



# RELATO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE COLOPROCTOLOGÍA

## Avances en el diagnóstico precoz y tratamiento del cáncer de ano

**Relator:** Dr. Fernando O. Serra <sup>1</sup>

**Co-relatora:** Dra. Carolina Chacón <sup>2</sup>

**Colaboradores:** Dr. Silvio Gavosto <sup>3</sup> – Dra. Laura Gallo <sup>4</sup>

*Departamento de Cirugía Hospital Provincial de Rosario, Servicio de Proctología Hospital Provincial de Rosario,  
Departamento de Radioterapia del Instituto Alexander Fleming*

### RESUMEN

El cáncer de ano es una neoplasia poco frecuente en la población general, pero, en poblaciones de riesgo, su incidencia sobrepasa al cáncer de cérvix en la era pre-Papanicolaou. El virus del HPV está directamente relacionado con su desarrollo, sumado a factores predisponentes, como infección por HIV, costumbres sexuales, hábito de fumar, inmunosupresión e infección genital por el primer virus.

La detección precoz sólo está indicada a determinados grupos, con las muestras de citología anal y anoscopia de alta resolución como principales herramientas para diagnosticar y tratar las lesiones preneoplásicas.

Un correcto diagnóstico histológico e imagenológico es indispensable para un tratamiento óptimo cuando estas lesiones progresan a cáncer, con nuevas técnicas radio-quimioterápicas, reservando cirugías de rescate con reconstrucciones perineales en caso de recaídas locales, que se diagnostican con un seguimiento adecuado.

**Palabras clave:** cáncer de ano, neoplasia anal intraepitelial.

### SUMMARY

Anal cancer is an unusual neoplasia in the general population, but, in at-risk populations, its incidence surpasses the cervical cancer in the pre-Papanicolaou test era. The HPV virus is directly related to its development, in addition to other

predisposing factors such as infection caused by HIV, sexual behavior, smoking habit, immunosuppression and genital infection caused by the first virus.

The early detection is only indicated to certain groups, with the anal cytology samples and the high resolution anoscopy being the main tools to diagnose and treat preneoplastic lesions.

When these lesions develop into cancer, a proper histological and imaging diagnosis is essential to carry out an ideal treatment with new radiation therapy techniques, reserving salvage surgeries with perineal reconstructions for the cases of local relapse, which are diagnosed with an appropriate monitoring.

**Key words:** anal cancer, anal intraepithelial neoplasia.

### PRÓLOGO

Ser designado relator del Congreso Argentino de Coloproctología es el honor más grande que puede recibir un coloproctólogo en su vida profesional. Por eso mi agradecimiento infinito a la Comisión Directiva de nuestra Sociedad, bajo la presidencia del Dr. Mario Salomón.

Escribir y plantear un relato es una tarea ciclópea y, prácticamente imposible de ser realizado por una sola persona. Por ello he contado con la inapreciable ayuda de la Co-relatora, la Dra. Carolina Chacón y de nuestros dos colaboradores, la Dra. Laura Gallo y el Dr. Silvio Gavosto.

Cuando uno piensa en este momento, se amontonan imágenes de muchas personas que marcaron mi vida.

Desde un comienzo como estudiante de medicina, los consejos de mi padre, también cirujano, ya fallecido.

Durante mi residencia, en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, en el Sanatorio Güemes, es imposible no

- 1 Jefe de Departamento de Cirugía Hospital Provincial de Rosario. Jefe de Cirugía Sanatorio Delta de Rosario
- 2 Jefa del Departamento de Radioterapia del Instituto Alexander Fleming
- 3 Jefe de Servicio de Proctología Hospital Provincial de Rosario
- 4 Fellow en Radioterapia en el Departamento de Radioterapia del Instituto Alexander Fleming

Recibido 14 de agosto de 2012, corregido 17 de septiembre de 2012. Recibido con correcciones 10 de octubre de 2012. Corregido y aceptado para publicación 24 de octubre de 2012

recordar ni agradecer a mi jefe, el Dr. Jorge Decoud y, por supuesto a Daniel Stescobich, Jorge Font Saravia y Benjamín Rivas Diez, con quienes hice mis primeras armas en la Coloproctología.

No puedo evitar realizar una mención especial a quien con sus consejos y paciencia facilitaron mi formación, mi jefe de residentes, el Dr Luis Caccavo.

También agradecer a mis compañeros de residencia Victor Serafini, Luis Gonzalez, Horacio Rodriguez Rilo, Armando Romero, Dagoberto Friguglietti, Claudio Serur, Edgado Nespral y Andres Taddei.

En Rosario, mi ciudad natal, a tres personas de quienes he recibido una gran apoyo desde mi llegada, a mi Jefe de Departamento, Dr Semi Seineldin, a Sampson Meyer Krupick y a mi amigo Enrique Spirandelli.

A mis compañeros de trabajo y cirujanos del Hospital Provincial y Sanatorio Delta de Rosario, Dres. Julio Pigatto, Guillermo Lafert, Gustavo Lavallen y Sebastian Pardini. Así como al excelente grupo de residentes que tenemos.

A los Jefes de las Cátedras de Patología Quirúrgica II y de Clínica Quirúrgica, los Profesores Dres. Emir Alvarez Gardiol, Jorge Moroni, Emilio Pollastri, Jorge Ciribé y Juan Carlos Rodriguez Otero.

No puedo dejar de mencionar a la Profesora Dra. Angelita Habr Gama, quien me recibió en su Servicio para ayudarme en mi formación. Al Profesor Dr. José A. dos Reis Neto y a Carlos Sarocca, quienes siempre tuvieron consejos y palabras de aliento para mi persona.

A mis amigos los Dres. Federico Colo, Esteban Ramella y Cesar Lopez por los inolvidables momentos, viajes y charlas que compartimos.

Al Dr. Hugo Amarillo por su corrección del relato.

A los Dres. Rene Bun, Ariel Naves, Jorge Arias, Alejandro Moreira Grecco y Gerardo Prorsperi por el material iconográfico que me han facilitado.

A los ex-Presidentes y Comisiones Directivas de nuestra Sociedad, por honrarme con su amistad.

A nuestro señor Presidente, el Dr. Fabio Leiro.

A la secretaria de nuestra sociedad, la Sra. Analía Perez por su incansable colaboración.

Una mención especial a dos entrañables amigos con quienes he tenido el honor de compartir y soñar nuestra vida profesional desde sus comienzos, los Dres. Jorge Latif e Isaias Ricardo Fretes.

Agradezco a los coloproctólogos y cirujanos de todo el país que respondieron la encuesta.

Pido disculpas a quienes no mencioné, la omisión no fue voluntaria.

Por último, a mi esposa Gabriela, a mis hijos Tomas, Joaquín, y Gaspar, y a mi madre, por los innumerables momentos que les he robado para la confección de este relato.

Espero que éste les sea de utilidad y, pueda ser utilizado como material de consulta por todos los coloproctólogos.

Muchas gracias.

## INTRODUCCIÓN

Uno de los significados de la palabra avance, es progreso, adelanto o mejora. El de diagnóstico, reconocimiento de una enfermedad por sus síntomas, signos y análisis de datos, para evaluar un problema. En cuanto a tratamiento, significa un conjunto de medidas y acciones terapéuticas o higiénicas, que se ponen en práctica para la curación o el alivio de las enfermedades.

Este relato intentará describir los progresos en el reconocimiento temprano y en las medidas higiénico-terapéuticas que se deben llevar a cabo para la detección precoz de las lesiones precursoras del cáncer escamoso de ano, poniendo especial énfasis en las patologías preneoplásicas de las poblaciones en riesgo.

Nos referiremos casi en exclusividad al carcinoma escamoso de ano, pues, es la patología de mayor frecuencia y en donde se presentaron mayores avances en la detección precoz y tratamiento.

El carcinoma del canal anal, es una neoplasia poco frecuente, siendo el 0,3% de todos los cánceres, el 3-3,5% de las neoplasias anorrectales, y el 2% de las de intestino grueso. Su incidencia es de 1,5/100000 personas por año, con 300 casos diagnosticados por año en el Reino Unido y 5000 en EE.UU. La incidencia está aumentando, con el doble en mujeres mayores de 60 años. El Instituto Nacional del Cáncer de nuestro país, no ha publicado datos de esta patología. (1,2)

En el tratamiento se describen dos hechos fundamentales, el primero, es la comunicación por parte de Norman Nigro en 1974 de la respuesta de estos tumores a la radioquimioterapia, con un esquema no muy diferente al que es usado en nuestros días, siendo sus trabajos sobre este tema de los más leídos en la historia de la Medicina. (3)

El otro, con una primera descripción por J.H. Scholefield, J. Northover et al, del Hospital St'Marks de Londres en 1989, acerca de un posible paralelo entre las neoplasias intraepiteliales anales y cervicales, con la utilización de un colposcopio operador, afirmando que la visualización con magnificación de todo el canal anal y el recto inferior era posible. También, describieron la mayor frecuencia de los hallazgos de neoplasias anales intraepiteliales (AIN) en pacientes homosexuales y con condilomas acuminados. En su trabajo, el 68% de las AIN se encontraron en la zona transicional, con descripción en las variaciones del tamaño de esta última. A partir de esa fecha, numerosos trabajos presentados por Joel Palefsky y colaboradores tratan el tema, sobre todo en poblaciones de alto riesgo. (4)

En 1997, Norman Jay, Michael Berry, Joel Palefsky y colaboradores de la Universidad de San Francisco, describen la apariencia colposcópica de las lesiones anales intraepiteliales escamosas. Siguió a estos trabajos, una profusa serie de publicaciones sobre grupos de riesgo, evolución, prevención, detección precoz y tratamiento, a lo que se sumó Stephen Goldstone del Mount Sinai de Nueva York. (5) (Foto 1)

En nuestro medio, en la década pasada, las primeras publicaciones sobre el tema las realizan miembros de la Sociedad Argentina de Coloproctología, a saber, Lumi, Piccinini, Gualdrini, Moreira Grecco, Zavalía, La Rosa, Colinas, De Vedia y Mitre, Montero, Fraise, Farina, Hurvitz, Guaglianone, son algunos de los que han escrito sobre el diagnóstico precoz, y tratamiento de lesiones preneoplásicas. No podemos omitir los aportes y presentaciones que han realizado Rene Bun, Arturo Heidenreich, Mario Benatti, Alfredo Graziano,



**Foto 1:** Norman Jay, Michel Berry, Stephen Goldstone y Joel Palefsky

Jorge Rodríguez Martín, Rita Pastore, Emilio Pollastri, Ana María Iriñiz y Gerardo Rodríguez, entre otros, sobre el diagnóstico y tratamiento del cáncer de ano y sus precursores. (6-7-8-9-10-11-12-13-14-15-16-17-18).

La mayoría de los tumores están relacionados con la infección por el virus del papiloma humano (HPV), (70%), especialmente el subtipo 16. Se ha propuesto que los cánceres que están relacionados con infección anogenital por este virus, deben tener las siguientes características:

- Originados en células escamosas
- ADN del HPV en núcleos de células tumorales con expresión de oncogenes virales
- Localizados en sitios anatómicos expuestos a contacto directo
- Estimular el desarrollo de anticuerpos para las proteínas E6 y E7 de este tipo de virus
- Asociación con contacto sexual
- La incidencia en individuos inmunodeprimidos y en individuos con cánceres relacionados con HPV son mayores de las esperadas. (19)

Se utilizará durante este relato la denominación de HSH (hombres que tienen sexo con hombres), que se refiere a hombres que tienen actividad sexual con otros hombres, no importando cómo se identifiquen ellos sexualmente, ya sea heterosexuales, bisexuales u homosexuales. (20)

Las neoplasias intraepiteliales anales se denominan AIN, sigla derivada de los términos anglosajones Anal Intraepithelial Neoplasia.

Las discusiones por la prevención y el tratamiento de las lesiones premalignas y malignas en el ano y periné, se complican por diferentes denominaciones que definen el ano y periano. Conferencias de consenso multidisciplinarias recomendaron adoptar tres términos para referirse anatómicamente dentro y alrededor del ano: intra-anal, perianal y piel.

Las lesiones intraanales, son lesiones que pueden verse parcialmente pero no completamente con una tracción suave de los glúteos.

Las lesiones perianales, se sitúan hasta 5 cm. del orificio anal, y se visualizan completamente con la separación glútea.

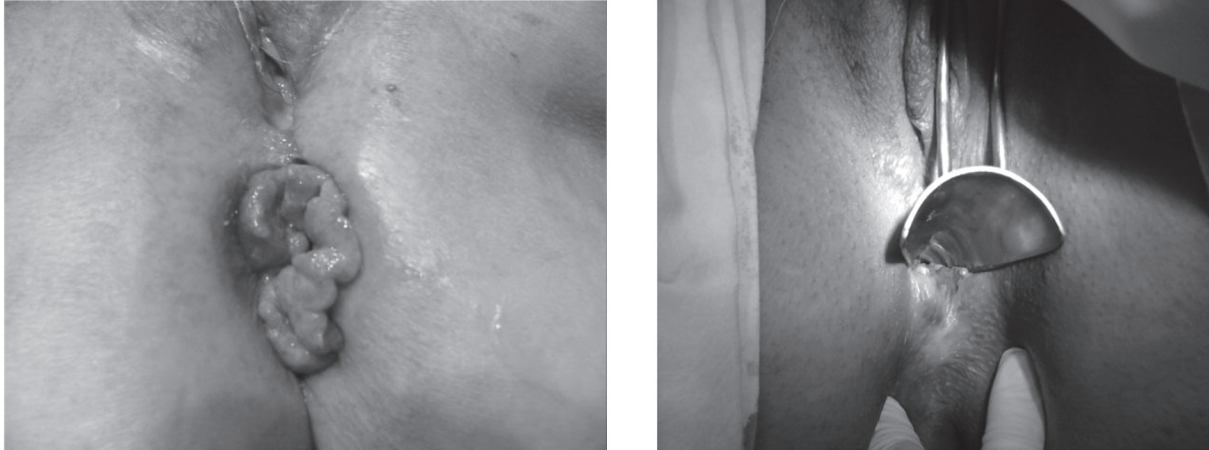
Las lesiones de piel, se encuentran por fuera del radio de 5 cm.

La zona de transformación, es un término usado por ginecólogos, donde se encuentra metaplasia escamosa en el cérvix, debido a la presencia de epitelio escamoso, donde había existido mucosa columnar. Este proceso se considera un hallazgo normal, que ocurre con la madurez. Esto todavía no está bien definido en el

recto y en el canal anal. Existe una zona de transición, que ocurre proximal a la línea dentada de 0 a 12 mm., donde, epitelio cuboide o urotelio puede ser hallado. En el recto distal, como en el cervix, el hallazgo de metaplasia escamosa es común, y se extiende como un proceso dinámico varios cm. en forma proximal. Para entender porqué, un carcinoma escamoso anal puede presentarse en el recto varios cm. por encima de la línea pectínea, es útil reconocer una zona de transfor-

mación en el recto con metaplasia epitelial inmadura que es particularmente susceptible a la infección por HPV. (1-2)

El objetivo de este relato, es comunicar los adelantos en diagnóstico y tratamiento del cáncer de ano, poniendo especial énfasis, en las lesiones preneoplásicas y su detección precoz, especialmente en grupos de alto riesgo. (Foto 2)



**Foto 2:** Cáncer de ano avanzado y cáncer de ano temprano

## ANATOMÍA E HISTOLOGÍA DEL CANAL ANAL

El conocimiento de la anatomía y embriología ano-rectal es fundamental para el tratamiento del cáncer de ano y sus precursores.

El canal anal, es la porción terminal del tubo digestivo. Se extiende desde la unión anorectal en la superficie superior del piso pelviano, pasa a través del anillo del mismo nombre, y, finaliza en la piel perianal. Mide de 3,5 a 4 cm en hombres, siendo más corto en la mujer. (1)

Deriva del proctodeo, invaginación mesodérmica rodeada de las protuberancias anales (engrosamientos mesodérmicos de los que derivan el esfínter externo y el elevador del ano). Avanza hacia la profundidad, juntándose con el intestino posterior endodérmico que desciende en forma inversa, quedando solo separadas por la membrana anal. Señala su unión la línea pectínea (límite mucoso entre el recto y el canal anal). (21)

Clásicamente, la región anal es dividida entre el canal anal y margen anal.

El canal anal comienza donde el recto entra en la cincha puborrectal (en el vértice del complejo esfinteriano) y termina con la unión del epitelio escamoso con la piel perianal. Coincide groseramente con el surco interesfintérico, entre el esfínter interno y el haz subcutáneo del externo. El margen anal se extiende distal a este surco a un área circunferencial de cinco cm., con hiperpigmentación, abundantes folículos pilosos y pliegues cutáneos radiales (22-23-24)

Los anatomistas lo describen como el segmento entre la línea dentada y el margen anal, en cambio, el canal anal quirúrgico se extiende desde el extremo distal del intestino englobado por el esfínter interno hasta el margen anal, desde la unión anorectal hasta el cambio de epitelio escamoso no queratinizado a piel. (2)

Para los patólogos, corresponde a la longitud del esfínter anal interno. (2)

Para estandarizar la nomenclatura, la Organización Mundial de la Salud y el American Joint Comitee on Cancer describieron que el canal anal se extiende desde el borde superior al inferior del esfínter anal interno (desde el piso pelviano al margen anal). (25)

El anillo anorrectal, es una estructura palpable, que rodea al canal anal a nivel de la superficie superior del piso pelviano. (1)

El recubrimiento mucoso presenta 8 a 10 pliegues denominados columnas. Cada una de estas termina con una base alargada, formando pliegues mucosos, llamados valvas anales. Estas valvas juntas forman la línea dentada. El segmento del canal anal por encima de esta línea se denomina zona transicional anal, teniendo como límite proximal la unión entre el epitelio transicional y el cilíndrico del recto (SCJ). Toma este nombre porque aquí se produce el cambio de epitelio estratificado al cilíndrico. Esta zona de metaplasia presenta una tasa de recambio celular alta, por lo que es propensa a la aparición de displasias. (1-26)

Histológicamente pueden reconocerse cuatro zonas:

1. Superior, revestida de mucosa colorrectal
2. La zona anal transicional que presenta variantes en su epitelio de revestimiento

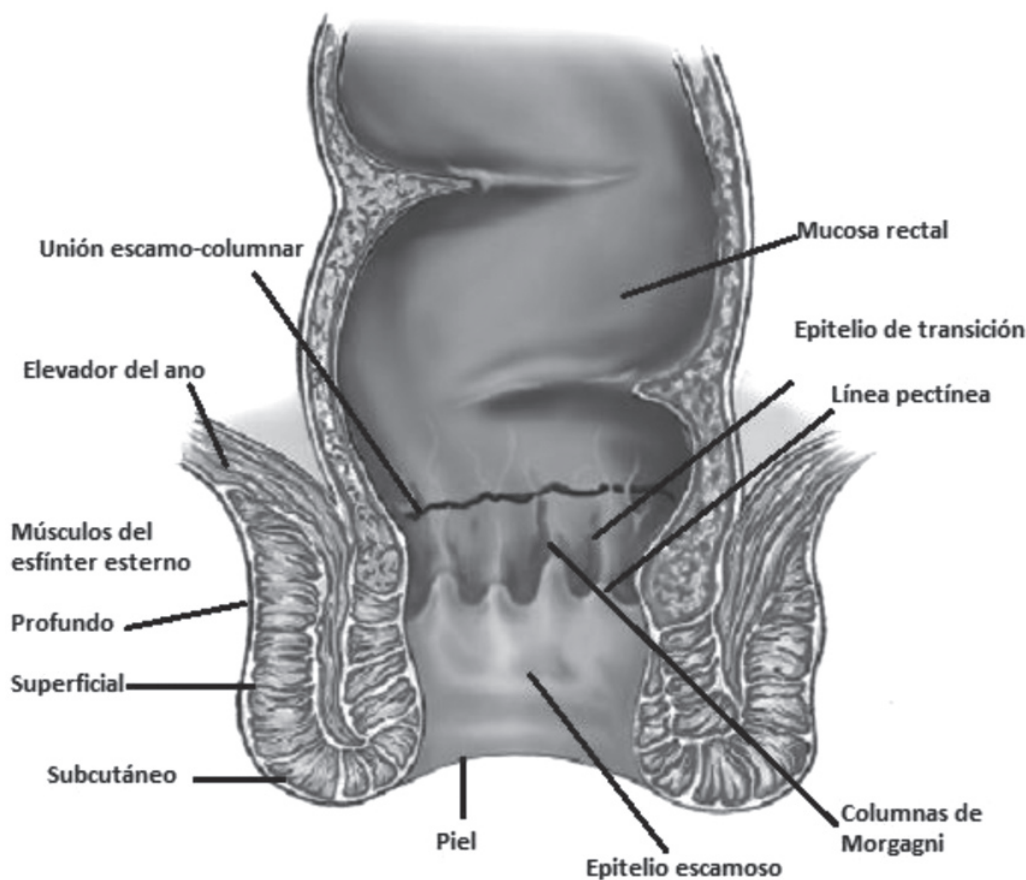
3. La zona revestida por epitelio escamoso no queratinizado

4. La piel perianal, cuyo epitelio escamoso queratinizado presenta además anexos cutáneos. (27)

La mucosa del canal anal respeta la arquitectura del resto del tubo digestivo, y presenta sus tres componentes, el revestimiento epitelial, la lámina propia y la muscular de la mucosa. (27)

La mucosa de la zona superior (colorrectal) es similar a la mucosa del resto del colon, salvo por el acortamiento e irregularidad que ofrecen por su disposición las criptas situadas en la vecindad de la zona anal transicional. (27)

La zona transicional es definida como el segmento entre el epitelio cilíndrico simple del recto y el epitelio escamoso no queratinizado por debajo, independiente del tipo de epitelio presente en la zona. Muchas variantes epiteliales pueden ser halladas. El epitelio de esta región posee de cuatro a nueve capas de células. Las basales son pequeñas, cuboides altas. Las superficiales pueden ser cilíndricas, cuboides, poligonales o aún planas. Las glándulas anales tienen el mismo revestimiento que la zona anal transicional. (1, 27) (Figura 1)



**Figura 1:** Anatomía del canal anal

En la zona escamosa, revestida por epitelio escamoso sin queratina, también pueden hallarse melanocitos, aumentando su número en la vecindad de la piel perianal. (27)

En los anexos de la piel perianal es característica la aparición de glándulas apócrifas. (27)

El drenaje linfático del canal anal por encima de la línea dentada, es hacia los ganglios del mesorecto, hemorroidales superiores, ilíacos internos y paraaórticos. En cambio, por debajo de ésta, es hacia los femorales, inguinales e ilíacos externos, generalmente ipsilaterales. (28)

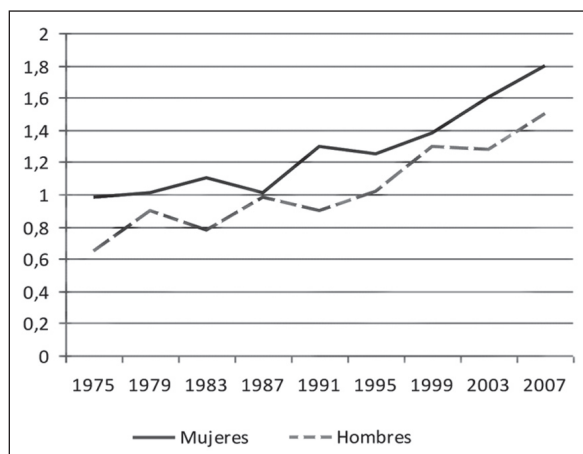
## INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de ano no es una neoplasia frecuente en la población general, comprendiendo solo del 1 al 5% de los carcinomas de colon, recto y ano. Presenta una incidencia del 0,7 por 100000 en hombres y 0,9 por 100000 en mujeres. (29-30)

En el año 2011 en Estados Unidos, fueron registrados 5820 casos, con una mortalidad del 14% (770 pacientes). Por año, en Inglaterra y Gales, se esperan de 350 a 400 casos nuevos, estimando que cada cirujano puede ver un paciente cada 3 a 5 años. (2-31)

La prevalencia en la población general, no se conoce exactamente, pero se estima que debe ser menor al 1%. (26)

En la década del setenta, la incidencia era mayor en mujeres que en hombres, aproximadamente 1,5 a 1, pero, en la del 90 fue similar. En el período 2004-2008, en los Estados Unidos fue de 1,8 por 100000 en mujeres y de 1,2 por 100000 en hombres. Se presenta con mayor frecuencia en la sexta década de vida. En ambos sexos,



**Gráfico 1:** Aumento en la incidencia de Cáncer de ano American Cancer Society: [www.cancer.org](http://www.cancer.org)

el riesgo es mayor en las poblaciones urbanas que en las rurales. En mujeres se ha notado un aumento en la incidencia del 40%. (24 -26-32-33) (Gráfico 1)

Hay una importante variación geográfica en la incidencia de estas neoplasias, desde 0,2 casos cada 100000 habitantes en Filipinas a 3,6 casos por 100000 en Ginebra, Suiza. Otras regiones, con alta incidencia, son Recife (Brasil) y Polonia. Cabe destacar, que estas áreas también presentan una alta incidencia de cánceres cervicales, vulvares y de pene, compartiendo con estos el mismo agente etiológico (HPV). (2)

Aunque el cáncer de ano no es común en la población general, su incidencia ha ido aumentando en las últimas décadas, aún en pacientes inmunocompetentes. Esta particularidad, puede atribuirse a hombres heterosexuales que no declaran relaciones anoreceptivas. Esta neoplasia ha aumentado en un 96% en hombres, y un 39% en mujeres, y continúa incrementándose año a año. La incidencia es de características epidémicas en HSH (Hombres que tienen Sexo con Hombres), alcanzando 35 por 100000 personas, duplicándola en HIV-positivos. (34-35-36-37)

La asociación del cáncer de ano con la actividad sexual fue demostrada en un estudio danés. Análisis multivariados demostraron un mayor riesgo en aquellas personas que tuvieron:

- Más de 10 parejas sexuales en su vida (RR = 4,5)
- Historia de condilomas perianales (RR = 11,7)
- Condilomas genitales (RR = 4,6)
- Gonorrea (RR = 3,3)
- Displasia cervical (RR = 2,3)
- Realización de test de HIV (RR = 1,7)
- Enfermedad de transmisión sexual en parejas (RR = 2,4)
- Comienzo de relaciones anoreceptivas antes de los 30 años (RR = 3,4), o, con múltiples parejas (RR = 2,5). Resultados similares fueron observados en hombres heterosexuales, con más de:
  - -10 parejas sexuales (RR = 2,5)
  - Condilomas perianales (RR = 4,9)
  - Sífilis/hepatitis (RR = 4,0). (38)

El riesgo de presentar un cáncer de ano es significativamente mayor en fumadores que en no fumadores, principalmente en mujeres premenopáusicas y, con un incremento lineal de acuerdo al número de cigarrillos consumidos. (37)

Se observa un importante incremento de la incidencia en pacientes inmunodeprimidos sistémicos (pacientes transplantados y con tratamiento esteroide prolongado), aún sin relaciones ano-receptivas. La aparición de displasia de alto grado o cáncer en la región anogenital, es

de 10 a 100 veces mayor. Los que recibieron trasplante de niños también presentan un riesgo mayor, con un intervalo de 7 años desde el trasplante al diagnóstico (2-13-23)

Una consideración especial merece la infección con HIV, presentando las poblaciones con elevado porcentaje de HSH, un incremento de esta patología. (2)

La prevalencia e incidencia de HPV y AIN (precursores del cáncer de ano) relacionadas a esta infección, se encontraron aumentadas en los individuos HIV positivos en la era previa a la terapia antirretroviral altamente activa (HAART). También, la incidencia fue dos veces mayor en HSH-HIV positivos que en HSH-HIV negativos. (34)

La posibilidad de presentar un cáncer de ano en HSH-HIV negativos, es 37 veces mayor que en la población general, y, la de los HSH-HIV positivos es de 59. El cáncer de ano es de 14 a 175 veces más frecuente, en personas HIV positivos, con una disminución en la edad de aparición (alrededor de los 40 años de edad). Este aumento también puede ser debido a la mayor supervivencia en los pacientes HIV positivos en la actualidad, dando esta situación el tiempo necesario para la acumulación de mutaciones genéticas necesarias para que la AIN progrese a carcinoma. La aparición más temprana que en la población general puede ser explicada por la co-infección persistente y la inmunosupresión, acelerando la progresión de HPV a cáncer. La incidencia en la era pre HAART era de 49 por 100000 individuos, aumentando a 144 por 100000 en la actualidad, siendo casi tres veces mayor. (23-34-35)

Desde la segunda mitad de la década del 90, la terapia antirretroviral altamente activa (HAART) disminuyó la morbimortalidad de las personas HIV positivos. El efecto de esta terapia, por un lado, mejora la inmunidad y podría reducir la prevalencia de infecciones por HPV, AIN y su evolución displásica, pero, por otro lado, la mayor sobrevivencia y el incremento de la actividad sexual tendrían un efecto opuesto. (39)

Los paciente HIV positivos por más de 15 años, tienen 12 veces mayor el riesgo de contraer un cáncer de ano que un infectado de menos de 5 años. Mujeres HIV positivas con HPV, presentaron mayor riesgo si eran fumadoras, con cepas de HPV de alto riesgo y menos de 500 CD4. (35-40)

Aunque una disminución de CD4 fue asociada con anomalías celulares, no hubo asociación con el desarrollo de cáncer de ano. (35)

También se considera a las relaciones ano-receptivas sin protección un factor pre disponente, con un aumento en la incidencia de hasta 33 veces (quizás debido a múltiples infecciones con diferentes cepas de HPV). Además, se encontró un mayor riesgo de cáncer de

ano en hombres cuyas mujeres tenían cáncer de cuello uterino. En mujeres, el número de parejas, las relaciones anoreceptivas, condilomas perianales, edad menor de 30 años, y el hábito de fumar aumentan el riesgo. (2-28-35-40)

Puede encontrarse infección por HPV en pacientes HIV positivos, en ausencia de relaciones anoreceptivas. (39)

En pacientes HIV positivos, los condilomas acuminados, son la patología anal más frecuente (60%), y, hasta en un 10% asociados con otra patología. Con estas características, la progresión a displasia y carcinoma, está acelerada (generalmente presentan importantes condilomas) y, posiblemente asociado a mayor incidencia de serotipos de alto riesgo, múltiples reinfecciones y menor inmunidad. Se han descrito displasia hasta en un 10% de los condilomas, pero, también puede ser observada sin estos. Los condilomas acuminados, aumentan el riesgo 27 veces en hombre y 22 en mujeres. (2-41)

En pacientes infectados por HPV con manifestación clínica (condilomas), la incidencia de AIN de alto grado es del 15,3% y la de carcinoma invasor del 3,5%, correspondiendo al 0,1 por 1000 personas-año de observación. (42)

## HISTORIA NATURAL

Los cánceres escamosos de la región anal, especialmente los del canal, generalmente son precedidos de lesiones preneoplásicas, principalmente AIN de alto grado. El factor más importante para desarrollarlas es la presencia de una infección producida por una cepa oncogénica de HPV (cepas 16-18). Estas forman parte de la infección multicéntrica del HPV en el tracto anogenital inferior. Pueden presentarse tanto en el canal anal como en la piel perianal. Estas lesiones, con seguimiento clínico e histológico, cambian súbitamente de características, aumentando de grosor, palpándose, y, evolucionando a carcinoma in situ. Se pueden presentar como parte de un proceso multifocal anogenital. (26-43-44)

Un cuadro dinámico de progresión y regresión de las AIN se correlaciona con la observación clínica. Las de alto grado regresan mucho menos, que las de bajo grado. (43)

Sin embargo, se ha estimado que no más del 1% de las AIN evolucionan a cáncer por año, pudiendo tener una transformación maligna de hasta un 10 % en cinco años (en pacientes inmunocompetentes). Estas lesiones generalmente recurren luego del tratamiento instituido,

posiblemente debido a otros focos y a la persistencia del HPV. (44-45)

La progresión de AIN de bajo a AIN de alto grado se observa en el 62% de los pacientes HIV positivos, y, en un 36% en los HSH- HIV negativos en un período de 24 meses. El riesgo de progresión de las AIN de alto grado a cáncer invasor es del 10% en 5 años. Este se encuentra en 8 al 26% de los pacientes en los cuales se realizó extirpación quirúrgica. De la misma manera, el 80% de los pacientes con carcinoma escamoso presentan AIN. Los pacientes inmunocomprometidos tienen una tasa de progresión a cáncer en 5 años del 50%. (46)

Un alto índice de sospecha se requiere para el diagnóstico de AIN. Se pueden presentar como piel perianal irritada, con prurito, secreción perianal o como hallazgo luego de la resección de un plicoma. Las displasias de bajo grado se pueden visualizar como condilomas, pero con una imagen más plana que los clásicos. El 28-35% de los condilomas resecaos presentan algún tipo de AIN. Las de alto grado son generalmente planas, y, pueden ser de color blanco, gris, púrpura o marrones. La pigmentación de estas lesiones no es uniforme. Su ulceración es sugestiva de invasión. (44-46)

Existe en general un intervalo de 4 a 6 meses de demora desde el comienzo de los síntomas hasta el diagnóstico, con un retraso de más de dos años en el 50% de los pacientes. (23)

Los tumores perianales tienden a crecer localmente. Pueden extenderse al canal anal. En el 25%, la lesión será mayor a 5 cm. La presentación más frecuente es una masa que aumenta de tamaño con el correr del tiempo.

La mayoría de los cánceres de la región anal se presentan con proctorragia. Esto ocurre en el 50% de los casos, y, en un 30% se presentan con dolor o masa palpable. Los síntomas y signos al momento del diagnóstico son dolor anal, prurito, secreción y ulceración. Cuando hay invasión esfinteriana, comienzan los pacientes con escurrimiento fecal hasta franca incontinencia y tenesmo. En enfermedad localmente avanzada, se puede encontrar infección perianal y fistulas. En raros casos, debutan como un absceso perianal. Cuando hay duda acerca de su origen, se considera que son del canal. (5)

Ocasionalmente, se puede encontrar un carcinoma invasor o AIN en piezas de hemorroidectomías. Su incidencia es del 0,05%. (46-47)

Las neoplasias escamosas invasoras del canal anal, se caracterizan por progresión local y diseminación linfática, más que por metástasis hematógenas.

Al momento del diagnóstico, solo el 12 % de los tumores están confinados a la mucosa y submucosa, y, el 34% a los músculos esfinterianos sin metástasis linfáticas.

Estos tumores se extienden desde el canal al recto y a la piel perianal, en aproximadamente la mitad de los casos. La invasión profunda del periné y septum anovaginal se observa en un 10% de los pacientes. La invasión de la glándula prostática es muy rara. (45)

La diseminación ganglionar ocurre de forma temprana. El sitio de diseminación más común, son los ganglios inguinales ipsilaterales, que se presentan de un 5 al 20%. Los grupos ganglionares del canal anal son los perirectales, los iliacos internos y los inguinales. Los rectosigmoideos y de las arcadas vasculares sigmoideas, se consideran sitios metastáticos alejados. En series quirúrgicas, las metástasis ganglionares en la pelvis y en los vasos mesentéricos inferiores eran del 26%. En pacientes tratados por radioterapia, se estimó que se presentaron en el 22%. Debido a recaídas tardías, el porcentaje de metástasis ganglionares subclínicas se calculó entre el 10 al 20%. (45)

Metástasis ganglionares se hallaron en el 30% de los cánceres confinados al aparato esfinteriano, y, en el 60% de los que tenían extensión extraesfinteriana o eran pobremente diferenciados. Algunos autores encontraron que las metástasis ganglionares, están correlacionadas con el tamaño del primario. (45)

Las metástasis ocurren en el 10% de los casos luego del tratamiento exitoso del tumor primario y de las adenopatías, y, en un 10 % adicional, relacionado a recaída local. (45)

Las metástasis extrapelvianas son infrecuentes, menos del 5%.

La diseminación hematógena puede producirse por vía portal o por el sistema cava. Generalmente pueden hallarse en hígado, pulmón hueso, piel, y cerebro, entre otros.

El riesgo de recaída local es del 30 %, y, del 20 % a nivel extrapelviano. (45)

## PATOLOGÍA

El carcinoma escamoso, es el más frecuente de los tumores malignos del canal anal, en un porcentaje del 85%.

La mayoría de los tumores del margen anal, son queratinizantes y bien diferenciados, mientras que los del canal, generalmente no queratinizados, poco diferenciados, o indiferenciados.

La gran mayoría de las neoplasias del canal anal son carcinomas de células escamosas o, sus variantes histológicas. Los escamosos, que tienen su origen por encima de la línea dentada, son del epitelio transicional.

La mayoría de estos tumores son similares, en apariencia, de otros no queratinizados de la economía.

Los cánceres basaloideos, transicionales, cloacogénicos y mucoepidermoides también tienen su origen en esta región, pero, para evitar confusiones de nomenclatura y debido a su similar pronóstico, la denominación preferida es: carcinoma escamoso de tipo basaloide.

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (WHO), recomienda el uso de la denominación genérica de carcinoma de células escamosas para todas las variantes histológicas de estas características. Sin embargo, descripciones adicionales como tamaño celular, características basaloideas o neoplasia intraepitelial adyacente, es recomendada, debido a asociaciones con HPV. (48-49) (Foto 3)



**Foto 3:** Carcinoma avanzado de ano

Microscópicamente muestran una patente infiltrante irregular, con grupos celulares angulosos o trabeculares, y se encuentran focos de diferenciación hacia epitelio escamoso. La basaloidea transicional consta de nidos y trabéculas de pequeñas células sin puentes intercelulares. Algunos presentan células productoras de mucina, de ahí el nombre de mucoepidermoide. La mucosa adyacente puede presentar focos de AIN (Neoplasia Intraepitelial Anal). Evidencia reciente sugiere que los carcinomas mucoepidermoides pueden tener un comportamiento biológico diferente del carcinoma escamoso.

Los carcinomas que nacen por debajo de la línea dentada son virtualmente todos de células escamosas. Tienden a ser más diferenciados y queratinizantes. (49) (Foto 5)

Los factores pronósticos más importantes, son la profundidad de la invasión y la diseminación. Los cánceres superiores a la línea pectínea, generalmente se diseminan hacia el recto inferior y pueden comprometer ganglios perirectales, ilíacos, y, si tienen progresión hacia el canal, también pueden metastatizar en los inguinales.

La histología específica no es un predictor importante en la sobrevida, pero la diferenciación, influye en la diseminación ganglionar. (49)

El grado de diferenciación se clasifica en: (49)

Grado X: no puede ser determinado

Grado 1: Bien diferenciado

Grado 2: Moderadamente diferenciado

Grado 3: Pobremente indiferenciado

Los carcinomas del margen anal son estadificados como cánceres de piel, y, en los del canal es utilizado el criterio de la American Joint Committee on Cancer (AJCC).

### **Clasificación histológica de los tumores del canal anal de la Organización mundial de la Salud (WHO) (48)**

#### ***Tumores Epiteliales***

Neoplasia Intraepitelial (neoplasia)

Epitelio escamoso o transicional

Glandular

Enfermedad de Paget 8542/32

Carcinoma

Carcinoma de Células Escamosas 8070/3

Adenocarcinoma 8140/3

Adenocarcinoma Mucinoso 8480/3

Carcinoma de células pequeñas 8041/3

Carcinoma indiferenciado 8020/3

Otros

Carcinoide 8240/3

Melanoma Maligno

#### ***Tumores no epiteliales***

### **Estadificación de cánceres del canal anal (48-49)**

#### ***Tumor Primario***

TX El tumor primario no puede ser confirmado

T0 Sin evidencia de tumor primario

Tis Carcinoma in situ

T1 Tumor de 2 cm. o menos en su mayor dimensión

T2 Tumor mayor de 2 cm. pero menor de 5 en su mayor dimensión

T3 Tumor mayor de 5 cm.

T4 Tumor de cualquier tamaño invadiendo órganos adyacentes (vagina, uretra, vejiga, etc.)—la invasión directa de la pared del recto, esfínter, piel perianal o tejido subcutáneo, no es considerado como T4—.

#### ***Ganglios linfáticos regionales***

NX No pueden ser confirmados

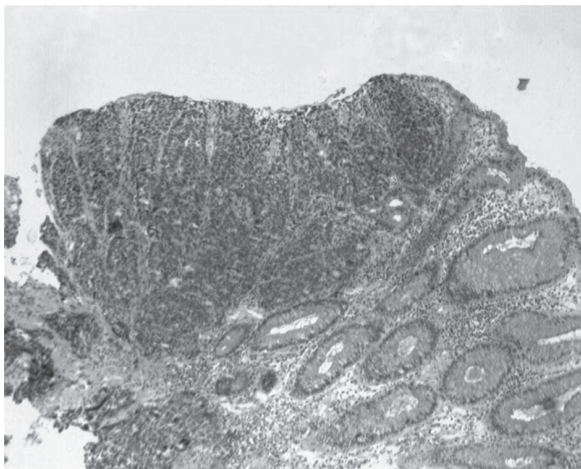
- N0 Sin metástasis ganglionares
- N1 Metástasis perirectales
- N2 Metástasis unilaterales iliacos internos o inguinales
- N3 Metástasis perirectales e inguinales y/o iliacos internos bilaterales y/o inguinales bilaterales

#### **Metástasis a distancia**

- MX No pueden ser confirmadas
- M1 Metástasis a distancia

#### **Estadificación basada en la clasificación AJCC TNM para el Cáncer del Canal Anal (48-49) (Foto 4)**

Estadio	Tumor Primario	Ganglios linfáticos	Metástasis a distancia
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Estadio IIIB	T4	N1	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1



**Foto 4:** Bajo aumento se ve un Carcinoma Anal Escamoso poco diferenciado, que está invadiendo la mucosa columnar rectal. (Cortesía Dr. Ariel Naves)

Los adenocarcinomas del canal anal son similares a los rectales. Pueden ser originarios de la zona de transición, o por infiltración de un tumor de recto.

El estudio inmunohistoquímico puede ser útil para diferenciar tumores colorrectales de adenocarcinomas

anales, siendo, los de las glándulas anales CK7+/CK20, a diferencia de los colorrectales, que son CK7-/CK20+. La inmunohistoquímica, también se utiliza para diferenciar AIN de Alto Grado de epitelio reactivo, siendo la primera P16 positiva.

Macroscópicamente, pueden presentarse desde pequeños nódulos firmes, fisuras, a largos tumores ulcerados, en estadios avanzados. (49)

#### **Carcinoma Verrucoso**

Por su rareza en esa región, existe escasa literatura sobre este tipo de tumores. Similar al tumor de Buschke-Lowenstein, con la diferencia de que no son la transformación maligna de un condiloma preexistente. (49)

Generalmente se sitúan en el margen anal, o en la piel perianal, con una apariencia similar a un condiloma de crecimiento voluminoso. Histológicamente, es un muy bien diferenciado carcinoma escamoso. Presenta mínima atipia celular, con un borde invasivo. El epitelio presenta maduración superficial, y queratinización en cráteres.

Es localmente invasivo al estroma adyacente crónicamente inflamado, con crecimiento y expansión de la neoplasia, presentando extensas erosiones y necrosis por presión en los tejidos adyacentes, con invasión de los espacios isquio y perirectales, y, eventualmente de la cavidad pelviana. La naturaleza invasiva de la lesión puede causar múltiples trayectos fistulosos, que invaden fascias, músculos y recto, pudiendo causar inflamación, infección y hemorragia. (25)

#### **Lesiones premalignas**

Las lesiones premalignas, han sido definidas por observaciones epidemiológicas en pacientes con estas lesiones, presentando un riesgo incrementado de cáncer, y, pacientes con cáncer han tenido estas lesiones.

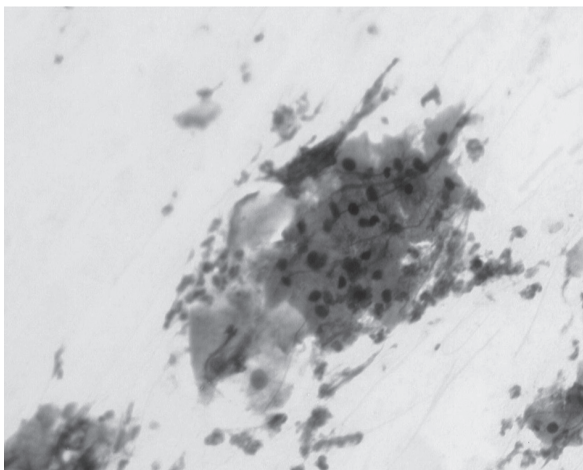
#### **Condilomas Acuminados**

Los condilomas acuminados perianales se presentan hasta en el 1% de la población sexualmente activa. Son blandos, de color blanquecino, gris o rosado con papilas que pueden crecer en grupos. Histológicamente, la apariencia papilomatosa es mejor apreciada a baja magnificación. El epitelio escamoso muestra marcada acantosis, y la paraqueratosis superficial es común. A mayor aumento, el epitelio superficial contiene células escamosas con citoplasma vacuolizado y núcleos agrandados, irregulares e hiperromáticos. Estas células,

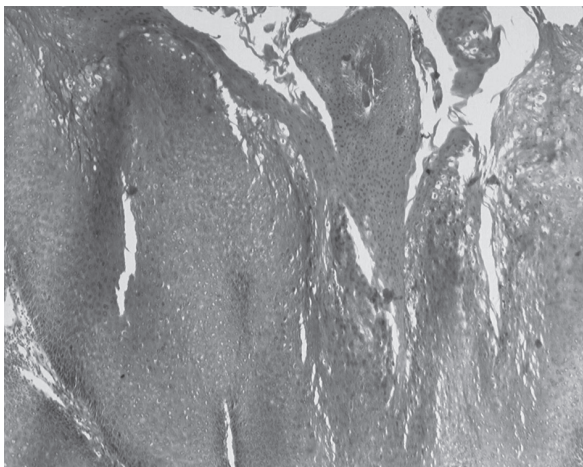
denominadas coilocitos, son características de la infección por HPV. Células disqueratósicas se encuentran fácilmente, así como células binucleadas. El estroma contiene usualmente inflamación crónica, edema y dilatación vascular (49) (Fotos 5 a 9)



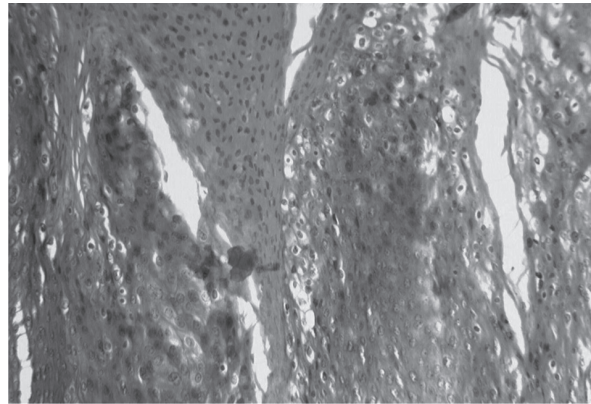
**Foto 5:** Condilomas Acuminados peri y endoanales.



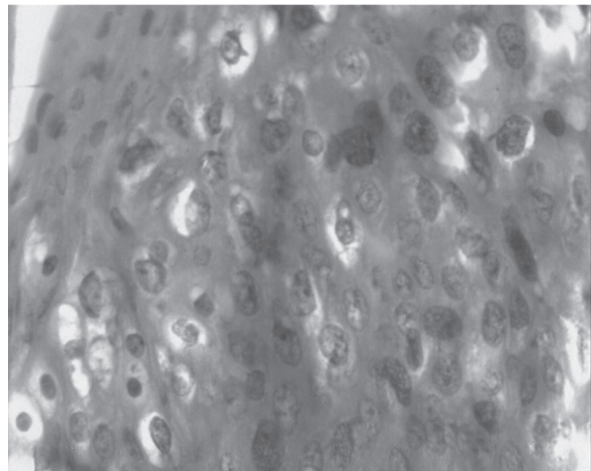
**Foto 6:** Papanicolau Anal de Condilomas Acuminados (cortesía Dr. Ariel Naves)



**Foto 7:** Lesión papilomatosa: Histología (cortesía Dr. Ariel Naves)



**Foto 8:** Células con núcleos compactados, enmarcados por vacuolas claras (coilocitosis, cambio citopático por HPV ) (cortesía Dr. Ariel Naves)



**Foto 9:** A mayor aumento, el fenómeno característico de la coilocitosis. (Cortesía Dr. Ariel Naves)

### Tumor de Buschke-Lowenstein o Condiloma Acuminado Gigante

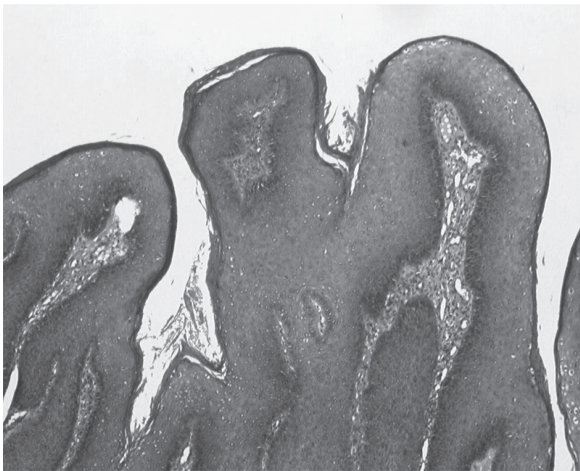
Este tumor es una variante rara de condiloma acuminado, caracterizado por un crecimiento voluminoso y exofítico, que frecuentemente excede los 10 cm. de diámetro.

Son más frecuentes en hombres, muchas veces inmunodeprimidos.

Su microscopía es similar a la de los condilomas clásicos, pero focos de carcinoma invasor se encuentran hasta en un 50 %. Están generalmente asociados a las cepas 6 y 11 de HPV. (17) (Fotos 10 y 11)



**Foto 10:** Condilomas Acuminados Gigantes o Enfermedad de Buschke Lowënstein



**Foto 11:** Histología de la enfermedad de Buschke-Lowenstein. (Cortesía Dr. Ariel Naves)

### Neoplasias anales intraepiteliales

Las lesiones premalignas descritas como AIN con displasia severa o carcinoma in situ son descritas hasta en un 80% de los cánceres escamosos del canal, principalmente los que son de la zona de transición. Infección con virus HPV, principalmente de la cepa número 16 se han encontrado, con expresiones aberrantes de p53 y c myc.

La neoplasia anal intraepitelial está caracterizada por una pérdida de maduración e incluye alargamiento nuclear e irregularidad, con aumento en el radio núcleo- citoplasma, pleomorfismo celular y aumento de las mitosis. La queratinización de las células y las disqueratosis son comunes, y pueden ser interpretadas como marcador de infección por HPV. Estos cambios ocurren en ausencia de inflamación. (49)

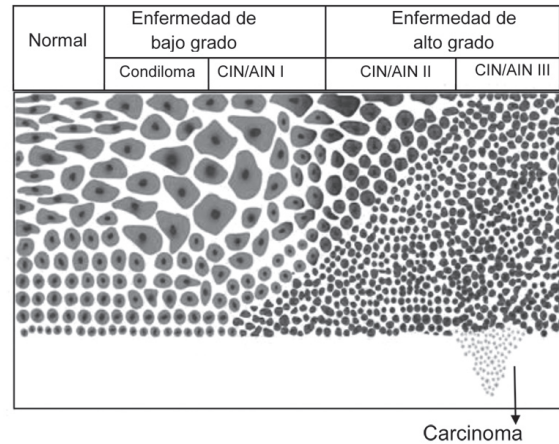
Las AIN puede ser graduadas en:

- Leve (grado 1): Anormalidades nucleares en el tercio inferior del epitelio, con aumento de mito-

sis pero con maduración en la superficie.

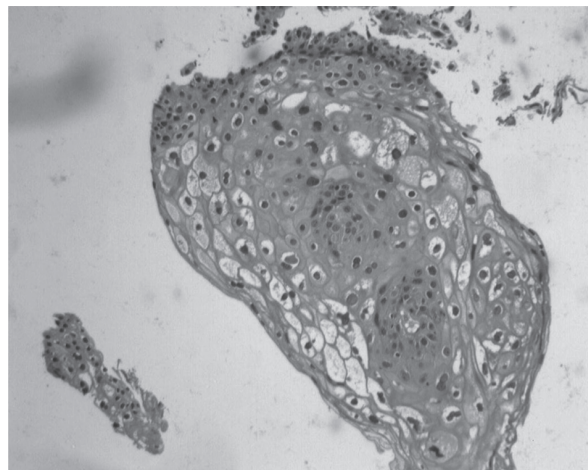
- Moderada (grado 2): Anormalidades en los dos tercios inferiores del epitelio
- Severa (grado 3) o carcinoma in situ: Anormalidades en todo el epitelio, con una pérdida completa de maduración, marcado pleomorfismo celular y nuclear, con mitosis anormales en todo el epitelio (Gráfico 2)

### ESPECTRO DE LA ENFERMEDAD POR HPV

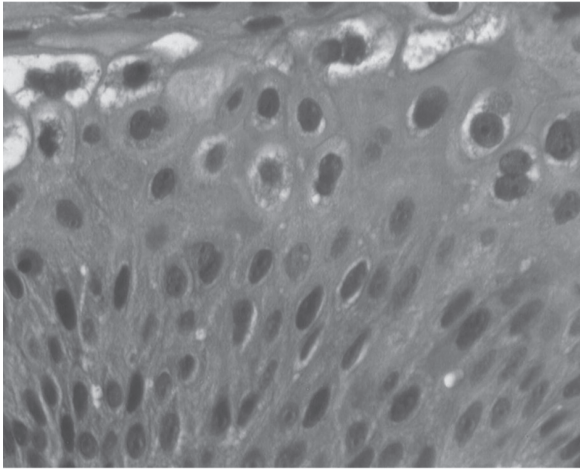


**Gráfico 2:** Espectro de la enfermedad por HPV. Adaptado de Teresa M. Darragh. Pathology of AIN and Anal Cancer. High Resolution Anoscopy Course. Providence April 2012.

Estas lesiones pueden ocurrir en las glándulas anales y apéndices, dificultando así su tratamiento. (Fotos 12 y 13)



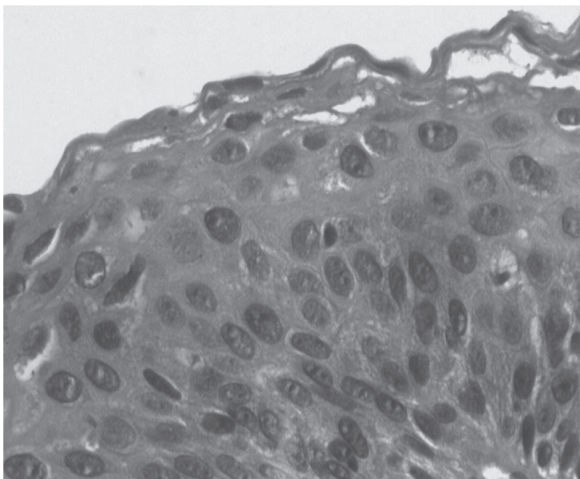
**Foto 12:** A menor aumento, se observa un brote papilar de epitelio escamoso con cambios citopáticos por HPV, con coilocitosis (vacuolización), acentuada de los citoplasmas, en la parte superficial. (Cortesía Dr. Ariel Naves)



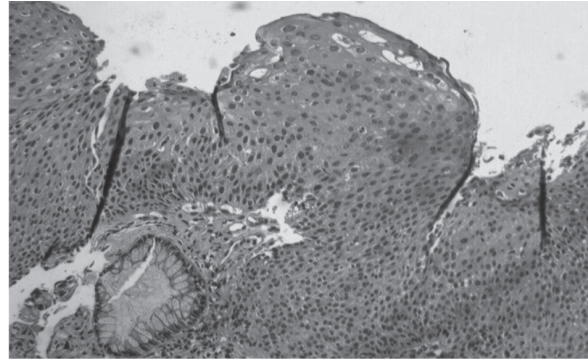
**Foto 13:** A mayor aumento, se ve epitelio con zonas superficiales de coilocitosis (cambio por HPV) y en profundidad con células activas pero sin atipias. (Cortesía Dr. Ariel Naves)

Las neoplasias intraepiteliales se caracterizan por el reemplazo parcial o total del epitelio normal, por células inmaduras que poseen muchas de las características de las células basales. Estos cambios ocurren en la ausencia de infiltrado inflamatorio y sin disrupción de la membrana basal. Las anomalías morfológicas, incluyen pérdida de la estratificación, polimorfismo nuclear, hiperchromatismo y mitosis anormales. (29-49) (Foto 14 y 15)

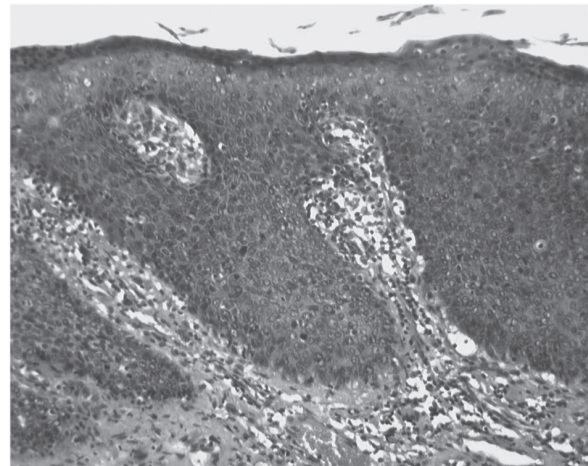
Las AIN grado 3 presentan una mayor angiogénesis, mayor proliferación y menor apoptosis que el anodermo normal. Un aumento progresivo en la densidad de la microvasculatura y del factor de crecimiento endotelial también ha sido descrito. La angiogénesis se presenta visible en tejidos patológicos con una anoscopia de alta resolución (29-51-52) (Foto 16)



**Foto 14:** Es similar a la foto anterior pero con cierto desorden en la polaridad de los núcleos e hiperchromasia nuclear (AIN de bajo grado). (Cortesía Dr. Ariel Naves)



**Foto 15:** A bajo aumento se observa epitelio escamoso engrosado con cambios superficiales de coilocitosis (vacuolización), que se proyecta ocupando la superficie del canal anal (en profundidad se observa una glándula con epitelio columnar normal). (Cortesía Dr. Ariel Naves).

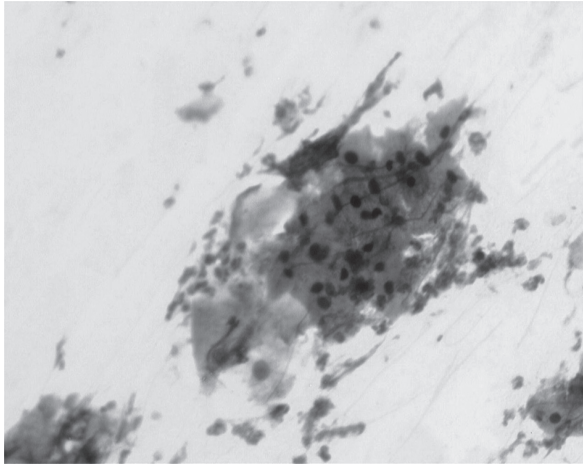


**Foto 16:** AIN de alto grado. El epitelio pavimentoso está constituido por células de núcleos hiperchromáticos, densamente agrupadas y con mitosis a diversa altura dentro del epitelio. El corion tiene inflamación crónica pero no hay invasión. (Cortesía Dr. Ariel Naves)

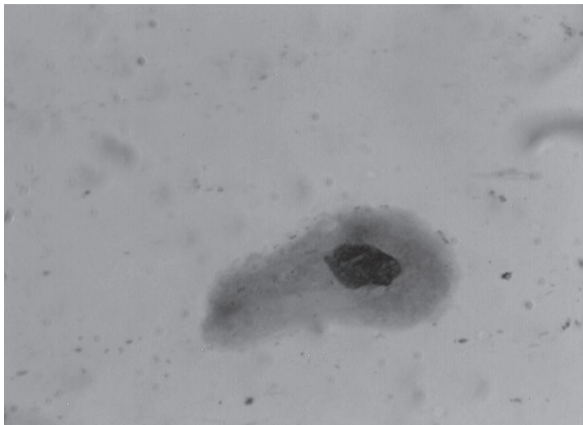
El carcinoma anal invasivo superficial es una patología descrita recientemente, que se presenta principalmente en grupos de alto riesgo, proviniendo de zonas de AIN de alto grado.

Las células dendríticas (Langerhans), presentes en la mucosa normal, pueden prevenir la aparición de AIN en pacientes con infección por HPV (inmunidad celular, previniendo infecciones posteriores), siendo menor la cantidad de estas células en pacientes con HIV, sugiriéndose una posible inhibición de éstas por el virus. Una disminución de estas células ha sido asociada con la aparición de AIN de alto grado, y no han sido detectadas en pacientes que desarrollaron un carcinoma escamoso (13-17)

Las muestras de citología (PAP anal), presentan las alteraciones celulares, siendo este método diagnóstico, cada vez más utilizado. (Fotos 17 y 18)



**Foto 17:** Papanicolaou anal (Cortesía Dr. Ariel Naves)



**Foto 18:** Papanicolaou anal. Célula con núcleo hiper Cromático (AIN) (Cortesía Dr. Ariel Naves)

Para clasificar estos cambios se utiliza la Clasificación de Bethesda. (50)

### Clasificación de Bethesda para la citología

Negativa para lesiones intraepiteliales o malignidad  
Organismos

Otros hallazgos no neoplásicos

Anormalidades de células epiteliales

Células escamosas

Células escamosas anormales

De significado no determinado (ASC-US)

No se puede excluir HSIL (ASC-H)

SIL de bajo grado (LSIL)

Debido a efecto del virus de HPV

Displasia leve (AIN 1)

SIL de alto grado (HSIL)

Displasia moderada (AIN 2)

Displasia severa (AIN3) Carcinoma in situ

Carcinoma de células escamosas

### Anormalidades de Células glandulares

Neoplasia intraepitelial (IN)

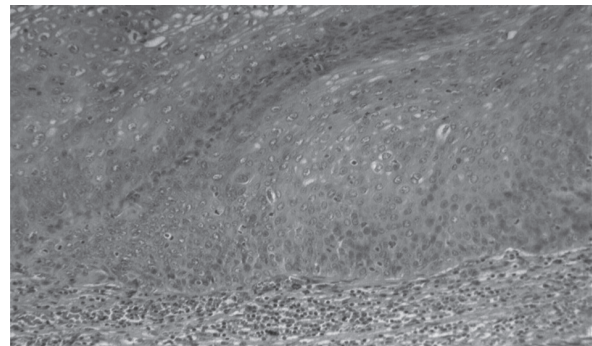
De acuerdo al sitio:

CIN, VAIN, VIN

AIN, PAIN

Otras condiciones asociadas a las neoplasias intraepiteliales son la Papulosis Bowenoides y la Enfermedad de Bowen. Estos términos tienen que ser desterrados de la patología anal, por la confusión que generan con respecto a la enfermedad cutánea. Además, cuando comprometen al canal anal, son simplemente diferentes tipos de AIN. También han sido asociadas a infección por HPV. (49)

La Papulosis Bowenoides fue descrita inicialmente como una lesión en genitales de adultos jóvenes, caracterizada por pápulas marrón-rojizas, generalmente sintomáticas, que persisten de pocas semanas a varios años. En la histología, estas lesiones presentan un epitelio acantósico, y la superficie es hiperqueratótica. A mayor aumento, muestra moderada atipia celular, y maduración ordenada en la superficie, con aisladas mitosis y células disqueratósicas, en todo el grosor del epitelio. (49) (Fotos 19 y 20)



**Foto 19:** Papulosis Bowenoides en un varón de 24 años. (Cortesía Dr. Ariel Naves)



**Foto 20:** Papulosis Bowenoides (cortesía Dr. René Bun)

La enfermedad de Bowen es un carcinoma escamoso intraepitelial, descrito por primera vez por John T. Bowen en 1912. Aunque la ocurrencia es rara en la región perianal, han sido descrito más de 200 casos en los últimos 90 años.

Se presenta como lesiones marrón-rojizas, irregulares, con bordes firmes pudiendo estar ulceradas. Hay una asociación con el HPV, de los subtipos 16 y 18. Histológicamente, se observa una desorganización en todo el epitelio, con abundantes células grandes atípicas, con pérdida del orden de la madurez en la superficie, con acantosis, para, hiper y disqueratosis. Las mitosis son frecuentes a todos los niveles del epitelio, así como células multinucleadas y coilocitos. Los anexos cutáneos son frecuentemente involucrados por la lesión. La dermis subyacente al epitelio neoplásico muestra un infiltrado inflamatorio crónico. La progresión a carcinoma invasor es del 2 al 6% de los casos. (53-54)

## ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

El desarrollo del cáncer anal es multifactorial. Entre los factores de riesgo se encuentran:

### **Infección por el Virus del Papiloma Humano (HPV)**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que el carcinoma escamoso del canal anal, es una neoplasia epitelial maligna, que ocurre frecuentemente en combinación con una infección crónica del virus del papiloma humano (HPV). (55)

La infección por HPV es un serio problema a nivel mundial. En la mayoría de los pacientes, el virus es rápidamente bloqueado y eliminado por el sistema inmune, con manifestaciones clínicas en solo el 1% de los afectados. Sin embargo, se cree que la prevalencia de infección sub-clínica, oscila entre el 10 y el 46%. (56)

La transmisión del virus no es totalmente prevenible con el uso de preservativos, ya que se encuentra en las secreciones y puede ser llevado por manos o instrumentos. La abstinencia sexual es la única medida efectiva para evitar su transmisión. Aunque las lesiones intraanales están relacionadas con relaciones anoreceptivas, las perianales pueden no estar vinculadas con esta práctica sexual. (57)

La anatomía del ano presenta una zona transicional activa, que es vulnerable a la infección por HPV. La

metaplasia escamosa, que ocurre por encima de la línea pectínea, representa la transformación del epitelio columnar totalmente desarrollado a uno escamoso relativamente inmaduro. Una vez que el virus pasó por una grieta en la barrera epitelial, el ADN viral puede acceder al núcleo celular. Si una cepa de alto riesgo tiene acceso a tejidos que se están reproduciendo, la infección puede ser persistente y diseminarse, durando por décadas, e incrementando el riesgo de cáncer. (56-57)

La infección por HPV fue relacionada con el cáncer anal desde hace ya tres décadas, cuando partículas del virus, fueron identificadas por microscopía electrónica, en pacientes que presentaban condilomas acuminados con transformación maligna. En 1979, Cooper et al. propuso que podría haber un agente de transmisión sexual en cuatro HSH que presentaron cáncer de ano. Casos posteriores de cáncer o AIN 3 en HSH con condilomas sugirieron que el HPV pudiera ser este agente. El hallazgo del virus en estas neoplasias depende de la técnica utilizada, existiendo evidencia de diferencias geográficas o poblacionales en los genotipos virales asociados al carcinoma. (29-58)

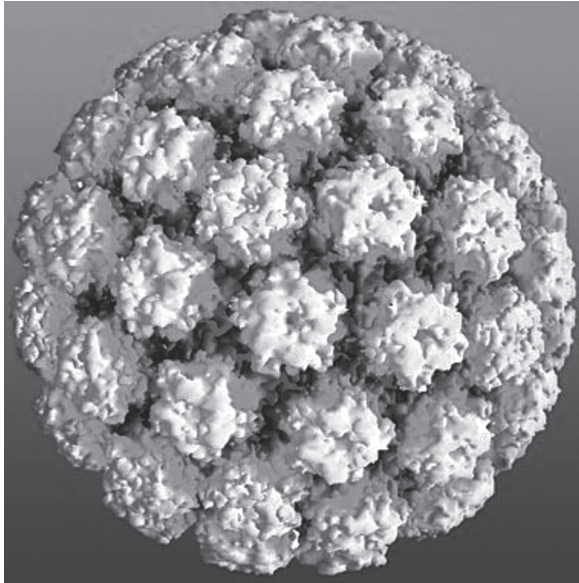
Los virus papilomatosos, son un grupo que se encuentran en más de 20 diferentes especies de mamíferos, así como en pájaros y reptiles. Debido a su importancia médica, los virus del papiloma humano son los más estudiados. Los HPV de transmisión genital están agrupados en el supergrupo A (también conocidos como papilomavirus Alpha). (56)

Se han identificado por encima de 100 subtipos del virus. De estos, casi 30, infectan el tracto anogenital. Todos son epiteliotrópicos, y no infectan a la dermis subyacente. A su vez, producen partículas infecciosas en las capas epiteliales superficiales. (56)

El virus es un patógeno intraepitelial con un genoma de DNA 8-kb circular, que está dividido en 6 genes tempranos (E6, E7, E1, E2, E4, y E5) que codifican proteínas no estructurales o tempranas, y dos genes tardíos (L1 y L2) que codifican proteínas tardías o estructurales. (Foto 21)

Viriones maduros son liberados de las capas superficiales del epitelio, infectando a otro posible huésped por contacto epitelio-epitelio (56)

Al menos 23 de estos subtipos pueden infectar el tracto anogenital, con diferente riesgo neoplásico. Los de bajo riesgo, (6,11,42,43,y 44) están asociados con condilomas acuminados y AIN de bajo grado, y, lo encontrados en AIN de alto grado y carcinoma invasor son los subtipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 50, 51, 53, 55, 56, 58, 59, y 68. El riesgo de transformación neoplásica depende del subtipo. (29)



**Foto 21:** Papillomavirus

En poblaciones europeas, asiáticas y norteamericanas del 86 al 100% de los especímenes de biopsia de neoplasias escamosas anales contienen DNA de HPV, principalmente de los subtipos 16 (80%) y 18 (10%), y, en contraste, este DNA no fue hallado en mucosa anal normal o en adenocarcinomas rectales. (45)

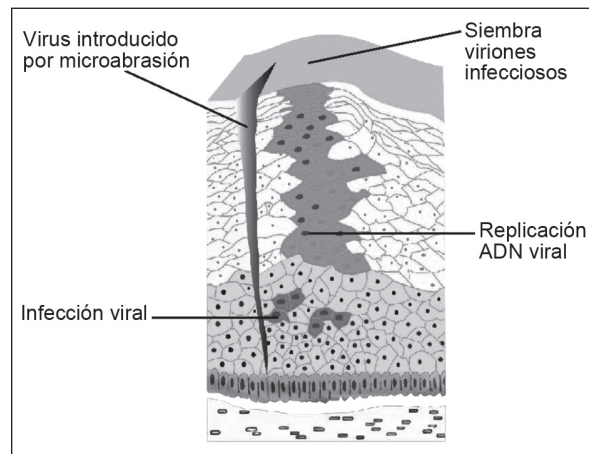
Los individuos infectados con HIV tienen una prevalencia de infección mayor por papilomavirus, que los negativos. Consistente con esto, la prevalencia e incidencia de AIN y CIN asociada a HPV es mayor en hombres y mujeres HIV positivos. (61)

El rol de la inmunidad celular para controlar la infección por HPV es bien conocida, evidenciándose por cuadros floridos en pacientes inmunosuprimidos por HIV e iatrogénicos. Sin embargo, aún en pacientes con un sistema inmune normal, el virus del HPV es difícil de erradicar, pudiendo estas lesiones presentar inmunosupresión local. El proceso por el cual el virus evade el sistema inmune, es poco conocido, aunque las lesiones presenten gran cantidad de proteínas virales. (60-62)

En un epitelio sano, las células basales comienzan el ciclo celular apenas migran a las capas suprabasales, y comienzan un proceso de diferenciación terminal. Los cambios incluyen filamentos de queratinas, la formación de recubrimiento cornificado, y la secreción de lípidos, creando todos estos cambios una barrera física contra el medio

La infección inicial requiere del acceso de las partículas infecciosas a las capas basales, y parabasales, por lo que se cree que algunos tipos de HPV requieren una grieta en el epitelio estratificado, aunque esta no sea aparente. Ha sido sugerido, que para que una lesión se

mantenga en el tiempo, las células epiteliales basales deben estar infectadas por el virus. (59) (Figura 2)



**Figura 2:** Ciclo del HPV en ano Adaptado de Doorbar J. J. Clin Virol 2005; 32S: S7-S15

Para virus de alto riesgo como el HPV 16, la formación de lesiones es facilitada por la infección de células columnares, que pueden formar posteriormente la capa basal del epitelio estratificado de la zona de transición. (59)

Una característica de estos virus es la habilidad para producir tumores en sitios donde su vida productiva no puede completarse. Cuando se compara la prevalencia de las infecciones por HPV en la población general, el número de lesiones que progresan a cáncer es muy bajo. El evento llave, en la progresión de una lesión productiva a una neoplasia de alto grado, se debe a una desregulación en la expresión de las proteínas transformadoras E6 y E7, que aumentan la replicación celular en las capas basales e inhabilitan las reparaciones en las mutaciones del ADN de las células huésped. (57-59)

Luego de la infección, se piensa que el virus mantiene su genoma como episomes en las células basales. La patente de la expresión viral en estas células, no está bien definida, pero se considera que las proteínas virales E1 y E2, se expresan para mantener el ADN viral como episome y para facilitar la correcta segregación de genomas durante la división celular. No se conoce con exactitud cuando las proteínas transformadoras E6 y E7 se expresan, pero luego de la infección inicial, comienza una fase proliferativa que termina con un aumento de células basales infectadas. Ha sido sugerido que el genoma viral es mantenido en la capa basal con 10 a 200 copias por células, y, que las proteínas tempranas E6, E7, E1 y E2 se manifiestan en un nivel bajo. El control del ciclo celular es comprometido por la proteína E7, que se une directamente a los productos p105, p107 y p130 de la proteína supresora

tumoral del retinoblastoma (una de las más importantes onco-proteínas supresoras). Este proceso, lleva a una complicada cascada de eventos, que comprenden los factores de transcripción E2, complejos de ciclinas y otras proteínas liberadoras, para que la célula progrese de G1 a la fase S. Estos eventos, que son liberados por E7, no son suficientes para la transformación de la célula infectada. Los errores genéticos son necesarios para esta transformación, y, son consistentes con el escenario de una infección de larga data previa a la malignización. Estos se pueden ir acumulando porque la proteína E6, que se une al p53, resultando en la degradación del mismo a través del camino del Ubiquitín. La proteína p53 es una reguladora importante del ciclo celular, que lleva a la apoptosis cuando errores genéticos se detectan, permitiendo la reparación del ADN y evitando la replicación de estos. (49-55-57-59-63-64)

Una proteína adicional, la E2, permite al papillomavirus unirse a la cromatina del huésped y evadir la detección celular. La infección crónica de HPV de alto riesgo y su integración al genoma del huésped, resulta en cambios displásicos. La combinación de proliferación celular, y la incapacidad para entrar en apoptosis si ocurren errores genéticos, lleva a la acumulación de mutaciones e inestabilidad nuclear, resultando en transformación maligna. Debido a las fallas durante la mitosis, se presentan alteraciones multipolares mitóticas, distribución cromosómica errónea, rupturas cromosómicas y aneuploidía, así como polinucleosis debido a la formación de gran cantidad de centrómeros. (55-63-64)

A diferencia de otros cánceres, en donde TP53 y RB son inactivadas por mutación genética, en cánceres anogenitales son wild-type. Por lo tanto, la inactivación por la E6 y E7 equivaldría funcionalmente, a una mutación genética. Durante la infección por HPV, las proteínas E6 y E7 retardan la normal diferenciación celular. (49-59)

Las proteínas E5, E6 y E7 tienen propiedades transformadoras y estimulantes de crecimiento. Con la integración del el DNA del HPV en el genoma del huésped, ocurre una ruptura en la región de E1-E2 del genoma viral resultando un una pérdida de la función de la proteína E2 y un subsecuente incremento en las expresiones de E6 y E7.

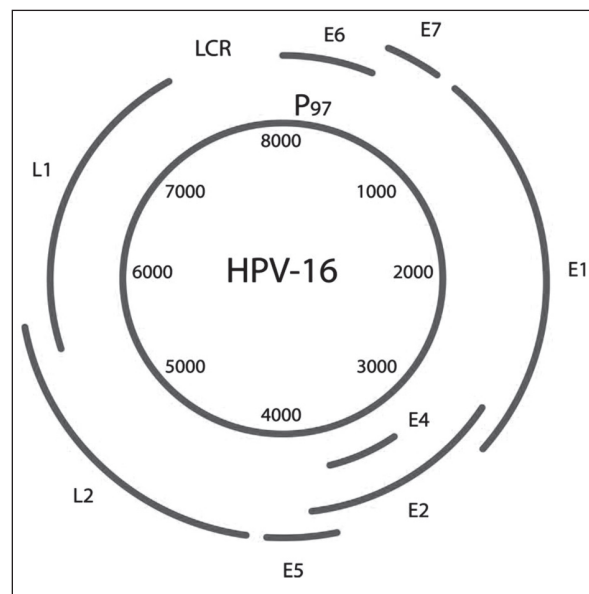
Estos dos productos virales (que se encuentran en los subtipos de HPV 16-18), tienen expresión en neoplasias anales. En los tejidos infectados, la replicación del ADN viral está aumentada, por lo que se pueden detectar proteínas específicas y partículas virales en las capas celulares mas superficiales. (51-57)

En lesiones benignas, el genoma viral se replica como un episome extracromosómico. En cambio, en

los tumores malignos el genoma es integrado a los cromosomas de las células huésped. La integración viral impresionaría no ocurrir de forma randomizada.

### Organización General de un Genoma del Papillomavirus (Figura 3)

- E1: Replicación ADN episomal.
- E2: Regulador Transcripcional.**
- E4: Desordena la red de citoqueratinas.
- E5: Leve actividad transformante aumenta proliferación de queratinocitos y síntesis de ADN.
- E6 y E7: Oncogenes virales.**
- L1 y L2: Codifican las proteínas de la cápside.
- LCR: No codifica proteínas. Contiene secuencias estimuladoras y represoras de la transcripción viral.



**Figura 3:** Adaptado de Kolitsky LA., Galloway DA., Holmes KK. *Epidemiol Rev.* 1988; 10:122-163

La integración en dos regiones cromosómicas frágiles, el 8q24 (sitio del oncogén MYC) y en el 3p14 (lugar del gen supresor FHIT), son los más frecuentes. (45-49)

La integración del genoma viral a los cromosomas, produce otros cambios, como inestabilidad cromosómica. Esta está relacionada con sobreexpresión de E7, aunque, si es previa o consecuencia a la integración viral es cuestión de debate, pero el nivel de inestabilidad, sí tiene correlación con esta. (45-49)

Alteraciones cromosómicas, asociadas a inestabilidad, incluye detección de los brazos 11q, 3p, 4p, 13q, y 18q, y una mayor copia de cromosomas 17 y 19. La integración del HPV al genoma del huésped es un factor clave en la transición de AIN a carcinoma escamoso invasor, probablemente promoviendo la salida de una población de células monoclonales, e induciendo inestabilidad cromosómica. (64)

Una acumulación secuencial de cambios moleculares, incluyendo la integración del ADN del HPV y subsecuente inestabilidad cromosómica, caracterizan la evolución de la mucosa normal a carcinoma invasor. La inestabilidad inicia la secuencia mutacional de carcinogénesis, causando un desbalance en números de cromosomas (aneuploidía), y un aumento de LOH (Loss of Heterozygosity), que es un mecanismo importante en inactivar genes supresores tumorales (64)

La integración del DNA del virus del HPV y la expresión de los genes E6 y E7 son necesarias, pero no suficiente para la transformación maligna anogenital. Se requieren mutaciones adicionales para que se produzca este efecto. La LOH en el cromosoma 11q fue la alteración mas frecuente encontrada. LOH en cromosomas 18q, 17p y 5q también se encuentran en los pacientes HIV negativos. Ha sido sugerido que un importante gen supresor tumoral, necesario para la progresión a carcinoma anal escamoso, se encuentra en el brazo corto del cromosoma 11, y, que esta pérdida del alelo es independiente de la infección por HIV, y, que la LOH en el cromosoma 11q23, puede ser un paso temprano en la carcinogénesis anal. (64)

En contraste, la inestabilidad cromosómica es infrecuente en pacientes HIV positivos, sugiriendo que la inmunosupresión, puede promover la carcinogénesis en una ruta paralela (49)

La importancia del sistema inmune en controlar la diseminación de las patologías relacionadas con HPV ha sido bien establecida, y personas con un sistema inmune deficiente son particularmente susceptibles a infecciones refractarias al tratamiento.

Luego de una adecuada respuesta inmune, el ADN del HPV queda en las células basales, y se reactivan cuando la inmunidad decrece. (59)

En ausencia de regresión, las lesiones por HPV persisten y, en algunos casos, progresan a cáncer. Hay un incremento en la replicación celular y angiogénesis, con una apoptosis disminuída. Una lesión neoplásica no se desarrolla sin una angiogénesis suficiente. Los cambios en los vasos pueden observarse tanto en cérvix como en ano, con la utilización de un colposcopio o microscopio operador. (57-59)

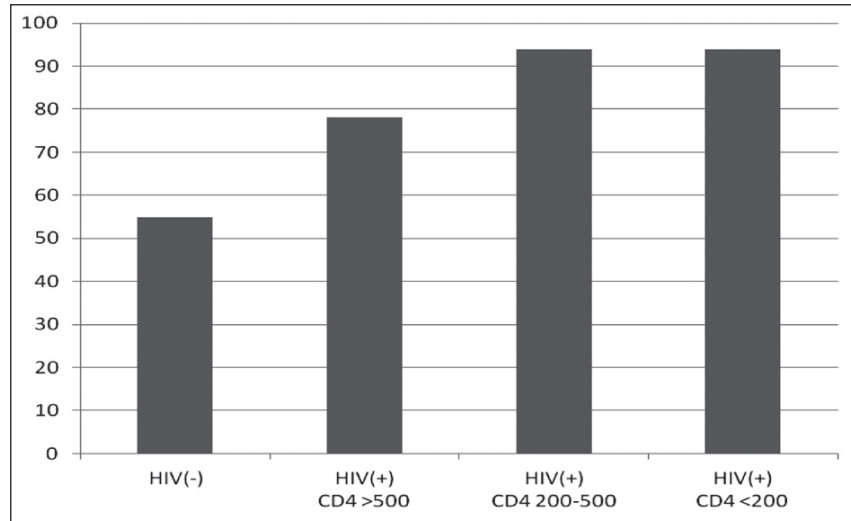
Sin embargo, aunque la infección es necesaria para promover la progresión maligna, esta no es suficiente por si misma, debiéndose principalmente a dos fenómenos:

- La infección por HPV tiene una alta prevalencia en individuos sexualmente activos, pero la mayoría de los pacientes infectados con cepas de alto riesgo no desarrollan cáncer. En la mayoría de los pacientes, la inmunidad celular es responsable de neutralizar la infección (células de Langerhans), y, anticuerpos generados previenen infecciones subsiguientes. (45-49)
- En estudios experimentales, la infección con cepas de alto riesgo es insuficiente para inducir transformación y progresión tumoral. Una disminución significativa de aquellas células, en la mucosa anal durante un lapso prolongado de tiempo, puede estar relacionada con la carcinogénesis. Las células de Langerhans intraepiteliales presentan antígenos a los linfocitos que se encuentran en la mucosa anal, y su número aumenta en pacientes con infección por HPV. Estas células estimulan los CD4 y CD8 T-1 y en la lámina propia. La densidad de células de Langerhans es baja, en los individuos con carcinoma anal. Estos datos sugerirían que una alteración en la inmunidad precedería a la carcinogénesis (42)

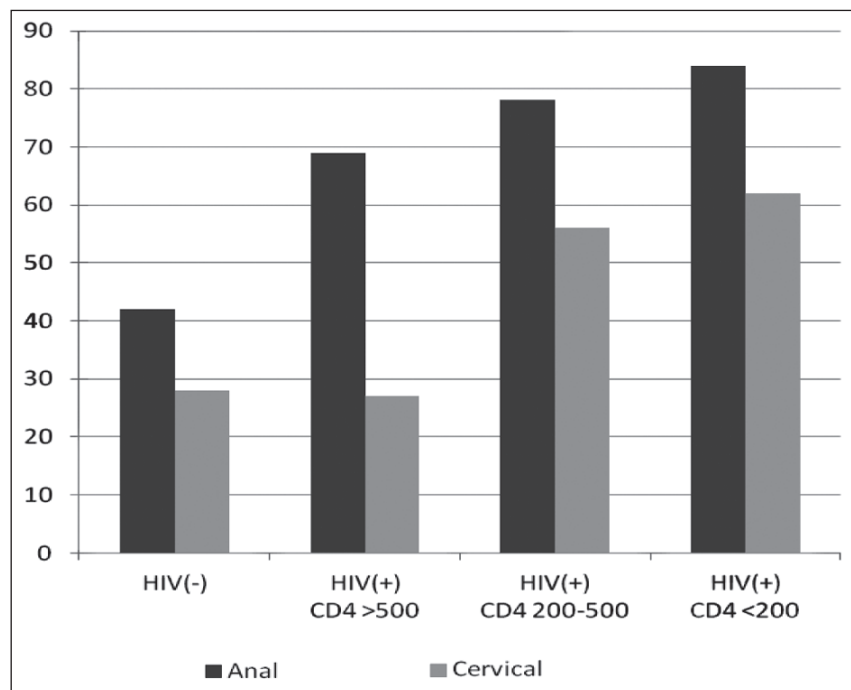
La prevalencia de la infección por HPV en HSH de cualquier edad es alta (casi del 20% con cepas oncogénicas), y no decrece con la edad en aquellos que continúan sexualmente activos con múltiples parejas. Estos informes del estudio EXPLORE, sugieren que la inmunidad a ciertos subtipos de HPV no es perdurable, siendo susceptibles a re-infecciones por re-exposición. Por esto, fue postulado que estos individuos que se curan y reinfectan con HPV, pasan de AIN de bajo grado a AIN de alto grado, que en muchos casos es transitoria. Esto podría explicar la ausencia de un efecto de la edad en la prevalencia de las AIN. (61)

Las infecciones por HPV se curan de forma mucho más lenta en pacientes HIV-positivos, en quienes la prevalencia de HPV es mucho mayor. El hallazgo del virus HPV en el canal anal, en pacientes HIV positivos HSH, llega casi al 100%. (61) (Gráfico 3)

La infección anal por HPV en mujeres HIV positivas, es mayor que en el tracto genital. (61) (Gráfico 4)



**Gráfico 3:** Porcentaje de HSH con infección por HPV. Adaptado de Palefsky JM.et al. J Infect Dis.1998; (177):361-367



**Gráfico 4:** Infección anal y cervical por HPV en mujeres HIV-positivas. Adaptado de Palefsky Joel et al. J. Infect Dis 2001; (183):383-391

### Infección por HIV

Estudios prospectivos en pacientes HIV positivos han encontrado un riesgo entre 33 a 222 veces mayor de presentar un cáncer escamoso de ano, que en la población general. Ya se había realizado una presentación en 1986 por Frazer y col., notificando una incidencia mayor de la esperada de AIN y carcinoma in situ, en hombres positivos, con o sin Sida. (65-66) (Foto 22)

El cáncer de ano ocurre en estos pacientes a edad más temprana (37 años), con respecto a los negativos (58 años).

Las mujeres infectadas con HIV presentan un riesgo por lo menos 7 veces mayor de desarrollar un cáncer de ano o carcinoma in situ, comparadas con las negativas.

En poblaciones rurales, hasta un 60 % de la población masculina HIV positiva presentó citología anal



**Foto 22:** AIN de alto grado en paciente HIV-positivo

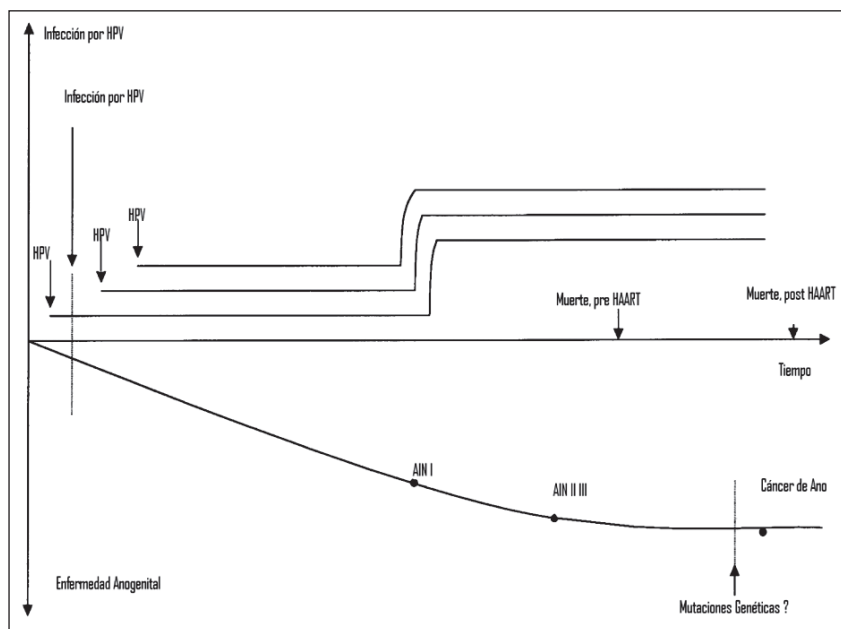
anormal, similar a los reportes de poblaciones urbanas. (64-67-68)

Antes de la aparición de la HAART (terapia anti-retroviral altamente activa), los pacientes HIV-positivos HSH (que fallecían de complicaciones relacionadas con la inmunosupresión), presentaban una incidencia de cáncer de ano dos veces mayor que los HSH- HIV negativos. (33)

Luego de la introducción en 1996 de la HAART, la incidencia de cáncer anal llegó a 137 por 100000 personas-año en pacientes HIV y HSH-positivos, mucho mayor a cualquier reporte de cáncer cervical en la era pre-Papanicolaou. En Francia, los cánceres anales en infectados por HIV ocurrieron principalmente en HSH, y, alrededor de los 40 años de edad. También se observó un incremento en la incidencia desde el uso

masivo de HAART. Este aumento afectó a todos los infectados por HIV, aunque el riesgo mayor fue para los HSH. En los HIV positivos por adicción, se hallaron anomalías citológicas o histológicas en el 36 %. (34-61-69) (Gráfico 5)

Diversos mecanismos pueden tenerse en cuenta para el incremento de enfermedades asociadas con HPV en individuos HIV positivos. Uno es la modulación de la respuesta inmune al HPV. Aunque hubo un aumento en los CD4 y una mejora en la inmunidad para muchos patógenos oportunistas en la era HAART, este tratamiento pareciera no tener control sobre el HPV (asociado a la progresión de AIN). Con la mayor sobrevivencia, la Neoplasia Intraepitelial Anal tiene suficiente tiempo para transformarse en carcinoma. Es raro que hombres HIV seropositivos puedan convertirse en HPV negativos. Aunque se asume que la persistencia de la infección por este último virus se asocia a una alteración en el sistema inmune, se observó solo una leve asociación entre la cantidad de CD4 y el tiempo para una negativización del HPV. A su vez, se encontró una asociación entre la presencia de ADN del virus de HIV en el canal anal y la persistencia de la infección por HPV, independiente de la inmunosupresión medida por la cuenta de linfocitos CD4. Debido a que en el recto inferior se encuentran gran cantidad de folículos linfoides con centros germinales que pueden ser el sitio de comienzo de la infección por HIV en muchos HSH, y, dado que se encuentran gran cantidad de células infectadas, pudiera haber una alteración local del sistema inmune e incapacidad para controlar la infección por HPV. (58-70)



**Gráfico 5:** Patogénesis de las AIN y cáncer de ano producidas por HPV antes y después de la introducción del HAART. Adaptado de Peter Chin-Hong y Joel Palefsky: *Clinical Infectious Diseases* 2002; 35: 1127-34

Hay un acuerdo general que los cánceres asociados a HPV se presentan más en los HIV positivos. La diferencia en dos décadas en su aparición puede deberse a que la biología del carcinoma es diferente entre los positivos y negativos. El efecto de la infección por HIV sobre el HPV no está claramente entendido, pero el 95% de los HIV-positivos HSH están co-infectados por HPV, y, el HIV favorece la persistencia de la infección por HPV, posiblemente debido a la alteración en las células de Langerhans y a una deficiente respuesta citotóxica linfocitaria a las proteínas E6 y E7. (64)

La disminución en el tiempo necesario entre la infección por HPV y el desarrollo de un cáncer anal puede deberse a dos razones:

1. Los mismos cambios genéticos ocurren en una secuencia más rápida en los HIV positivos
2. La magnitud de las alteraciones cromosómicas necesarias para la progresión al carcinoma escamoso es menor en HIV positivos. (64)

La infección por HIV lleva a una pérdida gradual de control sobre las células infectadas por HPV en la etapa inicial de la carcinogénesis, pero, una vez que la AIN de alto grado se presenta, otros factores como inestabilidad genómica juegan un rol importante en la progresión a cáncer. La alteración de microsatélites, que reflejan esta inestabilidad, se encuentran aumentados en neoplasia cervical intraepitelial y cáncer de pulmón asociados a HIV. Observaciones en linfomas asociados por HIV sugiere que la inestabilidad genética, puede estar influenciada por la respuesta inmune del huésped.

La inestabilidad cromosómica, que se refleja por LOH, es infrecuente en cánceres anales en HIV positivos. Las pérdidas de los alelos en locus específicos como 18q (DCC), 17p (p53) y 5q (APC) están prácticamente ausentes en los infectados. Esto, de ser confirmado, sugeriría que la inmunosupresión puede promover la progresión carcinomatosa por un camino diferente, y, que la inestabilidad cromosómica es un factor dominante en los negativos, pero no en los positivos. La carcinogénesis en estos últimos, influenciada por la persistencia de la infección por HPV y la inestabilidad microsatelital (MSI), puede ser un importante camino en la progresión a cáncer en esta población. (49-64)

La inmunosupresión puede acelerar la progresión de AIN de alto grado a cáncer invasor en el nadir de los CD4 y el comienzo del Sida. En pacientes en tratamiento para HIV, la regresión de AIN de alto grado a AIN de bajo grado y los de bajo grado a no presentar patología se dio principalmente en los que presentaban mayor cantidad de CD4. (58-71)

El 15% de los veteranos que presentaron cáncer de ano fueron HIV positivos, y, sustancialmente más jóvenes

que los HIV negativos. Por lo tanto, se sugiere que todo paciente menor de 70 años a quien se le diagnostique un cáncer de ano debe ser estudiado para HIV. (65)

## Género y raza

La magnitud del riesgo de anomalías escamosas anales no es del todo conocida en mujeres HIV positivas y de alto riesgo. Evidencia reciente mostró que en mujeres con AIN existe una incidencia elevada de CIN 3. En otros estudios, 13 de 14 mujeres con HSIL presentaron AIN de diversos grados. (72)

Las Neoplasias Anales Intraepiteliales fueron encontradas en el 21 % de mujeres HIV positivas y en el 6 % de mujeres de alto riesgo. Dentro de este grupo, los factores de riesgo para AIN de bajo grado fueron edad menor, relaciones anoreceptivas, HPV anal y HPV cervical. Para AIN de alto grado, el único factor de riesgo estadísticamente significativo fue la infección anal por HPV. (33)

Poco se conoce de las AIN de alto grado en mujeres HIV positivas, pero en un trabajo reciente se publicó que tienen un riesgo 7.8 veces mayor de cáncer anal in situ, y, del invasivo, 6,8 veces. (72).

Comparando hombres y mujeres HIV positivas en la era pre- HAART, la prevalencia de enfermedad anal en mujeres era del 70 % con respecto a hombres. Esto quizás fue debido a que los hombres tuvieron más parejas y relaciones anoreceptivas que estas. (66)

En la población de veteranos, en EE.UU., los pacientes HIV positivos con cáncer de ano fueron más jóvenes, predominantemente hombres de raza negra comparada con los HIV negativos. Entre 1994-2000 la incidencia de cáncer de ano aumentó más en hombres afro-americanos. (65)

## Inmunosupresión Iatrogénica

La neoplasia anal intraepitelial se asocia con inmunosupresión iatrogénica en pacientes que han recibido un trasplante de órganos sólidos.

La incidencia de AIN de alto y de cáncer de la región anogenital está aumentada desde 10 a 100 veces en pacientes transplantados que en la población general, y, las mujeres, afectadas el doble que los hombres. (29-73)

Un estudio sueco, con una cohorte de 5931 pacientes con trasplante hepático, renal o de otros órganos mostró un incremento de 10 veces comparado con la población general. Los que lo recibieron de niño, también poseen un riesgo aumentado, con un intervalo de 7 años desde el implante al diagnóstico. (29)

Ha habido reportes de AIN en 20,3% de transplantados renales en 2008. La progresión maligna de AIN grado 3 a carcinoma invasor fue del 9 al 11%. La prevalencia de infección por HPV (cepas de alto riesgo) fue del 47 % en la cohorte de 1994 y de 9% en 2004 (58).

La infección por HPV y los pacientes que presentaron AIN se presentó en aquellos que tuvieron inmunosupresión por tiempo prolongado. El tiempo medio fue de 5 años. Este es suficiente para la infección por HPV y su progresión a neoplasia. (58)

### Hábito de fumar

El hábito de fumar está asociado con un riesgo cinco veces mayor de cáncer de ano.

Fue postulado que una acción antiestrogénica del tabaco contribuye a la carcinogénesis escamosa anogenital. (45)

La asociación de riesgo aumentado de cáncer anal y hábito de fumar se presenta en mujeres premenopáusicas. El riesgo se presenta por este status y no por la edad. Esta observación en mujeres que no son estrógeno-deficientes puede reflejar un mecanismo carcinogénico no considerado hasta ahora. Aunque los mecanismos moleculares son complejos y no están establecidos, se considera que el hábito de fumar tiene un efecto antiestrogénico en mujeres, posiblemente debido a cambios en la producción o metabolismo de estrógenos adrenales u ováricos. (74)

Para que las hormonas sexuales estén involucradas se necesitan la presencia de receptores hormonales en la mucosa anal. Embriológicamente, la mucosa del canal anal y vagina derivan de la cloaca. La posibilidad de que hormonas sexuales femeninas sean necesarias para la mucosa anal como para la vaginal es posible. Receptores hormonales para estrógenos y andrógenos fueron encontrados en el epitelio escamoso anal en mujeres pre y post menopáusicas, así como en hombres. Esta observación sugiere un rol fisiológico de las hormonas sexuales en la mucosa anal. (74)

Niveles decrecientes de estos receptores fueron notados en epitelio normal, displásico y neoplásico del cuello de útero. (74)

El hábito de fumar, con su efecto antiestrogénico, produce cambios en el epitelio anogenital similar a los que se observan fisiológicamente en la post menopausia. La mayor vulnerabilidad mucosa, con su sequedad, atrofia y fisuras acompañantes pueden ser uno de los mecanismos en el cual un efecto antiestrogénico puede ser un cofactor de riesgo en neoplasia anogenital, posi-

blemente permitiendo mayor acceso viral (HPV) a las capas epiteliales basales. (74)

También, causas de hipostrogenismo, constitucional o inducido, también puede ser un cofactor en carcinogénesis anal. No se observó efecto protector del reemplazo hormonal o por anticonceptivos, posiblemente debido a las bajas dosis de estrógenos o por otro mecanismo de acción de los estrógenos artificiales. (74)

### Hábitos sexuales

Dentro de los factores de riesgo del cáncer de ano se encuentran el hábito de fumar, antecedentes de condilomas acuminados (exposición a HPV) y una historia de relaciones anoreceptivas, reflejando la adquisición de HPV en el canal anal. Con estos factores, no debe ser sorprendente que una historia de HSH es un factor de riesgo importante para el cáncer de ano en hombres. Antes de la epidemia de SIDA en 1982, la incidencia de cáncer anal entre hombres HSH fue estimada entre 12,5 a 36,9 por 100000, casi tan alta como la incidencia de cáncer de cuello en mujeres previa a la introducción del Papanicolaou. (33)

El resultado de la asociación de cáncer de ano con actividad sexual en un estudio hecho en Dinamarca mostró un riesgo aumentado con las siguientes variables:

- Más de 10 parejas sexuales a lo largo de su vida (RR=4.5)
- Historia de condilomas anales (RR=11.7)
- Condilomas genitales (RR=4.6)
- Gonorrea (RR=3.3)
- Displasia cervical (RR=2.3)
- Haber realizado test de HIV (RR=1.7)
- Historia de enfermedades de transmisión sexual en parejas (RR=2.4)
- Relaciones anoreceptivas antes de los 30 años (RR=3.4) o con múltiples parejas (RR=2.5)
- Antecedentes de sífilis /hepatitis (RR=4.0). (38)

La identificación de un riesgo dos veces mayor de contraer cáncer anal en varones solteros sugirieron que las costumbres sexuales podrían aumentar el riesgo de cáncer anal. Dentro de esta población de se incluían a una importante cantidad de HSH, siendo esto confirmado por otros estudios. La incidencia en blancos en Estados Unidos (previa a la epidemia de SIDA), de 0,7 por 100000 aumentó a 37 por 100000 en varones HSH. (45)

Estudios actuales sugieren que una historia de múltiples parejas homo y heterosexuales, o de relaciones anoreceptivas sin protección en hombres y mujeres (éstas por debajo de 30 años) aumentan el riesgo de AIN y cáncer anal invasor. (45) (Foto 23)



Foto 23: AIN de alto grado (cortesía Dr. René Bun)

La infección por HPV y las relaciones anoreceptivas son factores de riesgo independientes para la citología anal patológica. La irritación crónica, así como grietas y fisuras puede facilitar la reinfección por HPV (72)

En el estudio EXPLORE, se observó un aumento en la incidencia de cáncer de ano en hombres HSH-HIV negativos. Este grupo presentó una prevalencia del 20 % de AIN de alto grado sin cambios por la edad. La

infección por HPV fue del 57 %. En este estudio, los hombres tenían un promedio de ocho diferentes parejas en los últimos seis meses, número constante a pesar de la edad, y, es sustancialmente mayor que en mujeres mayores de treinta años. (Gráfico 6)

La falta de incremento en la frecuencia de AIN de alto y bajo grado con respecto a la edad en pacientes que no tuvieron pesquisa ni tratamiento sugiere que la mayoría de las lesiones por HPV son transitorias. Infecciones con múltiples serotipos de HPV pueden ser un marcador de enfermedad persistente o el progreso de bajo a alto grado.

También, esta infección por múltiples tipo del virus puede deberse a múltiples parejas. La alta prevalencia de AIN y de enfermedades anales relacionadas a HPV en todas las edades de HSH- HIV- negativos reflejan una población que continúa sexualmente activa por varias décadas de vida. (65) (Gráfico 7)

Una de las razones por la cual hombres que se consideran heterosexuales pueden presentar un cáncer de ano puede ser la falta de reportes de relaciones anoreceptivas. De todas maneras, informes recientes sugieren que infecciones por HPV y AIN pueden producirse en el canal anal en individuos inmunocomprometidos que no hayan tenido relaciones anoreceptivas. También, hombres heterosexuales no inmunodeprimidos que niegan relaciones anales presentan un alto porcentaje de infección por HPV. (34) (Gráfico 8)

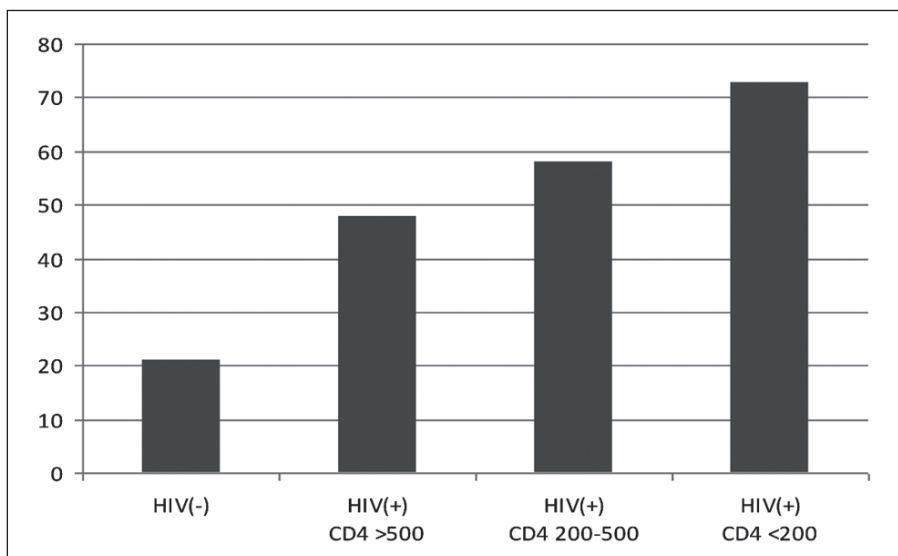
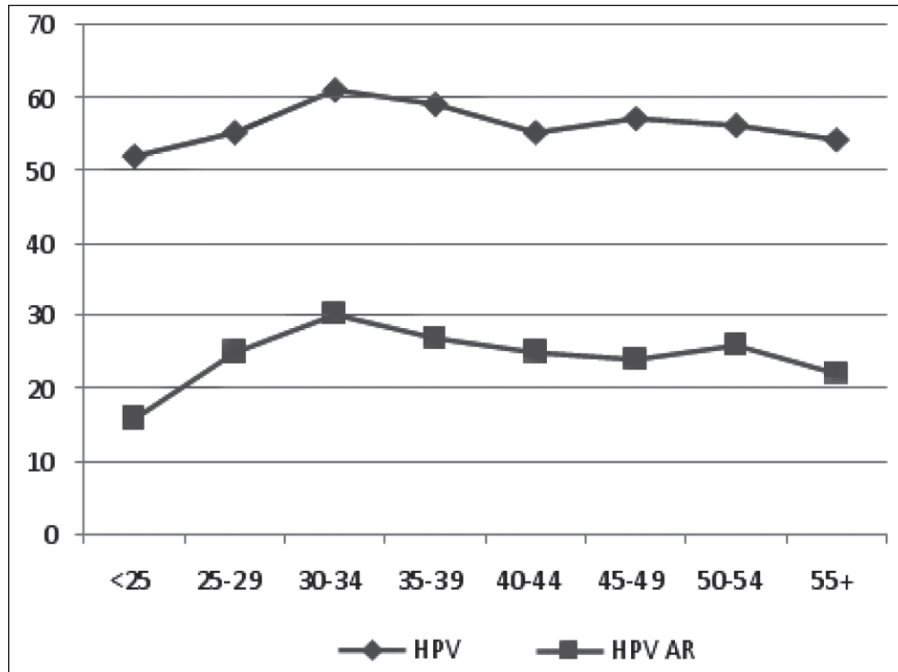
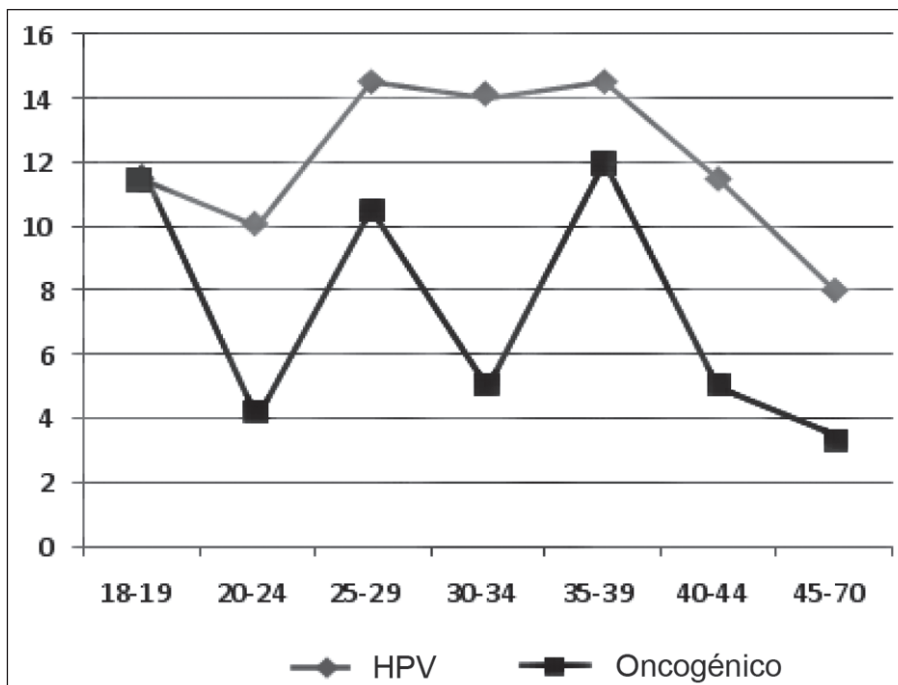


Gráfico 6: Porcentaje de HSH con citología anal anormal. Adaptado de: Palefsky JM. et al. J Acquir Immune Defic Syndr Hom Retrovirol. 1998; 17:320-326



**Gráfico 7:** Infección anal por HPV por grupos de edades en HSH- HIV negativos sexualmente activos. Adaptado de Chin-Hong PV. et al. J. Infect Dis 2004; (190):2070-2076



**Gráfico 8:** Hombres que tienen sexo con mujeres tienen una alta prevalencia de infección anal por HPV. Adaptado de Nytray AG. Et al. J Infect Dis 2010;(201):1498-1508

#### Antecedentes de cáncer o displasia de cuello de útero vulvar o vaginal

Mujeres con antecedentes de cáncer vulvar, displasia vulvar intraepitelial de alto grado y cáncer cervical presentan un riesgo aumentado de cáncer de ano y AIN, posiblemente debido a la exposición al HPV. La

incidencia en las pacientes que presentan cáncer de cuello uterino o CIN (neoplasia cervical intraepitelial) es de 3-5 veces mayor que en las que no presentan esta patología. Médicos de atención primaria de la salud, que realicen programas de detección precoz de patología cervical, deben conocer la asociación entre HPV y cáncer de ano. (33-36-44)

En algunos grupos de mujeres, en los últimos años, la prevalencia de HPV anal es mayor a la infección cervical. En una población HIV negativa de mujeres Hawaianas, la infección anal fue tan común como la cervical. Generalmente, los tipos de HPV son similares en el canal anal y en el cérvix, pero mujeres individuales pueden presentar distintos tipos en las dos regiones. La infección anal por HPV es más común que lo que se creía años atrás. Las consecuencias de infección por HPV incluyen el desarrollo de cáncer anal y la posibilidad de diseminación del HPV al cérvix. También pareciera que el ano tiene menos riesgo de desarrollar un cáncer que el cuello del útero debido a que la incidencia de cáncer anal por infección anal por HPV es menor que la relación cáncer cervical por infección cervical. (33)

En el estudio de Edgren y Sparen en Suecia, con más de 3,7 millones de mujeres monitorizadas durante un período de 37 años, observaron que en mujeres con diagnóstico de CIN 3 existía una fuerte relación con cánceres de vagina, vulva y ano. Además, presentaron un riesgo aumentado de neoplasia anogenital en 10 años o más del primer diagnóstico, y, una frecuencia mayor en todos los grupos etarios comparadas con aquellas que no presentaban CIN. Prácticamente todas las mujeres con CIN estaban infectadas por HPV. En un estudio realizado en Inglaterra reveló que el 19% de las mujeres que presentaban CIN tenían también AIN. (30-62) (Foto 24)

Parejas de mujeres con cáncer cervical presentan un riesgo mayor de cáncer de ano. (39)

La infección por HPV y citología anal anormal son comunes en diversas poblaciones en pacientes infectadas por HIV. PAP cervicales anormales, previos o concurrentes, presencia de HPV cervical, historia de enfermedades de transmisión sexual (otras que HPV) se asocian con un incremento de la citología anal patológica. Hay una alta correlación entre citología anal y cervical anormal e infección cervical y anal por HPV,



**Foto 24:** Infección por HPV perianal en mujer con CIN 3 (Cortesía Dr. José Correnti)

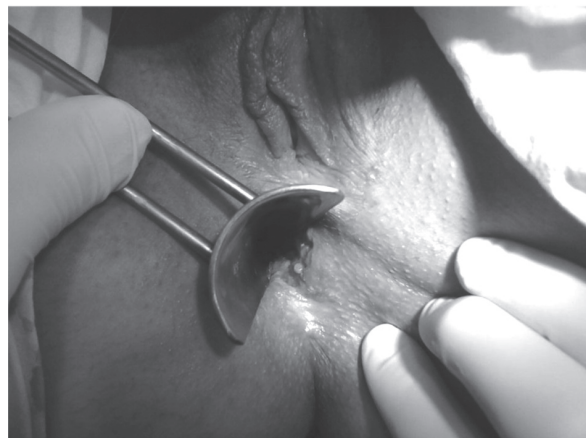
por lo que los pacientes que presenten citología anormal o infección por HPV cervical tienen un riesgo mayor de presentar esto a nivel anal. (33-67)

## DETECCIÓN PRECOZ

Los métodos de detección precoz para el cáncer de cérvix y sus precursores han sido estudiados y aceptados por la comunidad médica. La incidencia en el número de cánceres de cérvix ha disminuido de 40/100000 a 8/100000 en países donde las lesiones preneoplásicas han sido monitoreadas. Aunque es menos conocido, estos métodos también se han aplicado para el cáncer de ano y sus precursores. No es una prioridad realizar estudios de detección precoz en población general debido a su baja incidencia, pero en sí en poblaciones de riesgo, debido a que la frecuencia es mayor a la que presentaba el cáncer de cérvix previo a la inicialización de los programas de detección masivos. (59)

La neoplasia intraepitelial anal (AIN) es una lesión precancerosa del canal anal similar a la neoplasia cervical intraepitelial, pudiendo progresar a carcinoma invasor si no es tratada. Las AIN están firmemente asociadas a la infección por HPV, pudiendo las cepas no oncogénicas y las oncogénicas producir lesiones de bajo grado, pero sólo estas últimas (16 y 18), pueden producir lesiones de alto grado.

En grupos determinados, la detección precoz puede prevenir neoplasias, por lo que el estudio en estos debería estar garantizado. El estudio WIHS (estudio interagencias sobre HIV en mujeres) mostró una alta incidencia de HPV en mujeres HIV negativas y positivas (en las de alto riesgo mayor que en cérvix), así como en hombres, variando del 12% en heterosexuales a casi el 100% en HIV-positivos HSH. (65) (Foto 25)



**Foto 25:** Carcinoma escamoso superficial

Sin embargo, hay autores que argumentan que no es necesario realizarla, afirmando que hay una ausencia de datos que demuestren que el tratamiento de las AIN de alto grado reduce la incidencia del cáncer de ano. Esto se suma a la falta de estudios sobre el costo beneficio y a la carencia de reportes que demuestren la efectividad del tratamiento de las AIN. (93)

A su vez, los factores de riesgo para la progresión a carcinoma invasor no están totalmente dilucidados, por lo que puede haber un sobre-tratamiento en algunos individuos.

Pero, si las AIN de alto grado pueden ser adecuadamente diagnosticadas y tratadas, y, si estas medidas pudieran disminuir la incidencia de cáncer de ano, sería no solo deseable sino imperativo realizarlas en poblaciones determinadas (53-75)

En los centros de atención primaria de la salud los pacientes deben ser interrogados sobre los factores de riesgo de cáncer de ano. Dada su asociación con HPV, es aconsejable averiguar sobre la historia sexual del paciente y antecedentes de enfermedades de transmisión sexual. Debido a la mayor incidencia en HIV positivos, se debe plantear también la necesidad de estudiar a esta población. El diagnóstico de AIN necesita un alto índice de sospecha, sobre todo en pacientes de riesgo que presenten nuevos síntomas perianales. (44)

A pesar de la eficacia indiscutida de la HAART (terapia anti-retroviral altamente activa) en la prevención de las complicaciones de la infección por HIV, cada vez hay mayor evidencia no solo en la falla de ésta en la protección contra cánceres anales, sino que su incidencia está en aumento. Por este incremento, hay una necesidad imperiosa en hallar métodos efectivos para la detección y prevención del cáncer anal en pacientes HSH infectados con HIV. (53)

El diagnóstico precoz es diferente para el cáncer de ano que para las AIN:

- El cáncer de ano es generalmente grosero y palpable
- Las AIN generalmente no son palpable y en general no son visibles sin magnificación y teñido.
- Muchos pacientes no admiten el problema
- Gran cantidad de médicos no lo conocen

La consulta y examen deben comenzar con:

- Una historia clínica detallada de cirugías en el canal anal
- Una detallada explicación del procedimiento incluyendo la firma del consentimiento informado.
- Inspección visual
- Citología Anal (PAP)

- Estudio para Enfermedades de Transmisión Sexual (?)
- Tacto anorrectal (debe considerarse como el primer paso para el diagnóstico) debiendo realizarlo a todos los pacientes de riesgo por lo menos una vez por año. El propósito del tacto es palpar masas compatibles con cáncer, y por lo tanto se lo considera un test para la detección precoz.
- Anoscopia estándar. (30)

Los test de detección precoz como el PAP anal o la detección de HPV anal son mas baratos, cortos y necesitan menos experiencia que la anoscopia de alta resolución. Pero, el beneficio de realizar PAP anales seriados en pacientes HIV positivos HSH no se conoce. (53)

La mejor técnica para detectar áreas con lesiones intrapiteliales del canal anal son una combinación entre citología anal y anoscopia magnificada. (76)

El primer estudio que se realiza es el PAP anal, y, en caso de ser anormal se recomienda una anoscopia magnificada. Otros autores consideran que el mejor método de pesquisa es realizar directamente una anoscopia magnificada. La citología anal generalmente sub-diagnostica el grado de lesión, debiendo ser complementaria a la HRA y al tacto anorrectal, y, no debe ser utilizada como único estudio. La citología puede identificar la presencia de AIN pero no su localización, y siempre se debe realizar primero. (29-33-52)

No debe usarse ningún tipo de lubricante para las tomas porque puede interferir en la calidad de las muestras. Utilizando un hisopo, se inserta en el ano, aproximadamente de 3 a 4 cm, para llegar a la zona transicional, rotándolo en espiral y mientras se retira lentamente, generalmente contando hasta 10. (33) (Foto 26)

Una ventaja importante del PAP anal es el hecho de que puede coleccionar muestras de todo el canal, con células de la zona de transición, del epitelio no queratinizado y del queratinizado.

El material obtenido se coloca en un portaobjeto, se fija y tiñe utilizando el método de Papanicolaou. También se puede colocar en medio líquido. (Foto 27)

La citología anal se clasifica de acuerdo a Bethesda o a la British Society for Clinical Cytology. En el primero, las anomalías celulares sugestivas de AIN se dividen en bajo y alto grado, y, en la británica en baja, moderada y severa discariosis, reflejando AIN 1, 2 y 3 (bajo y alto grado). También hay un porcentaje de hallazgos atípicos pero no específicos (ASCUS: células atípicas de significación no determinada) que, generalmente derivan en la necesidad de realizar biopsias. (29-33)



Foto 26: Obtención de la muestra



Foto 27: Colocación en portaobjeto

La mayoría de los patólogos usan la morfología estándar para el diagnóstico de las AIN, y, se acepta cierta variación entre los observadores. En numerosos centros, es altamente recomendado que todo diagnóstico de AIN sea corroborado por una segunda opinión (33).

La sensibilidad de la citología anal para identificar anomalías celulares (ASCUS, ASC-H, LSIL y HSIL) oscila entre el 69 y 93 %. Sin embargo, como solo la AIN de alto grado recibe tratamiento, los valores de detección varían entre el 32 y 59 %. Esta pobre especificidad limita su valor como herramienta de detección precoz, debido a que muchos pacientes con displasias leve van a ser enviados a HRA, resultando en un costo no despreciable para el sistema de salud. (77) (Gráfico 9)

Las anomalías celulares detectadas por el PAP anal son posteriormente evaluadas por anoscopia magnificada, utilizando un colposcopio o microscopio operador. Este permite identificar áreas sub-clínicas de AIN, determinar la extensión de la lesión, realizar biopsias dirigidas y el tratamiento. El resultado histopatológico de la biopsia guiada por HRA se considera el

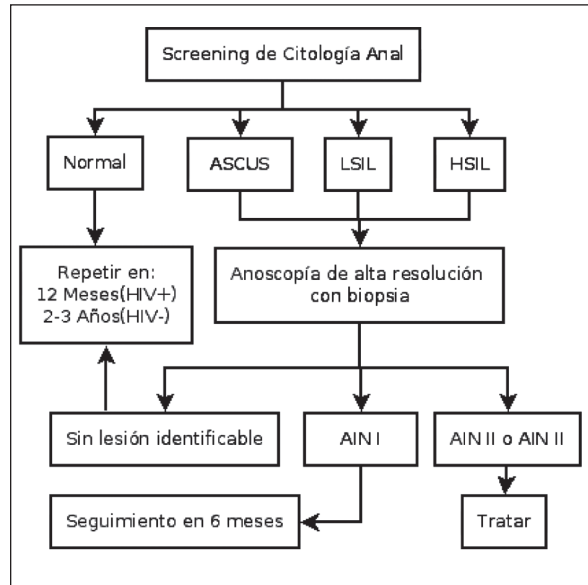


Gráfico 9: Algoritmo para screening para neoplasia anal intraepitelial (AIN).

Adaptado de Peter Chin-Hong y Joel Palefsky: Clinical Infectious Diseases 2002, 35:1127-34.

principal test para confirmar la presencia de una lesión anal intraepitelial (29)

La realización de HRA en todos los pacientes, tiene una alta sensibilidad pero una baja especificidad, porque muchos no presentarán alteraciones, por lo que se recomienda en:

- En caso de citología anormal
- En caso de alteraciones en el tacto anorrectal
- Cualquier hallazgo patológico que pueda corresponder a displasia en anoscopia estándar
- En pacientes HIV positivos HSH se recomienda realizar la citología y la HRA en el mismo momento. (78)

La anoscopia de alta resolución (HRA) es el examen del ano, canal anal y del periano utilizando un colposcopio, ácido acético al 5% y solución de Lugol. Se observa con especial atención en la zona de transición luego de la aplicación de ácido acético al 5 %, lesiones blanquecinas sospechosas de ser producidas por el efecto citopático del HPV, y, deben ser biopsiadas. (79)

Se utiliza una posición lateral izquierda o en navaja sevillana. La posición de litotomía o ginecológica, no es la mejor, debido a dificultades para observar la pared anterior.

Para la descripción se utiliza el reloj anal.

La HRA, comienza con la introducción en el canal anal de un hisopo embebido en ácido acético al 5%, a través de un anoscopio transparente lubricado con jalea de lidocaína. Este se retira, y el hisopo queda en posición por 2 minutos. (Foto 28)



**Foto 28:** Inserción del hisopo embebido en ácido acético al 5%



**Foto 29:** Realización de la HRA utilizando hisopos embebidos en ácido acético

Al extraer el hisopo, se reinserta el anoscopio, y la mucosa del canal anal es visualizada, concentrando la atención en la unión escamo-columnar en la línea dentada y en la zona transicional. Se debe seguir colocando ácido acético constantemente. Las áreas de AIN aparecen blanquecinas (aceto-blancas). (Foto 29)

También se utiliza para la coloración solución de Lugol. El epitelio escamoso maduro que contiene glucógeno permanece marrón, mientras que las zonas que permanecen amarillentas, corresponden a las áreas aceto-blancas altamente sugestivas de AIN de alto grado. El Lugol sirve para diferenciar las lesiones de bajo y alto grado de acuerdo al color. Esta tinción ayuda a distinguir mejor los bordes de la lesión. No es útil en mucosa queratinizada, en el canal anal distal y piel perianal.

Las lesiones que impresionan ser de bajo grado, si no se tiñen con Lugol, tienen dos veces más posibilidades de ser de alto grado. Ayuda a distinguir patologías que no son aceto-blancas.

Cuando se va retirando el anoscopio se observa el canal anal distal y el periano

La utilización de spray de Indigo Carmín, sirve para delinear el margen de las lesiones de alto grado, que fueron pobremente definidas en la anoscopia magnificada. También permite identificar lesiones satélites. Una demarcación clara permite su remoción completa en cirugía. (33)

Para un examen satisfactorio, deben haberse examinado las siguientes partes:

- Unión escamo columnar
- Zona de transición anal
- Canal anal
- Borde anal
- Piel perianal

Se debe evaluar:

- El color del epitelio normal y el de la zona de transición, observándose esta última blanca luego de la aplicación de ácido acético.
- Características de la superficie, debiendo describir los bordes de la lesión, si es granular o lisa, y si presenta papilas.
- Patrones vasculares como puntuación vascular o mosaicismo. Estos patrones son fácilmente identificables, con el filtro verde. Se pueden observar la puntuación que es la visión final de capilares dilatados y prominentes en epitelio blanco, así como el mosaicismo, que son las interconexiones capilares. (5)

Las lesiones de bajo grado pueden ser:

- Planas o elevadas
- Aceto-blancas, brillosas
- Su superficie puede ser suave o papilar
- La puntuación es más frecuente que el mosaicismo
- Vasos capilares en asa
- Son Lugol negativos o parcialmente negativos

Las típicas lesiones de bajo grado son:

- Lesiones aceto-blancas, papilares, elevadas, con vasos superficializados, y con tinción con Lugol parcial o completa
- Lesiones aceto-blancas, con puntuación o no, Lugol parcial o negativo
- Aceto-blanco indistinto, cambios micropapilares con Lugol parcial

Las lesiones de alto grado tienen estas características:

- Generalmente planas
- Bordes suaves
- Generalmente aceto-blancas
- Aceto-blanco opaco, grisáceo
- Mosaicismo o puntuación gruesa

- Lugol negativo
- Ulceraciones, friabilidad

Los signos de cáncer invasor en anoscopia de alta resolución son:

- Ulcerado y friable
- El aceto-blanco puede no ser evidente

- Alteraciones vasculares atípicas y groseras
- Puntuación y mosaicismo
- Mosaicismo grueso en mucosa queratinizada. (Fotos 30, 31 y 32)



Foto 30: AIN de bajo grado

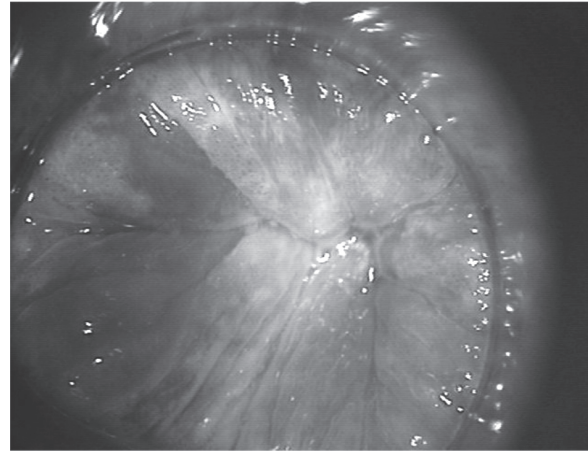


Foto 31: AIN III Puntuación y mosaicismo (cortesía Dr. Alejandro Moreira Grecco)

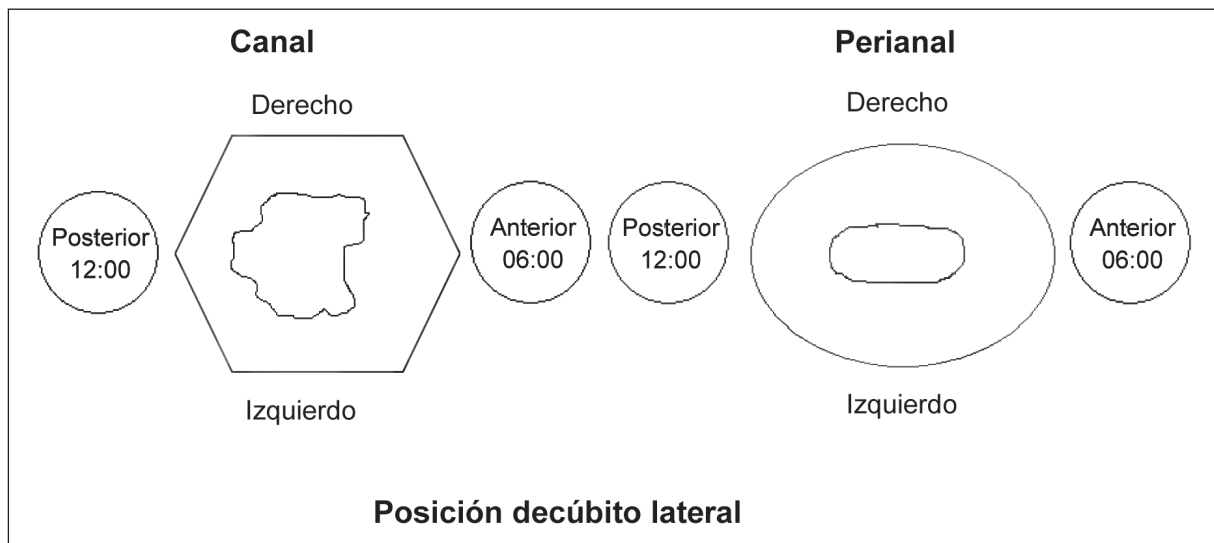


Foto 32: Informe anoscopia Adaptado de Norman Jay: The ABC of Equipment, Procedures & Terminology. High Resolution Anoscopy Course. Providence April 2012.

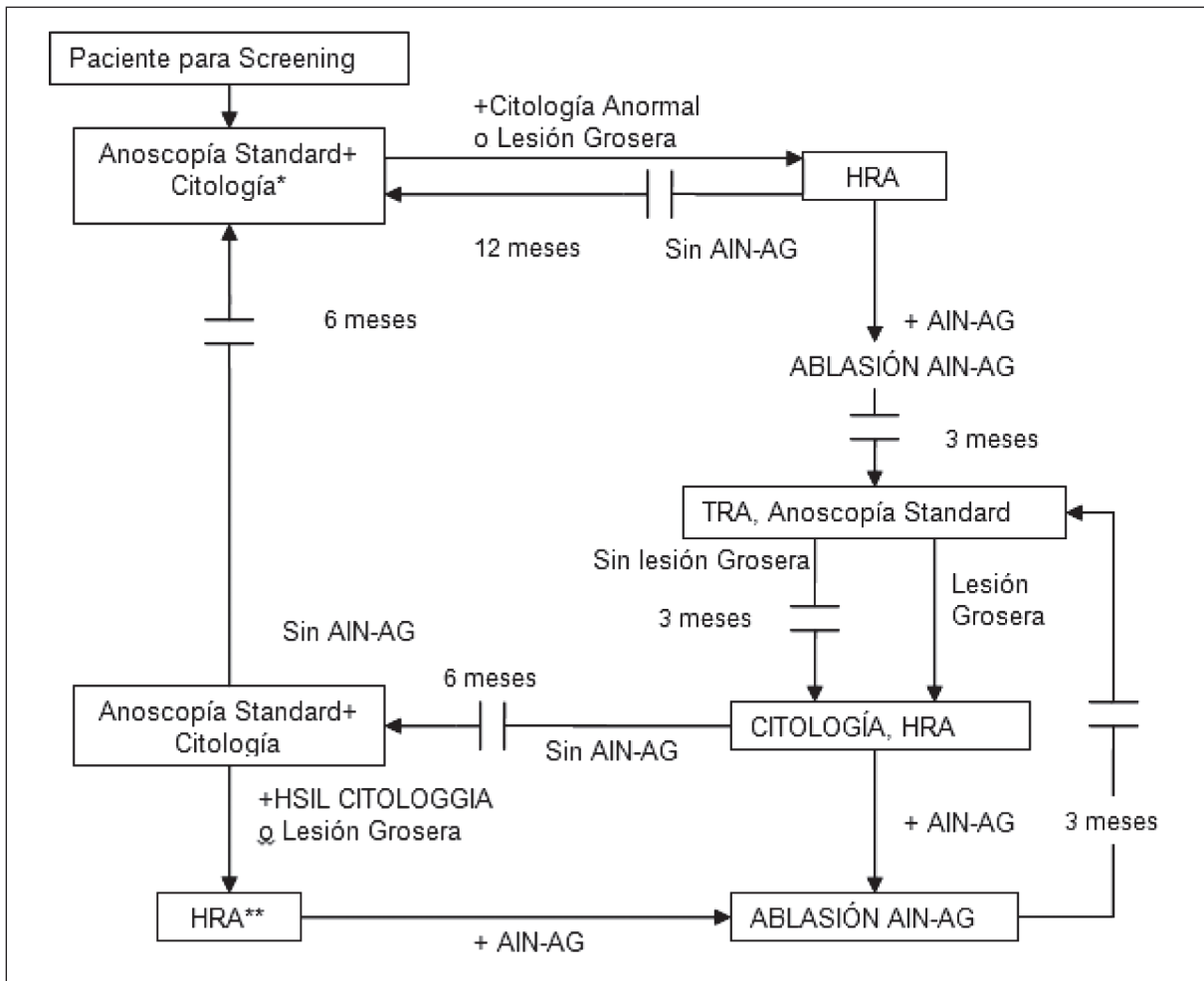
El cáncer invasivo superficial siempre aparece en lesiones de alto grado. La progresión de éstas a lesiones malignas está descripta, desconociéndose el porcentaje, y, la mayoría de los pacientes con lesiones de alto grado, probablemente no desarrollen un cáncer invasor.

La especificidad y sensibilidad de la HRA varían en la literatura, dependiendo de la experiencia del operador, equipamiento y co-morbilidades. La sensibilidad varía del 59 al 100%, y, la especificidad entre el 66 al 74%. (59)

No todos los cánceres pueden ser descartados por un tacto anorectal normal, y, no todos son obvios, presentándose como una masa. A veces, solo una induración, es lo único que puede palparse.

A nivel perianal debe prestarse especial atención a:

- Induraciones
- Ulceraciones
- Epitelio denudado
- Granulaciones con escoriaciones
- Cambios vasculares diferentes a vasos superficializados son raros. (Gráfico 10)



**Gráfico 10:** Adaptado de Marks D. y Goldstone S. J *Aquir Inmune Defic Syndr* 2012; 59(3):259-265

El uso de marcadores biológicos puede ser usado, junto a la citología o muestras biópsicas, para mejorar el diagnóstico y monitorear la respuesta a la terapia implementada. Los biomarcadores estudiados son proteínas que influyen en la desregulación del ciclo celular (como p16 y proteínas de mantenimiento minicromosómicas), biomarcadores del daño del ADN (53BP1), adicionándolas a la gama tubulina, identificación de HR- HPV y beta defensinas. (80)

Las proteínas de mantenimiento minicromosómicas (MCM) son marcadores de la desregulación del ciclo celular. Se ha encontrado aumento de las expresiones de MCM-2 y MCM-5 en biopsias con displasia. La sensibilidad para detectar AIN de alto grado fue del 84 % y, para carcinoma escamoso del 90%. La especificidad para cualquier tipo de anormalidad, fue del 77%. (80)

El gen supresor p16ink4a se encuentra involucrado en la regulación celular. Una disminución en los niveles de este marcador, se relaciona con una regresión de las AIN durante la terapéutica. (80)

La proteína 53BP1 se encuentra en áreas de ruptura del ADN, como respuesta celular al stress genotóxico. Estas áreas se encuentran asociadas a la pérdida episomal e integración viral del HPV 16 en keratinocitos cervicales, por lo que se plantea que puede haber una asociación de los focos 53BP1 y HPV de alto riesgo, relacionado con displasias anales. (57)

Debido a la diferencia en la interpretación entre patólogos del grado de displasia, estos marcadores pueden brindar medidas más objetivas en clasificar y diagnosticarlas, así como para realizar anoscopías de alta resolución sólo a los pacientes portadores de cepas de alto riesgo. (54)

Recientemente, se reportó que la expresión Ki-67 puede ser útil para la confirmación de AIN. Otro estudio mostró que la combinación de Ki-67 y la expresión p16, es un marcador sensible y útil para el diagnóstico de AIN de alto grado. Estos marcadores, junto a la morfología, pueden ayudar a mejorar el diagnóstico. (79)

Las células displásicas del cuello del útero y vejiga convierten de forma selectiva la prodroga ácido 5-aminolevulínico (ALA) en un fotosensibilizador activo, la protoporfirina IX, que emite una fluorescencia roja cuando se utiliza luz ultravioleta. La aplicación de ALA al 20% con una iluminación de una luz azul dos horas después, presentó una sensibilidad en las biopsias dirigidas del 100%. Esta alta sensibilidad puede hacer que este método sea de gran utilidad para realizarlas. (33-54)

La captura híbrida por el Digene 2 de las cepas de HPV de alto riesgo pueden reducir la cantidad de pacientes enviados a HRA, aunque un 5% de displasias de alto grado pueden no diagnosticarse. Este test detecta el genoma de 6 cepas, de bajo riesgo (6,11,41,42 y 43) y 13 de alto riesgo (16,18,33,35,51,52,56,58,59, y 68) (59-78).

Todavía no está claro si la regulación de estas proteínas es inducida directamente por la infección viral o, secundariamente como respuesta de stress por la infección viral. Hay autores que consideran que el rol de los test para HPV en AIN es mínimo. Aunque la mayoría de mujeres sexualmente activa está infectada por este virus en ano, la mayoría de las infecciones se resuelve en poco tiempo, haciendo poco relevantes las implicaciones terapéuticas. Los HPV 16 y 18 son eliminados en promedio en 132 y 212 días respectivamente. Por lo tanto, en mujeres sanas, el clearance es rápido, sugiriendo una eficacia limitada del test para HPV como una herramienta para la pesquisa del cáncer anal. Otro estudio inglés encontró estos test inefectivos en la detección de AIN. (78)

Un capítulo aparte merece la educación de las poblaciones de riesgo. En Australia, un estudio de pacientes HIV negativos HSH, el 55% nunca había oído del HPV, y, menos del 30% conocía del riesgo de contraer cáncer de ano por las relaciones ano-receptivas.

La educación de los pacientes por parte de los médicos, puede facilitar el diagnóstico y tratamiento de estas condiciones anorectales. (80)

No existe una política global, para la detección precoz del cáncer de ano y lesiones preneoplásicas, salvo en algunas ciudades determinadas.

En 2007, el New York Department of Health AIDS Institute recomendó un programa de detección para esta patología, en poblaciones determinadas.

Se lo aplica en pacientes infectados con el virus de HIV, y, dentro de estos, a ciertos subgrupos:

- a. HSH
- b. Pacientes con condilomas acuminados

- c. Mujeres con historia de patología cervical o vulvar por HPV

Joel Palefsky y colaboradores, de la Universidad de San Francisco, le realizan pesquisa a estos grupos de riesgo:

1. Pacientes HIV Positivos HSH (con buen pronóstico)
2. Todos los HSH de más de 40 años de edad
3. Todos los Pacientes HIV positivos (de cualquier orientación sexual)
3. Todas las mujeres HIV positivas
4. Pacientes transplantados asociados a inmunosupresión
5. Pacientes inmunodeprimidos
6. Mujeres con HSIL/ CANCER
7. Todos hombres y mujeres con condilomas acuminados

## DIAGNÓSTICO

No solo es importante el diagnóstico de los cánceres de ano, sino también diagnosticar las lesiones preneoplásicas.

Hay tres componentes en el diagnóstico de las AIN. La primera, es identificar la enfermedad, localización y la extensión del proceso multifocal, generalmente subclínico. (29)

El tacto anorrectal, debe considerarse como el primer paso para el diagnóstico, debiendo ser realizado a todos los pacientes de riesgo por lo menos una vez por año. (33)

El segundo, es determinar la localización y extensión de la lesión, para poder ofrecer un tratamiento adecuado, temas ya descritos en el capítulo de Detección Precoz.

La histología sigue siendo el patrón oro para el diagnóstico de esta patología. (29)

Para el cáncer invasor también se utilizan biopsias de la lesión.

Una adecuada estadificación es esencial para el pronóstico y la planificación terapéutica. En la estadificación del cáncer del canal anal se utiliza el examen clínico y de imágenes, con biopsia del tumor primario, y punción-aspiración (con aguja fina) de los ganglios inguinales sospechosos.

El diagnóstico por imágenes se realiza con:

- Ecografía endoanal
- Tomografía abdomino-pelviana
- Resonancia nuclear magnética de pelvis
- Pet-TC
- Marcación del ganglio centinela

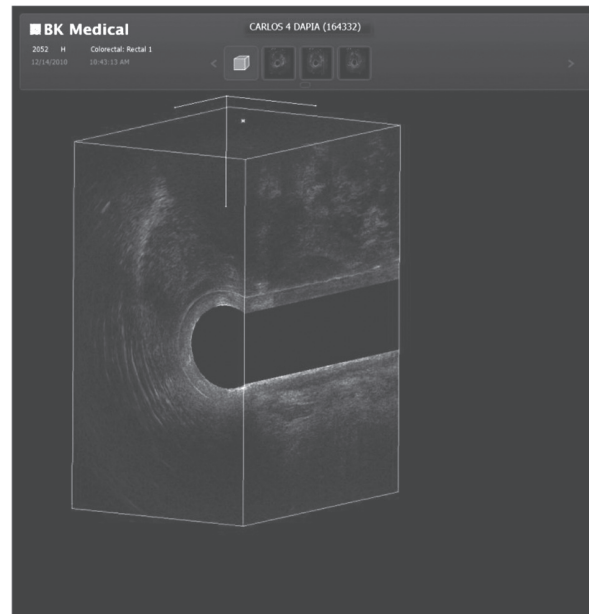
La ecografía endoanal es de bajo costo, segura y generalmente bien tolerada, siendo útil para la evaluación local. Pero, el campo de visión es muy limitado y, los ganglios mesorectales distantes y los ilíacos no pueden ser evaluados. Además, se dificulta en lesiones estenosantes. La ecografía endoanal, especialmente la 3D, brinda una adecuada información del tamaño. La ecografía 3D, necesita un tiempo no mayor de dos minutos para examinar un volumen de 10 x 10 x 15 cm. Respecto a las adenopatías, no puede distinguir las benignas de las metastásicas. Este tipo de ecografía es superior a la 2D en la detección de recurrencias post radio-quimioterapia. Junto al examen clínico, con ecografía 3D todas las recurrencias fueron diagnosticadas, con un valor predictivo negativo de 1,0, y, un valor predictivo positivo de 0,7. (81-82)

Se realiza en una frecuencia variable, entre 6 y 16 MHz con un transductor de 9 mm. La amplia frecuencia permite una alta resolución y una adecuada penetración en profundidad. Varias capas se observan con la ecografía. El subepitelio aparece moderadamente hiperecoico con canales vasculares prominentes, siendo estos los paquetes hemorroidales. Esta capa está rodeada de una banda hipoecoica, que es el esfínter anal interno de aproximadamente 2 mm de espesor. El espacio interesfintérico aparece hiperecoico. La capa final, es el esfínter anal externo, que tiene ecogenicidad mixta. (83)

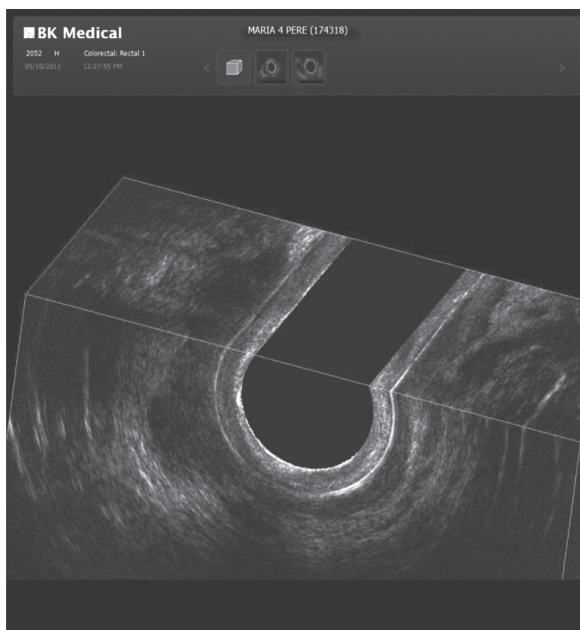
Los tumores generalmente aparecen como masas vasculares centrales hipoecoicas, que pueden invadir

esfínteres y grasa perianal. Algunos ganglios perirectales también pueden ser visualizados. Es superior a la RNM en tumores superficiales pequeños. (83)

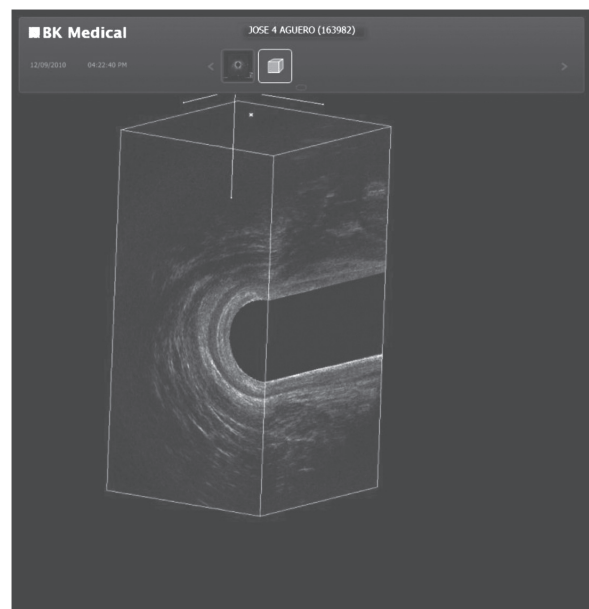
La alta resolución ecográfica es suficiente para evaluar el daño producido por el crecimiento tumoral en las estructuras del canal anal. (81-82) (Fotos 33 a 37)



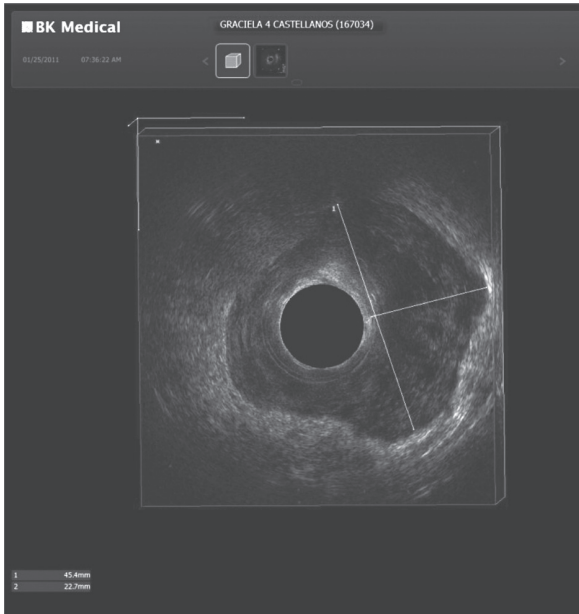
**Foto 34:** Cáncer de ano que infiltra ambos esfínteres (Cortesía Dr. Jorge Arias)



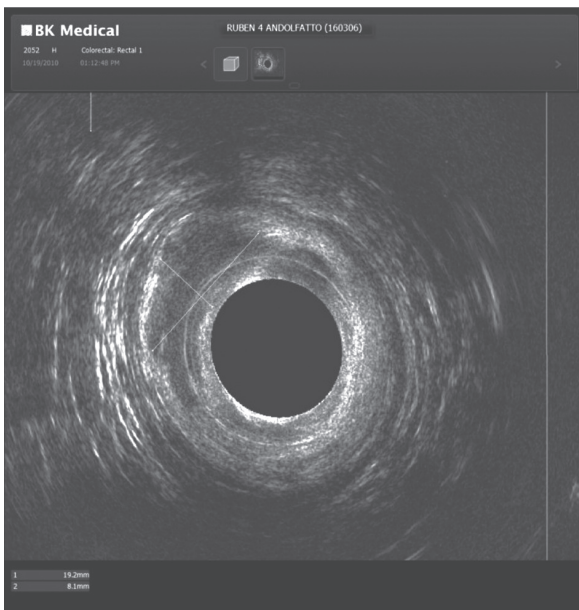
**Foto 33:** Infiltración de ambas caras (cortesía Dr. Jorge Arias)



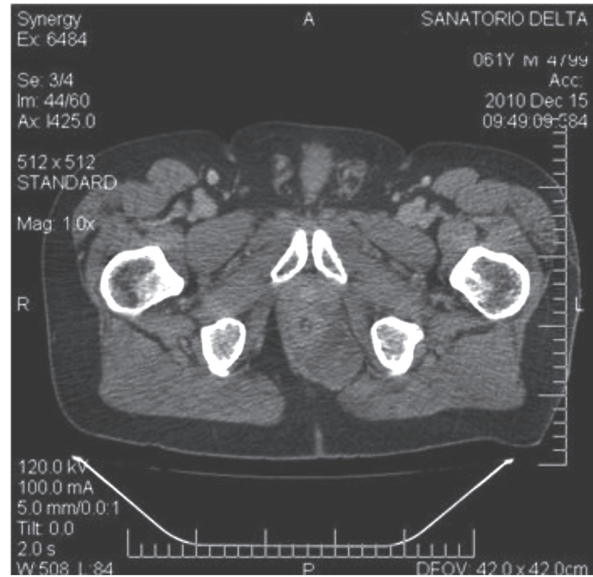
**Foto 35:** En el sector inferior se observa infiltración del esfínter externo (cortesía Dr. Jorge Arias)



**Foto 36:** Cáncer de Ano de 5 cm. (Cortesía Dr. Jorge Arias)



**Foto 37:** Lesión de 2 cm que infiltra el esfínter externo (Cortesía Dr. Jorge Arias)



**Foto 38:** Tac de abdomen y pelvis: Cáncer de ano



**Foto 39:** Tac de abdomen y pelvis: Cáncer de ano

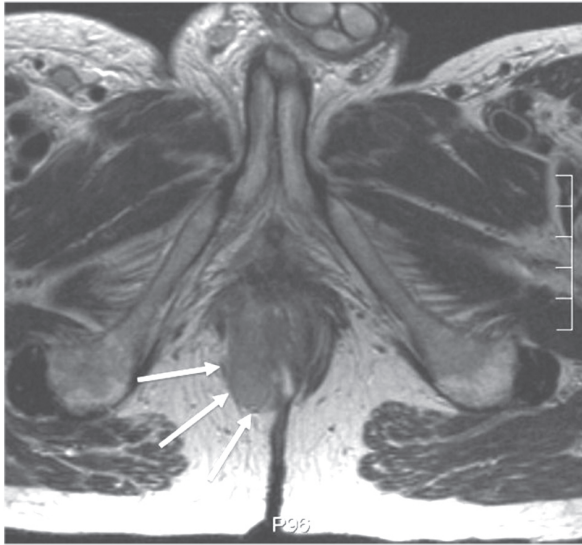
La TAC abdomino-pelviana es el método diagnóstico más usado, pero la sensibilidad para adenopatías del cáncer anal es aproximadamente del 50%. (84) (Fotos 38 y 39)

La Resonancia Nuclear Magnética se utiliza en las secuencias T1 y T2. En T2, se observa con una alta resolución espacial y de contraste, dando una imagen anatómica detallada y demostrando la relación del tumor con el macizo esfinteriano.

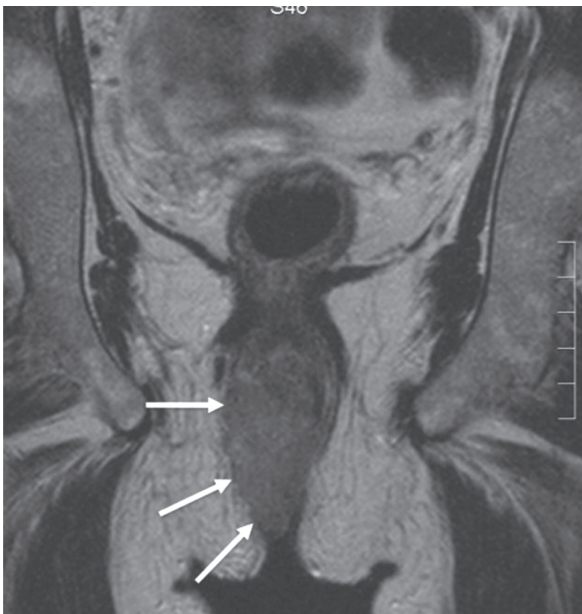
Es útil para demostrar el grado de extensión pelviana. Comparado con la señal de intensidad de los músculos glúteos, los carcinomas anales aparecen con una señal de intensidad intermedia en T2 e isointensa en T1. Los tumores primarios muestran la infiltración de estructuras locales en T2, con señales de baja intensidad (esfínter anal externo, puborectal, elevador del ano, músculo coccígeo y transversal superficial del periné). Las señales de alta intensidad son la fosa isquirital, el tejido celular subcutáneo perianal y el espacio retropúbico, y las isointensas vagina, próstata y recto.

El compromiso ganglionar se observa en T1 y en T2, con una densidad similar al tumor primario. Los ganglios rectales mayores de 5mm, y los inguinales mayores a 10

mm, se consideran metastáticos, con falsos positivos y negativos. (83) (Fotos 40, 41 y 42)

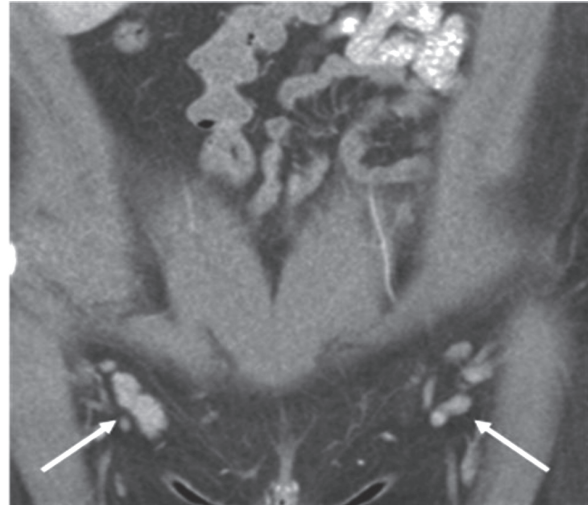


**Foto 40:** RNM Cáncer de ano (Cortesía Dr. Claudio Bonini)



**Foto 41:** RNM Cáncer de ano (Cortesía Dr. Claudio Bonini)

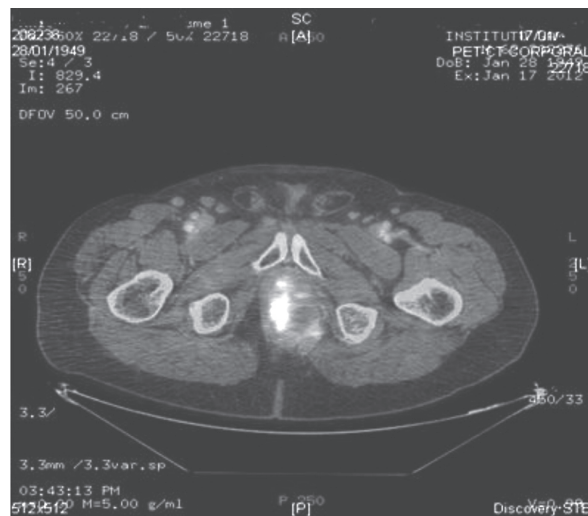
La utilización de la tomografía con emisión de positrones (PET) es un método que rápidamente se posiciona en la estadificación de este tipo de tumores. Tiene la capacidad de diagnosticar los tres estadios del TNM en un solo procedimiento. El tamaño tumoral se mide en cm. cúbicos del 40% del isocontorno de máxima captación del tumor. Los ganglios inguinales se positivan en un 20 % de los considerados normales por TAC, y, en el 23%, por diagnóstico clínico. Esto es de suma importancia para plantear la terapéutica.



**Foto 42:** Paciente de 54 años de edad con carcinoma anal y adenopatías inguinales bilaterales. RNM en plano axial y coronal secuencia FSE T2. (Cortesía Dr. Claudio Bonini)

Produce un cambio en el estadio del 23%, y, de un 40% en los ganglios si el tumor es T2 o mayor. La sensibilidad del PET para diagnosticar cambios en las adenopatías puede ser comprobada en el 93% de los pacientes. (84-85) (Fotos 43 y 44)

Las limitaciones del PET en identificar ganglios perirrectales afectados es conocida, así como la posibilidad de falsos positivos, debido a reacción inflamatoria. La sensibilidad es del 67%. La resolución espacial y la actividad del tumor primario limitan la detección de los ganglios cercanos al primario. Esto no es de importancia terapéutica, debido a que sí o sí van a ser incluidos en el campo radioterápico. (84-86)



**Foto 43:** PET-CT de Cáncer de Ano



**Foto 44:** PET-CT Corte coronal

En la estadificación de los pacientes de acuerdo al estadio tumoral local, el PET puede ser utilizado al menos en pacientes con lesiones T2, o, cuando la diseminación ganglionar se sospeche en imágenes, justificando su utilización, no solo a nivel clínico, sino a nivel económico. (84)

La mayor ventaja del uso del PET es el alto valor positivo en los ganglios captadores no aumentados de tamaño, sobretodo en tumores T2 o mayores, donde las metástasis ganglionares pueden alterar el tratamiento. Este estudio puede ser utilizado para ayudar a definir la dosis de radiación, especialmente a medida que se avanza en modalidades avanzadas de radioterapia, como conformada y de intensidad modulada. Aunque el PET-CT posiblemente nunca reemplace a la RMN como el estudio de elección para planear el tratamiento -debido a que no proporciona la descripción anatómica necesaria- tiene el potencial de mostrar extensión tumoral, compromiso ganglionar y detección de metástasis a distancia. Los cambios en la estadificación (especialmente en tumores T1), son del 23 %, pudiendo necesitar un cambio en el tratamiento en el 16% de los casos (84-87)

La utilización de la marcación del ganglio centinela ha sido descrita por diversos autores. En tumores T1 el riesgo de metástasis ganglionares varía entre el 10 al 15 %, aumentando al 50% en T3-T4. Es un factor pronóstico independiente para la mortalidad relacionada con el cáncer de ano. La racionalidad en la utilización de la biopsia del ganglio centinela es para mejorar la estadificación y variar el tratamiento, seleccionando los pacientes en quienes es necesario irradiar las regiones inguinales. La detección del ganglio centinela varía entre el 67 al 100%, con metástasis en un 25%. Para algunos

autores solo está indicada en los estadios tempranos, no en los T3-T4. (84-86-88-89)

## ESTADIFICACIÓN Y MANEJO DE LOS GANGLIOS INGUINALES

La diseminación del cáncer de ano generalmente es por vía linfática, y más raramente por vía hematogena. Los cánceres del canal distal (por debajo de la línea pectínea) y los del margen anal tienden a diseminarse a las cadenas femorales e inguinales ipsilaterales, mientras que los proximales, drenan al mesorrecto, ilíacos internos y paraaórticos. El compromiso de las cadenas bilaterales se observa cuando los tumores invaden la parte medial del canal anal. (90),

Las metástasis inguinales pueden presentarse clínicamente por dolor, o edema en el miembro afectado, así como masa inguinal palpable. Eventualmente puede presentarse ulcerada. Pero, más del 50% de los ganglios palpables, se encuentran aumentados de tamaño, sin diseminación tumoral, por lo que la confirmación histológica es indispensable. (25-90)

El riesgo de metástasis inguinales sincrónicas es alrededor del 13%, aumentando con el tamaño del tumor. Es inferior al 10% para los T1 y T2, y, entre el 15 al 30% para los T3 y T4. El riesgo es menor cuando el tumor se sitúa por encima de la línea pectínea. (90).

El manejo clásico de las metástasis inguinales era con examen clínico, imágenes y punción biopsia, pero el 44 % de las metástasis, ocurren en ganglios menores a 5 mm., no palpables ni visibles.

En pacientes T1 y T2, con una adecuada estadificación, puede evitarse la irradiación electiva de las ingles y, realizar una política de esperar y observar. (90)

Para lograrlo, uno de los métodos por imágenes más utilizados, son las ecografías de alta resolución con punción aspiración. (90)

También se emplea el PET-TC en los ganglios captantes que son altamente sugestivos de metástasis. (90)

La utilización de RNM de alta resolución y la biopsia de ganglio centinela, son otras posibilidades que se encuentran en estudio. (90)

Las metástasis ganglionares sincrónicas se tratan con el esquema de quimio-radioterapia utilizado para el tumor primario con irradiación de las ingles. El vaciamiento inguinal solo se sugiere para metástasis residuales o recurrentes, por el elevado riesgo de complicaciones.

El manejo de las lesiones metacrónicas es diferente, debido que depende si las ingles han sido irradiadas

previamente, si hay recurrencia local, si hay metástasis hematógenas y, sumado a ello, la condición física del paciente. La terapéutica incluye radioterapia (cuando no recibió este tratamiento) y vaciamiento inguinal (90).

## TRATAMIENTO

### Vacunación para HPV

Las vacunas que existen en la actualidad contra el HPV son profilácticas y no terapéuticas, y, afortunadamente, son altamente eficaces. (91)

Existen dos vacunas, una bivalente, que protege contra los serotipos 11 y 16, y la tetravalente, que brinda inmunidad contra los subtipos 6, 11, 16 y 18, presentando reacción cruzada con los serotipos 31 y 45. Ambas vacunas están producidas por la cápside viral, sin contener ADN del virus.

En el 2006, la ANMAT aprobó la vacuna cuatrivalente para su uso en mujeres y hombres mayores de 9 años, para prevenir cánceres de cuello uterino, vulva, vagina y verrugas anogenitales, y, la bivalente en mujeres de 9 a 45 años para prevenir lesiones preneoplásicas y cáncer de cuello uterino.

Están aprobadas para el uso en varones de 9 a 26 años, en la prevención de condilomas acuminados, producidos por las cepas 6 y 11.

La vacuna cuatrivalente mostró una eficacia del 100% contra VIN, VaIN, y condilomas acuminados, además de prevenir el 98% de las lesiones intraepiteliales de alto grado relacionados al HPV 16-18. (91)

La FDA aprobó su uso en la misma población y, en mujeres, para la prevención de AIN y cáncer anal en 2010. Presentó una reducción del 78% de la incidencia de AIN y carcinoma anal en HSH (población por protocolo) y 94,9% de la infección intraanal persistente en HSH (por protocolo). Se recomienda el uso de la vacuna cuatrivalente en varones de 11 y 12 años, y, de 13 a 21 que aún no la hayan recibido o que no hayan completado el esquema de tres dosis, así como los varones de 22 a 26 años.

Los HSH deben ser vacunados. En pacientes HIV positivos se debe seguir la misma conducta para los menores de 26 años e individualizar la decisión en mayores, siendo la vacuna segura e inmunogénica en esta población, aunque la eficacia todavía no está demostrada. (91-92)

Las vacunas terapéuticas, aún en fase de investigación, promueven una respuesta inmune estimulando los linfocitos T, para que actúen contra las células infectadas

por HPV de alto riesgo. En fase I, en hombres y mujeres HIV positivos con AIN de alto grado, han demostrado buena tolerancia y regresión de las lesiones. (91-92)

Un estudio reciente, realizado en la ciudad de Nueva York, mostró una disminución en las recidivas de las AIN de alto grado tratadas, en pacientes HSH HIV-negativos, que recibieron a posteriori un esquema completo de vacunación. (94)

### Tratamiento de Condilomas Acuminados, AIN, Carcinoma in Situ y Carcinoma Superficial Invasor

Las razones para tratar las patologías producidas por HPV son para disminuir la sintomatología, como prurito, sangrado, irritación y dolor, junto a la prevención de la progresión de las AIN.

Los condilomas acuminados gigantes o de crecimiento rápido deben ser tratados, porque pueden presentar AIN 2 y 3, o carcinoma invasor superficial, además, para facilitar los exámenes. Los pequeños se tratan particularmente cuando el paciente tiene síntomas, solicita su extirpación o cuando hay sospechas de AIN 2 y 3.

La elección del tratamiento depende de la localización, si son internos o externos, del tamaño de las lesiones, el tipo de la lesión (si son AIN 1 o AIN 2-3), del estado inmune del paciente y, de su preferencia.

El tratamiento puede dividirse en:

- **Tratamiento no quirúrgico:**

**Podofilox:** se usa para condilomas externos, pudiendo producir importante irritación perianal. La dosificación es colocando dos veces por día una pequeña cantidad sobre las lesiones por tres días consecutivos, y, descanso de cuatro. Se puede repetir el ciclo hasta cuatro veces.

**Imiquimod 5%:** Es un modificador de la respuesta inmune que se utiliza de forma tópica. Se usa para condilomas externos y en algunos casos (en Europa) también internos. Debe utilizarse en pacientes inmunocompetentes. Modifica la respuesta inmune produciendo Interferon localmente. La unión del imiquimod al receptor 7 en monocitos, macrófagos y células dendríticas activan la respuesta inmune innata y mediada por células, por la inducción de muchas citoquinas y quimioquinas proinflamatorias, como el Interferon Alfa, el factor de necrosis tumoral gama, e interleuquinas 1,6,8 y 12. Además, el Imiquimod induce apoptosis y activa a los linfocitos B. La dosificación es en días alternos tres veces por semana a la noche y luego limpiarlo a la mañana. El uso en AIN 2 y 3 todavía no está lo suficientemente documentado, y, si se utiliza, los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados y re-biopsiados. El tratamiento para

esta patología dura hasta 16 semanas. En caso de AIN intraanal, se utilizan supositorios con la droga al 5%. La seguridad en su uso ha sido reportado en más de 40 trabajos, incluyendo uno randomizado en pacientes HIV positivos. Todos los pacientes HSH, deben ser informados de no tener relaciones ano-receptivas durante el tratamiento. (95)

Una de las ventajas del uso del Imiquimod sobre las terapias de ablación es la inducción específica para HPV, con una disminución en la carga del ADN viral durante la terapia y el tiempo de seguimiento de estos pacientes, pudiendo ser el resultado de una respuesta inducida T1. El tratamiento con supositorios para AIN de alto grado presentó una regresión completa en el 61% de los casos. Muchos pacientes no aceptan la terapéutica con esta droga (21%) debido a que el tratamiento es incompatible con su vida sexual (95)

Los pacientes que responden tienen menor tendencia a la recurrencia, debido a que generan inmunidad. (95)

**Sinecatechinas** (extracto de té verde) al 15%: Utilizado para el tratamiento de condilomas perianales. Se coloca sobre la lesión tres veces por día, hasta que desaparecen (se pueden utilizar hasta 16 semanas). (96)

**5 Fluoracilo al 5%** (crema): Útil para disminuir masa. Debe protegerse la piel adyacente y es utilizado para tratar AIN de alto grado. Se coloca con dedo enguantado sobre la lesión 5 días y descansa 9, realizando 4 ciclos.

**85% Acido tricloroacético:** Es una de las terapias citotóxicas aceptadas y recomendadas para el tratamiento de los condilomas. Utilizado en pequeñas lesiones endoanales y en AIN de grado 1,2 y 3. Su uso es atractivo porque es barato, bien tolerado, con escasos efectos indeseables y es seguro en el embarazo. La efectividad del tratamiento en pacientes HIV negativos es del 47% y en los positivos del 34%, pero cuando se suman la conversión a AIN 1 y regresión completa aumenta al 71%. Posiblemente sea menos efectivo en grandes condilomas, y pueden responder poco, debido a la escasa penetración en la base de la lesión. La recurrencia luego de este tratamiento es alta, por lo que un seguimiento estricto es indispensable.

Debe colocarse una pequeña cantidad sobre la lesión, hasta que esta se ponga color blanca. Se coloca cada dos semanas y hasta 4 tratamientos. Se produce una ulceración que luego se reepiteliza. Hay molestias tolerables, que generalmente no necesitan medicación. Es más útil en pacientes jóvenes con un resultado de resolución del 30-35% en AIN 2-3, y del 70 % en AIN 1. El 70 % de AIN 2-3 se retrotrae a AIN 1. (97)

**Coagulación infrarroja:** Se utiliza para el tratamiento de condilomas y de AIN de discreto tamaño, con baja morbilidad y eficacia aceptable. Se libera cortos

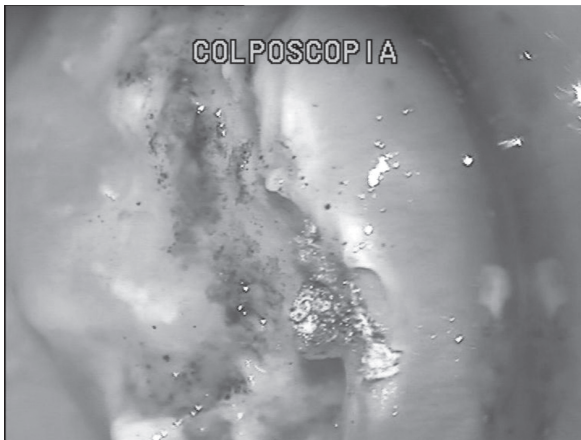
pulsos de luz infrarroja a través de un conductor con un pequeño dispositivo que se coloca directamente sobre la lesión y se realiza el disparo, resultando en coagulación térmica y necrosis tisular. La profundidad de la necrosis es ajustada de manera precisa. Se realizan disparos de 1,5 segundos. Se coloca previa anestesia local sobre la lesión y se dispara con un pulso de 1,5 segundos. Se utiliza una funda estéril sobre la guía de luz. Se trata toda la lesión, hasta que esta se torna color blanca. Luego se desbrida hasta que se ven los vasos submucosos. Puede ocurrir sangrado leve, raramente es severo. Deben contraindicarse las relaciones anorreceptivas hasta que esté totalmente cicatrizado. La eficacia varía entre el 66 y el 70 % a los tres meses de realizado el tratamiento. Debido a que solo el tejido patológico es tratado y, que el HPV reside en tejido de apariencia normal, un seguimiento estricto es recomendado, debido al riesgo de presentar AIN 2-3 metacrónica. (98)

#### • Tratamiento quirúrgico

**Tratamiento con electrocoagulador:** el tratamiento quirúrgico de las lesiones de alto grado con HRA, biopsias y electrocoagulación, es seguro y generalmente bien tolerado. Puede realizarse en lesiones extensas, y, se utiliza electrocoagulador y posterior desbridamiento. Es indispensable que sea guiada por microscopio operador o videocolposcopio, logrando una adecuada localización de la lesión. Se debe contar con un evacuador de humo, y, es imperativa la experiencia quirúrgica. La cirugía se realiza de forma ambulatoria, con monitoreo anestésico. Como primera medida, se coloca una gasa embebida en ácido acético al 5 % por un minuto y posteriormente, se realiza una HRA. El tejido que se tiñe de blanco es observado para identificar cambios vasculares, puntuación, mosaicismo y patentes epiteliales que impresionen como AIN de alto grado. También se utiliza la tinción con Lugol. Las lesiones siempre deben estar biopsiadas, para luego ser tratadas con el electrocoagulador de manera superficial hasta llegar al plano submucoso. Posteriormente se debe realizar un desbridamiento con una pinza de biopsia. Una de las complicaciones más temidas es el sangrado. Este puede ser autolimitado o requerir alguna maniobra hemostática. Si las lesiones son muy extensas o circunferenciales es indispensable dejar adecuados puentes mucosos para prevenir estenosis o realizar los procedimientos en etapas. Las complicaciones, menores al 10%, son fisura anal postoperatoria, celulitis y estenosis anal. La mitad de los pacientes refieren cambios en el nivel de su actividad sexual. En pacientes HIV positivos, tiene una alta recurrencia a los doce meses, cercana al 79%. Algunos casos fueron de persistencia más que de recurrencia, debido a lo extenso de la enfermedad. Algunos estudios indican que, resecciones

amplias con colgajos, presentaron menor recidiva que la electrocoagulación, pero, en estos estudios la cauterización no estuvo dirigida por HRA. La gran ventaja de la cirugía guiada por HRA es el control de la enfermedad, mínimo daño a tejido adyacente y, la prevención de la progresión de la lesión a cáncer invasor. La mayoría de las recaídas se observan en el seguimiento cercano (18 meses) con la tasa más alta en pacientes que tenían AIN de alto grado en el preoperatorio (45%). Las lesiones persistentes pueden ser secundarias a una resección inicial inadecuada, o debido a la presencia de una cepa oncogénica, presente en células adyacentes que se activan durante el proceso de cicatrización, causando una nueva AIN de alto grado. La electrocoagulación destruye tejido y células displásicas, pero no erradica la infección por HPV en células adyacentes. Luego de una recidiva, esta puede ser tratada en consultorio con procedimientos guiados por HRA. Con esta modalidad terapéutica, se logra una disminución en la progresión a cáncer de ano del 5,5-13% al 2,4% (19-76-92) (Foto 45)

Debido a que la historia natural de las AIN no es del todo conocida y, las técnicas para su erradicación no son totalmente efectivas y con morbilidad, hay autores



**Foto 45:** Tratamiento con electrocoagulador guiado por HRA



**Foto 46:** Colgajo V-Y (cortesía Dr. René Bun)

que proponen una conducta expectante y en caso de progresión realizar una resección quirúrgica temprana. Sin embargo, la recurrencia de los T1 y T1S se presenta en un 33 % de necesitando radioquimioterapia (19-93)

El tratamiento del carcinoma escamoso invasor superficial es quirúrgico guiado por HRA y terapéutica concomitante de las lesiones AIN 2-3.

**Tratamiento resectivo:** La escisión quirúrgica con bisturí frío se utiliza menos debido a la eficacia de los otros métodos, debiendo usarse colgajos para evitar estenosis en caso de grandes resecciones. Hay estudios que refieren menor recidiva con este método que con la electrocoagulación, pero cuando se utilizó este último no fue guiado por microscopio operador. (79)

También puede y debe realizarse en etapas, cuando hay grandes lesiones circunferenciales. Las resecciones tipo Whitehead no son recomendadas por sus complicaciones. Se utilizan colgajos por deslizamiento para cubrir el defecto. (76)

Para los tumores T1 del canal y margen anal, la resección local amplia es una opción terapéutica válida. (90) (Foto 46) (Gráficos 11 y 12)

### Tumor de Buschke - Lowenstein

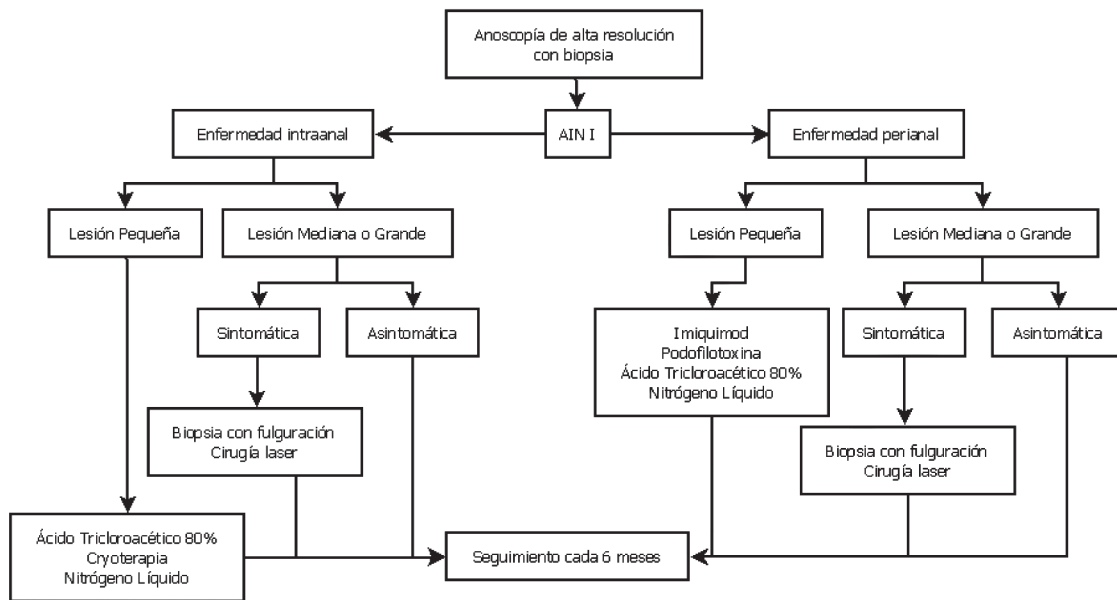
El tratamiento de este tumor varía, desde la escisión simple, hasta complejas operaciones en etapas, con resección de órganos vecinos y colostomía. También ha sido utilizada la radioquimioterapia. La recurrencia luego del tratamiento oscila en el 60%. (17)

### Carcinoma en el espécimen de la hemorroidectomía

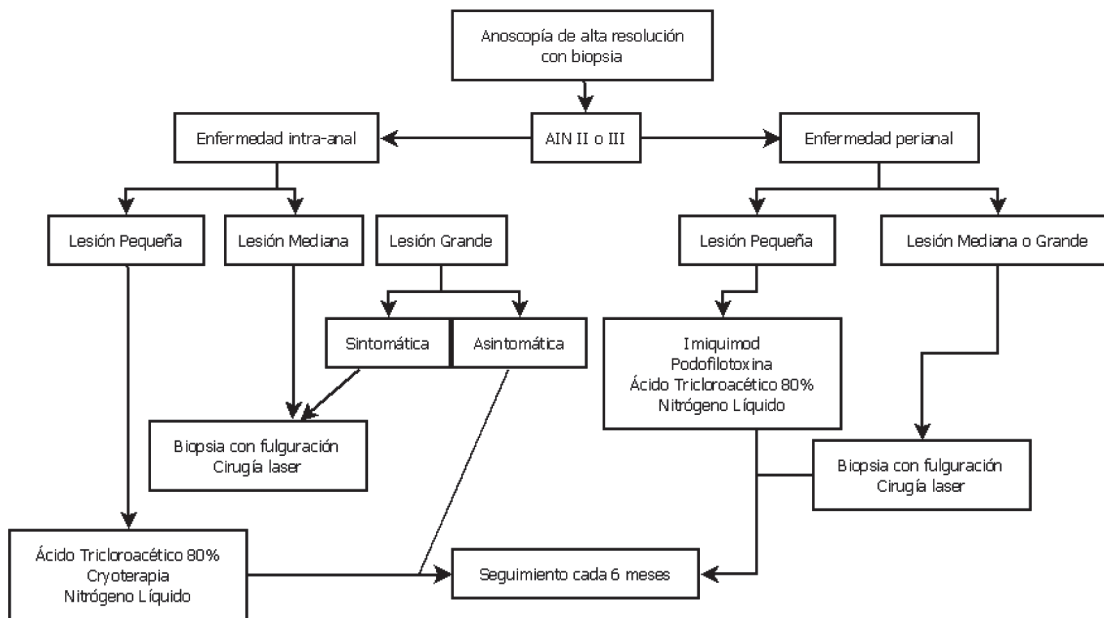
En ocasiones, cuando luego de una hemorroidectomía el patólogo informa un foco de carcinoma. Generalmente, el pronóstico es favorable y no necesitará de tratamiento adicional, esto dependiendo del grado de infiltración.

De todas maneras, se recomienda el siguiente protocolo de seguimiento:

1. Reexaminar al paciente 4 a 6 semanas después de que las heridas han cicatrizado, bajo anestesia y realizar múltiples biopsias, guiado por HRA.
2. Si el resultado de estas es negativo, y no se observan zonas de AIN, el paciente deberá controlarse cada 3 meses durante un año y biopsiar zonas sospechosas.
3. Si no recidiva al año, y, sin AIN diagnosticada por PAP y HRA, el paciente puede considerarse curado, continuando con un seguimiento standard.
4. En caso de recaída local, se debe realizar resección o radioquimioterapia. (47)



**Gráfico 11:** Algoritmo de tratamiento de AIN 1. Adaptado de Peter Chin-Hong y Joel Palefsky: Clinical Infectious Diseases 2002; 35:1127-34



**Gráfico 12:** Algoritmo de tratamiento AIN II-III. Adaptado de Peter Chin-Hong y Joel Palefsky: Clinical Infectious Diseases 2002; 35:1127-34

**Tratamiento primario del cáncer de ano**

**Historia**

A partir de los años 80 se estableció el tratamiento conservador de órganos para el tratamiento definitivo del cáncer de ano, siendo el estándar la radioquimioterapia (RT-QT), aunque para los tumores TI del canal y margen anal la resección amplia continúa siendo una opción terapéutica válida. (90) (Foto 47)

Considerando los efectos radiosensibilizantes de las fluoropirimidinas en varios tumores digestivos, Norman Nigro desarrolló el esquema utilizando en el preoperatorio 5- fluorouracilo (5-FU) (1000 mg/m2/día en infusión continua –día 1 a 4 y 29 a 32 concurrente con la radioterapia (RT)–) y mitomicina C (10-15 mg/m2 –día 1 y 32–) concurrente con dosis intermedias de radioterapia externa (30Gy), con la finalidad de disminuir la recurrencia locoregional postcirugía. Al constatar

respuesta completa patológica en 5 de los primeros 6 pacientes, se consideró la estrategia de preservación del esfínter, en lugar de la resección abdominoperineal (APR), reservando la misma para enfermedad persistente o recurrente. Series posteriores, constataron que la sobrevida (SV) global a 5 años sin APR fue del 67%, con SV libre de colostomía del 59%. (99-100)

Estos hallazgos fueron confirmados por otros autores con tasas de SV global a 5 años entre 72 y 89% y SV libre de colostomía de 70 a 86%, por lo que el esquema de 5-FU más mitomicina C, concurrente con RT, es el estándar de tratamiento actual para el carcinoma epidermoide de ano. (99-100)

### ¿Radioquimioterapia o radioterapia sola?

Dos estudios aleatorizados evaluaron el rol de agregar quimioterapia a la RT. 1.- El Anal Cancer Trial (ACT 1) del Reino Unido, sobre 585 pacientes (carcinomas epidermoides de ano T1 a T4) que asignó al azar RT, 45 Gy en la pelvis con un refuerzo de 15 Gy por campo perineal con RT externa o 25 Gy con implante intersticial (braquiterapia), versus igual esquema de RT, más quimioterapia con 5-FU y mitomicina C. Aquellos pacientes con menos del 50% de respuesta eran sometidos a APR. El esquema combinado mostró menor recaída local (61% vs 39%) y, menor mortalidad por cáncer (28% vs 39%), sin beneficios en SV global a 5 años, pero en una actualización del año 2010, se describe que las diferencias se mantienen a 13 años de seguimiento, incluyendo beneficios en SV global (sobrevida mediana de 5.4 años en el grupo RT vs 7.6 años en el RT-QT). (101-102)

2.- El estudio de la EORTC (European Organization for the Research and Treatment of Cancer) incluyó 110 pacientes con tumores localmente avanzados (T3-T4 / N1-N2). Se evaluó RT sola o modalidad combinada con igual esquema de RT inicial que el estudio inglés (ACT 1), pero en éste a las 6 semanas post-inducción los respondedores parciales recibieron un "boost" (refuerzo) de 20Gy y los respondedores completos de 15Gy. En el brazo de grupo combinado el control local regional a 5 años y la sobrevida libre de colostomía fue significativamente mayor. No hubo diferencias en sobrevida global ni en incidencias de efectos adversos agudos o tardíos. (103)

Se desarrollaron algunos estudios en relación al esquema de quimioterapia óptima:

- Evaluación del rol de la mitomicina C: fue considerando su poco efecto radiosensibilizante, su modesto

efecto antitumoral en tumores epidermoides, y su perfil de toxicidad (renal, pulmonar y médula ósea). Un estudio fase III del RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) / ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) asignó en forma aleatorizada a pacientes que recibían RT-QT con 5-FU a recibir o no mitomicina C (145 pacientes en cada rama). El esquema de radioterapia similar en ambas ramas consistió en 48Gy a la pelvis y luego un "boost" de 9Gy en aquellos con recaída local confirmada. En el grupo con mitomicina C la diferencia en control local, SV libre de colostomía y sobrevida libre de enfermedad fue estadísticamente significativa a favor de la inclusión de esta droga (84 vs 66%, 71 vs 59%, 73 vs 51% respectivamente). La sobrevida global no fue estadísticamente significativa, aunque la tendencia también fue a favor de la inclusión de la mitomicina C. A pesar de la mayor toxicidad (grado 4) en el grupo mitomicina (23 vs 7%) los autores concluyen que las diferencias a favor de la respuesta determinan la inclusión de esta droga en el esquema estándar. No son claros los mecanismos de sinergismo, ya que entre los esquemas de RT o RT- QT no ha habido diferencias en la tasa de metástasis a distancia por lo cual el efecto positivo es a nivel local regional y a la interacción de las drogas con la radioterapia. (104)

- Evaluación del rol del Cisplatino (CDDP): es una droga más activa que la mitomicina C en tumores epidermoides. Estudios tempranos no controlados fueron alentadores para la sustitución de la mitomicina C por el CDDP. También se evaluó el reemplazo de 5-FU por CDDP. Un estudio fase II en pacientes con tumores localmente avanzados mostraron resultados comparables. Los estudios aleatorizados evaluando el rol del CDDP no sólo evalúan la incorporación de la droga en sustitución del 5-FU o mitomicina C sino también la utilidad o no del tratamiento de inducción o mantenimiento. En el estudio RTOG 98-11 682 paciente fueron asignados a recibir 5-FU + CDDP por 2 cursos seguido de RT-QT con 5-FU + CDDP versus RT- QT con 5-FU + mitomicina C. El grupo con mitomicina tuvo una diferencia estadísticamente significativa en SV libre de enfermedad a 5 años, SV global a 5 años y SV libre de colostomía. (105-106-107)

- El estudio ACCORD 03 comparó la utilidad de un esquema de inducción con 5-FU + CDDP seguido de RT-QT y luego randomizando cada rama a "boost" versus "no boost". Los resultados no mostraron diferencias entre tasa de respuesta (completa o parcial), SV libre de colostomía a 3 años, control local ni SV global. (107)

- El estudio ACT II comparó CDDP con mitomicina y evaluó la terapia de mantenimiento post RT-QT. Un total de 900 pacientes fueron asignados al azar a realizar RT-QT (5-FU + mitomicina) versus RT-QT (5-FU + CDDP). La

radioterapia fue similar en ambos grupos a una dosis de 50.4 Gy. En cada rama los pacientes fueron asignados a terapia de mantenimiento con 5-FU + CDDP (2 cursos) versus no tratamiento posterior. A 3 años, los resultados al analizar el reemplazo de la mitomicina por CDDP no mostraron diferencias en tasas de respuestas y el agregado de terapia de mantenimiento no disminuyó la cantidad de recaídas. Se requiere mayor tiempo de seguimiento para conclusiones definitivas. (108)

En base a lo expuesto, se concluye que, ningún esquema ha demostrado superioridad a la combinación de RT- QT con 5-FU + mitomicina C. La combinación de 5-FU + CDDP podría ser una alternativa a considerar. Los esquemas de mantenimiento, no mostraron ningún beneficio. La inducción (5-FU + CDDP) en análisis retrospectivos recientes puede beneficiar al grupo de pacientes con tumores T4 en SV libre de colostomía (100% vs 38 +/- 17% p= 0.0006. (109)

Los estudios en curso, están focalizados en evaluar la seguridad y eficacia de la combinación de radioterapia con capecitabine (forma oral del 5-FU) + CDDP (estudios NCT00316888 y NCT00324415), y, también, la utilidad del cetuximab (inhibidor del factor de crecimiento epidérmico) por encontrarse la forma no mutada del K-RAS en tumores de ano. (110)

### Tratamiento en pacientes hiv positivos

Los pacientes con infección HIV presentan las mismas indicaciones terapéuticas que los no portadores, pero hay que tener en cuenta que poseen un riesgo incrementado de toxicidad, especialmente en la piel perianal y en la mucosa ano rectal, cuando se administra RT sola o asociada a QT. El control local y la sobrevida reportadas, son iguales a los pacientes no infectados por HIV, particularmente desde el empleo de terapia antirretroviral (HAART). (111, 112)

No es necesario modificar el protocolo estándar, pero sí realizar un control estricto del tratamiento para una valoración y tratamiento adecuado de la toxicidad. En algunas series de casos, la toxicidad aguda relacionada con el tratamiento, ha demostrado ser más severa con dosis de RT mayores a 30 Gy. (113)

El recuento bajo de CD4 < 200 c/ml aparece como un factor predictor de toxicidad severa y pobre control tumoral, sobre todo, previo a la introducción de la terapia HAART.

No hay estudios suficientes que confirmen esta relación. En un reporte de 17 pacientes evaluados antes de la terapia HAART, se demostró que los 9 pacientes

con recuento de CD4 > 200 mc/l no requirieron internación. De los 8 pacientes con recuento CD4 < 200 mc/l, 4 fueron hospitalizados por toxicidad (mielosupresión, diarrea, descamación húmeda), y otros 4, requirieron colostomía. (114)

En un total de 59 pacientes de 3 series tratados con terapia HAART, no se demostró una relación significativa entre el recuento de CD4 y la toxicidad relacionada con el tratamiento.

Los pacientes HIV positivos deben tratarse de manera similar a los pacientes HIV negativos, teniendo en cuenta que el riesgo de toxicidad es especialmente elevado y se asocia a un menor control tumoral, cuando existe SIDA o complicaciones de HIV, como colitis en relación infecciones oportunistas. Estos pacientes podrían no tolerar la dosis plena de QT/RT (5Fu/mitomicina ó 5Fu/CDDP) o la mitomicina en particular, requiriendo ajustes de dosis ó esquemas sin mitomicina. (National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines). (117)

Con la introducción de RT tridimensional conformada, los tratamientos con 5FU y mitomicina a dosis plena, en pacientes con HAART, con recuento CD4 > 200 y viremia baja, han demostrado ser mejor tolerados.

En resumen, el tratamiento estándar de CA anal de pacientes HIV-positivos en la era HAART es posible y presenta las mismas tasas de SV a 2 años de pacientes HIV-negativos. En esta población y ante la presencia de buen performance status, se recomienda con intento curativo, que los pacientes reciban dosis plena de mitomicina C/ 5FU y RT. Estos pacientes deben ser controlados de manera estrecha durante el tratamiento, debido a un posible incremento de la toxicidad y también finalizado el mismo. (115)

### Tecnica estandar de radioterapia

La dosis óptima y el esquema de radioterapia para el carcinoma de ano sigue siendo tema de investigación, y ha sido evaluado en estudios retrospectivos.

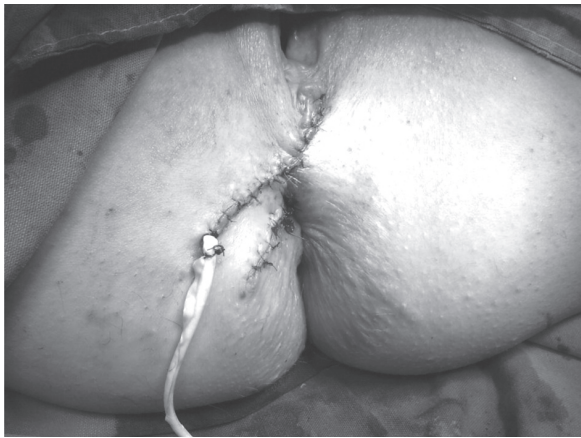
Para lesiones Tis 40–50 Gy y, para lesiones T1 50–60 Gy han mostrado ser efectivas. En estadios II-III de carcinoma anal, el control local fue mayor con dosis superiores a 50Gy (86,5% vs 34% p=0.012) o, 54Gy en un tercer estudio que analiza dosis total y tiempo en la administración de la dosis (116-118)

En general, se considera que tumores más avanzados requerirían mayores dosis de radiación. En el estudio ACCORD-03, no se mostró beneficio con dosis por encima de 59Gy, así como un estudio del RTOG anterior (RTOG 92-08), tampoco había mostrado ventajas. (45)

### Interrupciones (gap) en el tratamiento radiante y toxicidades

Las interrupciones en el tratamiento radiante pueden generar una reducción en el control local y la SV libre de colostomía, como fue demostrado en el estudio fase II del RTOG 92-08, en el cual una interrupción de 2 semanas había sido planificada. En este trabajo, así como en el TROG 99-02 (prospectivo no aleatorizado en T1-T2), se sugiere que la interrupción transitoria del tratamiento a una dosis de 36Gy compromete la eficacia del mismo. Debe tenerse en cuenta que dada la elevada toxicidad del tratamiento combinado, alrededor del 80% de los pacientes requieren suspensión transitoria del mismo.

Las toxicidades agudas más frecuentes son la dermatitis perianal y la anorectitis. Las toxicidades tardías descritas son tenesmo rectal, urgencia defecatoria, dermatitis perineal, dispareunia e impotencia, así como mayor riesgo de fractura de caderas en mujeres con irradiación pélvica, como mostró un análisis retrospectivo de los registros del SEER (Surveillance, Epidemiology and Ends Results). Las toxicidades más severas, poco frecuentes y dosis dependientes, incluyen úlceras anales, estenosis o necrosis y pueden requerir, independientemente del estado de la enfermedad, una colostomía entre el 6 y 12 % de los pacientes. (45) (Foto 48)



**Foto 47:** Resección y colgajo rotatorio en estadio 1

El diseño del campo radiante se basa en la diseminación del cáncer de ano. Las series históricas de pacientes sometidos a resección abdominoperineal, mostraron un 35 a 45% de compromiso de ganglios pelvianos y 15-20% de compromiso de ganglios inguinales, por lo cual, estas áreas ganglionares deben incluirse en el campo primario, así como el ano y el periné. (Borde superior del campo radiante L5-S1, el borde inferior incluye el ano y el tumor con 2.5 cm. de margen). Para la adecuada

irradiación inguinal, se sugiere complementar los campos anteriores y posteriores de fotones, con electrones (partículas que actúan en superficie y permiten controlar la dosis en las cabezas femorales). (119-120-121)

### Nuevas técnicas radiantes en cáncer de ano

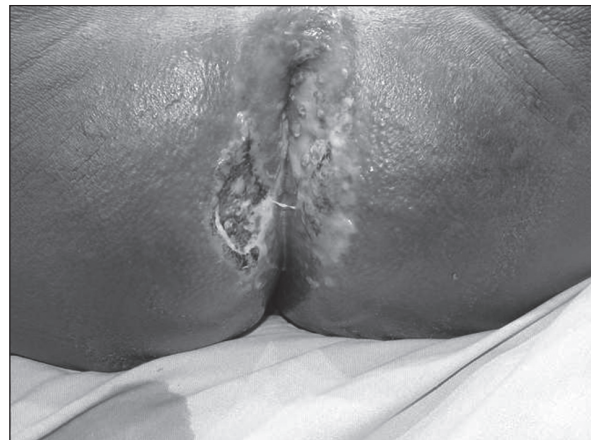
La Terapia Radiante de Intensidad Modulada (IMRT), es una variante de tratamiento tridimensional, que permite, modulando la intensidad de cada haz, lograr una mayor distribución de dosis en el target, con mínima dosis en los tejidos adyacentes. Distintos estudios, utilizando IMRT, han demostrado una disminución en la toxicidad aguda, sin diferencias en control local, comparado con 3D-CRT.

En un reporte preliminar del RTOG 05-29, estudio prospectivo fase II, se demostró una reducción significativa de toxicidad genitourinaria y gastrointestinal severa (>grado 3), comparado con la toxicidad reportada en el RTOG 98-11.

La planificación de esta técnica radiante, requiere de experiencia y precisión para el diseño del target. En el RTOG 05-29, se demostró que en el 79% de los volúmenes iniciales, debieron ser modificados. (120) (Fotos 49 y 50)

Las guías de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) recomiendan:

- En estadios tempranos de carcinoma de ano T1-T2 cN0, 45Gy (luego de los primeros 30.6Gy se acorta el borde superior del campo hasta el borde inferior de las articulaciones sacroilíacas), dosis por fracción de 180cGy.



**Foto 48:** Complicaciones de la radio-quimioterapia

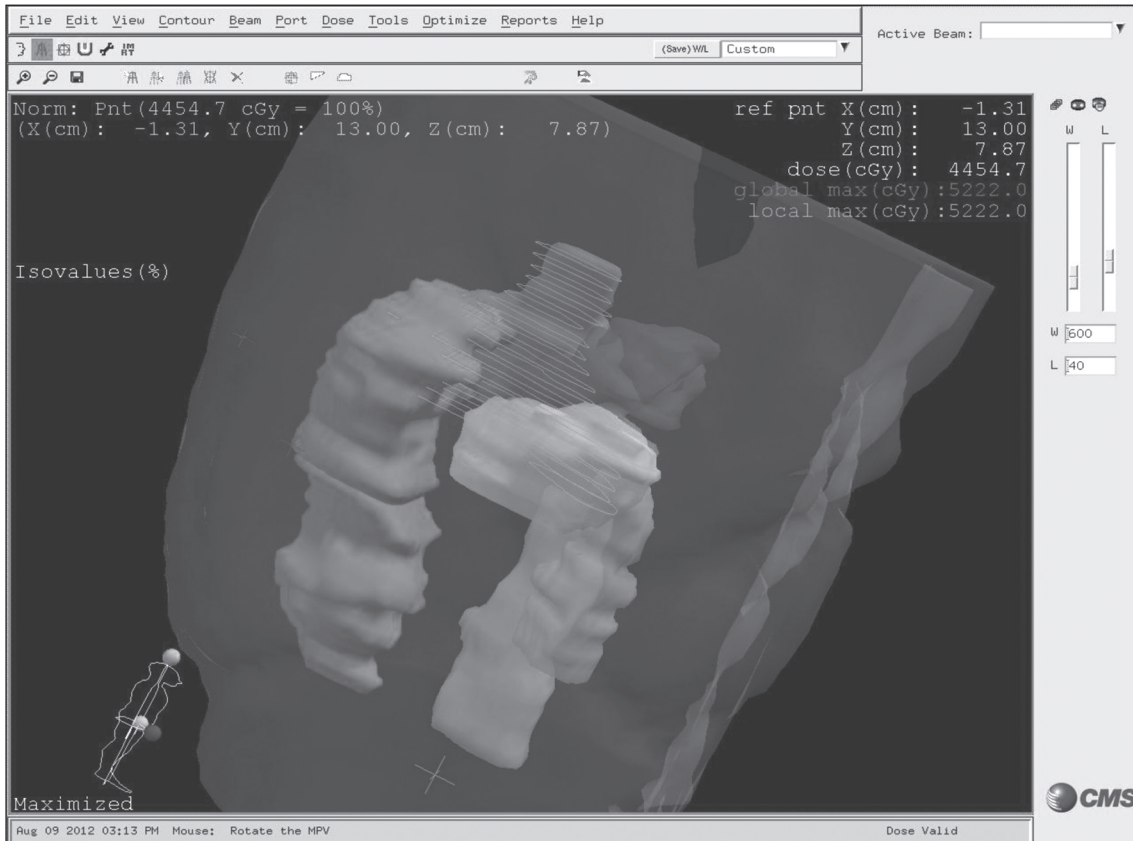


Foto 49: Reconstrucción tridimensional de los volúmenes para el diseño de un plan de intensidad modulada (IMRT). Vista lateral.

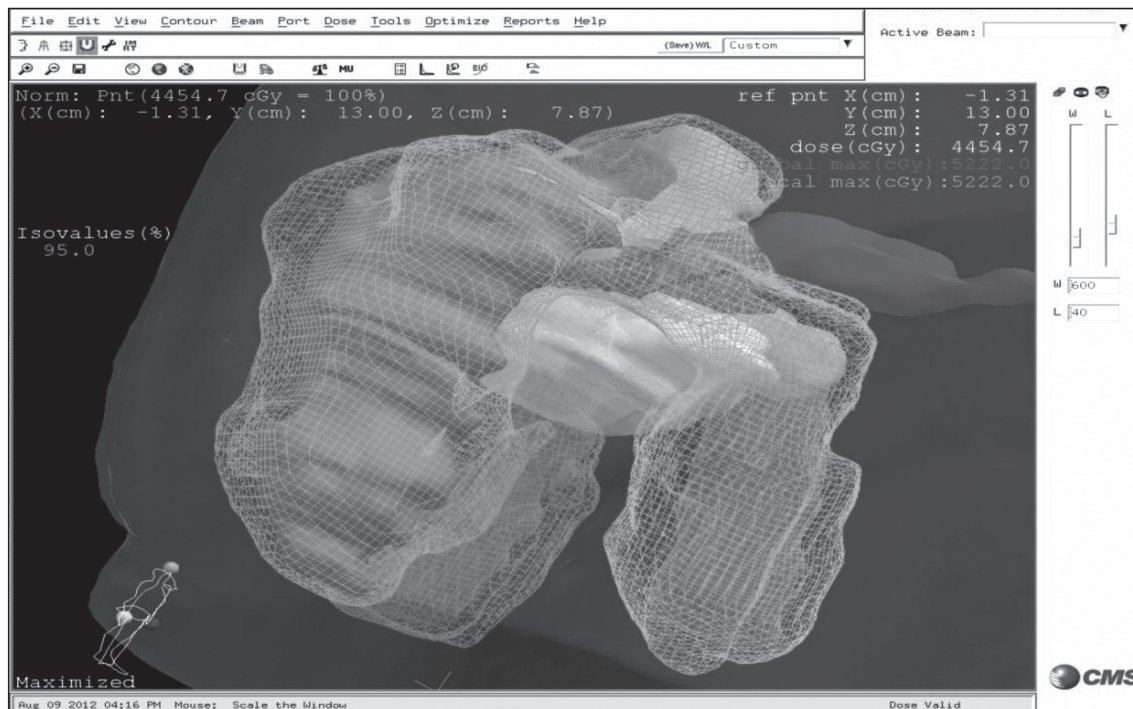
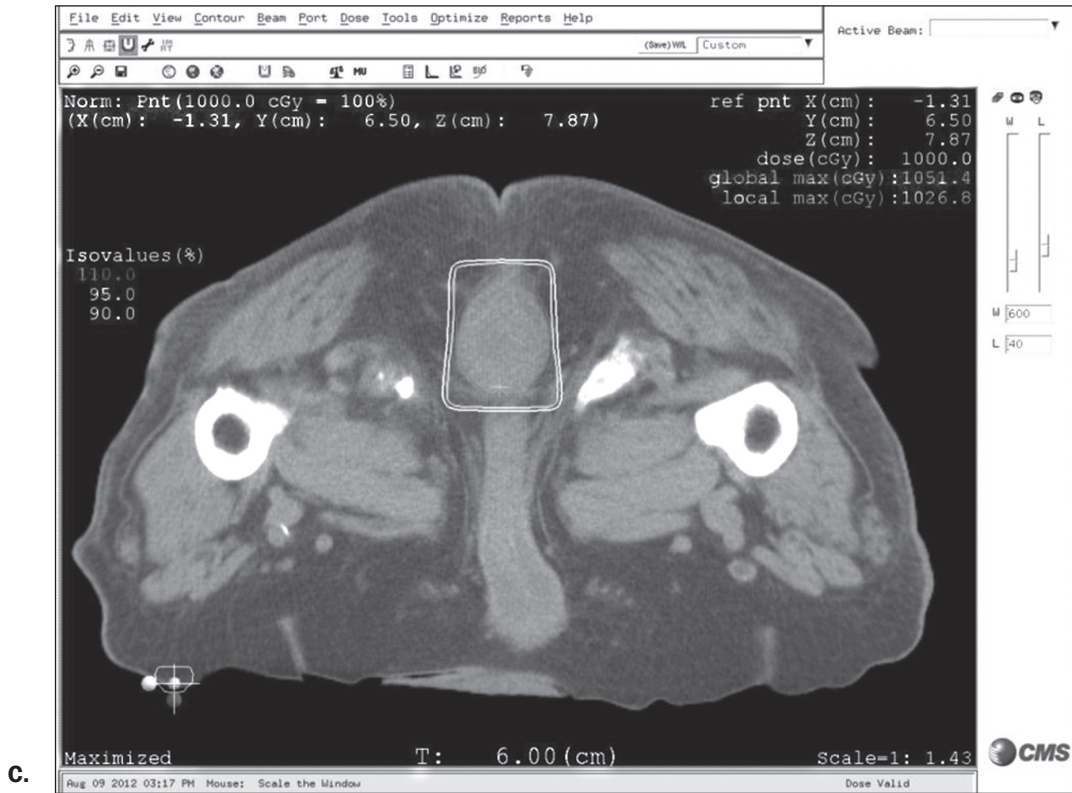


Foto 50: Reconstrucción tridimensional de la curva de dosis que involucra los órganos de la pelvis a irradiar mediante técnica de IMRT.

- En tumores T3 – T4, ganglios positivos o T2 con enfermedad residual post 45Gy, luego del campo pelviano realizar un refuerzo (boost) adi-

cional en el ano entre 10 y 14Gy en fracciones de 200cGy hasta una dosis total de 55 – 59Gy. (117) (Foto 52)





**Foto 51 A, B, C:** Reproducción en cortes axiales de las curvas de isodosis que engloban a ganglios ilíacos bilaterales (a), ano y ganglios inguinales bilaterales (b) y boost de ano (c) del plan de IMRT.

**Tratamiento de la recaída local**

Luego del tratamiento quimioradioterápico, entre el 20 al 25 % de los pacientes van a presentar una recaída local, generalmente durante los primeros tres años. En estos casos la cirugía de rescate es la única oportunidad de cura. (122-123)

Ante la falta de claridad entre los términos persistencia y recurrencia, con respecto al tiempo de aparición, se recomendó el uso de la denominación recaída local, con la confirmación histopatológica de la misma enfermedad luego del tratamiento radioquimioterápico. (122)

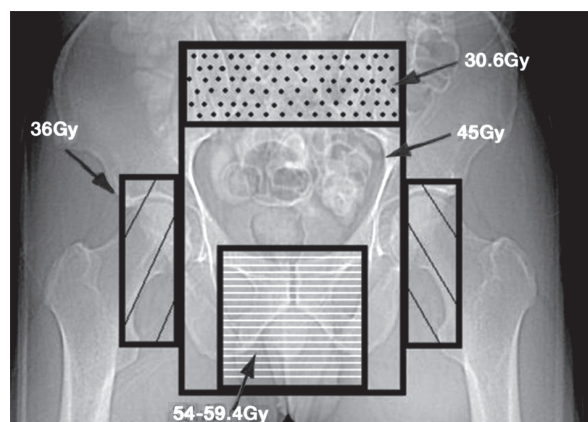
La razón para un seguimiento estricto de los pacientes es, que en caso de recaída local, el rescate quirúrgico tiene una supervida del 40-60% a cinco años. La supervida de los pacientes con recaída local sin tratamiento no excede los ocho meses. (124)

Los factores de riesgos para la recaída son:

- Tumores de gran tamaño
- Edad mayor de 75 años
- Intolerancia al tratamiento radioquimioterápico
- Pacientes HIV positivos con mala respuesta al HAART
- Pacientes inmunodeprimidos
- Tumores con sobreexpresión del P53 (presentan peor control local luego de radioquimioterapia) (131) (Foto 53)

Los dos estudios más importantes para la estadificación son la RNM pelviana y el PET-CT, que ayuda a diferenciar áreas de fibrosis de tumorales, seguidos de biopsia de las lesiones sospechosas. (122)

Para la mayoría de los pacientes con recaída local, la cirugía de rescate es la resección abdominoperineal. Algunos casos elegidos, pueden ser resecados localmente, así como algunos otros necesitarán una exenteración pelviana posterior o total. El término resección abdomi-

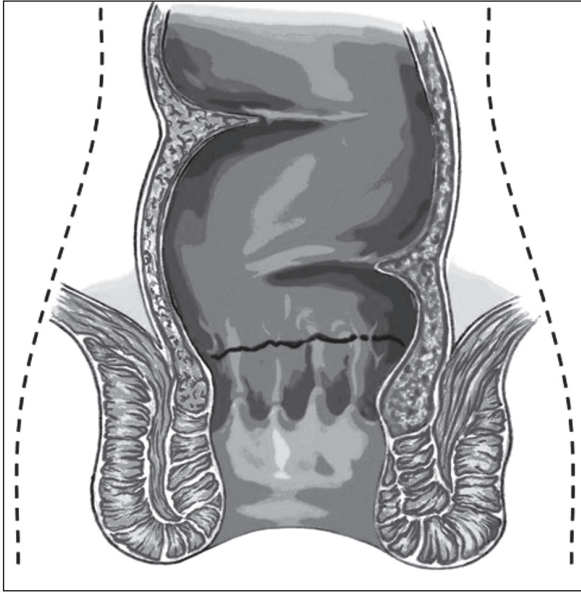


**Foto 52:** Radiografía de simulación para plan convencional bidimensional, mostrando las diferentes dosis en cada área para un tumor. (30.6Gy en pelvis, 45 Gy en ganglios ilíacos bilaterales, 36 Gy en ganglios inguinales bilaterales, 54-59 Gy en lesión de ano).

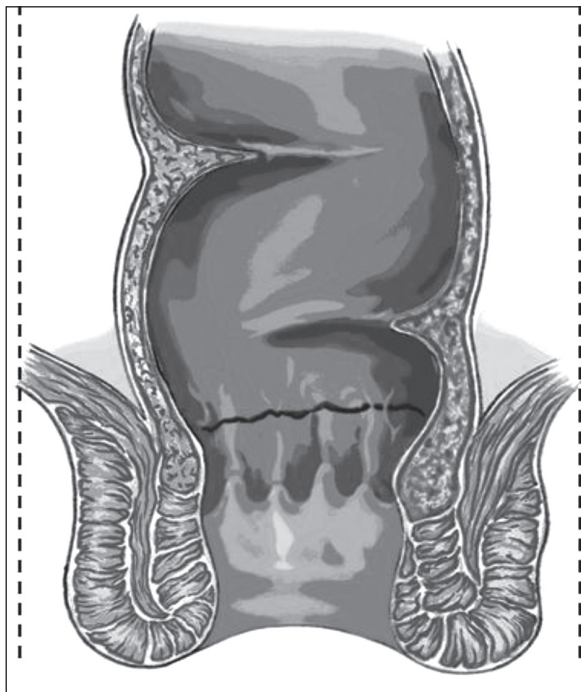
noperineal radical sugiere la resección de la vagina en mujeres y, el tejido blando irradiado en periné y glúteos. El tejido irradiado está devascularizado y fibrótico, debiendo obtenerse márgenes adecuados.

Esta cirugía difiere de la clásica porque produce:

- Un mayor defecto perineal
- El margen oncológico más importante es el lateral, debiendo llegar casi hasta las tuberosidades isquiáticas.



**Figura 4:** Resección port- bottle (botella de oporto)



**Figura 5:** Resección abdomino-perineal cilíndrica

Es denominada amputación abdomino- perineal en Port-Bottle (Botella de Oporto) (Figura 4 y 5)

La cirugía proporciona un adecuado control local de la enfermedad en un 50 %.

La sobrevida a 5 años post cirugía es del 40 al 60%.

La mortalidad perioperatoria es del 3% .

Las complicaciones de la herida perineal, oscilan entre el 40 y el 70 %, siendo las principales dehiscencia de la herida, retardo cicatrizal (tiempo promedio 14 semanas) y dificultades en la reconstrucción vaginal. (122-123-126-127) (Foto 54)

Las hernias perineales son del 15 %.

Otras complicaciones tanto médicas, como quirúrgicas, varían entre el 15 y el 25 %.

El uso de colgajos pediculados, es casi indispensable para tratar el defecto perineal.

Utilizando estos colgajos, las complicaciones perineales disminuyen al 15-25%.

Antes de considerar la reconstrucción, debe realizarse una adecuada historia clínica, con examen físico y psíquico, así como una adecuada evaluación nutricional. El cirujano que trate el defecto debe conocer el procedimiento resectivo y la magnitud a cubrir. También, deben evaluarse cicatrices previas y defectos, para evitar alteraciones en los pedículos vasculares. (127)

La reconstrucción del suelo pelviano luego de una amputación abdominoperineal extendida debe ser indolora, el paciente debe tener estabilidad, sin comprometer el movimiento, postura, balance y poder realizar sus actividades normalmente. (128)



**Foto 53:** Recaída luego de tratamiento radio-quimioterápico (cortesía Dr. René Bun)



**Foto 54:** Complicación herida perineal

La reconstrucción perineal puede realizarse utilizando los siguientes colgajos:

- Colgajo vertical miocutáneo del recto anterior del abdomen: es el más utilizado, con un adecuado riego sanguíneo y un buen volumen de tejido, pero es difícil si hay cirugías abdominales previas, y, con importantes complicaciones de la pared abdominal, incluyendo eventraciones. Además, es poco versátil si es necesario reconstruir la vagina. Está vascularizado por el pedículo epigástrico inferior y se pasa a través de la pelvis llegando al periné. El tiempo promedio de cicatrización perineal es de tres semanas. Tiene un índice de complicaciones del 35%. Generalmente hay que utilizar una malla para reforzar la pared anterior. En los pacientes ancianos, la calidad de la musculatura abdominal es mala, pudiendo no ser útil para este colgajo. (123-127)
- Colgajo miocutáneo del músculo gracilis bilateral: evita las complicaciones abdominales y es versátil si es necesario la reconstrucción vaginal, pero tiene un aporte sanguíneo variable, con una morbilidad funcional mínima del sitio dador. La complicación más frecuente es la necrosis por isquemia, generalmente debido a un defecto en la construcción del colgajo. (127)
- V-Y colgajo miocutáneo de avance bilateral de glúteo mayor: es un colgajo de muy buena cantidad de tejido, especialmente si hay que realizar una resección sacra, pero requiere al paciente en posición prona y, tiene una mala versatilidad para la reconstrucción vaginal. Puede producir inestabilidad y presentar dolor perineal. La calidad de vida en los pacientes a los cuales se le ha realizado una amputación y reconstrucción con colgajo de glúteo mayor es inferior a la de la población general, sobre todo por la reducción en la función muscular y por el dolor del flap,

comparado con pacientes operados por patología similar con otra reconstrucción. (128)

- Lotus Petal (colgajo graso-cutáneo): Es un colgajo en el que hay amplia experiencia en ginecología, con baja mortalidad del sitio dador, con aceptable estética y versátil para la reconstrucción vaginal. Como defecto, al no poseer músculo hay mayor riesgo de hernias perineales. (127)
- Omentoplastia: No pareciera presentar ventajas con respecto a sutura y drenaje del periné, pero si en dehiscencia de la herida y en la formación de senos. Además, puede prevenir la adherencia de la vagina al sacro, hernias perineales y adherencias del intestino delgado a la pelvis. (125)

El seguimiento de los pacientes operado debe ser similar a los de un cáncer de recto.

Hay recomendaciones para realizar un nuevo sistema de estadificación postoperatoria, debido a que los que se utilizan tienen más de 20 años.

## SEGUIMIENTO

### Seguimiento de las Neoplasias Anales Intraepiteliales

El seguimiento luego del tratamiento de las AIN recomendado es el siguiente:

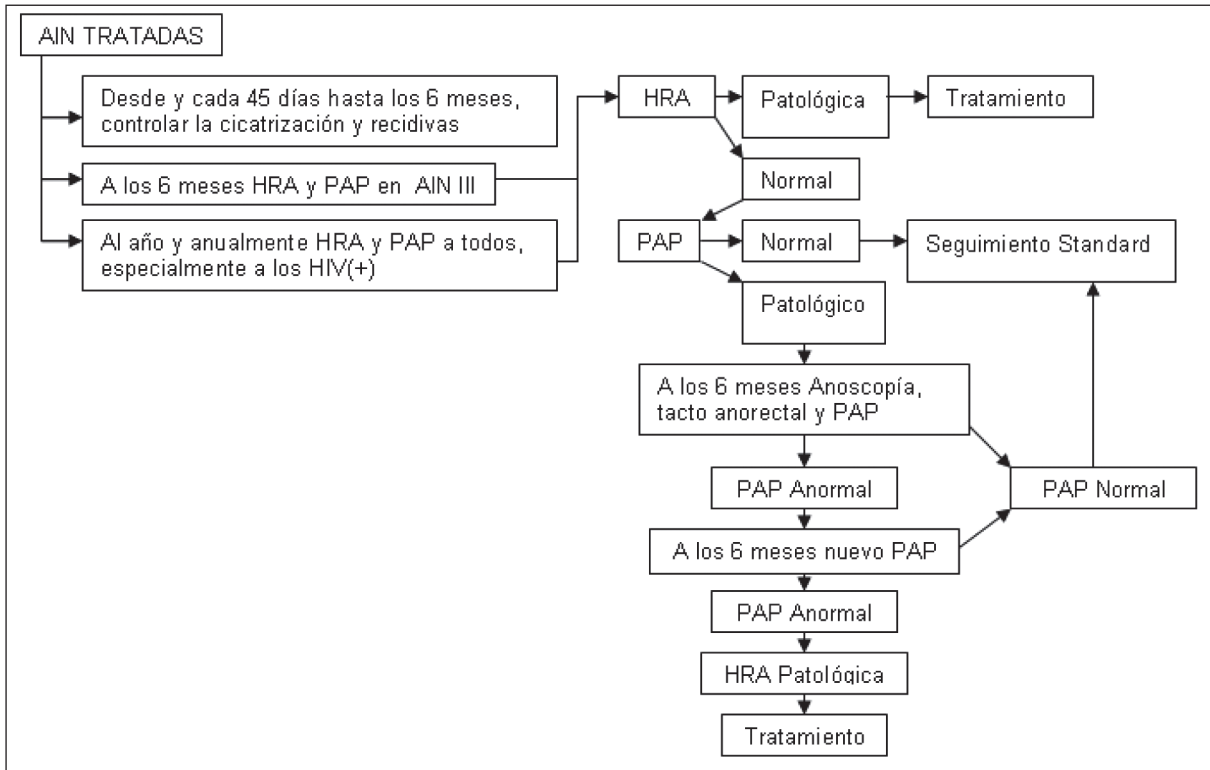
- AIN de alto grado realizar PAP anal y HRA a los seis meses del tratamiento
- Revisar a los pacientes cada 45 días para controlar la cicatrización y recidivas sobre todo en lesiones grandes con tacto anorrectal y anoscopia convencional
- En grandes condilomas igual seguimiento
- Repetir el examen completo (PAP y HRA al año)

En caso de que no se encuentre AIN de alto grado en HRA pero, sí citología anormal en PAP:

- Tacto anorrectal, PAP y anoscopia a los seis meses
- HRA si presenta lesiones nuevas
- HRA si presenta H-AIN o H-ASCUS en el PAP

Al año:

- HRA ante cualquier citología anormal
- ASCUS sin HPV de alto riesgo es citado en ese lapso de tiempo
- Todos los pacientes HIV- positivos tienen que ser vistos y examinados anualmente (130-132)



**Gráfico 13:** Seguimiento de las AIN tratadas

## SEGUIMIENTO DEL CÁNCER DE ANO INVASOR

La radioquimioterapia es el tratamiento de elección en la gran mayoría de los cánceres anales. Los estadios tempranos, lógicamente tienen un mejor pronóstico. La recurrencia no es muy común, y, para estos pacientes, el rescate quirúrgico es la mejor opción.

Esta modalidad terapéutica permite realizar exámenes clínicos loco-regionales y de las ingles de manera periódica, acompañados de endoscopia, imágenes y exámenes bajo anestesia con biopsias en caso de ser necesario. Se recomienda comenzar con estos exámenes, entre las cuatro y seis semanas de finalizada, (aunque en estos momentos todavía puede haber un efecto del tratamiento sobre el tumor), pero, los pacientes deben ser evaluados para tener una base para el futuro. Generalmente las biopsias se realizan luego de las 16 semanas.

Un seguimiento estricto los tres primeros años es necesario, debido a que las recaídas locales son más frecuentes en estos momentos.

Para los exámenes perineales, el ACT 2 sugiere una visita cada dos meses el primer año, cada tres el segundo y cada seis del tercero al quinto año. Luego de este período, una visita por año se considera suficiente. Debe realizarse un examen digital de ano, acompañado de una rectosigmoidoscopia, junto a biopsias seriadas,

si se consideran necesarias. En caso de cualquier cambio sin confirmación histológica, un nuevo examen a las cuatro-seis semanas debe programarse.

Los métodos por imágenes más utilizados son la ecografía y RNM. (109-131)

Se sugiere dividir a los pacientes con cáncer de ano en dos grupos, los de alto y los de bajo riesgo.

Los primeros son los siguientes:

- Tumores T4
- Cáncer de ano en presencia de fistulas perianales
- Pacientes inmunocomprometidos
- Pacientes que no toleraron la radioquimioterapia
- Adenocarcinoma anal

En pacientes inmunocomprometidos, debe considerarse la realización de HRA a los tres meses de finalización del tratamiento, y, luego dentro del esquema de los exámenes periódicos, debido a la multicentricidad de las lesiones y a la falta de erradicación completa del HPV por la radioquimioterapia. (Michel Berry, comunicación personal).

El valor de la ecografía endoanal en el seguimiento, es discutida. El edema y la fibrosis post radioquimioterapia, dificultan el diagnóstico diferencial con persistencia o recurrencia. Se considera que luego de 16-20 semanas de tratamiento, son suficientes para la disminución del edema y que se pueda realizar un examen ecográfico

adecuado. Exámenes seriados pueden detectar cambios en el tejido cicatrizal y, diagnosticar recurrencias. El Doppler Color suele incrementar la especificidad de la ecografía, con la vascularización asociada a recaída mas que a fibrosis. (83)

El método de imagen más útil para el seguimiento es la resonancia nuclear magnética, para evaluar el compromiso local, las adenopatías inguinales y las pelvianas.

La señal de la RNM característica de la recurrencia es similar a la enfermedad primaria. (83)

Luego del tratamiento radioquimioterápico hay una reducción en el tamaño tumoral y en la intensidad de la señal, con el tumor tratado apareciendo como una señal de baja intensidad homogénea. La estabilización de las imágenes en T2 luego de un año, se asocia con un pronóstico favorable. (83)

La disminución de tamaño es más notable a los 6 meses post tratamiento, comparada con el período inmediato, donde la inflamación se superpone con la enfermedad. Una señal de baja intensidad en T2 post tratamiento generalmente representa fibrosis. El seguimiento con imágenes es importante para comparar la estabilidad de las mismas y detectar recurrencias tempranas. (83)

Los tumores persistentes o recurrentes presentan un patrón diferente más agresivo y con un compromiso más extenso de los órganos adyacentes. La diseminación linfática también es diferente en las recaídas, con ganglios inguinales menos comprometidos, y, los perirectales, iliacos internos y presacros mas comprometidos que en la enfermedad primaria.

La regiones inguinales deben examinarse clínicamente, y, los pelvianos con imágenes (TAC y RNM)

Las metástasis a distancia no son muy frecuentes (menor al 10 %) pero, un importante número de pacientes (40%) fallecen por estas. Por lo tanto, se sugiere que una TAC de tórax y abdomino-pelviana debe realizarse cada 6 meses. Estos estudios deben realizarse cada seis meses los tres primeros años y anuales luego.

Todavía queda por definir la utilidad del PET y de la ecografía endoanal en el postoperatorio, pero, es probable que el primero sea de utilidad para definir los pacientes con enfermedad residual y en los cuales es difícil diferenciar entre recurrencia y fibrosis. (129-131)

## CONCLUSIÓN

El diagnóstico precoz y el tratamiento de las lesiones preneoplásicas, puede cambiar el curso natural de esta enfermedad. El cáncer de ano es una patología que puede

ser prevenida. Entender la importancia de la pesquisa, detección y tratamiento de las AIN de alto grado es fundamental. (87)

Si los coloproctólogos no aprendemos el diagnóstico y tratamiento de éstas patologías, trabajando en equipos multidisciplinarios, seguiremos viendo, diagnosticando, tratando y discutiendo cada vez más sobre el cáncer de ano avanzado. (130)

## ENCUESTA NACIONAL

### 1. Respuestas 25

- Hospital Británico - Servicio de Coloproctología
- Hospital Italiano - Dr. Gustavo Rossi
- Clínica Jorge Vrsalovic - Dr. Gerardo Rodriguez
- Hospital de Clínicas de Buenos Aires - Alejandro Moreira Grecco
- Sanatorio Güemes - Dr. Juan Manuel Manolizi
- Hospital Fernandez - Dra. Laura Svidler Lopez
- Cidec - Dr. Pablo Atilio Tacchi
- Centro Privado de Cirugía y Coloproctología - Dr. Omar Rubén Miravalle
- Hospital Posadas - Dra. Andrea Navarro
- Hospital Diego Thompson - Dr. Roberto Di Giorno
- Hospital Centenario de Rosario - Dr. Javier Villagi
- Hospital Español de Mendoza - Dr. Agustín Correa
- Hospital Evita- Sanatorio Trinidad - Dr. Angel Minetti
- Hospital Ramos Mejía - Dr. Adrian Mattacheo
- Cidec- Nuevo Hospital el Milagro Salta - Walter García
- Instituto Médico Platense - Daniel Cattáneo
- Sanatorio Modelo SA. Dr. Roberto Manson
- Clínica Colon Mar del Plata - Dr. Fabián Demateis
- Sanatorio Modelo Tucumán - Dr. Hugo Amarillo (h)
- Hospital Clemente Alvarez Rosario - Dr. Cristian Gomez
- Clínica Ciudad - Dr. Marcos Zavalía
- Hospital Alemán - Dr. Estaban Grzona
- Hospital Churruca - Mauricio Fantozzi
- Jorge Font Saravia

### 2. Actividad realizada en:

Servicio Público: 16%

Servicio Privado: 60%

Ambas: 24%

**3. Cantidad de tumores de ano tratados: 244****4. Localización:**

Margen Anal:	25,15%
Canal Anal:	61,38%
No determinable:	19,44%

**5. Estudios utilizados para la estadificación:**

TacAbdomino-pelviana:	30,8%
Ecografía endoanal:	3,8%
RNM:	23,1%
Todos:	42,3%

**6. Pacientes con adenopatías inguinales palpables: 56 (22,9%)****Conducta tomada ante esta situación:**

Punción con aguja fina:	28%
Biopsia incisional:	40%
Ninguna:	32%

**7. Conducta terapéutica para el Cáncer de ano avanzado:**

Cirugía:	7,7%
Radioquimioterapia:	92,3%

**8. Drogas utilizadas en quimioterapia:**

5 Fluoracilo y Mitomicina C	18 (72%)
5 Fluoracilo y cisplatino	1 (4%)
5 Fluoracilo, oxalilplatino e irinotecan	1 (4%)
5 Fluoracilo y Leucovorina	1 (4%)
5 FluorometilCNU	1 (4%)
No definen	3 (12%)

**9. Porcentaje de curación:**

Osciló entre el 10 y el 100% con un promedio de 64,5%

**10. Conducta ante el fracaso de tratamiento:**

Cirugía, preferentemente amputación abdominoperineal:	23 (92%)
Cisplatino:	1 (4%)
Según paciente y caso:	1 (4%)

**11. Amputación abdomino-perineal, laparoscópica o convencional:**

Laparoscópica	10 (40%)
Convencional	11 (44%)
Ambas	4 (16%)

**12. Utiliza colgajos para reparar el defecto perineal:**

Si	5 (20%)
No	20 (80%)

**13. Que colgajos utiliza:**

TRAM (recto abdominal)	3
V-Y glúteo	1
V-Y local	1
Gracilis alternativo	1

**14. Resultados y complicaciones del rescate quirúrgico:**

Curación	50%
Complicaciones perineales reportadas por	10 Servicios
Necrosis de colgajo reportada por	1 Servicio

**15. Servicios que cuentan con Programa de Detección de Neoplasias Anales Intraepiteliales:**

Sí	16 (64%)
No	36 (5%)

**16. Estudios Utilizados:**

PAP anal	8 (38,1%)
HRA	2 (9,5%)
Ambas	11 (52,4%)

**17. A quienes indica estos estudios:**

Todos lo indican en pacientes de alto riesgo (Recomendaciones de Joel Palefsky)

**18. Que conducta toma ante las AIN de bajo grado:**

Expectante	52 %
Médico	28 %
Quirúrgico	20 %

**19. Que conducta toma ante las AIN de alto grado:**

Expectante	0%
Médico	32%
Quirúrgico	68%

**20. En caso de realizar tratamiento médico, que drogas utiliza:**

Imiquimod	8
5 fluoracilo crema	3
Acido tricloroacético	2
Podofilino	2
Vacunas	1

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Salmo E, Haboubi N. Anal Cancer: pathology, staging and evidence-based minimum data set. *Colorectal Dis* 2011; 13(supl.1): 11-20.
2. Scholefield JH, Nugent KP. Anal cancer. Position statement of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. *Colorectal Dis* 2011; 13 (supl.1): 1-2.
3. Nigro ND, Vairkevicius VK, Considine BJR.: Combined Therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1974, 17:354-356
4. Scholefield JH, Sonnex C, Talbot IC et al. Anal and cervical intraepithelial neoplasia: possible parallel. *Lancet* 1989 Sep 30; 2(8666):765-9.
5. Jay N, Berry JM, Hogeboom CJ, Holly EA, Darragh TM,

- Palefsky JM. Colposcopic appearance of anal squamous intraepithelial lesions. *Dis Colon Rectum* 1997 Aug; 40(8):919-28
6. Armando S, Ayolas C, Cartes G, y col. Manejo multidisciplinario del cáncer de ano. Asociación radioquimioterapia. *Rev Argent Coloproct* 1995; 7 (1):60-4
  7. Heidenreich A., Iribarren C., Pollastri E. y col: Cáncer de ano. Tratamiento radioquimioterápico combinado (Nigro), grupo cooperativo. *Prensa Médica Argentina*, 1992;79:503-506
  8. Benati M. Adelantos en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de recto y ano. *Relato Oficial 62° Congreso Argentino de Cirugía*. *Rev Argent Cirug* 1991; Nro Extr: 63-152
  9. Northover J. Actualización en cáncer anal. *Rev Argent Coloproct* 2000; 11(1):58
  10. Garriz R., Santangelo H., Rodríguez Martín J., Fernández Valloni A.: Patología, diagnóstico y tratamiento quirúrgico del cáncer de ano. *Rev. Arg. Cirugía* 1977;32:52-65
  11. Hurvitz M, Gomez C, Pagani E, Gomez P, Maturi H. Examen citológico anal: prevalencia y citomorfología de las anormalidades. *Rev Argent Coloproct* 2009; 20(1):18-22
  12. Moreira Grecco A, Susuki V, Lynn P, Fleider L, Tatti S. Tratamiento quirúrgico de las lesiones anales intraepiteliales (AIN) de alto grado. *Rev Argent Coloproct* 2011; 22 (1):4-9
  13. La Rosa L, Gutierrez A, Arias J y col. Pesquisa del cáncer anal. *Rev Argent Coloproct* 2007; 18(4):483-8
  14. Guaglianone E, Maldonado G, Aued S, Martínez FE, Nicolau N. Anoscopia de alta resolución en la identificación de lesiones anales inaparentes. *Rev Argent Coloproct* 2010; 21(2):78-81
  15. Iriñiz AM, Ferreira Mongelos PA, Gonzalez WJ, Montiel M, Gimenez PE. Condilomatosis gigante. *Rev Argent Coloproct* 2008; 19(1):45-6
  16. Graciano A. Diagnóstico y tratamiento de las afecciones anales benignas. *Relato oficial 75° Congreso Argentino de Cirugía*. *Rev Argent Cirug* 2004; Nro Extr:11-160
  17. Rodríguez G, Tomás Roses R, Tocaimaza L, y col. Condiloma acuminado gigante o tumor de Buschke-Loewenstein del ano. *Rev Argent Coloproct* 2007; 18(4):489-93
  18. Bun RF, Pastore RLO, Livingston RA, Concetti HF. Neoplasias anorrectales en pacientes HIV positivos. *Rev Argent Cir* 1999; 76(1/2):17-26
  19. Marks DK, Goldstone S. Electrocautery ablation of high-grade anal squamous intraepithelial lesions in HIV-negative and HIV-positive men who have sex with men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 59(3):259-65
  20. Santoso JT, Long M, Crigger M, Wan JY, Haefner HK. Anal intraepithelial neoplasia in women with genital intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2010;116(3):578-82.
  21. Czerniuk E. Anatomía del canal anal. En: Hequera J, Dezano V. *Enfermedades quirúrgicas de la región anal*, Buenos Aires; Ed. Akadia 1997:19-22
  22. Reneham AG, O'Dwyer ST. Initial management through the anal cancer multidisciplinary team meeting. *Colorectal Dis* 2011;13 Suppl 1:21-8
  23. Malik U, Mohiuddin M. Cancer of the anal canal. En: Abelloff's Clinical Oncology 4th Edition, 2008 cap. 83 Churchill Livingstone An imprint of Elsevier
  24. Consenso Cáncer Anal (conducto anorrectal y margen anal) Sociedad Cubana de Coloproctología. *Files.sld.cu/coloproctología/consenso.nacional.cancer.anal*. 2011
  25. Skibber J, Rodríguez-Bigas MA, Gordon PH. Surgical considerations in anal cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2004;13(2):321-38
  26. Tatti S, Suzuki V, Maldonado V, Moreira Grecco A, Gimenez M, Provenzano S. Epidemiología, diagnóstico y terapéutica de la patología anal vinculada al VPH en las mujeres. Para optar al premio Mejor Trabajo sobre Ginecología "Edgardo Nicholson". Academia Nacional de Medicina 2011
  27. Dezano PI. Histología y embriología del conducto anal, anatomía del canal anal. En: Hequera J, Dezano V. *Enfermedades quirúrgicas de la región anal*, Buenos Aires; Ed. Akadia 1997:37-9
  28. Branagan G. Staging and management of inguinal nodes. *Colorectal Dis* 2011; 13 Suppl 1:29-32
  29. Abbasakoor F, Boulos PB. Anal intraepithelial neoplasia. *Br J Surg* 2005; 92:277-90
  30. Sato H, Koh PK, Bartolo DC. Management of anal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005; 48(6):1301-15
  31. National Cancer Institute 2011 Anal cancer treatment. Site [www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/anal/HealthProfessional/page1](http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/anal/HealthProfessional/page1)
  32. Das P, Crane CH, Ajani JA. Current treatment for localized anal carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2007; 19(4):396-400
  33. Palefsky JM, Rubin M. The epidemiology of anal human papillomavirus and related neoplasia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2009; 36(1):187-200
  34. Piketty C, Selinger-Leneman H, Gravar S, et al. Marked increase in the incidence of invasive anal cancer among HIV-infected patients despite treatment with combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2008; 22(10):1203-11
  35. Crum-Cianflone NF, Hullsiek KH, Marconi VC, et al. Anal cancers among HIV-infected persons: HAART is not slowing rising incidence. *Infectious Disease Clinical Research Program HIV Working Group*. *AIDS* 2010; 24(4):535-43
  36. Haboubi N. Anal Cancer: do we all have a common treatment strategy? *Colorectal Dis* 2009; 11(9):891-2
  37. Ryan D P, Mayer RJ. Anal carcinoma: histology, staging, epidemiology, treatment. *Curr Opin Oncol* 2000; 12(4):345-52
  38. Frisch M., Gimelius B., Van der Bule AJ. Et al: Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med* 1997; 337:1350-1358
  39. Abramowitz L, Benabderrahmane D, Ravaud P, et al. Anal squamous intraepithelial lesions and condyloma in HIV-infected heterosexual men, homosexual men and women: prevalence and associated factors. *AIDS* 2007; 21(11):1457-65
  40. Einstein MH, Kadish AS. Anogenital neoplasia in AIDS. *Curr Opin Oncol* 2004;16(5):455-62
  41. Schofield J.B. and Wineslaus S.J. Anorectal manifestations of sexually transmitted infections. *Colorectal Dis* 2001; 3(2):74-81
  42. Sobhani I, Walker F, Roudot-Thoraval F, et al. Anal carcinoma: incidence and effect of cumulative infections. *AIDS* 2004; 18(11):1561-9

43. Fox PA. Human papillomavirus and anal intraepithelial neoplasia. *Curr Opin Infect Dis* 2006; 19(1):62-6
44. Simpson JA, Scholefield JH. Diagnosis and management of anal intraepithelial neoplasia and anal cancer. *BMJ* 2011; 343:d6818.
45. Cummings BJ, Ajani JA, Swallow CJ. Cancer of the anal region. In: DeVita Jr VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, ed. *Cancer: principles and practice of oncology*, Eight ed. Philadelphia; Lippincott, Williams & Wilkins 2008.
46. Scholefield JH, Harris D, Radcliffe A. Guidelines for management of anal intraepithelial neoplasia. *Colorectal Dis* 2011; 13(Suppl.1): 3-10
47. Pollastri E, Morante S, Naves A, Pizo C, Pollastri M. Tumores malignos de ano. En: F.Galindo, ed. *Cirugía Digestiva*. www.sacd.org.ar 2009: III-390, pag. 1-10
48. Kay Washington, Jordan Berlin et al. 2011 Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the anus *AJCC/UICC 7th Edition*
49. Doze RD, Goldblum JR. Surgical pathology of the gastrointestinal tract, liver biliary and pancreas: inflammatory and neoplastic disorders of the anal canal. Segunda Edición, Filadelfia, Saunders Elsevier 2009; 733-61
50. Salomon D, Davey D, Kurman R, et al. The Bethesda System: Terminology for reporting results of cervical citology. *Jama* 2002; 287:2114-2119
51. Menakuru SR, Brown NJ, Staton CA, Reed MW. Angiogenesis in pre-malignant condition. *Br J Cancer* 2008; 99(12):1961-6
52. Little VR, Leavenworth JD, Darragh TM, et al. Angiogenesis, proliferation and apoptosis in anal high-grade squamous intraepithelial lesions. *Dis Colon Rectum* 2000; 43(3): 346-52
53. Salit IE, Lytwyn A, Raboud J, et al. The role of cytology (Pap test) and human papillomavirus testing in anal cancer screening. *AIDS* 2010; 24(9):1307-13
54. Margenthaler JA, Dietz DW, Mutch MG, Birnbaum EH, Kodner IJ, Fleshman JW. Outcomes, risk of other malignancies, and need for formal mapping procedures in patients with perianal Bowen's disease. *Dis Colon Rectum* 2004; 47(10):1655-61
55. Varnai AD, Bollman M, Griefingholt H, et al. HPV in anal squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia (AIN). Impact of HPV analysis of anal lesions on diagnosis and prognosis. *Int J Colorectal Dis* 2006; 21(2):135-42
56. Diaz ML. Human papilloma virus: prevention and treatment. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2008; 35(2):199-217
57. Welton ML, Sharkey FE, Kahlenberg MS. The etiology and epidemiology of anal cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2004; 13(2): 263-75
58. Patel HS, Silver AR, Levine T, Williams G, Northover JM. Human papillomavirus infection and anal dysplasia in renal transplant recipients. *Br J Surg* 2010; 97(11):1716-21
59. Gimenez F, Costa-e-Silva IT, Dumas A, Araújo JD, Medeiros SG, Ferreira L. The value of high resolution anoscopy in the diagnosis of anal cancer precursor lesions in HIV positive patients. *Arq Gastroenterol* 2011; 48(2):136-45
60. Le Poole C, Denman CJ, Arbiser JL. Immunosuppression may be present within condyloma acuminata. *J. Am Acad Dermatol* 2008; 59(6):967-74
61. Palefsky JM. Anal cancer prevention in HIV-positive men and women. *Curr Opin Oncol* 2009; 21(5):433-8
62. Edgren G, Sparén P. Risk of anogenital cancer after diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia: a prospective population-based study. *Lancet Oncol* 2007; 8(4):311-6
63. Lee PK, Wilkins KB. Condyloma and other infections including human immunodeficiency virus. *Surg Clin North Am* 2010; 90(1):99-112
64. Gervaz P, Hirschel B, Morel P. Molecular biology of squamous cell carcinoma of the anus. *Br J Surg* 2006; 93(5):531-8
65. Chiao EY, Giordano TP, Richardson P, El-Serag HB. Human immunodeficiency virus associated squamous cell cancer of the anus: epidemiology and outcomes in the highly active antiretroviral therapy era. *J Clin Oncol* 2008; 26(3):474-9
66. Kotlarewsky M, Freeman JB, Cameron W, Grimard LJ. Anal intraepithelial dysplasia and squamous carcinoma in immunosuppressed patients. *Can J Surg* 2001; 44(6):450-4
67. Tandon R, Baranoski AS, Huang F. Abnormal anal cytology in HIV-infected women. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203(1):21. e1-e6
68. Ciobotaru B, Leiman G, St John T, Hyman N, Ramundo M, Grace C. Prevalence and risk factors for anal cytologic abnormalities and human papillomavirus infection in a rural population of HIV-infected males. *Dis Colon Rectum* 2007; 50(7): 1011-6
69. Piketty C, Darragh TM, Da Costa M, et al. High prevalence of anal human papillomavirus infection and anal cancer precursors among HIV-infected persons in the absence of anal intercourse. *Ann Intern Med* 2003; 138(6):453-9
70. Critchlow CW, Hawes SE, Kuypers JM, et al. Effect of HIV infection on the natural history of anal human papillomavirus infection. *AIDS* 1998; 12(10):1177-84
71. Palefsky JM. Anal squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive men and women. *Semin Oncol* 2000; 27(4):471-9
72. Holly EA, Ralston ML, Darragh TM, Greenblatt RM, Jay N, Palefsky JM. Prevalence and risk factors for anal squamous intraepithelial lesions in women. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(11): 843-9
73. Sheperd N. Anal intraepithelial neoplasia and other neoplastic precursor lesions of the anal canal and perianal region. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36(4): 969-87
74. Frisch M, Glimelius B, Wohlfahrt J, Adami HO, Melbye M. Tobacco smoking as a risk factor in anal carcinoma: an antiestrogenic mechanism? *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(8):708-15
75. Palefsky JM. Anal cancer prevention in HIV-positive men and women. *Curr Opin Oncol* 2009; 21(5):433-8
76. Gervaz P, Buchs N, Morel P. Diagnosis and management of anal cancer. *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10(5):502-6
77. Ho KS, Cranston RD. Anal cytology screening in HIV-positive men who have sex with men: what's new and what's now? *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23(1):21-5
78. Lee EQ, Goldstone SE. Predictors of anal dysplasia in men who have sex with men with benign cytology. *Dis Colon Rectum* 2011; 54(3):347-51

79. Chang GJ, Berry JM, Jay N, Palefsky JM, Welton ML. Surgical treatment of high grade anal squamous intraepithelial lesions: a prospective study. *Dis Colon Rectum* 2002; 45(4):453-8
80. Welton ML, Sharkey FE, Kahlenberg MS. The etiology and epidemiology of anal cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2004; 13(2):263-75
81. Christensen AF, Nielsen MB, Engelholm SA, Roed H, Svendsen LB, Christensen H. Three-dimensional anal endosonography may improve staging of anal cancer compared with two-dimensional endosonography. *Dis Colon Rectum* 2004; 47(3):341-5
82. Christensen AF, Nielsen MB, Svendsen LB, Engelholm SA. Three-dimensional anal endosonography may improve detection of recurrent anal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006; 49(10):1527-32
83. Parikh J, Shaw A, Grant LA, et al. Anal carcinomas: the role of endoanal ultrasound and magnetic resonance imaging in staging, response evaluation and follow-up. *Eur Radiol* 2011; 21(4):776-85
84. Winton E, Heriot AG, Ng M, et al. The impact of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography on the staging, management and outcome of anal cancer. *Br J Cancer* 2009; 100(5):693-700
85. Grisby PW. FDG-PET/CT: new horizons in anal cancer. *Gastroenterol Clin Biol* 2009; 33(5):456-8
86. Nguyen BT, Joon DL, Khoo V, et al. Assessing the impact of FDG-PET in the management of anal cancer. *Radiother Oncol* 2008; 87(3): 376-82
87. Berry JM, Palefsky JM, Welton ML. Anal cancer and its precursors in HIV-positive patients: perspectives and management. *Surg Oncol Clin N Am* 2004; 13(2):355-73
88. Hirsche C, Dresel S, Krempien R, Hünerbein M. Sentinel node biopsy by indocyanine green retention fluorescence detection for inguinal lymph node staging of anal cancer: preliminary experience. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(9):2357-62
89. Mistrangelo M, Pelosi E, Bello M, et al. Comparison of positron emission tomography scanning and sentinel node biopsy in the detection of inguinal node metastases in patients with anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77(1):73-8
90. Branagan G. Staging and management of inguinal nodes. *Colorectal Dis* 2011; 13 Suppl 1:29-32
91. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med* 2011; 364(5):401-11. Erratum in: *N Engl J Med* 2011; 364(15):1481
92. Palefsky JM, Berry JM, Jay N, et al. A trial of SNG-00101 (HspE7) to treat high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive individuals. *AIDS* 2006; 20(8):1151-5
93. Devaraj B, Cosman BC. Expectant management of anal squamous dysplasia in patients with HIV. *Dis Colon Rectum* 2006; 49(1):36-40
94. Swedish KA, Factor SH, Goldstone SE. Prevention of recurrent high-grade anal neoplasia with quadrivalent human papillomavirus vaccination of men who have sex with men: a nonconcurrent cohort study. *Clin Infect Dis* 2012; 54(7): 891-8
95. Wieland U, Brockmeyer NH, Weissenborn SJ, et al. Imiquimod treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men. *Arch Dermatol* 2006; 142(11): 1438-44
96. Tatti S, Swinehart JM, Thielert C, Tawfik H, Mescheder A, Beutner KR. Sinecatechins, a defined green tea extract, in the treatment of external anogenital warts: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008; 111(6):1371-9
97. Singh JC, Kuohung V, Palefsky JM. Efficacy of trichloroacetic acid in the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive and HIV-negative men who have sex with men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 52(4):474-9
98. Stier EA, Goldstone SE, Berry JM, et al. Infrared coagulator treatment of high-grade anal dysplasia in HIV-infected individuals: an AIDS malignancy consortium pilot study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47(1):56-61
99. Nigro ND, Seydel HG, Considine B, Vaikevicius VK, Leichman L, Kinzie JJ. Combined preoperative radiation and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer* 1983; 51(10):1826-9
100. Leichman L, Nigro N, Vaitkevicius VK et al. Cancer of the anal canal. Model for preoperative adjuvant combined modality therapy. *Am J Med* 1985; 78(2): 211-5
101. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Coordinating Committee on Cancer Research. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil and mitomycin. *Lancet* 1996; 348(9034):1049-54
102. Northover J, Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, et al. Chemoradiation for the treatment of epidermoid anal cancer: 13-year follow-up of the first randomised UKCCCR Anal Cancer Trial (ACT 1). *Br J Cancer* 2010; 102(7): 1123-8
103. Bartelink H, Roelofsen F, Eschewege F, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2040-9
104. Flam M, John M, Pajak TF et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2527-39
105. Crehan G, Bosset M, Lorchel F et al. Combining cisplatin and mitomycin with radiotherapy in anal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2007; 50:43-9.
106. Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA et al. Long term update of the US GI Intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: Comparison of concurrent chemoradiation with 5-FU mitomycin versus 5-FU-cisplatin for disease-free and overall survival. *J Clin Oncol* 2011; 29(suppl 4):367
107. Conroy T, Ducreaux M, Lemanski C et al. Treatment intensification by induction chemotherapy (ICT) and radiation dose escalation in locally advanced squamous cell anal canal carcinoma (LAAC); Definitive analysis of the Intergroup ACCORD 03 trial (abstract). *J Clin Oncol* 2009; 27 ( suppl 15s): 4033
108. James R, Wan S, Glynne Jones R, et al. A randomized trial

- of chemoradiation using mitomycin or cisplatin, with or without maintenance cisplatin /5-FU in squamous cell carcinoma of the anus (ACT II) Abstract. *J Clin Oncol* 2009; 27(june 20 suppl): LBA 4009.
109. Moureau-Zabotto L, Viret F, Giovaninni M, et al. Is neoadjuvant chemotherapy prior to radio-chemotherapy beneficial in T4 anal carcinoma? *J Surg Oncol* 2011; 104(1):66-71
  110. Van Damme N, Deron P, Van Roy N, et al. Epidermal growth factor receptor and K-RAS status in two cohorts of squamous cell carcinomas. *BMC Cancer* 2010; 10:189
  111. Oehler-Jänne C, Huguet F, Provencher S, et al. HIV-specific differences in outcome of squamous cell carcinoma of the anal canal: a multicentric cohort study of HIV-positive patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 2008; 26(15):2550-7
  112. Peddada AV, Smith DE, Rao AR, Frost DB, Kagan AR. Chemotherapy and low-dose radiotherapy in the treatment of HIV-infected patients with carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37(5):1101-5
  113. Place RJ, Gregorcyk SG, Huber PJ, Simmang CL. Outcome analysis of HIV-positive patients with anal squamous cell carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2001; 44(4):506-12
  114. Seo Y, Kinsella MT, Reynolds HL, et al. Outcomes of chemoradiotherapy with 5-Fluorouracil and mitomycin C for anal cancer in immunocompetent versus immunodeficient patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75(1):143-9
  115. Ferrigno R, Nakamura RA, Dos Santos Novaes PE, et al. Radiochemotherapy in the conservative treatment of anal canal carcinoma: retrospective analysis of results and radiation dose effectiveness. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61(4): 1136-42
  116. Huang K, Haas-Kogan D, Weinberg V, Krieg R. Higher radiation dose with a shorter treatment duration improves outcome for locally advanced carcinoma of canal anal. *World J Gastroenterol* 2007; 13(6): 895-900
  117. Engstrom P, Arnoletti JP, Benson AB, Berlin J, Berry M, et al. Anal Carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:106-120
  118. John M, Pajak T, Flam M, et al. Dose escalation in chemoradiation for anal cancer: preliminary results of RTOG 92-08. *Cancer J Sci Am* 1996; 2(4): 205-11
  119. Myerson RJ, Garofalo MC, El Naqa I, et al. Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: a radiation therapy oncology group consensus panel contouring atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74(3):824-30
  120. Baxter NN, Habermann EB, Tepper JE, Durham SB, Virnig BA. Risk of pelvic fractures in older women following pelvic irradiation. *JAMA* 2005; 294(2): 2587-93
  121. De Bree E, van Ruth S, Dewit LG, Zoetmulder FA. High risk of colostomy with primary radiotherapy for anal cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(1):100-8
  122. Renehan AG, O'Dwyer ST. Management of local disease relapse. *Colorectal Dis* 2011; 13 Suppl 1:44-52
  123. Lefevre JH, Parc Y, Kernéis S, et al. Abdomino-perineal resection for anal cancer: impact of a vertical rectus abdominis myocutaneous flap on survival, recurrence, morbidity and wound healing. *Ann Surg* 2009; 250(5):707-11
  124. Ghouti L, Houvenaeghel G, Moutardier V, et al. Salvage abdominoperineal resection after failure of conservative treatment in anal epidermoid cancer. *Dis Colon Rectum* 2005; 48(1):16-22
  125. Nilsson PJ. Omentoplasty in abdominoperineal resection: a review of the literature using a systematic approach. *Dis Colon Rectum*; 49(9):1354-61
  126. Nilsson PJ, Svensson C, Goldman S, Glimelius B. Salvage abdominoperineal resection in anal epidermoid cancer. *Br J Surg* 2002; 89(11):1425-9
  127. Dev V, Gupta A. Plastic and reconstructive surgery approaches in the management of anal cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2004; 13(2):339-53
  128. Haapamäki MM, Pihlgren V, Lundberg O, Sandzén B, Rutegård J. Physical performance and quality of life after extended abdominoperineal excision of rectum and reconstruction of the pelvic floor with gluteus maximus flap. *Dis Colon Rectum* 2011; 54(1):101-6
  129. Bhuva NJ, Glynne-Jones R, Sonoda L, Wong WL, Harrison MK. To PET or not to PET? That is the question. Staging in anal cancer. *Ann Oncol* 2012; 23(8):2078-82
  130. Goldstone SE. High-resolution anoscopy is a crucial component of anal dysplasia screening. *Dis Colon Rectum* 2010; 53(3):364-5
  131. Sun Myint AS. Follow up. *Colorectal Dis* 2011; 13 Suppl 1: 39-43
  132. Lam JM, Hoch JS, Timmouth J, Sano M, Raboud J, Salit IE. Cost-effectiveness of screening for anal precancers in HIV-positive men. *AIDS* 2011; 25(5):635-42.



## REGLAMENTO DE PUBLICACIONES DE LA REVISTA ARGENTINA DE COLOPROCTOLOGÍA

La Revista Argentina de Coloproctología, órgano oficial de la *Sociedad Argentina de Coloproctología* se publica trimestralmente (periodicidad de 4 números) en un volumen anual con un índice general incluido en el último número. Se considerarán para su publicación trabajos clínicos, experimentales, o de revisión, que estén relacionados con el campo de la Coloproctología y que a juicio del Comité de Redacción tengan interés para la Revista. Su reproducción total o parcial, una vez publicado, sólo será posible previa autorización del Comité de Redacción. Las opiniones vertidas en los mismos son de entera responsabilidad de los autores. La reproducción de cualquier artículo, tabla o figura debe contar con la autorización escrita de la publicación o el autor que posee el copyright. Para ser considerados los trabajos deberán cumplir con los requisitos que se detallan a continuación:

### PREPARACION DEL TRABAJO

Debe estar escrito en español, en un solo lado del papel, tamaño carta, con márgenes no menores de 3 cm, redacción del texto con sangrías y sin justificar. El número de páginas debe figurar en el lado superior derecho del papel, comenzando con la página del título. Cada parte del trabajo debe comenzar en una nueva página en la siguiente secuencia:

- Título
- Resumen: (estructurado). Palabras claves: 3 a 10 palabras para su indexación (en castellano e inglés)
- Summary: (traducción al inglés del resumen estructurado)
- Texto: Constará de los siguientes subtítulos que no requieren comenzar en una página nueva: INTRODUCCIÓN (incluye el objetivo), MATERIAL Y MÉTODOS (Material y Métodos si no se trata de casos clínicos), RESULTADOS, DISCUSIÓN, CONCLUSIONES (pueden estar incluidas en la discusión).
- Agradecimientos
- Referencias bibliográficas
- Tablas (cada una en una página diferente)
- Leyendas de las figuras (todas en la misma página)

### Título

Debe incluir el título del artículo. Los nombres (el primero completo e iniciales de los siguientes) y apellidos de todos los autores, y el lugar donde fue realizado el trabajo. Debe consignarse el grado o cargo de mayor jerarquía de cada autor, y la dirección, teléfono y correo electrónico del autor a quien se debería dirigir la correspondencia. Debe indicarse si el trabajo recibió apoyo financiero de alguna institución, laboratorio u otra fuente. Además, si fue presentado en alguna sociedad, congreso o simposio, debe consignarse dónde y en qué fecha.

### Resumen estructurado

En forma breve y concisa debe sintetizar y enfatizar sólo las observaciones importantes. No deberá exceder de 400 palabras cuando el mismo sea estructurado (dividido en secciones); en caso de Nota técnica, caso clínico el número de palabras será no mayor a 250 si el diseño del mismo no es estructurado. Constará de las siguientes partes: INTRODUCCIÓN, DISEÑO, MATERIAL Y MÉTODOS (si no son pacientes deberá incluir CASO CLÍNICO o POBLACIÓN Y MÉTODOS), RESULTADOS y CONCLUSIONES.

**Palabras Clave:** Se deberán utilizar los términos del "Medical Subject Headings" (MeSH Terms) del Index Medicus que se pueden consultar y descargar en <http://www.nlm.nih.gov/mesh/>. Así como su traducción al castellano. Si no se encuentran términos adecuados en el MeSH, por ser de reciente introducción, se podrán utilizar términos en uso.

### Texto

**INTRODUCCIÓN:** Debe establecer en forma clara y breve el objetivo del trabajo, sin revisar el tema extensamente y citando sólo las referencias bibliográficas más significativas.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Describir los sujetos a ser estudiados, el lugar y el periodo de estudio, y los métodos utilizados, identificando con suficiente detalle los aparatos y procedimientos para permitir la reproducción de los mismos por otros autores. Incluir en este apartado el Tipo de Diseño (tipo de estudio; ej.: observacional, retrospectivo, tipo de randomización, etc.).

**RESULTADOS:** Deben responder a los objetivos planteados en el trabajo y serán presentados en una secuencia lógica sin repetir la misma información en texto, tablas y figuras.

**DISCUSIÓN:** Enfatizará los aspectos importantes y nuevos del estudio comparándolos con otros provenientes de la literatura. Podrá hacer sugerencias, o proponer nuevos estudios con base en los resultados obtenidos y las conclusiones derivadas de los mismos.

### Agradecimientos

Se mencionarán (antes de la Referencia bibliográfica) sólo las personas o instituciones que hayan hecho contribuciones sustanciales para la realización del trabajo.

### Bibliografía

Las referencias bibliográficas (sólo las citadas en el texto) se colocarán al final del trabajo y se ajustarán a las normas recomendadas por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (<http://icmje.org>; JAMA 1997; 277:927-34). No deben exceder de 30, excepto para los trabajos de revisión. Serán numeradas por orden de citación en el texto, usando números arábigos entre paréntesis. Cada cita debe constar de:

- Artículo de revista: Apellido e iniciales de los nombres de todos los autores (hasta 6 autores; si son 7 o más, se citarán los primeros 3, seguido de "y col" o "et al" si la cita no es en español). Título del artículo. Nombre de la publicación (abreviada según el Index Medicus), año; volumen: página inicial y final. Ejemplo: De Hass-Kock DF, Baeten CG, Jager JJ, et al. Prognostic significance of radial margin of clearance in rectal cancer. *Br J Surg* 1996; 83:781-5.
- Libro: Apellido e iniciales de los nombres de todos los autores y/o editores. Título del libro, edición (si hay más de una), ciudad donde se editó y nombre de la editorial, año de publicación, página inicial y final.
- Capítulo de libro: Apellido e iniciales de los nombres de todos los autores. Título del artículo. Citar luego el libro en que figura el artículo del modo como se indica en el párrafo precedente. Ejemplo: Rothenberger DA. Anal incontinence. In: Cameron J, ed. *Current surgical therapy*, 3rd ed. Toronto; BC Decker Inc. 1989:185-94.

### Tablas

Cada tabla debe figurar en una hoja separada, estar escrita a doble espacio y numerada (números arábigos) en forma correlativa

según se cita en el trabajo. Debe tener un título breve. Al pie de la tabla deberán aclararse las abreviaturas y explicar cualquier otro dato, según se considere necesario.

#### Leyendas de las figuras (fotos, dibujos, gráficos)

Las leyendas que figurarán al pie de las figuras deben escribirse a doble espacio, en orden correlativo de citación en el trabajo, identificadas con los números arábigos correspondientes a la figura. Explicar las flechas, letras o símbolos de las figuras. En las microfotografías identificar método de tinción y magnificación.

#### Fotos y Gráficos

Se publicarán sin cargo 2 fotos en blanco y negro (de hasta 10 x 15 cm). La publicación de fotos en color, o en un número mayor, correrá por cuenta del autor. Deben tener una etiqueta al dorso donde conste número de la figura, su parte superior, los nombres de los autores y un breve título del trabajo. Las radiografías deben ser fotografías del negativo (elementos radiopacos en blanco). Los gráficos y dibujos también se publicarán en blanco y negro.

#### Abreviaturas

Evite las abreviaturas en el título. La primera vez que se usa una abreviatura o sigla, ya sea en el texto o resumen, debe figurar entre paréntesis, precedida por las palabras completas a las que representa.

#### Tipos de Artículos - Notas técnicas

Subdividir las en: Introducción (indicaciones), método (descripción detallada del procedimiento), comparación con otros métodos, ventajas y desventajas, dificultades y complicaciones. No es imprescindible acompañarlas con un reporte de casos. Sólo citar las referencias bibliográficas pertinentes.

#### Reporte de casos

Una breve introducción debería presentar el tema y el propósito del trabajo. En general no es necesario usar secciones separadas en resultados, discusión, conclusiones, o resumen. No debería exceder de 250 palabras, con 2 ilustraciones y hasta 5 referencias bibliográficas.

#### Casos en Imágenes

Comunicación de un caso clínico mediante 2 a 4 imágenes relevantes (macroscopía, microscopía, estudios por imágenes). Luego hacer un breve relato del caso clínico (datos de relevancia) y unas breves conclusiones al respecto del caso (Caso clínico, Conclusiones). No debería exceder de 250 palabras y hasta 5 referencias bibliográficas.

#### Cartas al Editor

Serán referidas a los artículos publicados en la Revista y no exceder de una página, con hasta 5 referencias bibliográficas.

#### Investigación en Seres Humanos

Enviar la aprobación del Comité institucional de Ética actuante junto con una copia del consentimiento informado. En investigación con animales también deberán ser controlados por el Comité Institucional de Ética o Docencia. Estos principios deberán basarse asimismo en la declaración de Helsinki de 1975, revisada en 1983 y disponible en <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>. Se enviara una copia de la autorización del Comité Ético correspondiente.

#### Artículos específicos

En el caso de que el original sea un ensayo clínico, esta Editorial recomienda a todos los autores que sea escrito según las recomendaciones del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE, <http://www.icmje.org/faq.pdf>). En un estudio randomizado los autores deberían consultar los criterios CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) (<http://www.consort-statement.org/>) detallando la distribución de los sujetos a estudio durante el mismo.

Los ensayos pueden registrarse en alguno de los siguientes registros (cumpliendo las normas del ICMJE):

- a) Clinical Trials: <http://www.clinicaltrials.gov/>
- b) ISRCTN Register: <http://www.controlled-trials.com/isrctn/>
- c) Netherlands Trial Register: <http://www.trialregister.nl/trialreg/index.asp>
- d) UMIN Clinical Trials Registry: <http://www.umin.ac.jp/ctr>

Si los autores realizan una revisión sistemática de la literatura o un metaanálisis seguirán las normas de QUOROM (Quality of Reporting of Meta-analyses) (Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF, for the QUOROM Group. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Lancet*. 1999; 354: 1896-900) ([www.consort-statement.org/QUOROM.pdf](http://www.consort-statement.org/QUOROM.pdf)). En el caso particular de que el metaanálisis se refiera a estudios observacionales, se aplicaran las normas MOOSE (Meta-Analysis of Observational Studies in Epidemiology). Para los estudios de rendimiento de pruebas diagnósticas las normas específicas se llaman STARD (Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy).

#### Conflictos de Interés

La Revista solicita a los autores que revelen cualquier asociación comercial que pueda originar un conflicto de interés en relación con el manuscrito. Todos los subsidios, becas, recursos o asignaciones usadas se agregaran en un pie de página.

#### ENVÍO DEL MANUSCRITO

Se enviarán original y dos copias (incluidos 3 juegos de las figuras) a:

Sr. Editor de la Revista Argentina de Coloproctología  
Av. Córdoba 937 Piso 3° Of. 3 y 4  
(C1054AAI) Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
Fax: 54+11 4382-8311  
E-mail: [info@sacp.org.ar](mailto:info@sacp.org.ar)

Debe estar acompañado de una carta firmada por todos los autores con la siguiente declaración:

“Dejo (dejamos) constancia de haber participado suficientemente en el diseño, método, recolección, análisis e interpretación de los datos del trabajo. Asimismo, he (hemos) revisado la versión final y apruebo (aprobamos) su publicación. Este trabajo no ha sido publicado, ni está siendo actualmente considerado para su publicación en otra parte”. Firmado por todos los autores.

Debe enviarse además una copia electrónica CD o por e-mail. Utilizar únicamente Word (Microsoft) como procesador de texto. Escribir con letra ARIAL tamaño 12, a doble espacio y sin justificar con sangrías.

#### LISTADO RAPIDO PARA LA PREPARACION DEL TRABAJO

- Original y dos copias y CD (o formato digital por e-mail)
- Tablas, figuras y gráficos deben ir en hojas por separado al final del trabajo
- Referencias bibliográficas en hoja aparte
- Pagina inicial con datos del autor responsable (teléfono, dirección, fax, mail)
- Numere todas las páginas (arriba derecha)
- Escribir en formato tipo word, doble espacio, letra arial tamaño 12 sin justificar con sangrías (no usar formato pdf)
- Permiso escrito para reproducir tablas, figuras y fotos de otros autores
- Carta de Enunciado de Responsabilidad Científica
- Conflictos de interés

