sup> En México no existe estadística confiable sobre la incidencia de esta patología; sin embargo, en el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México en el año 2001 se reportaron 265 nuevos casos de cáncer de conducto anal.<sup>4</sup>

Es más frecuente en la mujer, en algunos países con una proporción hasta de 5:1 y afecta generalmente a personas mayores de 40 años; sin embargo, esta tendencia empieza a cambiar, encontrando un aumento en la incidencia del cáncer del ano en mujeres jóvenes con antecedente de más de 10 parejas sexuales, hombres jóvenes homosexuales y en hombres homosexuales VIH positivo.<sup>5</sup> También se ha estudiado el rol del virus del papiloma humano (VPH) como un importante factor en la patogénesis de esta patología.<sup>6</sup>

El carcinoma de células escamosas es la estirpe histopatológica más común que emerge en el conducto anal. Las variantes de este tipo tumoraciones tales como carcinomas de células trancisionales, carcinoma basaloide, mucoepidermoide carcinoma, exhiben una historia natural similar. Algunos tipos histopatológicos raros como el adenocarcinoma, carcinoma de células pequeñas y melanoma anal,

tienen diferentes manifestaciones clínicas, historia natural y radio sensibilidad.<sup>7</sup>

Debido a su localización, el tratamiento tradicional para el cáncer del conducto anal fue la resección abdominoperineal con la construcción de una colostomía permanente. Tiene el inconveniente del deterioro en la calidad de vida del paciente que se somete a este tratamiento. Desde los años 70's el tratamiento utilizado ha sido la radioterapia aunado a una variedad de regímenes de quimioterapia que se ha discutido a lo largo del tiempo en la literatura. La mayor ventaja de la radioterapia y quimioterapia es la preservación del aparato esfinteriano sin comprometer los índices de curación.<sup>6</sup>

Al no existir en México estadística confiable sobre la incidencia del cáncer de ano, en este trabajo se tratan de identificar los cambios en la incidencia del cáncer de ano en los pacientes que acuden a un hospital de concentración como lo es el Hospital General de México en una década. Además, se compararon las variables de edad, género, localización, grado de diferenciación histológica, estadio y tipo de tratamiento ofrecido a los pacientes; con lo que se obtuvo un panorama del estado actual de la prevalencia de esta patología en nuestro medio y de su actual manejo y tratamiento, haciendo una comparación con la literatura mundial.

or different diagnosis to the ones described earlier were excluded , the cases with no confirmatory histopathological report by biopsy of the tumor, and the patients with a malignancy outside of the anatomical limits established as anal canal and perianal region, were excluded as well.

Medline, Pubmed, Medigraphics, EMBASE; Ovid and Current Contents database were searched under the keywords Anal cancer, anal canal cancer, epidermoid cancer, squamous cell carcinoma anal cancer. All the studies, in full text or abstract, published between 1974 and 2008 were reviewed.

**Results.-** Forty seven cases with the inclusion criteria were selected, resulting in a total of 41 cases (87%) with a malign primary tumor of the anal canal and 6 (13%) with malign primary tumors of the anal verge, of which the female gender represented 66 % (n=31) and the male gender 34% (n=16). The average age was 54.1 years (22 to 88 years old), with a mode of 64 years and a median of 53 years. According to the histological type of the 41 cases of anal conduct cancer: 22 (47%) were found to be keratinizing cell epidermoid carcinomas, 2 of these were well differentiated, 17 moderately differentiated and 3 poorly differentiated; 1 (2%) ring cell mucinous adenocarcinoma; 9 (19%) adenocarcinomas of the anal canal, one of these was poorly differentiated and 8 moderately differentiated; 4 (9%) basal carcinomas or cloacogenic; and 5 (11%) were anal melanomas.

Six malign tumors of the anal verge were found (12%) with a histologic type of keratinizing cell epidermoid carcinoma moderately differentiated.

The principal symptoms found in the 47 patients were as follows: hemorrhage being the main one presented in 38 (80%) patients, of which 16 (34%) also referred proctalgia; 25 had straining and a sense of incomplete evacuation as the main symptoms accompanied with a strange body sensation or a mass within the anal canal.

Of the 41 files reviewed with the diagnosis of anal canal cancer, 5 (12%) were found in stage II; 6 (15%) in stage III A; 21 (51%) in stage III B and 9 (22%) in stage IV. Of the 6 patients with the diagnosis of malign tumor of the anal verge, 1 (17%) was found to be in stage I; 1 (17%) in stage II and 4 (66%) in stage III.

Five patients (10.6%) had the confirmed diagnosis of HIV; all of which were homosexual males with anal receptive sexual relationships as their sexual preference. Of these, 3 (6%) had malign tumors of the anal verge and 2 (4%) malign primary tumors of the anal canal; all of them with epidermoid cancers moderately differentiated. As treatment, one (2%) patient with anal verge cancer had a wide local resection done and no chemoradiotherapy was indicated, in 2(4%) patients a transverse colon colostomy was performed, one with malignancy of the anal canal, and one with anal verge cancer, subsequently they were treated with chemioradiotherapy; one of these patients complicated with atypical pneumonia and died because of it. In the rest of the

patients, 2(4%) one with a malignancy of the anal verge and one with a malign tumor of the anal canal, did not receive surgical treatment, but were treated with chemioradiotherapy; one with terminal AIDS was complicated with a Fournier necrotizing fasciitis.

The treatment based on chemioradiotherapy was given to 34 (72%) patients with anal verge cancer; among all the patients treated with this kind of treatment with anal canal cancer, 28 (60%) received the chemioradiotherapy with healing intentions as the initial treatment, 2 (4%) patients with anal verge cancer received adjuvant chemioradiotherapy, and 2 (4%) patients received this treatment as a palliative form. Of the remaining 13 (28%) patients treated with chemioradiotherapy, we found that 3 (6%) requested voluntary discharge, 2 of these had anal verge cancer. In 6 (13%) patients of our review, the radio Oncology service did not indicate chemioradiotherapy, justified on the fact that 4 patients had the diagnosis of anal canal melanoma, one patient had a stage I anal verge tumor and a wide local resection was performed and finally, one patient was not indicated with chemioradiotherapy because of the overall poor conditions of the patient; it was found that 4(9%) patients did not to attend to their chemioradiotherapy in spite that they were sent to radio Oncology service.

Finally, an increase in the number of cases was found in the last 5 years of anal cancer as well as anal verge cancer, observing that in the first 5 years of this review, there were 10 (22%) patients had anal canal cancer and 2 (4%) anal verge cancer; and in the last 5 years of the review, 31 (66%) patients with anal canal tumors and 4 (8%) with anal verge tumors were found.

**Conclusions.-** The number of patients with anal cancer has increased significantly in our hospital in the last 5 years, however there has not been an increase in the admittance of HIV positive homosexual patients to justify this increase, furthermore, the female gender represents the majority of the cases. The majority of patients were found in advanced stages of the disease, this affected negatively on their prognosis. The probable reason for the delay in diagnosis is that the symptoms are unspecific, similar to benign diseases of the anal canal. The primary treatment we offer is chemioradioterapy, leaving surgery as a salvage treatment with good short term results.

**Key words:**

Anal cancer, anal canal cancer, epidermoid cancer, squamous cell carcinoma anal cancer.

## **VII. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Actualmente no existe en México un registro real acerca de la prevalencia de las neoplasias malignas del conducto y margen anal, tal vez por su baja frecuencia o sintomatología inespecífica, formas clínicas con las que se presenta. Por ello, es necesario tener un conocimiento más amplio de esta patología en todos sus aspectos, es un problema creciente en su frecuencia e importancia, especialmente en la unidad de Coloproctología del servicio de Gastroenterología del Hospital General de México.

## VIII. MARCO TEORICO

### Generalidades

El cáncer de ano es una neoplasia poco común que representa del 3 al 4% de todos los cánceres del tubo digestivo.<sup>8</sup> En el 2007 se detectaron aproximadamente 4,600 casos en los Estados Unidos con una mortalidad de 690 pacientes.<sup>3,9</sup>

El pico de incidencia se encuentra entre los 58 y 64 años, aunque desde el año de 1960 se han observado cambios en la incidencia y la distribución, principalmente el incremento entre hombres jóvenes menores de 45 años y mujeres en décadas pasadas.

La incidencia del cáncer del conducto anal es más frecuente en la mujer (7/1,000,000 por año) con una proporción aproximada de 2:1 con respecto al género masculino (4/1,000,000 por año), pero el cáncer del margen anal es más frecuentes en los hombres.<sup>10</sup>

Se ha encontrado un aumento en la incidencia de cáncer del conducto anal en hombres homosexuales y bisexuales, particularmente infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El oncogen del virus del papiloma humano ha sido detectado en especímenes examinados, lo que sugiere que la mayoría de los casos de cáncer anal es causada por una infección de transmisión sexual. Sin embargo, muchos hombres y mujeres con cáncer anal niegan antecedente de relaciones sexuales anales. La mayoría de los tumores son carcinomas epidermoides.<sup>10</sup>

## **Anatomía**

Es necesario hacer la distinción entre tumores del conducto anal y del margen anal, con la finalidad de ofrecer al paciente el manejo y el tratamiento adecuados. Welton y cols. proponen una clasificación para los tumores que se encuentran localizados en esta región: intraanales, aquellos tumores que no se pueden observar sin maniobra alguna, o bien sólo parcialmente con la separación de los glúteos; perianales, las lesiones externas se pueden observar en su totalidad y se encuentran dentro de un radio de 5 cm al rededor del ano.<sup>5</sup>

La Organización Mundial de la Salud, en su clasificación de tipos histológicos para tumores intestinales, divide los tumores de esta región en propios del conducto anal y tumores del margen anal o perianales. Existen dos definiciones que describen el conducto anal. El conducto anal “anatómico” o “embriológico” mide solamente 2 cm de longitud, y se extiende desde el borde anal hasta la línea dentada. El conducto anal “quirúrgico” o “funcional” es más largo, y se extiende hasta 4 cm (en varones) desde el borde anal o línea interesfintérica de Hilton, hasta el anillo anorrectal (elevador del ano y su unión con el puborrectal). Este concepto de “conducto anal largo” fue introducido por primera vez por Milligan y Morgan, y ha sido considerado útil como parámetro fisiológico y quirúrgico, a pesar de no estar delimitado por algún borde epitelial aparente. Otros autores toman como límite distal el final del esfínter externo precisamente donde se encuentra la transición entre la epidermis no queratinizada, con la piel queratinizada y anexos (Figura 1).<sup>10,11</sup>

El conducto anal cuenta con un epitelio columnar en su tercio superior o proximal, epitelio transicional o cloacogénico en el tercio medio y en su tercio distal, por debajo de la línea anorrectal, epitelio escamoso modificado.<sup>12</sup>

## **Etiología**

El virus del papiloma humano (VPH) está asociado al desarrollo del condiloma acuminado en la región anogenital que tiene el riesgo de transformación a carcinoma epidermoide escamoso, después de un período latente, por arriba de los 40 años, por lo que existe evidencia para pensar que el VPH sea agente causal del carcinoma invasor de ano, teniendo una etapa previa que se conoce como neoplasia intraepitelial anal.<sup>13,14</sup>

El carcinoma de células escamosas está fuertemente asociado con el antecedente de condiloma anal acuminado (riesgo relativo de 26.9 en hombres y 32.5 en mujeres), no así con el carcinoma de células transicionales o cloacogénico.

Usando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), fueron detectados serotipos de VPH en más del 80% de especímenes examinados principalmente del tipo 16 y 18; además se detectó neoplasia intraepitelial anal de alto grado principalmente en hombres homosexuales.

Se ha observado una alta incidencia de lesión intraepitelial anal (NIA) y carcinoma epidermoide entre pacientes con HIV, con el riesgo relativo de 84.1 entre hombres homosexuales y de 37.8 de

los heterosexuales; estas observaciones sugieren que la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana favorece la replicación de serotipos de oncogenes de virus del papiloma humano aumentando el riesgo de NIA y de carcinoma epidermoide en esta población.<sup>15</sup>

### **Factores de riesgo**

El tabaquismo, junto con el VPH, se ha reportado como factor asociado en la etiología del cáncer del conducto anal. La presencia del virus del papiloma humano (VPH) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), particularmente con células CD4 disminuidas, son factores independientes para la aparición de cáncer de ano; si se encuentran asociados se eleva el riesgo de aparición de displasia de alto grado, y hasta 37 veces más la aparición de cáncer de ano, en comparación con la población general. Si el paciente con infección del HIV practica relaciones sexuales anorreceptivas, el riesgo aumenta hasta 60 veces más.<sup>14,15</sup>

El tabaquismo es un importante factor de riesgo para el desarrollo de carcinoma epidermoide y en los pacientes fumadores se presentaron estadios más avanzados de la enfermedad. Es conocido que en los fumadores se incrementan los niveles séricos de carboxyhemoglobina con la consecuente disminución de la hemoglobina oxigenada, provocando hipoxia tisular; adicionalmente se induce la vasoconstricción, así como cambios en la actividad de las células Killer y en el sistema inmune celular, ocasionando en conjunto progresión y crecimiento acelerado de la tumoración.<sup>16</sup> La hipótesis de un mecanismo antiestrogénico en la carcinogénesis del cáncer del conducto anal por consumo de tabaco ha sido propuesta,

sobre todo en pacientes con menarca tardía y complexión delgada.<sup>16</sup>

Se han mencionado como factores de riesgo relativo para el carcinoma anal, a las enfermedades anorrectales benignas (fístulas, fisuras, abscesos y enfermedad hemorroidal).

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa crónica inespecífica, la inmunosupresión prolongada con riesgo más alto de presentar infección por VPH y neoplasias, se han relacionado con el cáncer del conducto anal.<sup>10</sup>

Otros factores de riesgo asociados son el antecedente de cáncer vulvar o cervical, enfermedades de transmisión sexual, relaciones sexuales anorreceptivas y un número elevado de parejas sexuales.

### **Histopatología**

Los tipos de neoplasias que se encuentran en esta región se dividen en las que corresponden al conducto anal y al margen anal (Tabla 1). Los tumores que corresponden al margen anal pueden dividirse en lesiones potencialmente malignas y lesiones malignas; dentro de estas primeras se encuentran la enfermedad de Bowen, enfermedad de Paget, la papulosis Bowenoide y la leucoplaquia; por otro lado los tumores malignos que podemos encontrar en esta región anatómica se encuentran el carcinoma de células escamosas, el de células basales, el carcinoma verrucoso y el sarcoma de Kaposi.

Los tumores localizados en el conducto anal pueden ser queratinizados o no queratinizados; entran en la categoría de tumores epidermoides que incluyen las neoplasias de células escamosas, basaloide o cloacogénico, basoescamoso, epiteloide mucoepidermoide y transicional. Estas neoplasias se caracterizan por un comportamiento biológico y pronóstico similares.

Otros tipos son el melanoma, sarcoma y adenocarcinoma. Este último debe ser manejado como tumor del recto.

Aproximadamente el 70% de los tumores del conducto anal corresponden a carcinomas de células escamosas. El carcinoma cloacogénico o basaloide que se origina del epitelio de transición del conducto anal representa el 20 al 40% de los tumores de esta región. El carcinoma mucoepidermoide es de células escamosas, células productoras de mucina y células de tipo intermedio.<sup>5</sup>

### **Manifestaciones Clínicas**

Los síntomas en los pacientes con cáncer anal son inespecíficos; el tiempo de evolución de los mismos suele ser menor a un año; la hemorragia, el prurito, dolor, exudado, sensación de cuerpo extraño, deformación del bolo fecal, pujo y tenesmo son síntomas comunes, así como pérdida ponderal de peso, anorexia y astenia en estadios más avanzados de la enfermedad (Figura 2).<sup>5,10</sup>

La frecuente asociación de cáncer anal con enfermedad de Paget, luecoplauia, enfermedad hemorroidal, fisura y fístula anal, hacen que se dificulte el diagnóstico. El 70 al 80% de los cánceres del

conducto anal son diagnosticados inicialmente como lesiones anorrectales benignas y en 20 % de los pacientes no se encuentran síntomas rectales o anales al momento del diagnóstico.<sup>9,17,18</sup>

## **Hemorragia**

La hemorragia anal es el principal síntoma, que ocurre aproximadamente en el 50% de los pacientes y con un tiempo de evolución menor de un año.<sup>5</sup> Generalmente es en escasa cantidad, roja, rutilante o en forma de estrías manchando la materia fecal o el papel higiénico y en algunas ocasiones la ropa interior del paciente.<sup>5,18</sup>

## **Dolor**

Al inicio el dolor es leve, suele presentarse hasta en un 30% de los casos y estar relacionado o no con el momento de la defecación.<sup>18</sup>

Es tipo ardoroso o pruriginoso, y suele acompañarse de sensación de masa o cuerpo extraño en el ano o conducto anal, aumenta con el paso del tiempo y en algunos casos es muy intenso y continuo.

## **Exudado anal**

El exudado suele ser serosanguinolento, purulento, generalmente escaso, continuo y puede provocar irritación, ardor, prurito anal y perianal (Figura 3).

## **Tumoración**

El cáncer de ano generalmente se desarrolla como una úlcera infiltrante, con fondo y bordes elevados y duros dentro del conducto anal.<sup>5,18</sup>

Si la lesión crece sobre la parte más distal del conducto anal y presenta una porción externa, generalmente el enfermo nota un tumor indurado, localizado en cualquier parte de la circunferencia anal o en la parte posterior de la vagina en el caso de las mujeres, poco doloroso al tacto y de tamaño variable.

En el 15 al 20% de los casos invade a órganos adyacentes como vagina, próstata o espacio isquiorrectal; en estos casos el tumor suele complicarse con un absceso anal, perianal o fístula anal.<sup>10</sup>

## **Deformación del bolo fecal**

Traduce la existencia del tumor por compresión o estenosis en donde la evacuación adopta la forma que imprime la lesión, manifestación constante que se presenta en estadios avanzados de la enfermedad. Estas evacuaciones suelen ser cilíndricas, reducidas de diámetro o aplanadas, persistiendo en todas las evacuaciones.<sup>1,2,5</sup>

## **Diagnóstico**

La exploración proctológica completa es primordial; debe incluir la inspección de la región anal y perianal, tacto rectal, anoscopia, toma

de biopsia de la lesión y exploración de la región inguinal bilateral en busca de adenopatías.

La palpación perianal y el tacto vaginal son de gran ayuda para definir si hay o no infiltración al tabique rectovaginal.

Se debe confirmar la presencia de la tumoración a través del tacto rectal, poniendo principal atención en la localización y fijación de la misma, valorando la necesidad de exploración bajo sedación o anestesia para una adecuada exploración.<sup>1,5</sup>

Generalmente se observa una úlcera crateriforme, irregular, de fondo granuloso o vegetante, rojizo, sucio, con tejido necrótico y hemorragia escasa, rodeado de un borde elevado, acartonado y edematoso. Puede semejar en algunos casos un colgajo cutáneo grande, edematoso, con apariencia de haber sido dividido en dos o más porciones, con bordes especulados, algunas veces puede confundirse con paquetes hemorroidarios externos, ocultando parcial o totalmente el fondo de la lesión. Las dimensiones de las lesiones son variables, tan pequeñas que la oculten los paquetes hemorroidarios o colgajos cutáneos, o tan grande que implique la destrucción del aparato esfinteriano.<sup>5</sup>

La biopsia como método confirmatorio del diagnóstico debe ser tomada en el borde de la lesión, no en el fondo, ya que puede estar cubierto por tejido necrótico, materia fecal o detritus.

En caso de que se encuentren adenopatías inguinales palpables, se deben valorar con biopsia excisional de tipo convencional o por

aspiración con aguja; el 50% de los ganglios clínicamente positivos tienen metástasis, el resto suele ser una adenopatía secundaria a infección. Deben investigarse los ganglios linfáticos pélvicos con TAC o Resonancia Magnética de la pelvis.<sup>5,18</sup>

La TAC o la teleradiografía de tórax deben solicitarse para descartar metástasis pulmonares, así como la TAC de abdomen para evaluación de metástasis hepáticas. La enfermedad extrapélvica es el factor de pronóstico adverso más importante. El papel de la tomografía con emisión de positrones PET/TC se ha utilizado para la evaluación de ganglios pélvicos, aún en pacientes con cáncer del conducto anal que demuestran ganglios linfáticos de tamaño normal en la tomografía; este estudio sobre estadifica a un 17% de pacientes con esta patología.<sup>19</sup>

De igual manera se debe realizar pruebas de VIH, que de ser positivos aumentan el riesgo de carcinoma anal. En la mujer se incluye el examen ginecológico completo para descartar cáncer cervical, debido a la fuerte asociación entre cáncer anal y virus del papiloma humano (VPH). Se deberá realizar una colonoscopia completa para descartar un tumor sincrónico en colon en todos los pacientes mayores de 50 años con factores de riesgo.<sup>5</sup>

### **Lesiones precancerosas**

La neoplasia intraepitelial anal (NIA) es una entidad preinvasiva precursora del carcinoma escamoso del ano; la incidencia de NIA es desconocida; sin embargo, se ha demostrado un aumento en la incidencia, especialmente en pacientes de alto riesgo incluyendo

hombres homosexuales. Se ha demostrado que hay un rango de incidencia de NIA de 52% en hombres homosexuales con HIV positivos, y de 17% en homosexuales con HIV negativos.<sup>20</sup> Esta entidad fue descrita originalmente por Fenger y Nielsen quienes demostraron la variabilidad del epitelio, compuesto por células escamosas con displasia.<sup>21</sup>

La colposcopia anal ha sido el método de diagnóstico y extensión de la NIA, usando técnicas similares aplicadas al cervix uterino. La NIA puede ser identificada como una lesión epitelial acetoblanca, que contrasta con mucosa de coloración café (iodo positiva) de la mucosa normal. Es graduada por el mismo sistema que se utiliza para las lesiones del cuello uterino. El Grado 1 (NIA 1) se define como anormalidades nucleares confinadas al tercio inferior del epitelio; las de Grado 2 (NIA 2) son las anormalidades confinadas a los dos tercios inferiores y el Grado 3 (NIA 3) a las anormalidades en todo el espesor del epitelio. En el sistema Bethesda del 2001 (terminología para reportar los resultados de la citología cervical), se incluye la siguiente terminología para la interpretación de los resultados: las lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LEIBG), comprenden la Infección por VPH, la displasia leve y NIC 1 (neoplasia intracervical); las lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (LEIAG) comprenden la displasia moderada; la severa comprende NIC 2, NIC 3 y carcinoma in situ.<sup>8</sup> El término enfermedad de Bowen del ano se utiliza para describir NIA 3 de la piel perianal pero es preferible no utilizarlo ya que crea confusiones.<sup>22</sup>

## **Estadificación del cáncer del conducto y del margen anal**

El cáncer del conducto anal y del margen anal son dos patologías independientes, teniendo cada una su propia clasificación, así como su metodología diagnóstica.

Los cánceres del margen anal o perianal se clasifican de acuerdo a la clasificación de la American Joint Committee on Cancer 2002 (AJCC)<sup>11</sup> que se basa en el tamaño de la neoplasia; un tumor en estadio Tis como carcinoma in situ; un tumor T1 de 2 cm o menos en su dimensión mayor; tumor T2 mayor de 2 cm pero no más de 5 cm en su dimensión mayor; un T3 tumor mayor de 5 cm en su dimensión mayor, un tumor T4 tumor que invade estructuras extradérmicas profundas: cartílago, músculo esquelético o hueso.<sup>11</sup>

El involucro de ganglios linfáticos, sí se estadifica de la siguiente manera: N0 sin metástasis a ganglios linfáticos regionales y N1 metástasis a ganglios linfáticos regionales. Con respecto a las metástasis a distancia (M) se aplica la misma estadificación que los cánceres del conducto anal (Tabla 2).<sup>11</sup>

La estadificación para el cáncer del conducto anal de acuerdo al AJCC/UICC (American Joint Comisión on Cancer/Internation Union Against Cancer) (2002)<sup>11</sup> se describe de la siguiente manera: un tumor menor de 2 cm es un T1, de 2 a 5 cm, en T2 y mayor de 5 cm, en T3. Un T4 es aquel que invade estructuras adyacentes como la vejiga, uretra y vagina sin importar su tamaño. La infiltración directa de la pared rectal, tejido subcutáneo o esfínteres no se clasifica como T4; el ultrasonido endoanal debe de utilizarse para

corroborar la infiltración del tumor, que ya debería ser parte del protocolo de estadificación.<sup>5</sup>

El involucro de ganglios linfáticos específicos se distingue en la estadificación del cáncer del conducto anal: N1 designa metástasis en uno o más ganglios perirrectales; N2 representa metástasis en ganglios iliacos internos unilaterales y/o inguinales; N3 en metástasis de ganglios perirrectales y/o inguinales y/o iliacos internos bilaterales y/o inguinales. Las metástasis a distancia se clasifican como M0 sin metástasis a distancia y M1 con metástasis a distancia (Tabla 3).<sup>5,11</sup>

## **Tratamiento**

Antes de 1974 la resección abdominoperineal era considerada como el tratamiento estándar para el cáncer de ano, con tasas de recurrencia local altas y con una supervivencia a 5 años de 40 a 70%, y del 40 a 65% con radioterapia únicamente; obviamente había morbilidad secundaria grave y una colostomía permanente. La afección de ganglios linfáticos pélvicos, disminuye la supervivencia a 5 años a menos del 20%.<sup>8</sup> Actualmente, la quimiorradioterapia (QRT) es el tratamiento primario recomendado para pacientes con cáncer del conducto anal, que ha demostrado mayor beneficio en tumores grandes (>4 cm).<sup>5,11,23</sup>

Nigro, en 1974, reportó una regresión completa del cáncer de ano tratada con 5-fluorouracilo (5-FU) más mitomicina y radioterapia, sugiriendo que puede ser posible la curación del carcinoma anal sin

cirugía y colostomía permanente, con la preservación del aparato esfinteriano.<sup>24</sup>

La Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) y el estudio UKCCR publicaron los resultados de un estudio que comparó el uso de radioquimioterapia (QRT) con 5-FU/mitomicina y radioterapia sola en el tratamiento del carcinoma anal y confirmaron que los pacientes sujetos a QRT tenían una tasa de control locorregional más elevada así como un período más prolongado sin colostomía; sin embargo, no se observaron diferencias significativas en la supervivencia global. La radioterapia sin quimioterapia sólo debe ofrecerse a los pacientes que no toleran la toxicidad de la quimioterapia.<sup>5,11</sup> Los pacientes con tumores más grandes (T3 y T4) y con afección de ganglios linfáticos, tienen peor pronóstico, con tasas de control local de sólo 50 a 60%. Claramente se necesita una estrategia más agresiva para estos pacientes más avanzados. Así pues, los esfuerzos recientes para mejorar los resultados se han enfocado en intentos para integrar al cisplatino a las dosis sistémicas en las modalidades de quimiorradioterapia y a la terapia neoadyuvante.<sup>24</sup>

Varios estudios han demostrado la eficacia y seguridad de los regímenes de QRT específicos (incluyendo quimioterapia con 1 ó 2 agentes) utilizados en el tratamiento del cáncer anal. En un estudio, los pacientes que recibieron QRT con la combinación de 5-FU y mitomicina, tenían una menor tasa de colostomía y una mayor supervivencia libre de enfermedad (73% vs 51%), en comparación con los pacientes recibiendo QRT con 5-FU sola, indicando que la mitomicina es un componente importante en el tratamiento del

carcinoma anal. La tasa de supervivencia a 4 años era la misma para ambos grupos, reflejando la capacidad de curación de pacientes en recurrencia con una resección abdominoperineal.<sup>11</sup>

En el ensayo de la EORTC, a 110 pacientes que fueron asignados al azar radioterapia únicamente (45 Gy en 25 fracciones, seguida por un aumento de 15-20 Gy en 6 semanas), o el mismo programa de radioterapia con quimioterapia sincrónica (mitomicina, 15 mg/m<sup>2</sup>; FU 750 mg/m<sup>2</sup> en los días 1 a 5 y los días 29 al 33), el grupo con la modalidad años (p=0.02), y un período libre de colostomía más prolongado combinada tuvo mejor control local (68% vs 55% a los 3 años (72% vs 47% a los 3 años p=0.002) que en el grupo de radioterapia.<sup>8</sup>

En el ensayo más grande de UKCCR, 585 pacientes al azar recibieron radioterapia (45 Gy en 20 ó 5 fracciones, seguida 6 semanas después por un aumento de 15 Gy) o quimioradioterapia (mitomicina 12 mg/m<sup>2</sup> en el día 1, fluoracilo 1g/m<sup>2</sup> en los días 1 al 4 y los días 29 al 32), el control local a los 3 años fue mejor en pacientes con quimioradioterapia que en aquellos con radioterapia sola (61% vs 39%). Hubo seis muertes directamente atribuibles a la adición de quimioterapia a la radioterapia de 295 pacientes (2%).<sup>8</sup>

El cisplatino fue evaluado como sustituto de la mitomicina en varios estudios y los resultados sugieren que la QRT con cisplatino y con mitomicina es comparable. El uso de 5-FU combinado con mitomicina o cisplatino en el tratamiento de pacientes con carcinoma anal ha sido investigado. No se observaron diferencias significativas en el punto de corte primario, supervivencia libre de

enfermedad. La tasa de colostomía fue significativamente mayor en el grupo recibiendo cisplatino comparado con el de mitomicina.<sup>8,11</sup>

La mayoría de pacientes tratados con cáncer de células escamosas de ano en ensayos clínicos no quirúrgicos, en los que se combinó la modalidad de quimioterapia y radiación, se curaron, además de preservar la función de los esfínteres. Los pacientes con tumores más grandes (T3 y T4) y afección macroscópica de ganglios linfáticos, tienen peor pronóstico con tasas de control local de sólo 50 a 60%. Claramente se necesita una estrategia más agresiva para estos pacientes más avanzados. Los esfuerzos recientes para mejorar los resultados se han enfocado en intentos para integrar al cisplatino a las dosis sistémicas en las modalidades de quimioradioterapia y la terapia neoadyuvante.<sup>24</sup>

La publicación del RTOCG 98-11 en abril de 2008, en el que se les asignó al azar a pacientes fluoracilo/cisplatino neoadyuvante seguido de quimioradioterapia o se les asignó FU y mitomicina concomitante estándar, brinda una oportunidad para examinar el papel de quimioterapia neoadyuvante en el tratamiento de cáncer anal. En este ensayo no se observó ningún beneficio con la terapia neoadyuvante, a pesar de la obvia atracción y el raciocinio para el uso del cisplatino en este entorno.<sup>24</sup>

En estudio que se utilizó fluoracilo y mitomicina como el componente de quimioradioterapia, acumuló un total de 682 pacientes ente 1988 y 2005. A los pacientes se les asignó al azar entre el modelo de quimioradioterapia estándar con fluoracilo y mitomicina al mismo tiempo (341 pacientes), y otra modalidad de

fluoracilo neoadyuvante y cisplatino dos ciclos antes de la quimioradioterapia con FU y cisplatino (341 pacientes). La mayoría de los pacientes tenían tumores T2, pero 35% en etapas T3/T4, y 26% presentaban infiltración clínica de ganglios linfáticos. De estos 682 pacientes, 644 fueron elegidos para el ensayo.<sup>11,24</sup>

Los resultados demostraron que la quimioradioterapia neoadyuvante con cisplatino/FU seguido de quimioradioterapia con cisplatino, fracasó en mejorar la supervivencia general, la supervivencia libre de enfermedad, el control locoregional y la recaída distal cuando se comparó con el tratamiento estándar con FU/mitomicina. De hecho, las tendencias favorecen la quimioradioterapia con FU/mitomicina.<sup>11,24</sup>

Con un seguimiento en promedio de 2.51 años, la tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 3 y 5 años fueron de 67% y 61% respectivamente, en el modelo de mitomicina de 61% y 54% para la modalidad con cisplatino. Las curvas del período libre de enfermedad se separan al año aproximadamente, y continúan separándose durante el seguimiento. Las tasas de supervivencia a los 3 y 5 años son del 84% y 75% para la mitomicina en comparación con 76 y 70% respectivamente; para el cisplatino no fue significativamente diferente. La incidencia de fracaso en el tratamiento fue del 32% (105 de 324) para la mitomicina y 40% (127 de 320) para el cisplatino, respectivamente. La tasa acumulativa para el requerimiento de colostomía fue significativamente más elevada para la modalidad con cisplatino en comparación con el uso estándar de mitomicina (19% vs 10%) y la ausencia de cualquier complicación mayor en las dos modalidades de tratamiento sugiere

que esta diferencia no se relaciona con la administración inadecuada del tratamiento.<sup>24</sup>

El intergrupo/ACCORD 03 comparó la dosis moderada con dosis elevada de radioterapia y quimioterapia de inducción con FU/cisplatino antes de la quimioradioterapia, y una modalidad en la que no se incluyó el FU/cisplatino, y se demostró que la FU neoadyuvante con cisplatino seguido de FU concurrente y mitomicina puede resultar en toxicidad aceptable.<sup>11,24</sup>

Las dosis y esquemas óptimos de radioterapia para el carcinoma anal también continúan siendo examinados, aunados al esquema de quimioterapia y radioterapia. Muchos estudios han utilizado al 5-FU como una infusión de 90 a 120 horas durante la primera y quinta semanas de radioterapia, y una inyección en bolo de mitomicina en el primer o segundo día de la infusión de 5-FU. Los efectos de la dosis de radioterapia y el esquema de radioterapia han sido evaluados en un número de estudios no randomizados. En un estudio de pacientes con estadio temprano (T1 o Tis) de cáncer del conducto anal, muchos pacientes fueron tratados efectivamente con radioterapia a dosis de 40 a 50 Gy para las lesiones Tis y de 50 a 60 Gy para las lesiones T1.<sup>11</sup> En otro estudio en el que la mayoría de los pacientes tenían estadio II/III del cáncer del conducto anal, el control local de la enfermedad fue mayor en el grupo de pacientes que recibieron radioterapia a dosis  $\geq 50$  Gy. Un tercer estudio en pacientes con T3, T4 o tumores con ganglios linfáticos positivos, la radioterapia a dosis  $\geq 54$  Gy administrada dentro de 60 días fue asociado a un incremento del control local. A pesar de que los resultados de otros estudios también han apoyado el beneficio de la

QRT por períodos cortos, los intervalos de descanso son frecuentemente requeridos (ej, más de un 50% de los pacientes en los ensayos clínicos requieren descanso en el tratamiento), ya que la QRT se asocia comúnmente a toxicidad. Por ejemplo, se ha reportado que un tercio de los pacientes que reciben QRT primaria para carcinoma anal, con dosis de radioterapia de 30 Gy en 3 semanas, desarrollan anoproctitis aguda y dermatitis, incrementándose a dos tercios de pacientes cuando la radioterapia a dosis de 54 a 60 Gy se administra en 6 semanas. Cabe mencionar que un estudio de pacientes con carcinoma anal localmente avanzado demostró que puede obtenerse una tasa de control local estimada del 88%, con toxicidad razonable, cuando se utiliza el régimen de QRT por 2 semanas. Algunos de los eventos adversos tardíos de la quimioterapia incluyen urgencia e incremento en la frecuencia de la defecación, dermatitis perineal crónica, dispareunia e impotencia sexual.<sup>11</sup>

En algunos casos, las complicaciones severas tardías de la radioterapia, como las úlceras anales, estenosis y necrosis, pueden requerir de cirugía además de colostomía.

Se han reportado eventos tardíos en el 3 al 16% de los pacientes de 3 a 10 años posterior a la quimioradioterapia. Las complicaciones tardías incluyen necrosis anal dolorosa, observada comúnmente tras el tratamiento para tumores grandes con dosis elevadas de radioterapia (>60 Gy) o posterior el aumento de implante intersticial y daño tardío del intestino delgado que es más común en pacientes con historia previa de cirugía pélvica. La ocurrencia reportada de las complicaciones que requieren al menos colostomía temporal (en

ausencia de recurrencia local) posterior a radiación con o sin quimioterapia sincrónica varía del 3 al 13%. La tasa más alta de complicaciones ocurrieron con un programa de quimiorradiación que usó altas dosis por fracción de 2.5 Gy. También se han reportado complicaciones urológicas, como vejiga neurogénica y estenosis uretral. El sarcoma inducido por radiación es raro pero su incidencia está bien descrita, y la tasa seguramente aumentará de manera proporcional al número de pacientes que inicien este tratamiento.<sup>8</sup>

En comparación con la radioterapia aislada, no hubo un exceso de eventos tardíos tras quimiorradioterapia en el ensayo UKCCCR. En el ensayo EORTC, hubo más úlceras anales en el grupo de estudio combinado. Sin embargo, no se ha reportado una evaluación formal de la calidad de vida en conjunto con ensayos al azar.<sup>8</sup>

En un estudio de 39 pacientes que recibieron quimiorradioterapia con fluoracilo (250 a 300 mg/m<sup>2</sup> diario por 5 a 7 días cada semana durante radioterapia), las dosis totales de 46 Gy o menos, o 50 a 55 Gy (ambos a 1.8 a 2 Gy por fracción) tuvieron un control del 50% y 73% respectivamente. De manera similar con el uso de un campo reducido y técnica de electrones, se reportó un control local del 100% a 3 años en 13 pacientes con dosis de 54 a 56 Gy sin una pausa documentada, en comparación con el 56% en 14 pacientes de la misma institución tratados con menos de 54 Gy con mitomicina, 10 mg/m<sup>2</sup> en el día uno y fluoracilo 1 g/m<sup>2</sup> en los días 1 y 4 y los días 23 y 26. En estas series, el tiempo de tratamiento total fue mucho más corto al eliminar el período de reposo entre la fase inicial y la fase de aumento de la radioterapia. Esto seguramente es

importante, debido a que limita el tiempo que las células tumorales tienen para repoblar durante el curso de la radioterapia.<sup>11</sup>

La influencia del tiempo del tratamiento en respuesta a la dosis se demuestra adicionalmente en una serie de 96 pacientes que recibieron 55 Gy en 30 fracciones (con mitomicina, 10 mg/m<sup>2</sup> y fluoracilo 1g/m<sup>2</sup> en los días 1 a 4 y 29 a 32); la interrupción del tratamiento fue necesaria en 46 pacientes, principalmente por los efectos tóxicos cutáneos. La supervivencia sin fracaso de este grupo fue menor que la de los pacientes que recibieron tratamiento sin interrupción (66% vs 80% a 2 años). En un estudio retrospectivo de 137 pacientes se sugiere un aumento en el control local cuando el tratamiento se completa en 74 días (85% vs 60%).<sup>11</sup> En un estudio más pequeño de 50 pacientes hubo una modalidad de mejoría en la supervivencia a 5 años (86% vs 60%) cuando el tratamiento se completó en 40 días. El resultado de dichas series está limitado por otros factores, pero hasta la fecha no se han investigado otros ensayos al azar sobre la dosis de radioterapia y el total del tiempo de tratamiento. Estudios reportados recientemente y ensayos al azar actuales, han acertado o no han usado el tiempo de pausa planeado.<sup>8</sup>

Como se ha discutido previamente, los pacientes con VIH/SIDA tienen un mayor riesgo de presentar carcinoma anal. La neoplasia intraepitelial, que puede preceder al cáncer invasivo, ocurre en 36 % de los enfermos homosexuales con VIH y 7% sin ella.<sup>1</sup> A pesar de que muchos estudios que evalúan la evolución de los pacientes con VIH/SIDA tratados con QRT para el carcinoma anal son retrospectivos, existe evidencia que indica que los pacientes con

carcinoma anal como primera manifestación de HIV/SIDA (especialmente aquéllos con una cuenta CD4  $\geq 200/\text{mm}^3$ ) pueden ser tratados con el mismo régimen que los pacientes VIH negativos. Los pacientes con cuentas de CD4 menor a 200 complicaciones activas relacionadas a VIH/SIDA o antecedente de complicaciones (ej. malignidad, infecciones oportunistas) pueden no tolerar una terapia a dosis máxima, requiriendo un ajuste de la dosis. Sin embargo, Peddada y cols. reportaron respuesta completa en los cuatro pacientes con menos de 200 CD4 que recibieron 30 Gy en 15 fracciones con mitomicina y fluoracilo. Todos murieron de manera subsecuente a complicaciones relacionadas con el SIDA pero permanecieron libres de recurrencia del cáncer anal hasta el momento de su muerte.<sup>8,11</sup>

Otro factor a considerar incluye la terapia antirretroviral activa (HAART), pero no se ha demostrado que esté asociada con mejor pronóstico posterior a la QRT para carcinoma anal.<sup>11</sup>

### **Tratamiento primario del cáncer del conducto anal**

El cáncer del conducto anal es tratado con QRT (5-FU/mitomicina más radioterapia) como primera opción terapéutica. La dosis de radioterapia recomendada es de 36 a 40 Gy para áreas potenciales de enfermedad microscópica, como los ganglios inguinales y pélvicos altos, 45 a 59 Gy en enfermedad macroscópica para pacientes con enfermedad clínicamente estadiada como T1-2, N0, y 55 a 59 Gy para la enfermedad estadiada como T3-T4, N0 o cualquier T con involucro ganglionar. Se requiere al menos 2

ciclos de 5-FU/mitomicina durante la primera y quinta semanas de radioterapia.<sup>11</sup>

### **Tratamiento primario del cáncer del margen anal**

Las lesiones del margen anal pueden ser tratadas con escisión local o QRT, dependiendo del estadio clínico. El tratamiento primario para pacientes con lesiones anales marginales T1, N0 bien diferenciadas, como aquellas para el cáncer de piel, es la escisión local con márgenes adecuados. Si los márgenes son inadecuados, la opción terapéutica es la re-escisión. La radioterapia local con o sin quimioterapia con 5-FU puede considerarse como una opción de tratamiento alternativo, cuando los márgenes quirúrgicos son inadecuados. El cáncer marginal T2 a T4 y con ganglios positivos debe tratarse con mitomicina/5-FU más radioterapia (con dosis y esquemas descritos para el cáncer del conducto anal). En casos de cáncer más avanzado debe considerarse la inclusión de radioterapia en regiones inguinales bilaterales y regiones ganglionares pélvicas bajas.<sup>11</sup>

### **Vigilancia y seguimiento**

Las recomendaciones de vigilancia y seguimiento posterior al tratamiento primario para el cáncer del conducto anal y marginal son las mismas. La mayoría de los pacientes logran una respuesta clínica completa a la quimioradioterapia al completar las 6 semanas de tratamiento, pero en algunos casos la respuesta puede ser más tardía.<sup>8</sup> Los pacientes son reevaluados mediante tacto rectal entre los 8 y 12 semanas después del término del tratamiento primario

con QRT; en el caso de que el tacto rectal seriado ofrezca dudas, se requiere de una biopsia. Un programa de seguimiento común incluye el examen digital (con proctoscopio) cada dos meses en el primer año y cada 6 meses posteriormente.<sup>8</sup>

La enfermedad puede continuar su remisión por un período de meses seguido de la conclusión de la QRT, pudiendo presentar resultados falsos positivos. Algunas de las indicaciones para biopsia incluyen una úlcera nueva con endurecimiento marginal, tumoración, o incremento del dolor, o si el grosor del tumor persiste después de 3 meses. Se pueden realizar estudios de gabinete con TC o RM al mismo tiempo. La RM es útil para averiguar la extensión de la enfermedad recurrente o residual.<sup>8</sup>

Después de la nueva evaluación, los pacientes se clasifican de acuerdo a la remisión de la enfermedad, su progresión o su persistencia. En un estudio la enfermedad persistente se definió como la presencia de carcinoma confirmado por biopsia dentro de los 6 meses siguientes al término de la QRT. A pesar de que la evaluación clínica de la enfermedad progresiva requiere de confirmación histológica, los pacientes pueden clasificarse como remisión completa sin verificación de biopsia, si la evidencia clínica de la enfermedad está ausente. Los pacientes con resultados de biopsia de enfermedad persistente, pero sin evidencia de progresión pueden manejarse con un seguimiento estrecho (en 4 semanas) para observar si ocurre la regresión; de no haberla o si ocurre progresión de la enfermedad, se requiere de tratamiento intensivo (ver recomendaciones para el tratamiento de enfermedad progresiva). Los pacientes que continúan mostrando evidencia de

regresión de la enfermedad, deben ser nuevamente evaluados clínicamente en 3 meses. Se recomienda que los pacientes clasificados con remisión completa de la enfermedad deben llevar una vigilancia más intensiva cada 3 a 6 meses por 5 años, incluyendo tacto rectal, evaluación anoscópica, palpación de ganglios inguinales, y TC abdominopélvica anual por 3 años.<sup>1-3,5,11,24</sup> La detección temprana de la enfermedad residual o recurrente locorregional puede conducir a un tratamiento de rescate exitoso mediante resección abdominoperineal o disección en bloque de ganglios linfáticos. La detección temprana de metástasis distantes podría empeorar el pronóstico, debido a que la enfermedad distante rara vez es curable.<sup>8</sup>

### **Tratamiento de carcinoma anal progresivo recurrente metastásico**

A pesar de la eficacia de la QRT en el tratamiento primario del carcinoma anal, se han reportado tasas de falla locorregional de hasta 40% y la cirugía de curación radical con una resección abdominoperineal ha sido el tratamiento de elección para estos pacientes. Algunas de las características de la enfermedad que se han asociado con mayores tasas de recurrencia posterior a la QRT, incluyen un estadio T y N mayor y positividad para el VIH. Los resultados de varios estudios que muestran la curación del carcinoma anal mediante resección abdominoperineal han demostrado tasas de supervivencia a 5 años aproximadamente del 50%, a pesar de que la tasa de complicaciones se reportó alta en algunos de estos estudios. Los factores asociados a peor pronóstico posterior a la curación con resección abdominoperineal incluyen

una presentación inicial de enfermedad ganglionar positiva y dosis de radioterapia <55 Gy como tratamiento de enfermedad primaria. Se ha demostrado que para los pacientes con resección abdominoperineal precedida por radioterapia, el cierre de la herida perineal utilizando una reconstrucción con colgajo miocutáneo de recto abdominal resulta en disminución de las complicaciones de la herida perineal.<sup>5,11,24</sup>

Los sitios más comunes de metástasis fuera de la pelvis incluyen el hígado, pulmón y ganglios linfáticos extrapélvicos. Debido a que el carcinoma anal es un cáncer raro y sólo 10 a 20% de los pacientes presentan metástasis, los datos disponibles en esta población de pacientes son limitados; sin embargo, existe evidencia que indica que la quimioterapia con fluoropirimidina más cisplatino tiene algún beneficio en pacientes con carcinoma anal metastático.<sup>5,24</sup>

### **Tratamiento de enfermedad local recurrente**

La mayoría de los pacientes tratados con quimiorradioterapia para cáncer anal tienen resultados excelentes; sin embargo la recurrencia locoregional y distal ocurren en algunos pacientes. En ensayos randomizados multi institucionales de cáncer anal, los pacientes tratados con quimiorradiación definitiva presentaron tasas de fracaso locorregional de alrededor de 30%, con un período libre de enfermedad del 50 a 70%.<sup>25</sup>

La evidencia de recurrencia encontrada mediante tacto rectal debe seguirse mediante biopsia, TC y PET. Los pacientes con enfermedad progresiva confirmada con biopsia son candidatos a

resección abdominoperineal o quimioterapia adicional con 5-FU/cisplatino previamente. La reconstrucción con colgajo muscular del perineo debe considerarse debido a la extensión de la radioterapia en el área. Estos pacientes deben ser evaluados cada 3 a 6 meses durante 5 años, incluyendo una evaluación clínica de metástasis ganglionares (ej, palpación de ganglios inguinales) y TC.

### **Tratamiento de enfermedad local recurrente metastásica**

Los pacientes en remisión completa deben ser evaluados cada 3 a 6 meses durante 5 años como se ha descrito (ver tratamiento de vigilancia y seguimiento). En caso de sospechar o comprobar enfermedad recurrente, se debe evaluar al paciente con una RM de tórax, abdomen y pelvis. La RM puede ser útil para evaluar una pelvis que haya sido tratada previamente con quimiorradioterapia. Si los hallazgos de las imágenes son dudosas, la PET puede ayudar a distinguir entre las anomalías producidas por el tumor en tratamiento y sitios con consumo elevado de glucosa.<sup>1</sup> Las indicaciones de tratamiento para pacientes que desarrollan recurrencia local incluyen una resección abdominoperineal; debe considerarse la reconstrucción del perineo con colgajo muscular con una supervivencia a 5 años del 50%. Los pacientes con tumores mayores a 5 cm y pacientes jóvenes (<55 años) tienen resultados más favorables, así como aquellos con enfermedad recurrente con tumores residuales. La enfermedad sintomática inguinal debe ser tratada de manera selectiva. En la mayoría de los casos, la disección radical inguinal tiene un pronóstico a 5 años del 55%.<sup>1</sup> La disección ganglionar inguinal se reserva para la recurrencia en esa área y puede realizarse sin resección abdominoperineal en casos

en que la recurrencia se limite a los ganglios inguinales. En los pacientes que desarrollan metástasis ganglionares inguinales, en quienes no se realizó resección abdominoperineal, puede considerarse la radioterapia inguinal, con o sin quimioterapia.<sup>11</sup> El tratamiento para pacientes que desarrollan metástasis a distancia debe individualizarse, y el tratamiento local, como se ha descrito, debe considerarse para un paciente sintomático localmente. No existe evidencia que apoye la resección de la enfermedad metastásica. El tratamiento para pacientes con carcinoma anal metastásico incluye quimioterapia con platino o la inclusión a un ensayo clínico. Actualmente, no existen más regímenes que demuestren ser efectivos en estos pacientes seguidos de falla de cisplatino/5-FU.<sup>5,24,18</sup>

Se han radiado ganglios inguinales no afectados también en protocolos de ensayo recientes. En ambos estudios, el ensayo UK en fase III (ACTII) y el RTOCG-98-11 (fase III, estudio al azar de fluoracilo, mitomicina, y radioterapia vs fluoracilo, cisplatino, y radioterapia en carcinoma anal), la dosis administrada a los ganglios no afectados es de 30.6 Gy en 17 fracciones. En un estudio retrospectivo pequeño de 25 pacientes tratados con quimiorradioerapia por supuesta enfermedad residual microscópica tras biopsia excisional, no hubo diferencia en el control local entre pacientes que recibieron 30 a 34 Gy y aquellos que recibieron dosis de hasta 50.4 Gy. Debido a la alta respuesta completa lograda en tumores pequeños hasta tamaño moderado con dosis de 30 a 34 Gy, esta dosis es seguramente la adecuada para tratar la enfermedad de ganglios de pequeño volumen que son inaparentes clínica o radiológicamente.<sup>11</sup> Sin embargo, permanece controversial

si los ganglios deban ser tratados de manera primaria rutinaria. En una serie de 61 pacientes con reporte clínico y radiológico de ganglios negativos que recibieron radioterapia en el tumor primario únicamente, sólo 5 presentaron recaída en los ganglios inguinales y todos fueron rescatados exitosamente por resección en bloque o con radioterapia. No se incluyeron de manera rutinaria los ganglios inguinales en el ensayo EORTC.<sup>8</sup>

La enfermedad metastásica distal generalmente es manejada de manera paliativa. Los agentes deben incluir cisplatino y FU. Se puede considerar resección de metástasis en hígado o en pulmón si son solitarias o pocas en cantidad, y la enfermedad primaria ha sido controlada con un período libre de enfermedad razonable desde el tratamiento inicial.<sup>8</sup>

## **Pronóstico**

El pronóstico del carcinoma anal está relacionado con el tamaño del tumor primario y la presencia de metástasis a ganglios linfáticos. Aproximadamente un 60 a 70% de los tumores anales se estadifican en un inicio como I o II. La tasa de supervivencia a 5 años para los pacientes con tumores no mayores de 2 cm de diámetro, tratados con QRT es de aproximadamente un 80%, mientras que la supervivencia a 5 años de los pacientes con tumor de 5 cm o más es menor al 50%.<sup>5</sup> Los reportes del grado de afectación ganglionar asociado con el cáncer anal al momento de la presentación han variado ampliamente, con la mayoría de los valores oscilando entre el 10 y 40%. A pesar de que existen reportes de que la extensión de la invasión ganglionar se

correlaciona con el estadio T del tumor, otros estudios no apoyan esta conclusión. En series quirúrgicas de pacientes con cáncer anal sujetos a resección abdominoperineal, se observó que las metástasis ganglionares pélvicas fueron menores de 0.5 cm, de ahí que se realice evaluación radiológica de rutina con TC y PET. En un estudio retrospectivo de 270 pacientes con cáncer del conducto anal tratados con radioterapia, entre 1980 y 1996, se observaron metástasis inguinales en el 6.4% de los pacientes con tumores estadificados como T1 o T2 y en 16% en pacientes con tumores T3 o T4. En un análisis de pacientes con tumores T1-T2, N2-N3 y T3-T4, N2-N3, se demostró que la supervivencia se relaciona con el estadio T más que con la invasión ganglionar; se encontró que las tasas de supervivencia a 5 años fueron del 72.7% y 39.9%, respectivamente; sin embargo, el número de pacientes incluidos en este análisis fue reducido.<sup>8,11</sup>

Varios factores (género, etapa del tumor, estado ganglionar y respuesta a la quimiorradiación) tienen una importancia independiente sobre el pronóstico para el control local y la supervivencia general. El subtipo histológico del carcinoma escamoso tiene poca importancia sobre el pronóstico. Los pacientes con tumores bien diferenciados presentan mejores resultados que aquellos con tumores poco diferenciados (supervivencia a 5 años de 75% vs 24%). Los resultados para paciente mayores de 65 años también son menos favorables.<sup>8</sup>

## **Otros tumores**

### **Enfermedad de Bowen**

La enfermedad de Bowen es un carcinoma de la piel, escamoso, intraepitelial (in situ) no queratinizante. La mayoría de los casos se presentan localizados en el tórax; sin embargo, está perfectamente bien descrita su presencia en la región perianal; se ha asociado a la infección de virus del papiloma humano (VPH) de los tipos 16 y 18 en un 60 a 80% de los pacientes.<sup>26-29.</sup>

La mayoría de los pacientes con enfermedad de Bowen son mujeres en la quinta década de la vida. La enfermedad perianal se ha encontrado incidentalmente en pacientes asintomáticos, de un 25 a 40% durante el estudio histopatológico de tejido hemorroidal resecado.

La sintomatología en estos pacientes se caracteriza por hemorragia perianal, prurito, ardor y salida de líquido anal; la sensación del paciente de una masa perianal es el síntoma más común.<sup>30</sup> La sintomatología es intermitente y el crecimiento de la lesión es lento, motivo por el cual el diagnóstico puede retrasarse por muchos meses e incluso años.<sup>26,31</sup>

Las células de Bowen patognomónicas de la enfermedad se describen como células atípicas, gigantes y multinucleadas (núcleos hipercromáticos conglomerados) producidas por división celular amitótica. El edema intracelular produce un efecto de “halo” en el núcleo hipercromático. Las células varían en tamaño y forma; un infiltrado de células redondeadas y de células plasmáticas inflamatorias está siempre presente en la dermis.<sup>32-34</sup>

Se sugiere realizar un mapeo preoperatorio del sitio de la lesión. Este procedimiento se puede realizar en consultorio bajo anestesia local y consiste en tomar biopsias de la línea anorrectal, de la piel anal y perianal (2 a 3 cm del ano). Se deben obtener en promedio 24 biopsias. Es preferible realizar el mapeo prequirúrgico para permitir al patólogo tener más tiempo para revisar las biopsias y además de reducir el tiempo quirúrgico, ayuda a tener una mayor precisión en el diagnóstico histológico.<sup>31</sup>

El tratamiento adecuado para la enfermedad de Bowen perianal es difícil de establecer debido a la falta de estudios multicéntricos o experiencia de una sola institución con un número grande de pacientes.

Algunos autores sugieren que ya se debe abandonar el tratamiento agresivo (la resección quirúrgica amplia), por un tratamiento más conservador; observación continua y toma de biopsias frecuentes de cualquier área sospechosa para excluir una neoplasia invasiva maligna.<sup>1</sup>

La resección local amplia implica quitar todo el anodermo comprometido y la piel perianal hasta la línea anorrectal en toda su circunferencia. Se lleva la resección hasta ese nivel debido a la alta frecuencia de su afectación con la neoplasia in situ, especialmente en pacientes VIH positivos.<sup>14</sup> Con este tratamiento hay una recurrencia del 9 al 25%, quizá por la presencia de áreas histológicamente comprometidas adyacentes a la lesión.<sup>26,33,34</sup>

Las complicaciones reportadas con la resección local amplia de la piel perianal y del conducto anal son la estenosis, el ectropión y la incontinencia fecal; algunos de estos pacientes requieren de colostomía o ileostomía.<sup>1</sup>

La enfermedad de Bowen tiene una historia natural comparativamente más benigna que la enfermedad de Paget. La incidencia de progresión a un carcinoma escamoso invasor es sólo del 2 al 6% en la enfermedad de Bowen.<sup>26</sup>

### **Enfermedad de Paget perianal**

La enfermedad de Paget es una neoplasia maligna de las glándulas apócrinas intraepidérmicas. Tienen una fase de preinvasión generalmente de muchos años antes de convertirse en un carcinoma de glándulas apócrinas.

Existen dos formas de la enfermedad de Paget, la localizada en mama y la extramamaria. La enfermedad extramamaria se presenta en aquellos sitios con alta proporción de glándulas apócrinas como vulva, axila, pene, escroto, periné, glúteos, muslos y región perianal. Se han reportado casos localizados en ombligo, próstata, útero y vejiga.

La localización perianal es muy rara; predomina en hombres entre 60 y 70 años de edad (promedio 66) pero hay series que refieren predominio en mujeres de hasta un 60%.<sup>1,35</sup>

El prurito anal persistente es la manifestación más común y suele ser refractario a múltiples tratamientos. Se puede observar en la piel perianal una placa eritematosa o eczematoide unilateral, de crecimiento excéntrico lento, que en ocasiones presenta hemorragia fácil y muy raramente se puede encontrar ulcerada. Su tamaño promedio es de 3 cm con un rango de 0.4 a 12 cm. El dolor no es una característica de esta enfermedad.<sup>35,36</sup> La falta de mejoría de cualquier lesión perianal con esteroide tópico y antimicóticos elevan el índice de sospecha. La biopsia sirve para confirmar diagnóstico al identificar las células de Paget.<sup>37</sup>

Las células claras de Paget, características de esta enfermedad, son voluminosas, redondeadas, vacuoladas, con un núcleo grande hipercromático y nucleolos prominentes, rodeados por un halo de citoplasma claro y pálido. Se observan mitosis anormales e imágenes “bizarras” multinucleadas.<sup>35</sup>

Shutze y Gleysteen, en 1990 proponen una estadificación de la enfermedad de Paget extramamaria con localización perianal (Tabla 4),<sup>38</sup> y sugieren un tratamiento específico de acuerdo a las etapas propuestas.<sup>39</sup>

Etapas I y IIA, resección local amplia; el 40% de los pacientes se encuentran en esta etapa; en la etapa IIB, resección abdominoperineal; en la III, resección más linfadenectomía; en la IV, quimioterapia con o sin radioterapia (tratamiento paliativo local).

El procedimiento recomendado para asegurar un margen microscópico adecuado es el mapeo de la lesión; para ello, se

toman varias biopsias de al menos 1 cm del margen, en los cuatro cuadrantes, incluyendo la línea anorrectal, el ano y el periné.<sup>1</sup>

Cuando la extensión es limitada, conocida y está localizada a piel perianal su evolución será muy favorable. En el 64% de los casos la enfermedad es únicamente cutánea; sin embargo, el 12% de estos casos tienen un carcinoma visceral asociado y un 24% coexisten con un adenocarcinoma de las glándulas de la piel.<sup>39</sup>

### **Adenocarcinoma del conducto anal**

El adenocarcinoma del conducto anal representa menos del 5% de los tumores malignos de esta región. Diferenciar un adenocarcinoma del conducto anal de un carcinoma rectal que haya involucrado el conducto es extremadamente difícil; se ha encontrado epitelio glandular en el conducto anal proveniente de glándulas sebáceas de la región perineal, de fístulas anales o de tumores cuyo origen está en las glándulas anales. La inflamación local crónica producida por una fístula anal preexistente o la enfermedad de Crohn ha sido propuesta como la etiopatogenia de estos tumores.<sup>40</sup>

Los hombres son mayormente afectados, generalmente en la séptima década de la vida. Un carcinoma proveniente de las glándulas anales deberá tener las siguientes características: glándulas pequeñas con muy escasa producción de mucina, dispersas, que invaden la pared del área anorrectal y sin componente intraluminal. Una definición más práctica sería cualquier adenocarcinoma que se encuentra dentro de los primeros

4 cm desde el borde del ano y cuya masa es mayor del 50% en esta zona.<sup>2,41,42</sup>

Este tumor es mucho más agresivo que el cáncer escamoso del conducto anal; un factor importante es el tamaño, pues los tumores con menos de 2 cm se curan en un 80%. Su tratamiento es igual al cáncer de recto, esto es, la resección abdominoperineal con o sin quimiorradioterapia pre y/o posoperatoria. La quimiorradioterapia pre y posoperatoria en pacientes con enfermedad localmente avanzada (T3, T4, N2) ha mostrado un aumento de la supervivencia a 5 años (5 vs 13%).<sup>5,43</sup>

### **Carcinoma de células basales**

El carcinoma de células basales del margen anal constituye menos de 1% de las neoplasias anorrectales. El paciente suele quejarse de hemorroides o de una zona irritada en la región anal. Se caracteriza por una ulceración central, con bordes duros, ligeramente levantados, que mide por lo general de 1 a 1.5 cm. Se mantienen superficiales y no presentan metástasis. Los ganglios linfáticos inguinales no están invadidos, aunque puede haber linfadenopatía inflamatoria debido a la absorción séptica por la lesión primaria ulcerada.<sup>5</sup>

Histológicamente se observan células germinativas, de escaso citoplasma, con núcleos ovales y de cromatina gruesa. Las células de la capa periférica son más cilíndricas o columnares y se disponen en empalizada; frecuentemente entre éstas y el estroma hay artificios de separación.

La resección local con márgenes adecuados es el tratamiento de elección. El pronóstico es excelente. En casos excepcionales se requiere resección abdominoperineal para el control de los tumores recurrentes avanzados, que no es posible resecar localmente.

## **Melanoma**

El melanoma maligno anorrectal es una lesión rara que representa el 1 al 3% de los tumores malignos de dicha región y el 0.2% de todos los melanomas; la sobrevida de estos pacientes a 5 años es del 10%. Esta localización del melanoma es la tercera más frecuente después de la piel y la retina. La distribución por género es similar y la edad promedio de presentación es de 50 años, con mayor prevalencia en afroamericanos y asiáticos.<sup>1,2,43</sup>

El melanoma se origina en la zona de transición del conducto anal y se localiza principalmente por arriba de la línea anorrectal. La lesión puede presentarse como una pequeña tumoración polipoide proyectada hacia el ano, simulando una hemorroide trombosada a causa de su color negro azulado; en el 95% están ulcerados e indurados y hasta una tercera parte de ellos carecen de pigmento. En este último caso el diagnóstico histopatológico debe confirmarse con marcadores de inmunohistoquímica, antígeno de melanoma 100, HMB45 y vimentina. El síntoma más común del melanoma anorrectal es la hemorragia. Otros síntomas pueden ser dolor anal, prolapso, secreción purulenta y mucosa, pérdida de peso y estreñimiento.<sup>1,2,5,41,42</sup>

Este cáncer es de evolución rápida, con invasión local extensa y diseminación por vía linfática y venosa. Las metástasis sistémicas ocurren en etapas tempranas, más comúnmente en hígado, pulmones y huesos.<sup>43</sup>

El melanoma anal puede confundirse con un carcinoma indiferenciado, requiriendo en todos los casos de confirmación por inmunohistoquímica. El melanoma no es sensible a la radioterapia y no responde a la quimioterapia ni a la inmunoterapia. La única opción terapéutica de curación es el diagnóstico temprano seguido de resección abdominoperineal. Algunos autores recomiendan la disección inguinal bilateral complementaria. En general, a pesar de todos los esfuerzos realizados, el pronóstico continúa siendo malo para la mayoría de los pacientes.<sup>2,5,42,44</sup>

Otros tumores que pueden presentarse en el conducto anal son: tumores carcinoides, tumor de células pequeñas, linfoma, GIST y leiomiomasarcoma.<sup>42</sup>

### **Cáncer de conducto y del margen anal durante el embarazo**

El tratamiento ideal del cáncer de ano es multimodal, con radioterapia y quimioterapia, por lo que la paciente tendría que interrumpir su embarazo para poder recibir la radioterapia pélvica. Algunas modificaciones propuestas en caso de no realizarse la interrupción, serían una resección local del tumor y posteriormente iniciar quimiorradioterapia o incluso se podría esperar el nacimiento del producto para el inicio del tratamiento; obviamente, es indispensable que la histología del tumor no sea agresiva. Es

importante mencionar que los estrógenos y la progesterona no parecen afectar el crecimiento del tumor, debido a la ausencia de receptores a los mismos en estas neoplasias. En los tumores del margen anal se puede considerar la resección local durante el embarazo.<sup>5</sup>

## **IX. JUSTIFICACIÓN**

El cáncer de ano es una patología poco frecuente en la consulta de la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología, y del servicio de Oncología del Hospital General de México. Esto hace que por su escasa frecuencia y formas clínicas variadas con las cuales se presenta, hacen necesario ampliar nuestro conocimiento sobre esta patología, aunado a que se ha observado un aumento de forma exponencial de los casos relacionados estrechamente con la infección por el virus del papiloma humano (VPH), así como en hombres homosexuales infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Se han publicado reportes a nivel mundial sobre la prevalencia de esta patología, las diferentes modalidades de diagnóstico, el tipo histológico y estadio, así como su tratamiento; sin embargo, en México no existen estimaciones sobre la prevalencia real de los casos de cáncer de ano, sus características clínico-patológicas, así como el manejo y tratamiento indicado en estos pacientes, por lo que creemos necesario hacer esta revisión y conocer el comportamiento epidemiológico en nuestra Institución, y así intentar mejorar el conocimiento sobre esta patología y ofrecer una detección temprana y tratamiento oportunos.

## **X. HIPOTESIS**

La prevalencia, cuadro clínico, tipo histológico, así como terapéutica empleada en el manejo de cáncer de ano en el Hospital General de México son equiparables a lo observado en la literatura mundial.

## **XI. OBJETIVO GENERAL**

Determinar las características clínico-patológicas y el tratamiento implementado en los pacientes portadores de neoplasia primaria del conducto anal y de la región perianal, atendidos en una década en el Hospital General de México.

## **XII. OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Conocer el número de casos de pacientes con cáncer de ano en un período de 10 años en el Hospital General de México.
2. Analizar las siguientes variables: género, edad, localización anatómica y grado de diferenciación histológica del cáncer del conducto anal y margen anal y comparar los datos obtenidos con la literatura mundial.
3. Analizar y describir la etapa clínica y estadio en que se presentaron los tumores malignos primarios del conducto anal.
4. Describir el tipo de tratamiento indicado así como el manejo de recurrencias.

### **XIII. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD**

De acuerdo a la declaración de Helsinki de 1964 y sus revisiones por varias asambleas, este estudio no compromete la integridad física del paciente, por lo que no se requiere de hoja de consentimiento informado.

La elaboración de este trabajo será para provecho propio y de la sociedad, de igual manera se respetará la información obtenida de los pacientes con moralidad y en forma digna.

Toda la investigación clínica se realizará teniendo en cuenta las guías de la buena práctica clínica y del manejo de la información consignada en los cuestionarios aplicados a cada individuo.

## **XIV. RECURSOS**

En el estudio se revisaron los expedientes clínicos en el archivo central del Hospital General de México, del Servicio de Gastroenterología y del Servicio de Oncología, de los pacientes con diagnóstico de tumor maligno primario del ano y del conducto anal, de enero de 1999 a diciembre de 2008, complementándose la búsqueda en la base de datos electrónicos del Servicio de Patología del Hospital General de México, contando con la asesoría de los médicos adscritos a la Unidad de Coloproctología. Los materiales y equipos utilizados fueron otorgados por el Hospital General de México.

Se usó una computadora para archivar y procesar los datos con el programa Microsoft Word y Excel 2007.

## **XV. METODOLOGIA**

### **Tipo y diseño del estudio**

Tipo de investigación: Observacional.

Tipo de análisis: Descriptivo e inferencial.

Temporalidad: Retrospectivo.

### **Tiempo del estudio**

Del 1º de enero de 1999 al 31 de diciembre de 2008.

### **Universo de estudio**

Todos los pacientes con diagnóstico de tumor maligno primario del ano, C210 (CIE-10) y del conducto anal C211 (CIE-10) que hayan sido atendidos y tratados en el Hospital General de México, en el período previamente descrito.

### **Criterios de inclusión**

Pacientes con diagnóstico confirmado de tumor maligno primario del ano y del conducto anal que fueron atendidos en el Hospital General de México, en el período ya referido, con expediente clínico completos, con diagnóstico histopatológico confirmado por biopsia, con tumoración dentro de los límites anatómicos establecidos.

## **Criterios de exclusión**

Se excluyeron los casos con expediente clínico incompleto o con diagnósticos diferentes a los descritos en el universo de estudio, los que no contaban con resultado histopatológico confirmatorio por medio de biopsia de la tumoración, y pacientes con neoplasias fuera de los límites anatómicos establecidos como conducto anal y región perianal.

## **XVI. MATERIAL Y MÉTODOS**

Estudio retrospectivo, descriptivo y observacional mediante la revisión de los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de tumor maligno primario del ano, C210 (CIE-10) y del conducto anal, C211 (CIE-10) del 1º de enero de 1999 al 31 de diciembre de 2008, complementándose la búsqueda en la base de datos electrónicos del Servicio de Patología del Hospital General de México de las biopsias de pacientes que corroboraban el diagnóstico en el período comprendido entre los años 2001 al 2008. Previo a esta fecha, el Servicio de Patología del Hospital General de México no contaba con base de datos electrónica, por lo que los resultados de sus registros se archivaron en la biblioteca del Servicio, los años 1999 y el 2000 fueron recabados en los reportes escritos de este registro.

En una hoja de recolección de datos se obtuvieron las siguientes variables: edad, género, localización anatómica de la lesión (perianal o del conducto anal), tipo histológico, sintomatología, estadio de acuerdo a la clasificación TNM y tratamiento al que se sometieron los pacientes.

Se realizó una búsqueda minuciosa y extensa de la literatura publicada de cáncer del conducto anal y del área perianal, en idioma inglés y en español. Se realizó la búsqueda en las bases de datos Medline, Pubmed, Medigraphic, Ovid; con la información que se obtuvo se escribió el marco teórico y la revisión bibliográfica.

Se consideró como conducto anal al descrito como funcional o quirúrgico y que corresponde al segmento que se extiende desde el borde anal o línea interesfintérica de Hilton, hasta el anillo anorrectal (elevador del ano y su unión con el puborrectal). El área perianal se definió como aquella que se encuentra comprendida entre el ano y un radio al rededor de 5 cm del mismo.

Para los tumores del margen anal se confirmó el diagnóstico con biopsia con carcinoma de células escamosas o epidermoide, carcinoma de células basales, carcinoma verrucoso, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Bowen y enfermedad de Paget.

En los tumores del conducto anal el diagnóstico se corroboró con biopsias de carcinoma epidermoide en todas sus variantes, así como también reporte de biopsias de melanoma, adenocarcinoma y sarcomas.

Se excluyeron del estudio las lesiones neoplásicas que no correspondieran a ningún tipo referido en párrafos anteriores; en las que no se especificó el sitio anatómico o que estaba mal precisada su localización.

## **XVII. RESULTADOS**

Se revisaron 81 expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de tumor maligno primario del ano, C210 (CIE-10) y del conducto anal, C211 (CIE-10), en el período comprendido de enero de 1999 a diciembre de 2008. Se excluyeron 34 casos por no cumplir con los criterios de inclusión.

De los 47 casos restantes, 41 (87%) fueron con tumores malignos primarios del conducto anal y seis (13%) del margen anal (Gráfico 1). El género femenino representó el 66 % (n=31) y el masculino el 34% (n=16) (Gráfico 2). La edad promedio fue de 54.1 años (rango de 22 a 88), una moda de 64 y una mediana de 53 (Tabla 5). De acuerdo al reporte histológico de los 41 casos de cáncer de conducto anal, 22 (47%) fueron carcinomas epidermoides queratinizantes (dos bien diferenciados, 17 moderadamente diferenciados y tres poco diferenciados); en uno (2%), adenocarcinoma mucinoso con células en anillo de sello; en nueve (19%), adenocarcinoma del conducto anal (uno poco diferenciado y ocho moderadamente diferenciados); en cuatro (9%), carcinoma basaloide o cloacogénico y en cinco (11%), melanoma anal. En seis (12%) el diagnóstico fue carcinoma epidermoide queratinizante moderadamente diferenciado del margen anal (Gráfico 3).

Los principales síntomas fueron hemorragia en 38 (48%) pacientes; en 16 (20%), proctalgia; en 25 (32%), pujo y tenesmo, aunados a la

sensación de cuerpo extraño o masa a nivel del conducto anal (Gráfico 4).

Con respecto a la etapa clínica de los 41 pacientes con cáncer del conducto anal, en cinco (12%), estadio II; en seis (15%), III A; en 21 (51%), III B y en nueve (22%), IV (Gráfico 5). De los seis en margen anal, uno (17%), en estadio I; uno (17%), en II y cuatro (66%), en III (Gráfico 6).

En lo que respecta a la distribución en la clasificación TNM de los tumores del conducto anal, en uno (2%), con clasificación T2; en nueve (20%), T3; y en 31 (66%), T4. Con respecto a la distribución de ganglios regionales se obtuvo como resultado que 24 (52%) con N1; en seis (13%), N2; en tres (6%), N3 y en ocho (17%), sin invasión a ganglios linfáticos regionales en etapa N0. En nueve (19%) pacientes con neoplasias malignas de conducto anal se encontró que hubo metástasis a distancia (M1). La distribución TNM de las neoplasias malignas del margen anal fueron en uno (2%), en etapa T1; en tres (6%), T2 y en dos (4%), T3. Con respecto a los ganglios linfáticos se encontró que cuatro (8%) pacientes hubo ganglios en etapa N1 y dos (4%), en etapa N0. En los casos de cánceres del margen anal no se encontraron metástasis a distancia (M0).

En cinco (10.6%) pacientes con diagnóstico confirmado por infección por HIV (virus de la inmunodeficiencia humana), todos del género masculino y homosexuales anorreceptivos, hubo tres (6%), neoplasias malignas del margen anal y en (4%), tumores malignos primarios del conducto anal (Gráfico 7). Tanto en las neoplasias del

conducto y del margen anal, de estos pacientes, la estirpe histopatológica fue de carcinoma epidermoide queratinizante moderadamente diferenciado, uno de ellos presentaba permeación vascular.

El tratamiento a base de radio-quimioterapia se aplicó a 34 (72%) pacientes, tanto con neoplasias del conducto anal como del margen anal. En los pacientes que recibieron radio-quimioterapia con tumoraciones del conducto anal, la radio-quimioterapia se aplicó en 28 (60%) con intenciones curativas como tratamiento inicial y en dos (4%), en tumoraciones del margen anal. A dos (4%) con neoplasias del conducto anal se otorgó radio-quimioterapia adyuvante y a dos (4%), radio-quimioterapia de forma paliativa (Gráfico 8). De los 13 (28%) pacientes a los que no se otorgó radio-quimioterapia, tres (6%) solicitaron su alta voluntaria de la Unidad de Coloproctología.

En seis (13%) pacientes no se indicó la radio-quimioterapia por parte del Servicio de Radio-oncología, el diagnóstico fue de melanoma del conducto anal; a uno por encontrarse en un estadio I de margen anal y se le realizó resección local amplia y por último, no se indicó a un paciente por encontrarse en malas condiciones generales. Cuatro (9%) pacientes no acudieron a su radio-quimioterapia a pesar de haber sido enviados al Servicio de Radio-oncología.

A 32 pacientes con neoplasias malignas del conducto anal y a dos del margen anal se les otorgó quimioterapia; la principal combinación utilizada fue la de 5 FU (5-Flouracilo) más Cisplatino

(CDDP), administrado en 23 (49%) pacientes con cáncer del conducto anal y en dos (4%) del margen anal. Los pacientes recibieron desde 1 ciclo hasta 6 como máximo. En dos (4%) pacientes con tumoración del conducto anal se administró la combinación de 5FU + leucovorin y a uno (2%) la combinación fue de 5FU + mitomicina (esquema de Nigro); en seis (13%) se aplicaron otros esquemas no especificados (Gráfico 9).

La radioterapia se utilizó en 24 (55%) con cáncer del conducto anal y en dos del margen anal, a dosis de 45 Gy fraccionada en 25 sesiones. En uno (2%) se aplicó 50.4 Gy fraccionada en 28 sesiones; en siete no se especificó la cantidad ni el número de fracciones recibidas de radioterapia.

A 23 (49%) pacientes se les realizaron procedimientos quirúrgicos distribuidos de la siguiente manera: a los pacientes con neoplasias malignas del margen anal se les realizó a dos (4%) resección local amplia; a uno (2%), colostomía derivativa de colon transverso para posteriormente enviarlo al Servicio a Radio-quimioterapia; a los dos pacientes restantes con cáncer del margen anal, no se les realizó ningún procedimiento quirúrgico por solicitar su egreso voluntario de la Unidad de Coloproctología. En 10 (22%) con neoplasias malignas del conducto anal, se realizó resección abdominoperineal; cuatro de ellos con intención curativa y a otros seis, resección abdominoperineal por recurrencia local del cáncer; a tres (6%), exenteración pélvica posterior, dos como tratamiento paliativo y uno, por recurrencia locoregional del cáncer; a dos (4%), resección local amplia junto con radio-quimioterapia de forma paliativa; a cinco (11%), colostomía derivativa (2 en colon transverso y 3 en colon

sigmoides). La indicación principal de las colostomías fue previsión de oclusión intestinal secundaria a las sesiones de radio-quimioterapia; sin embargo, uno de los pacientes, aunque se realizó derivación, nunca acudió al Servicio de Radio-oncología para sus sesiones (Gráfico 10). A 24 (51%) pacientes no se les realizó ningún procedimiento quirúrgico; a 17 por respuesta adecuada al tratamiento con radio-quimioterapia; a tres por solicitar su egreso voluntario y cuatro no acudieron a sus citas subsecuentes.

Se encontró un aumento en el número de casos en los últimos 5 años tanto de cáncer del conducto anal como del margen anal. En los primeros 5 años de esta revisión, 10 (22%) pacientes presentaron neoplasias malignas del conducto anal y dos (4%) del margen anal; en los últimos 5 años, 31 (66%) con neoplasias malignas del conducto anal y cuatro (8%) del margen anal. El número de casos por año se describe en el Gráfico 11.

Se presentan en forma resumida y por separado en las Tablas 6 y 7 las características clínicas de los cánceres y de los pacientes con neoplasias malignas del conducto anal y del margen anal.

De los cinco (11%) pacientes con diagnóstico de melanoma anal, cuatro (10%) estaban en un estadio IV y uno (2%) en estadio IIIB. A tres (7%) de ellos se les realizó resección abdominoperineal con intento curativo; uno (2%) no aceptó tratamiento quirúrgico y uno más (2%) solicitó su egreso voluntario de la Unidad de Coloproctología.

En 10 (24%) pacientes con estirpe histopatológica de adenocarcinoma del conducto anal, cuatro (9%) se encontraron en etapa clínica IIIB; cuatro (9%), en IIIA y dos (5%), en IV. Nueve (22%) pacientes acudieron a radio-quimioterapia adyuvante, uno (2%) no asistió a pesar de haber sido enviado al Servicio de Radio-oncología. Se practicó a dos (5%) pacientes resección abdominoperineal con intención curativa; a dos (5%), exenteración pélvica posterior paliativa; a dos (5%), colostomía derivativa y posteriormente enviados a radio-quimioterapia; a uno (2%), resección local amplia; en tres (7%), no acudieron a sus citas subsecuentes de radioquimioterapia por lo que no se les realizó ningún procedimiento quirúrgico.

Con respecto al tratamiento que recibieron los cinco (10%) pacientes con diagnóstico de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en uno (2%) con cáncer del margen anal se realizó resección local amplia y no se indicó radio-quimioterapia; a 2 (4%), colostomía derivativa de colon transverso, uno por tumoración maligna del conducto anal y uno con cáncer del margen anal, ambos enviados a radio-quimioterapia para continuar su tratamiento; uno de estos pacientes se complicó con neumonía atípica y falleció. A los otros dos (4%), uno de los cuales presentaba una tumoración maligna del margen anal y otro del conducto anal, no se les realizaron procedimientos quirúrgicos; sin embargo, fueron enviados a radio-quimioterapia, complicándose uno de los pacientes con fascitis necrotizante de Fournier con SIDA terminal.

Por último, una paciente tenía antecedente de una esfinterotomía lateral interna parcial (ELIP) por diagnóstico de fisura anal.

## XVIII. DISCUSIÓN Y ANALISIS

La edad promedio de diagnóstico en este estudio fue de 54.1 años, con un rango de edad de 22 a 88 años, observándose un incremento en la incidencia de esta patología en los últimos 5 años, pues en este período se diagnosticaron 35 pacientes (rango de 30 a 88 años) con cáncer del conducto anal y del margen anal, 31 y 4 respectivamente, en comparación con los primeros 5 años del estudio donde solo se encontraron 10 pacientes con cáncer del conducto anal y dos del margen anal (rango de 22 a 65 años), lo que concuerda con lo referido en la literatura, ya sea por la detección oportuna con un alto índice de sospecha sobre esta patología, o que los pacientes acuden más tempranamente a consulta.<sup>9,45</sup>

Se encontró un predominio del género femenino (31 vs 16) sobre el masculino, con una relación de 2:1, similar a lo de otros reportes; incluso algunas series reportan un predominio mayor llegando a ser de hasta 5:1.<sup>5,46</sup>

La presentación clínica de los tumores de esta región es inespecífica; en algunas referencias bibliográficas se reporta que este tipo de patología al inicio es tratada como una enfermedad anorrectal benigna del conducto anal y ano, por prurito anal, dolor, hemorragia y exudado o secreción, que se presentó en 50% de los pacientes, ya que no hay síntomas patognomónicos de esta enfermedad.<sup>24,45</sup> Estas lesiones pueden iniciar como pequeñas fisuras o lesiones infiltrantes, y ante la evidencia de lesión anal o sospecha de patología maligna, se debe de confirmar por medio de

la biopsia. Otras condiciones como la enfermedad de Paget, leucoplaquia, enfermedad hemorroidal, fisuras y fístulas son asociadas con cáncer anal, lo que hace más difícil su diagnóstico.<sup>11</sup> En esta serie se encontró a la hemorragia como síntoma principal en el 80% de los pacientes, que regularmente se acompañó de dolor anal. Se observó que los enfermos acudieron a la consulta en estadios avanzados de la enfermedad, por lo que más de la mitad de ellos presentaron pujo y tenesmo con sensación de masa o cuerpo extraño a nivel anal o en conducto. Cabe mencionar que solo en una paciente se encontró el antecedente de esfinterotomía lateral interna parcial (ELIP) por fisura anal, en la que se corroboró neoplasia maligna por biopsia.

El carcinoma epidermoide o escamoso representó aproximadamente el 70 al 85% de las neoplasias malignas del conducto anal; los tumores cloacogénico, basaloide o trancisional son considerados una variante; todos con respuesta al tratamiento, historia natural y pronóstico similares.<sup>5,24</sup> En el estudio histológico se confirmó que 26 pacientes (55%) contaron con diagnóstico por biopsia de carcinoma epidermoide queratinizante o de células escamosas, aumentando el porcentaje de estas neoplasias si tomamos en cuenta los cuatro pacientes con carcinoma basaloide o cloacogénico como una variedad de estos últimos, lo que aumentó el porcentaje a 64%, ligeramente menor a lo referido en la literatura. Se encontró que el adenocarcinoma del conducto anal representó el 21%.

Los tumores del conducto anal suelen presentar invasión regional a ganglios linfáticos inguinales o pélvicos. La incidencia de ganglios

inguinales positivos es de 10 a 20 %; ésta aumenta de un 30 a 60% cuando se encuentran tumores estadificados como T3 o mayores. El 25% de los pacientes presentan ganglios inguinales positivos bilaterales. El cáncer del conducto anal es una enfermedad que primariamente es locorregional, y sólo el 10% de los casos presenta metástasis a distancia.<sup>5,45</sup> En esta serie encontramos que en 33 (66%) pacientes se encontraron metástasis a ganglios linfáticos locorregionales (N1 o N2); en tres (6%), metástasis a ganglios linfáticos inguinales bilaterales (N3); en nueve (19%), metástasis a distancia (M1). Esto nos sugiere que los pacientes no se diagnosticaron oportunamente y que en esta serie se encontraron en etapas más avanzadas de la enfermedad, ya que se observa una alta prevalencia en lo que se refiere a las metástasis a ganglios linfáticos y a distancia en relación a lo descrito en la literatura.

Muchos estudios utilizan dosis variadas de radiación y varios medicamentos para la quimioterapia, que hacen difícil la comparación entre éstos; en estudios aleatorios controlados se acepta que es apropiada una dosis de 45 Gy para el tratamiento de estos casos, o bien también dosis entre los 30 a 60 Gy. Esto se ha visto reflejado en la sobrevida con significancia estadística para pacientes que recibieron 45 Gy o más, en comparación con los que recibieron menos de 35 Gy.<sup>45,47</sup> En esta serie, 27 pacientes recibieron dosis de 45 Gy, dividida en 25 fracciones como protocolo por parte del Servicio de Radio-oncología y en un paciente se aplicó 50.4 Gy en 28 fracciones.

En esta serie la principal combinación utilizada fue la de 5 FU (5-Flouracilo) más Cisplatino (CDDP), en 25 pacientes, que recibieron

desde 1 ciclo hasta 6 ciclos como máximo; en dos se administró la combinación de 5FU + leucovorin y en uno la combinación de 5FU + mitomicina (esquema de Nigro); en 6 (13%) se ignora el tipo de quimioterapia que recibieron. Varios estudios han demostrado la eficacia y seguridad de los regímenes de QRT específicos (incluyendo quimioterapia con 1 ó 2 agentes) utilizados en el tratamiento del cáncer anal. Se han evaluado combinaciones que pudieran resultar más efectivas, como las que utilizan a el cisplatino, que fue evaluado como sustituto de la mitomicina y los resultados sugieren que la QRT con cisplatino y con mitomicina son comparables.<sup>9,11,45</sup>

Las fallas en el tratamiento locorregional ocurren predominantemente en pacientes que presentan tumores localmente más avanzados.<sup>10,45</sup> Casi la totalidad de nuestros pacientes fueron clasificados como T3 o T4 (90%); más del 16% de pacientes con lesiones T2 o T3 podrían requerir resección abdominoperineal de recuperación por recurrencia locorregional. Las recurrencias o la persistencia de la enfermedad después de la radio-quimioterapia, fueron tratadas en 11 pacientes; en 10 de ellos se practicó resección abdominoperineal y en uno, exenteración pélvica.

El adenocarcinoma del conducto anal ha sido manejado tradicionalmente como cáncer del tercio distal del recto con resección abdominoperineal y colostomía permanente. El índice que se reporta en la literatura de este tipo de neoplasias que surgen en el conducto anal varía de un 5 a 10%. Sin embargo, la diferenciación entre adenocarcinoma del recto distal con los del

conducto anal puede ser de manera arbitraria, especialmente cuando se estudian de manera retrospectiva, ya que en muchos casos es imposible saber donde se originaron. Lamentablemente, los reportes del pronóstico de los pacientes con esta variante histopatológica son muy malas.<sup>40,45</sup> En esta serie encontramos 10 pacientes con esta variante histopatológica en 21%, más del doble de lo reportado en la literatura; en un caso se identificaron células en anillo de sello, que es una variedad histopatológica más agresiva. En cuatro (40%) en etapa IIIB, recibieron radioquimioterapia adyuvante o neoadyuvante además de resección local amplia, resección abdominoperineal y exenteración pélvica paliativa en otro; en uno de los pacientes no se realizó ningún procedimiento quirúrgico por haber solicitado su referencia a otra Institución. El otro 40% se encontró en una etapa IIIA, realizándose en dos colostomía derivativa de sigmoides y de colon transverso respectivamente; en uno se realizó RAP con intenciones curativas y en otro exenteración pélvica paliativa. Todos recibieron radioquimioterapia adyuvante o neoadyuvante y el restante 20% se encontró en etapa IV; sin embargo uno no acudió a radio-oncología y el otro no terminó sus sesiones de radio-quimioterapia, por lo que no se realizó ningún procedimiento quirúrgico.

Se sabe históricamente que el melanoma anal tiene un pobre pronóstico, sin importar las modalidades de tratamiento que se ofrecen a estos pacientes, cuestionándose inclusive en algunos casos si es apropiada la resección abdominoperineal. Algunos autores sugieren que la excisión local con terapia adyuvante puede ser usada para minimizar la morbilidad sin afectar los resultados a largo plazo.<sup>41,44</sup> Cinco (11%) de los casos reportados en esta serie

sufrían melanoma del conducto anal; cuatro en etapa IV y uno en estadio IIIB; en tres se realizó RAP con intento curativo; uno de ellos fue el paciente que se encontraba en etapa IIIB; dos no autorizaron ningún tipo de tratamiento por encontrarse en etapas avanzadas de la enfermedad y solicitaron su alta voluntaria. Como se puede observar, muchos pacientes con melanoma del conducto anal se presentan con metástasis a distancia, como fue en cuatro, además de ser con tumoraciones grandes reportadas como T4.

Como ya se ha discutido previamente se ha visto un marcado incremento en la incidencia de casos de cáncer de ano en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana. Los pacientes con VIH/SIDA tienen un mayor riesgo de presentar carcinoma anal. A pesar de que muchos estudios que evalúan la evolución de los pacientes con VIH/SIDA tratados con QRT para el carcinoma anal son retrospectivos, existe evidencia que indica que los pacientes con carcinoma anal como primera manifestación de HIV/SIDA pueden ser tratados con el mismo régimen que los pacientes VIH negativos. Sin embargo, se reporta que pueden presentar toxicidad aguda grave, grado 3 ó 4 en comparación con pacientes que no están infectados con VIH, lo que resulta en una menor respuesta clínica.<sup>13,45</sup> Se reportan en esta serie cinco pacientes con diagnóstico confirmado de infección por HIV; todos del género masculino y homosexuales anorreceptivos, tres de ellos con tumoraciones malignas del margen anal y dos del conducto anal; uno se manejó con resección local amplia, dos con colostomía derivativa de colon transversal, que posteriormente fueron enviados a radio-quimioterapia para continuar su tratamiento. Dos pacientes HIV positivos se complicaron; uno con neumonía atípica, que

falleció, otro que se envió a radio-quimioterapia, que sufrió una fascitis necrotizante de Fournier por SIDA terminal y también falleció. Con esto se corrobora la pobre respuesta al tratamiento y el alto índice de complicaciones que pueden presentar estos pacientes tal como está descrito en la bibliografía revisada.

## **XIX. CONCLUSIONES**

El número de pacientes con cáncer de ano ha aumentado significativamente en nuestro hospital en los últimos 5 años, sin que hasta el momento tengamos una recepción excepcionalmente alta de pacientes homosexuales VIH positivos para poder justificar este aumento, el género femenino constituye la mayoría de los casos con una relación dos a uno a favor de este último, similar a lo reportado en la literatura mundial. La mayoría de los pacientes se encontraron en etapas avanzadas, que afectó negativamente su pronóstico. Muy probablemente su retraso en el diagnóstico se deba a la sintomatología inespecífica, similar a patologías benignas del ano y conducto anal. El tratamiento primario que se ofreció fue a base de radio-quimioterapia; en el Hospital General de México se utiliza una combinación recomendada en la literatura mundial, dejando la cirugía como tratamiento de rescate, con buenos resultados a corto plazo. Los pacientes con melanomas anales continúan teniendo un pobre pronóstico por su comportamiento agresivo y estadios avanzados en los que se encontraron.

Es necesario realizar campañas de información sobre factores de riesgo y manifestaciones clínicas sobre esta patología dirigidas a la población en general para que acuda tempranamente a la consulta del especialista, para la detección, diagnóstico y tratamiento oportunos.

## XX. TABLAS Y GRÁFICOS

<b>Conducto anal</b>	<b>Margen anal</b>
<b>Carcinoma epidermoide</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Escamoso</li><li>2. Basaloide</li><li>3. Cloacogénico</li><li>4. Basoescamoso</li><li>5. Epiteloide</li><li>6. Mucoepidermoide</li><li>7. Transicional</li></ol>	<b>Lesiones potencialmente malignas</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Enfermedad de Bowen</li><li>2. Enfermedad de Paget</li><li>3. Papulosis Bowenoide</li><li>4. Leucoplaquia</li></ol>
<b>Otros</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Melanoma</li><li>2. Adenocarcinoma</li><li>3. Sarcomas</li></ol>	<b>Lesiones malignas</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Carcinoma de células escamosas</li><li>2. Carcinoma de células basales</li><li>3. Carcinoma verrucoso</li><li>4. Sarcoma de Kaposi</li></ol>

**Tabla 1.-** Clasificación histológica de los tumores malignos del conducto y el margen anal.

<b>Tumor primario (T)</b>		<b>Estadios</b>			
<b>TX</b>	Tumor primario no puede ser evaluado	<b>Estadio 0</b>	Tis	N0	M0
<b>T0</b>	Sin evidencia de tumor primario	<b>Estadio I</b>	T1	N0	M0
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ	<b>Estadio II</b>	T2	N0	M0
<b>T1</b>	Tumor de 2 cm o menos en su dimensión mayor		T3	N0	M0
<b>T2</b>	Tumor mayor de 2 cm pero no más de 5 cm en su dimensión mayor	<b>Estadio III</b>	T4	N0	M0
<b>T3</b>	Tumor mayor de 5 cm en su dimensión mayor		T1-4	N1	M0
<b>T4</b>	Tumor que invade estructuras extradérmicas profundas: cartílago, músculo esquelético o hueso.	<b>Estadio IV</b>	T1-4	N0-1	M1
<b>Ganglios linfáticos regionales (N)</b>					
<b>NX</b>	Ganglios linfáticos regionales que no pueden ser evaluados				
<b>N0</b>	Sin metástasis a ganglios linfáticos regionales				
<b>N1</b>	Metástasis a ganglios linfáticos regionales				
<b>Metástasis a distancia (M)</b>					
<b>MX</b>	Metástasis a distancia no evaluada				
<b>M0</b>	Sin metástasis a distancia				
<b>M1</b>	Metástasis a distancia				

**Tabla 2.-** Estadificación del cáncer del margen anal AJCC  
(American Joint Committee on Cancer) 2002.

<b>Tumor primario (T)</b>		<b>Estadios</b>			
<b>TX</b>	Tumor primario no puede ser evaluado	<b>Estadio 0</b>	Tis	N0	M0
<b>T0</b>	Sin evidencia de tumor primario				
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ	<b>Estadio I</b>	T1	N0	M0
<b>T1</b>	Tumor de 2 cm o menos en su dimensión mayor				
<b>T2</b>	Tumor mayor de 2 cm pero no más de 5 cm en su dimensión mayor	<b>Estadio II</b>	T2	N0	M0
<b>T3</b>	Tumor mayor de 5 cm en su dimensión mayor		T3	N0	M0
<b>T4</b>	Tumor de cualquier tamaño que invade órgano(s) adyacente(s), por ejemplo: vagina, uretra, vejiga	<b>Estadio IIIA</b>	T1	N1	M0
			T2	N1	M0
			T3	N1	M0
			T4	N0	M0
		<b>Estadio IIIB</b>	T4	N1	M0
			T1-4	N2	M0
			T1-4	N3	M0
		<b>Estadio IV</b>	T1-4	N1-3	M1
<b>Ganglios linfáticos regionales (N)</b>					
<b>NX</b>	Ganglios linfáticos regionales que no pueden ser evaluados				
<b>N0</b>	Sin metástasis a ganglios linfáticos regionales				
<b>N1</b>	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) perirrectal(es)				
<b>N2</b>	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) iliacos internos unilaterales y/o inguinales				
<b>N3</b>	Metástasis en ganglios linfáticos perirrectales e inguinales y/o iliacos internos bilaterales y/o inguinales				
<b>Metástasis a distancia (M)</b>					
<b>MX</b>	Metástasis a distancia no evaluada				
<b>M0</b>	Sin metástasis a distancia				
<b>M1</b>	Metástasis a distancia				

**Tabla 3.-** Estadificación del cáncer del conducto anal AJCC (American Joint Committee on Cancer) 2002.

<b>ETAPA</b>	<b>DESCRIPCIÓN</b>
I	Células de Paget localizadas en la epidermis perianal y anexos sin carcinoma subyacente.
IIA	Enfermedad de Paget cutánea con carcinoma de anexos (vulva).
IIB	Enfermedad de Paget cutánea con un carcinoma anorrectal asociado.
III	Enfermedad de Paget en la cual hay un carcinoma asociado con metástasis a ganglios linfáticos regionales.
IV	Enfermedad de Paget con metástasis a distancia de un carcinoma subyacente.

**Tabla 4.-** Estadificación de la enfermedad de Paget perianal.

<b>Grupo de edad.</b>	<b>No. de casos.</b>
20 - 30 años.	4
31 - 40 años.	5
41 - 50 años.	13
51 - 61 años.	7
61 - 70 años.	10
71 - 90 años.	8
<b>TOTAL</b>	<b>47</b>

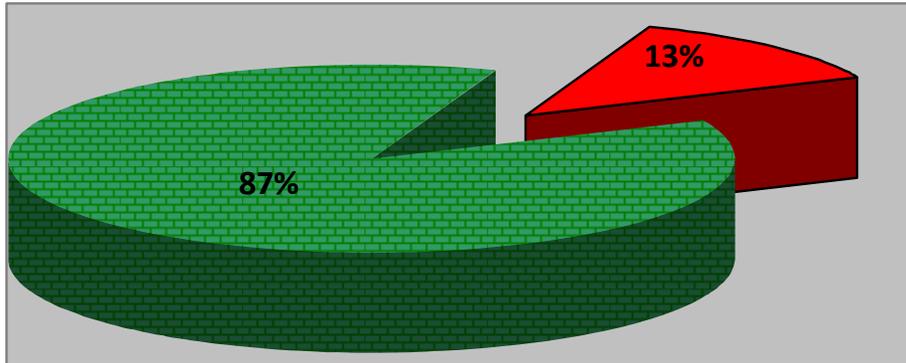
**Tabla 5.-** Distribución de casos por edad en el período comprendido del 1º de enero de 1999 al 31 de diciembre de 2008.

Características de los pacientes		Características de los cánceres.	
<b>No.</b>	<b>41</b>	<b>Histología.</b>	
<b>Mujeres/hombres</b>	<b>28/13</b>	<b>Carcinoma escamo celular: 26</b>	
<b>Media de edad, años (rango)</b>	<b>54 (25-88)</b>	<b>Adenocarcinoma: 10</b>	
<b>HIV positivos</b>	<b>2</b>	<b>Melanomas: 5</b>	
		<b>ESTADIO TNM.</b>	
		<b>0</b>	<b>0</b>
		<b>I</b>	<b>0</b>
		<b>II</b>	<b>5(12%)</b>
		<b>IIIA</b>	<b>6 (15%)</b>
		<b>IIIB</b>	<b>21(51%)</b>
		<b>IV</b>	<b>9(22%)</b>

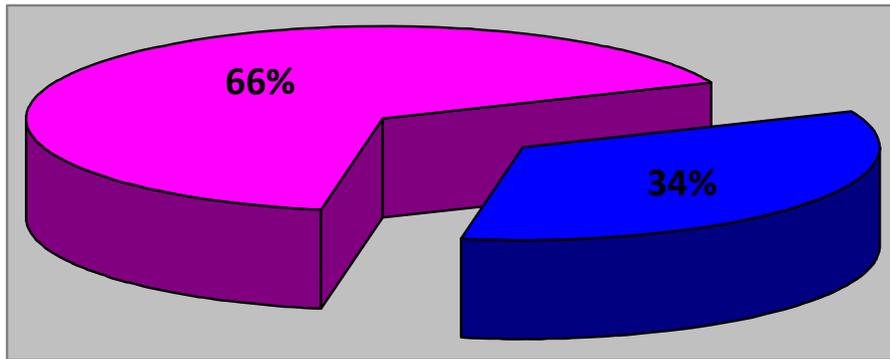
**Tabla 6.-** Características los cánceres del CONDUCTO ANAL y de los pacientes.

Características de los pacientes		Características de los cánceres.	
<b>No.</b>	<b>6</b>	<b>Histología.</b>	
<b>Mujeres/hombres</b>	<b>3/3</b>	<b>Carcinomas epidermoides: 6</b>	
<b>Media de edad, años (rango)</b>	<b>52 (22-85)</b>	<b>ESTADIO TNM.</b>	
<b>HIV positivos</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
		<b>I</b>	<b>1 (17%)</b>
		<b>II</b>	<b>1 (17%)</b>
		<b>III</b>	<b>4 (66%)</b>

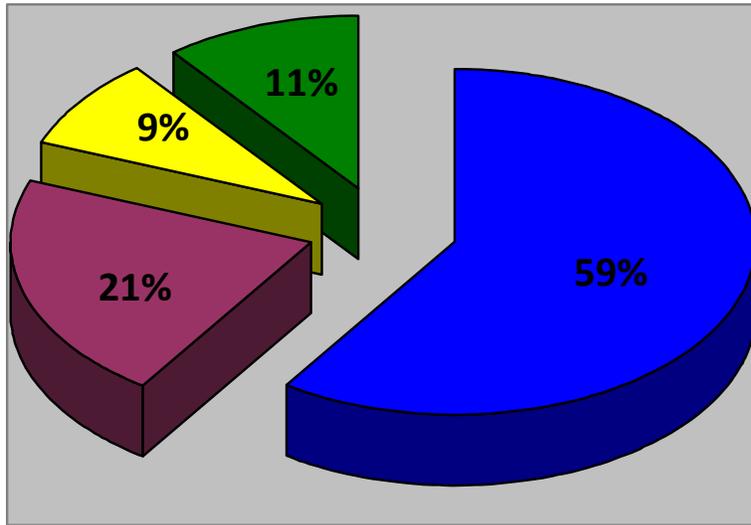
**Tabla 7.-** Características de los cánceres del MARGEN ANAL y pacientes.



**Gráfico 1.-** Número de casos con neoplasias malignas de conducto y margen anal (n=47).

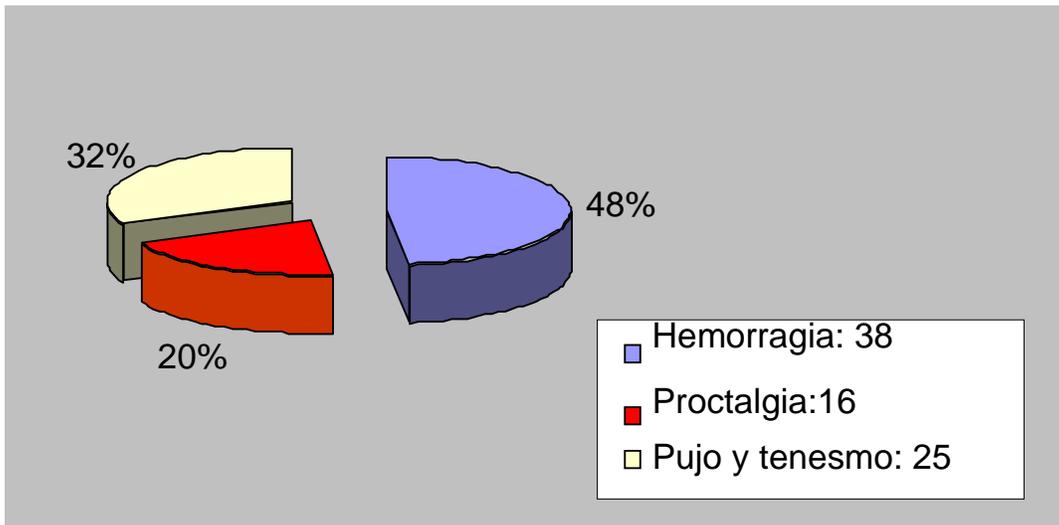


**Gráfico 2.-** Distribución por género de neoplasias malignas de conducto y margen anal (n=47).



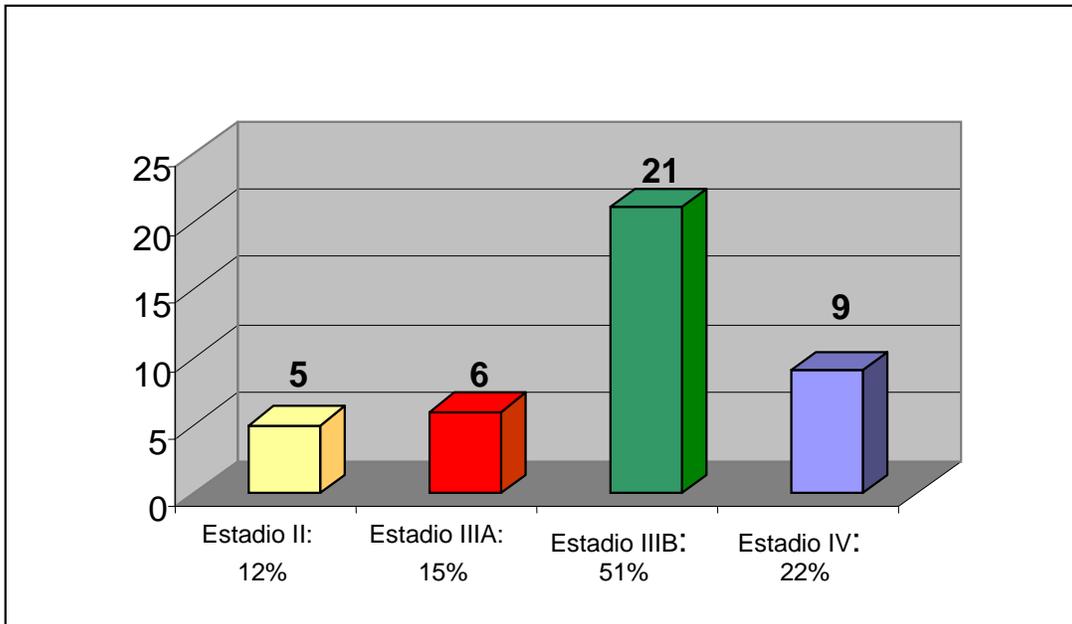
■ Carcinomas epidermoides: 28.	■ Melanomas: 5.
■ Carcinomas cloacogénicos:4.	■ Adenocarcinomas: 10.

**Grafica 3.-** Tipo histológico de las neoplasias malignas del conducto y del margen anal (n=47).

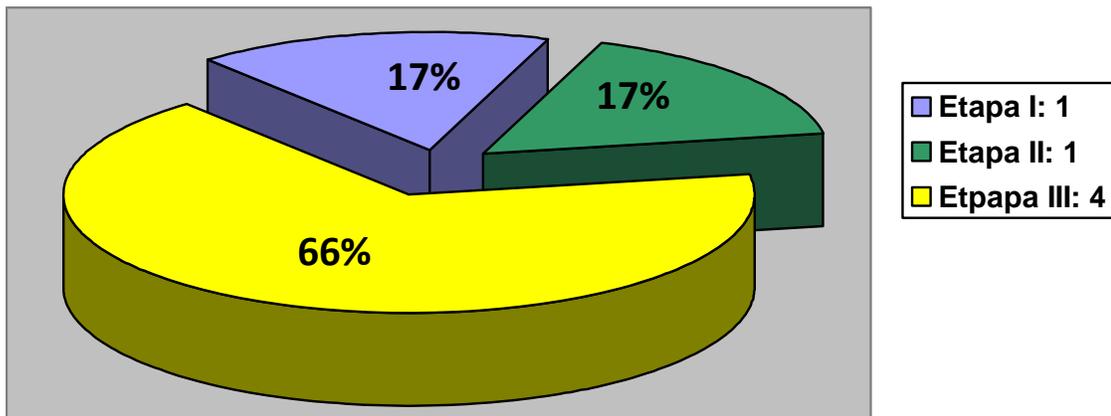


■ Hemorragia: 38
■ Proctalgia:16
■ Pujo y tenesmo: 25

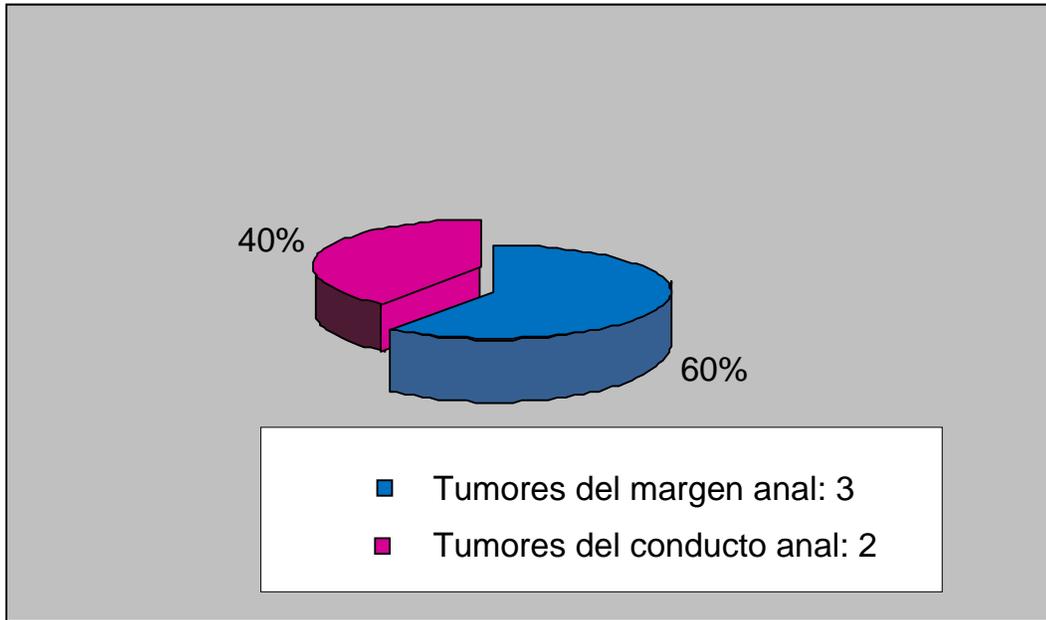
**Grafica 4.-** Principales síntomas de los pacientes con neoplasias del conducto y margen anal.



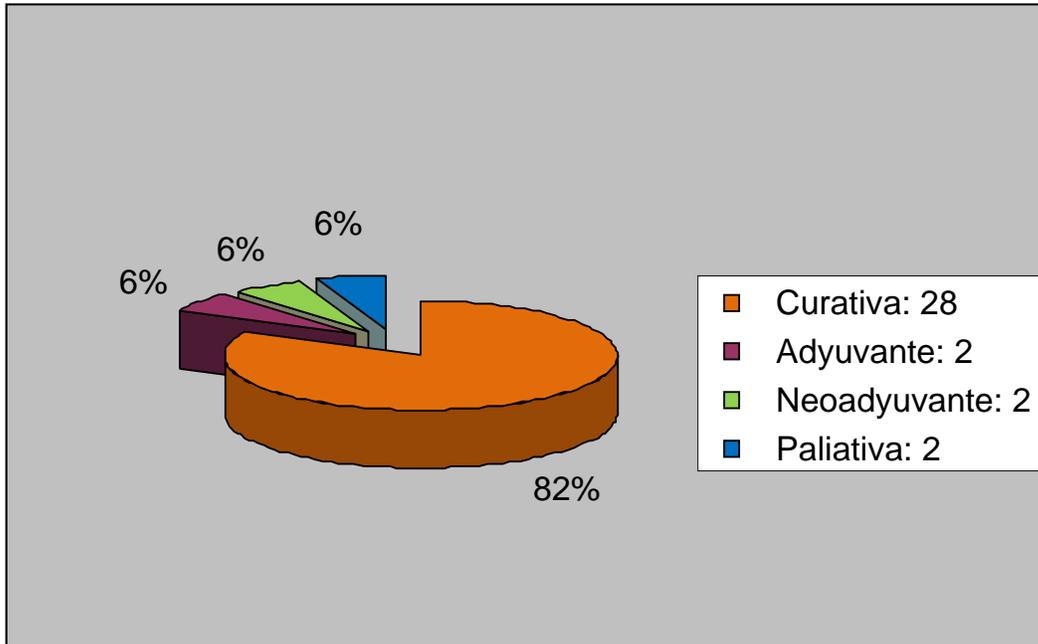
**Gráfico 5.-** Etapa clínica de las neoplasias malignas del conducto anal.



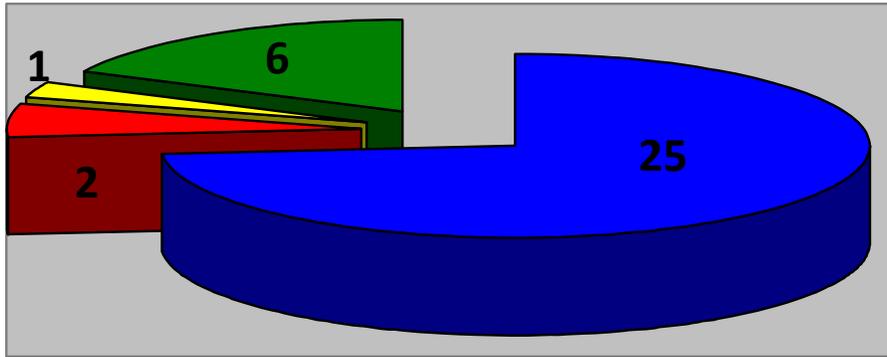
**Gráfico 6.-** Etapa clínica de los tumores malignos del margen anal.



**Gráfico 7.-** Distribución de los tumores malignos en pacientes con infección por el virus de la Inmunodeficiencia humana (VIH).

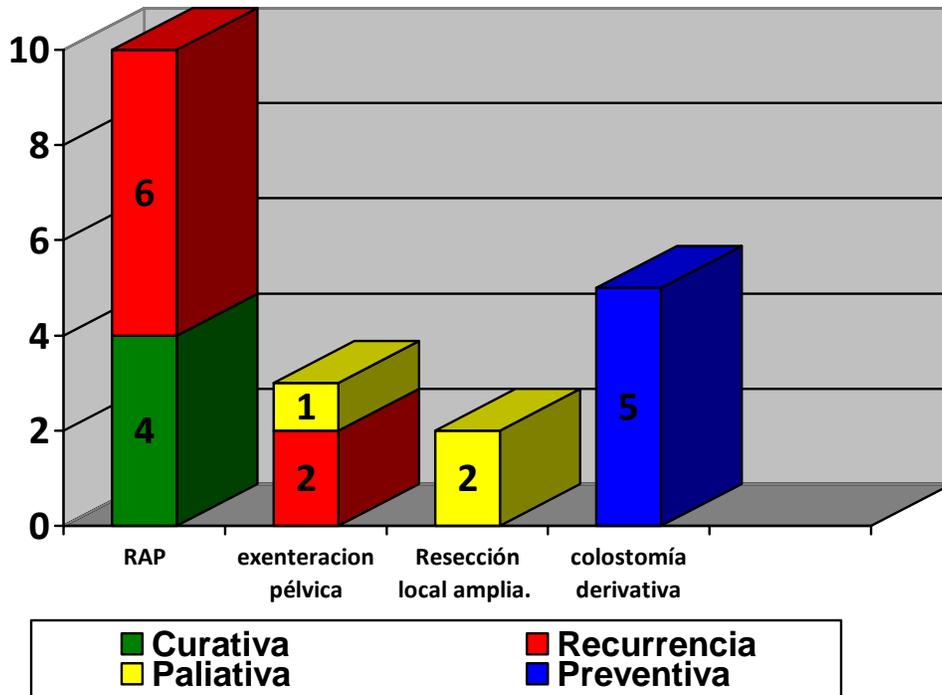


**Gráfico 8.-** Tipo de tratamiento a base de radio-quimioterapia que recibieron los pacientes (n=34).

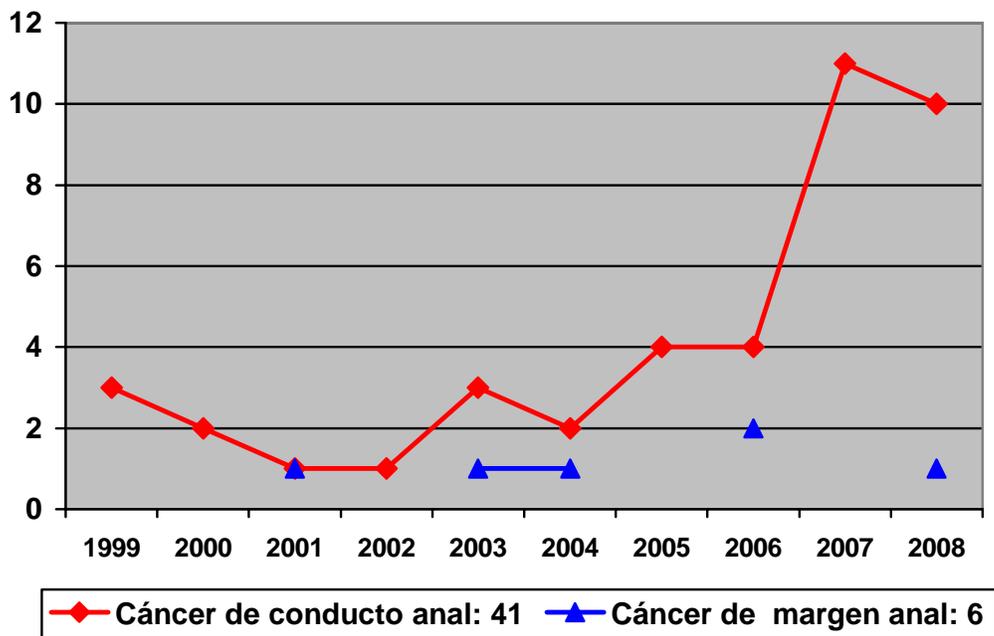


■ 5FU más cisplatino: 53% . ■ 5FU más leucovorin: 4%.  
■ 5FU más mitomicina: 2%. ■ Otros: 13%.

**Gráfico 9.-** Principales combinaciones de quimioterapia utilizadas en el tratamiento de los pacientes con neoplasias malignas del conducto anal y del margen anal (n=34).

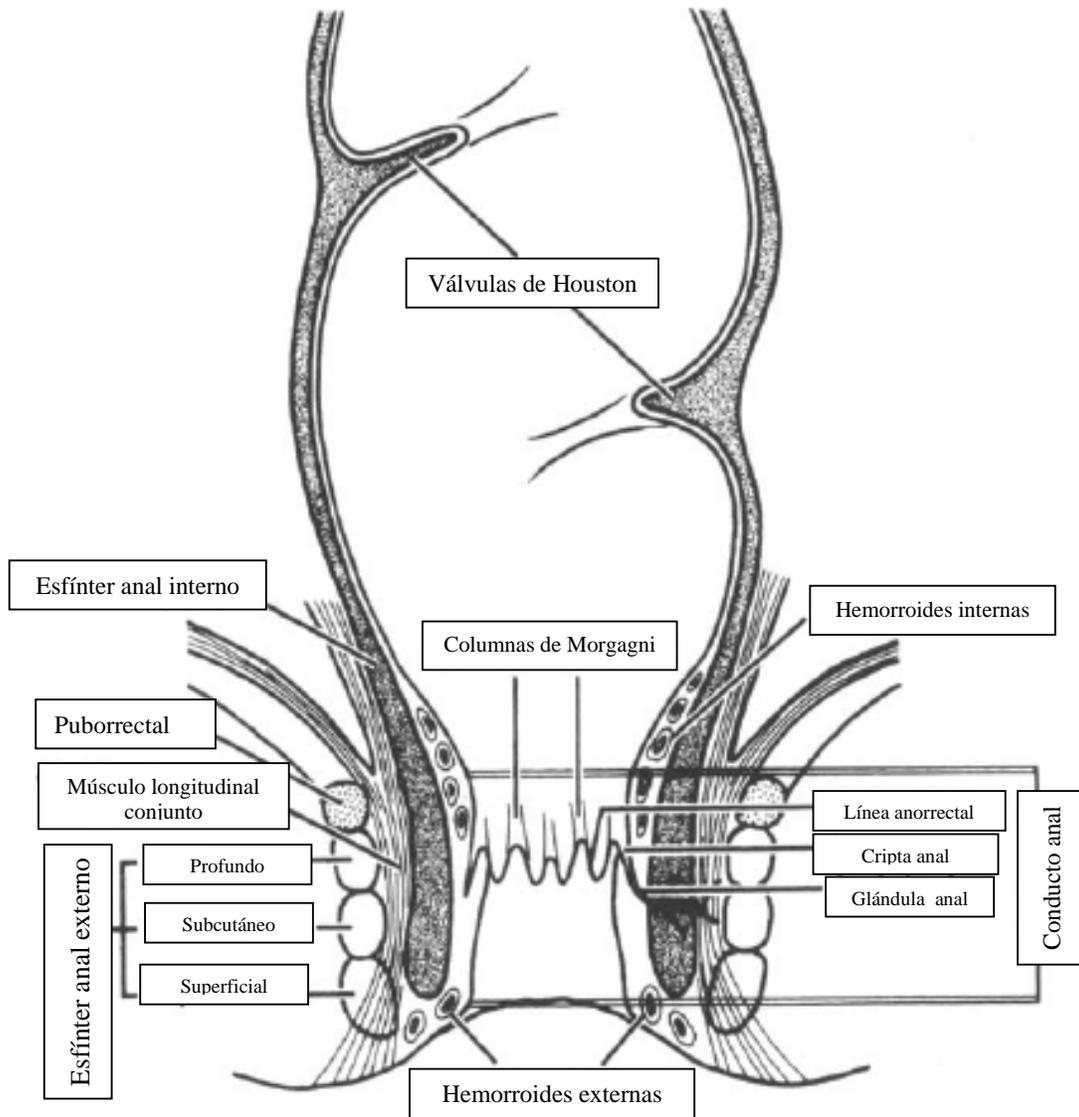


**Gráfico 10.-** Procedimientos quirúrgicos realizados en los pacientes con neoplasias malignas del conducto anal (n=20).



**Gráfico 11.-** Distribución por año de neoplasias malignas del conducto y del margen anal (n=47).

## XXI. FIGURAS



**Figura 1.-** Límites anatómicos del conducto anal y margen anal



**Figura 2.-** Imagen de neoplasia maligna del margen anal.



**Figura 3.-** Imagen de tumoración de conducto anal fistulizado y con exudado.

## XXII. BIBLIOGRAFÍA

1. Nivatvongs S. Perianal and Anal Canal Neoplasms. En Gordon P. Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum and Anus. Third Edition. New York: Informa Healthcare 2007;305-15.
2. Beck DE. Neoplasms of the Anus. Clin Colon Rectal Surg 2001;14:275-84.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2007. CA Cancer J Clin 2007;57:43-66.
4. Registro histopatológico de neoplasias malignas en México. Morbilidad 2002. Secretaria de Salud México 2002.
5. Welton ML, Varma MG. Anal Cancer. En Wolf, et al. The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery. First Edition. USA Springer 2007;482-500.
6. Chen YW, Yen SH, Chen SY et al. Anus-preservation treatment for Anal Ca. Journal of Surgical Oncology 2007;96:374-80.
7. Prajnan Das, Christopher H. Crane. Current treatment for localized anal carcinoma. Curr Opin Oncol 2007;19:396-400.
8. Clark AM, Hartley A, Geh J. Cancer of de anal canal. Lancet oncology 2004;5:149-57.

9. Fleshner PR, Chalasani S, Chang GJ, Levien DH, Hyman NH, Buie DW. Practice Parameters for Anal Squamous Neoplasms. *Dis Colon Rectum* 2008;51:2-9.
10. Licitra L, Spinazzé S, Doci R, Evans J et al. Cancer of the anal region. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2002;43:77-92.
11. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Anal Carcinoma. V.1.2008. pags1-20.
12. Williams GR, Talbot IC. Anal carcinoma a histological review. *Histopathology* 1994;25:507-16
13. Palefsky JM. Anal human papillomavirus infection and anal cancer in HIV-positive individuals: an emerging problem. *AIDS* 1994;8:283-95.
14. Sobhani I, Vuagant A, Walker F. Prevalence of High-Grade Dysplasia and Cancer in the Anal Canal in Human Papillomavirus-Infected Individuals. *Gastroenterol* 2001;120:957-66.
15. Chin-Hong P, Palekfsky JM. Human papillomavirus anogenital disease in HIV-infected individuals. *Dermatol Ther* 2005;18:67-76.
16. Ramamoorthy S, Luo BSL, Luo E, Carethers MJ. Tobacco smoking and risk of recurrence for squamos cell cancer of the anus/ *Cancer Detection and Prevention* 2008;32:116-20.

17. Olofinlade O, Adeonigbagbe O, Gualtieri N. Anal Carcinoma: A 15-Year Retrospective Analysis. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:1194-9.
18. Uronis HE, Bendell JC. Anal cancer: An Overview *Oncologist* (2007);12:524-34.
19. Nguyen BT, Lim Joon D, Khoo V et al. Assessing the impact of FDG-PET in the management of anal cancer. *Radioth Oncol* 2008;87:376-82.
20. Shepherh NA. Anal Intraepithelial Neoplasia and Other Neoplastic Precursor Lesions of the Anal Canal and Perianal Region. *Gastroenterol Clin N Am* 2007;36:969-87.
21. Fenger C, Nielsen VT. Precancerous changes in the anal canal epithelium in resection specimens. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand (A)* 1986;94:63-9.
22. Abbasakoor F, Boulous PB. Anal Intraepitelial Neoplasia. *British Journal of Surgery* 2005;92:277-90.
23. Fuchshuber PR, Rodriguez BM, Weber T et al. Anal canal and perianal epidermoid cancers. *J Am Coll Surg* 1997;185:494-505.
24. Glynne JR, Mawdsley S. Anal Cancer: The End of the Road for Neoadjuvant Chemoreadiotherapy? *J Clin Oncol* 2008;26:3669-71.

25. Prajnan D, Sumita B, Cathy E, Jaffer A, et al, Predictors and patterns of recurrence after definitive chemoradiation for anal cancer. *Radiation Oncology Biology Physics* 2007;68:794-800.
26. Cleary RK, Schaldenbrand JD, Fowler JJ, Schuler JM, Lampman RM. Perianal Bowen's Disease and Anal Intraepithelial Neoplasia. Review of the Literature. *Dis Colon Rectum* 1999;42:945-51.
27. Guerin-Reverchon I, Chardonnet Y, Viac J, Chouvet B, Chignol MC, Thivolet J. Human papillomavirus infection and fillagrin expression in paraffin-embedded biopsy specimens of extragenital Bowen's disease and genital bowenoid papulosis. *J Cancer Res Clin Oncol* 1990;116:295-300.
28. Martin F, Bower M. Anal intraepithelial neoplasia in HIV positive people. *Sex Transm Inf* 2001;77:327-31.
29. Quéreux G, N'Guyen JMN, Dreno B. Human Papillomavirus and Extragenital in situ Carcinoma. *Dermatology* 2004;209:40-5.
30. Sarmiento J, Wolff B, Lawrence JB, Frizelle F, Ilstrup D. Perianal Bowen's Disease. Associated Tumors, Human Papillomavirus, Surgery and Other Controversies. *Dis Colon Rectum* 1997;40:912-8.
31. Marchesa P, Fazio V, Oliart S, Goldblum J, Lavery J. Perianal Bowen's Disease. A Clinicopathologic Study of 47 patients. *Dis Colon Rectum* 1997;40:1286-93.

32. Vargas de la Llata R. Tumores malignos del conducto anal. En Takahashi T. Colon, Recto y Ano. Enfermedades Médico-quirúrgicas. Primera edición. México, D.F. Editores de Textos Mexicanos, S.A. de C.V. 2003;350-6.
33. Strauss R. Bowen's Disease and Paget's Disease. En Fazio V. Current Therapy in Colon and Rectal Surgery. Second Edition. Philadelphia: Elsevier Mosby 2005;75-8.
34. Goldberg S. Neoplasias del Canal Anal. En Fundamentos de cirugía anorrectal. Primera edición. México: Grupo Noriega Editores 1986;209-18.
35. Vignale R, Espasandín J. Enfermedad de Paget. En Lugo Rendón. Dermatología. Edición en línea. Universidad Central de Venezuela. Facultad de Medicina. Último acceso: 20 de julio de 2007  
**[www.med.ucv.ve/ftproof/RondonLugo/capitulo131.pdf](http://www.med.ucv.ve/ftproof/RondonLugo/capitulo131.pdf)**
36. Tulchinsky H, Zmora O, Brazowski E, Goldman G, Rabau M. Extramammary Paget's disease of the perianal region. Colorectal Dis 2004;6:206-9.
37. Tjandra J. Perianal Paget's Diseases. Report of Three Cases. Dis Col Rect 1988;39:462-6.
38. Venkatesh RR, Henry DH. Extramammary Paget's disease. Commun Oncol 2004;1:109-15.

39. Shutze W, Gleysteen J. Perianal Paget's Disease. Classification and Review of Management: Report of Two Cases. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 502-7.
40. Beal KP, Wong D, Guillem JG, et al. Primary Adenocarcinoma of the Anus Treated With Combined Modality. *Dis Colon Rectum* 2003;46:12-24.
41. Mutch MG, Roberts PI. Anal and Peri-Anal Melanoma. *Clin Colon Rectal Surg* 2002;15:271-6.
42. Mitchell KA, Owens SR. Anal carcinoma and its differential diagnoses. *Diag Histopathol* 2007;14:61-7.
43. Billingsley KG, Stern LE, Lowy AM et al. Uncommon anal neoplasms. *Surg Oncol Clin N Am* 2004;12:375-88.
44. Homsí J, Garret C. Melanoma of the Anal Canal: A Case Series. *Dis Colon Rectum* 2007;50:1004-10.
45. Charúa GL, Villanueva HJA. *Clínicas Gastroenterología de México* Ed. Alfil 2008. En prensa.
46. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM. Anal Cancer Incidence and Survival: the Surveillance, Epidemiology, and End Results Experience, 1973-2000. *Cancer* 2004;101:281-8.
47. Torres LM. Tratamiento conservador del carcinoma epidermoide del canal anal con radioquimioterapia concomitante: experiencia 1989-2000. *Rev Oncol* 2002;7:370-7.