

# LESIONES DEL CANAL ANAL

AUTORES	REVISORES	Fecha elaboración
M <sup>a</sup> Nieves Cabezas Palacios Lorena Fernández-Villarrenaga Vázquez	José Ángel Monserrat Jordán Gabriel Fiol Ruiz	<b>Julio 2023</b>
		<b>Fecha revisión</b>
		<b>14/9/2023</b>

## Nociones anatómicas e histológicas básicas

El canal anal se extiende desde la unión anorrectal hasta el margen anal y suele tener una longitud de 3 a 6 cm<sup>1,2</sup>. La línea dentada o pectínea separa la parte superior o zona de transición, revestida de epitelio cilíndrico (mucosa glandular rectal), de la parte inferior que está revestida predominantemente por epitelio escamoso<sup>1-4</sup>.

La mayoría (70-80%) de los cánceres primarios del canal anal (CCA) son de histología de células escamosas<sup>1-4</sup>. Aproximadamente el 20% son adenocarcinomas, cuyo verdadero origen puede ser el recto. El resto son subtipos raros que incluyen melanoma y tumores neuroendocrinos<sup>3,4</sup>. En esta guía nos centraremos en el carcinoma de canal anal de células escamosas (SCCA).

## Epidemiología

El CCA es infrecuente en la población general (incidencia 1,6/100 000 personas-año); sin embargo, su incidencia ha aumentado en las últimas cinco décadas<sup>3,5,6</sup>. También han aumentado los casos diagnosticados con enfermedad metastásica y su mortalidad, especialmente en el colectivo de mujeres de más de 50 años. Estos datos sugieren que el aumento en la incidencia de CCA es real, y no se debe a un aumento en la detección del mismo<sup>3,6</sup>.

Es más común en mujeres que en hombres, pero la mayoría de trabajos publicados están relacionados con CCA en hombres que viven con el VIH (HVV); especialmente hombres que tienen sexo con hombres (HSH) porque a nivel de porcentaje, este subgrupo de riesgo es el que tiene una mayor prevalencia de esta patología; sin embargo, a nivel global la proporción de HSH con infección por VIH en la población general es una proporción pequeña<sup>1-3</sup>.

## Etiología

La infección por el virus del papiloma humano (VPH), principalmente el genotipo 16, se asocia a más del 90% de los SCCA<sup>1-4,6</sup>. Otros factores de riesgo son:

- Relaciones sexuales anales receptivas<sup>1-4,6</sup>, aunque el diagnóstico de infección anal por VPH y CCA puede tener lugar en hombres y mujeres que no hayan tenido relaciones sexuales anales

receptivas, lo que respalda la contribución de otros factores de riesgo distintos a los comportamientos sexuales en la carcinogénesis del CCA<sup>6</sup>.

- Antecedentes de alguna infección de transmisión sexual (ITS)<sup>2,3</sup>.
- Antecedente de lesión premaligna o cáncer de cuello uterino, vulva o vagina<sup>1,2,4,6</sup>: Un antecedente de cáncer genital mediado por VPH sugiere infección crónica por una cepa oncogénica de VPH y por tanto, riesgo para AIN y cáncer anal<sup>4</sup>.

En particular, existe una fuerte asociación entre los cánceres anal y vulvovaginal, donde un diagnóstico inicial en un sitio confiere alrededor de diez veces el riesgo de una segunda malignidad en el otro sitio. Las razones para un mayor riesgo de una segunda neoplasia maligna relacionada con el VPH pueden estar relacionadas con la exposición a factores de riesgo conocidos, incluidas las prácticas sexuales, pero también pueden estar relacionadas con la susceptibilidad genética del paciente<sup>3</sup>.

- Inmunosupresión después de trasplante de órganos sólidos o progenitor hematopoyético<sup>1,2,4</sup>.
- Infección por VIH: Es un fuerte factor de riesgo para la infección anal por VPH y SCCA, especialmente entre HSH y aquellas personas con recuentos bajos de CD4<sup>3,4,6</sup>.
- Tabaquismo<sup>2-4,6</sup>. Fumar se ha implicado tanto en la eliminación reducida del VPH anal como directamente como un factor de riesgo para el cáncer anal con un riesgo relativo de 1,5<sup>1,3</sup>.
- Algunos trabajos también han mostrado mayor riesgo de CA con la enfermedad de Crohn perianal fistulizante grave y de larga evolución. En estos casos, la CA se presenta a una edad más temprana<sup>1</sup>.

## Fisiopatología

Se considera que el SCCA puede originarse en la zona de transición anal o en la mucosa escamosa del canal anal, siendo las células específicas de la unión escamocolumnar particularmente susceptibles a la infección por VPH y a la carcinogénesis, al igual que en el cuello uterino<sup>3-5</sup>. El ano y el cuello uterino también comparten orígenes embriológicos y susceptibilidad a la infección por VPH, lo que también podría explicar las similitudes entre estos tumores malignos<sup>4</sup>.

Existen lesiones in situ bien descritas en el canal anal (neoplasia intraepitelial anal - AIN), que se dividen en<sup>2,4,5</sup>:

- Bajo riesgo (AIN 1, o lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LSIL)): No se consideran lesiones premalignas, pero tienen el potencial de progresar a HSIL.
- Alto riesgo/premalignas (AIN 2 y 3, o lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL)): Se asocian con la progresión a CCA (a diferencia del AIN/LSIL).

## Sintomatología

El CA generalmente se diagnostica después del desarrollo de los síntomas<sup>5</sup>, además el diagnóstico suele ser tardío ya que a menudo se presenta con sangrado rectal (45% de los pacientes) que generalmente se atribuye a las hemorroides<sup>1,2</sup>.

Aproximadamente el 30% tiene dolor anorrectal o la sensación de una masa rectal<sup>2,3</sup>.

También pueden manifestarse como una combinación de masa, úlcera que no cicatriza, dolor, picazón, secreción, incontinencia fecal y fístula<sup>1</sup>.

En otras ocasiones los pacientes son asintomáticos y el diagnóstico se hace de manera incidental cuando los pacientes son examinados por otras razones<sup>3</sup>.

## Prevención del CA:

La prevención del CCA es deseable porque se asocia con una baja supervivencia cuando se detecta en etapas tardías<sup>5</sup>.

- **Prevención primaria**

La vacunación contra el VPH previene a adquisición inicial del VPH anal y el desarrollo de HSIL anal y el CCA<sup>4</sup>.

- **Prevención secundaria o screening**

El objetivo del screening es identificar a los pacientes con lesiones precancerosas o cáncer en etapa muy temprana<sup>3</sup>. A pesar de que el riesgo real de progresión del AIN a CCA se desconoce, así como los factores asociados a progresión y regresión, sabemos que el riesgo es elevado en ciertos grupos de riesgo<sup>2,4</sup>. Por otro lado, dado el éxito de los programas de detección del cáncer cervical, un programa similar de detección del CCA en ciertas poblaciones de alto riesgo (Personas con VIH, HSH, mujeres con antecedentes de neoplasia relacionada con VPH...) parece razonable dadas las similitudes en la biología tumoral entre el CCA y el cáncer cervical<sup>4</sup>.

Hay varias pruebas que tienen el potencial de usarse como detección de CCA y de HSIL anal<sup>3,5</sup>:

- Examen digital rectal (EDR): Es económico y de fácil acceso<sup>3</sup>.
- Citología anal: Se debe realizar en medio líquido. Si bien el HSIL en la citología anal se correlaciona bien con AIN de alto grado obtenida con una biopsia, se ha demostrado que los hallazgos de ASCUS y LSIL tienen una distribución casi igual para bajo grado y alto grado; es decir, existe poca correlación entre el grado de anormalidad en la citología versus la biopsia. Por ello se recomienda realizar una anoscopia de alta resolución (AAR) después de cualquier resultado anormal de citología anal<sup>4</sup>. No se ha estudiado el cribado de la población general con citología

- anal por lo que actualmente no se recomienda<sup>4</sup>.
- AAR: Consiste en examinar la unión escamocolumnar, el canal anal y la piel perianal con aumento mediante un anoscopio y un colposcopio en un procedimiento muy similar a la colposcopia del cuello uterino<sup>4</sup>, con algunos desafíos técnicos adicionales relacionados con la anatomía del canal anal<sup>3</sup>. Además de la detección de AIN, AAR también facilita la aplicación de terapias dirigidas a AIN. La AAR requiere un tiempo de capacitación considerable para reconocer las lesiones anales, que pueden tener una apariencia sutil. Debido al número limitado de pacientes con hallazgos atípicos asociados con la AIN en la población general, lo ideal es realizar la AAR en centros especializados<sup>3-5</sup>.
  - La combinación de citología anal, posiblemente junto con pruebas moleculares de VPH anal, seguida de AAR en individuos con resultados positivos, representa una estrategia razonable para detectar AIN. Sin embargo, en este momento no hay ensayos clínicos aleatorizados que demuestren el valor de la detección en poblaciones de riesgo o en la población general. Un ensayo aleatorizado que evalúe el efecto de la detección de AIN en la incidencia y/o mortalidad del CCA probablemente sería difícil dada la baja incidencia de esta patología<sup>4</sup>.
  - Actualmente, el cribado no está dirigida a las mujeres a pesar de su importante carga de enfermedad<sup>3</sup>. Algunos grupos realizan cribado de CCA en pacientes VIH<sup>4</sup>.
  - Manejo de HSIL: El manejo de las lesiones premalignas encontradas durante el cribado es controvertido, debido a la falta de datos prospectivos aleatorizados y el desconocimiento de la tasa de regresión espontánea de HSIL de alto grado a anomalías de menor grado<sup>3</sup>. Recientemente se han publicado los resultados del estudio *Anal Cancer-HSIL Outcomes Research (ANCHOR)*<sup>7</sup>, un estudio multicéntrico que reclutó a 5058 mujeres y hombres que convivían con la infección VIH y que tenían una lesión premaligna en el canal anal histológicamente confirmada. Los participantes fueron aleatorizados a vigilancia activa o tratamiento. El objetivo principal era valorar si el tratamiento de la lesión premaligna (HSIL anal) prevenía el desarrollo de un cáncer invasor<sup>3</sup>. Los participantes que se sometieron a tratamiento para HSIL anal tuvieron una tasa de progresión a cáncer anal un 57% inferior que aquellos que se sometieron a un seguimiento activo y no recibieron tratamiento. Estos resultados no los podemos extrapolar a la población general dado que este estudio incluye solo y exclusivamente hombres y mujeres con infección por el VIH.
  - Modalidades terapéuticas para AIN:
    - Terapias tópicas<sup>3,4</sup>: generalmente bien tolerada y tiene una eficacia razonable, aunque una parte sustancial de los pacientes no responde y otros recurren. Por estas razones,

la terapia tópica se puede utilizar mejor como complemento de la terapia ablativa local<sup>4</sup>.

- Ácido tricloroacético (TCA)
- 5-Fluorouracilo (5-FU)
- Imiquimod
- Cidofovir
- Tratamientos ablativos: consiste en una terapia destructiva dirigida aplicada a las lesiones anales durante una AAR<sup>4,5</sup>.
  - Coagulación por infrarrojos
  - Radiofrecuencia
  - Electrocoagulación
  - Ácido tricloroacético
  - Láser de CO<sub>2</sub>
  - Terapia fotodinámica
- Tratamiento quirúrgico: Con la amplia disponibilidad de las terapias tópicas y ablativas existentes no se contempla como una opción de tratamiento de rutina para la AIN ya que se asocia con una morbilidad significativa y una tasa de recurrencia del 9 % al 63 %<sup>4</sup>.
- Hasta el momento, no hay vacunas terapéuticas disponibles para uso clínico, pero están bajo investigación<sup>3</sup>.
- Independientemente de la modalidad de tratamiento, las tasas de recurrencia de AIN de alto grado siguen siendo altas y se recomienda una vigilancia continua en pacientes con antecedentes de AIN; sin embargo, los programas de vigilancia varían debido a las dudas con respecto al intervalo de vigilancia más apropiado, así como a la mejor modalidad de vigilancia (es decir, citología sola, AAR de rutina, etc)<sup>4</sup>.

## Diagnóstico cáncer anal

El cáncer anal a menudo se detecta en etapas avanzadas, con diseminación locorregional, una tasa de afectación de los ganglios linfáticos del 20 % al 40 % y una tasa del 10 % de enfermedad metastásica frecuentemente presente en el momento del diagnóstico<sup>4</sup>.

Tras el diagnóstico de SCC por biopsia se debe realizar un examen clínico minucioso que incluya<sup>1,2</sup>:

- Examen digital rectal cuidadoso.
- AAR.
- Palpación de los ganglios linfáticos inguinales, con aspiración con aguja fina y/o biopsia por escisión de los ganglios que se encuentren agrandados por el examen clínico o radiológico.

- Resonancia magnética nuclear (RMN) es la prueba de imagen de elección para diagnosticar los cánceres anales y para evaluar la respuesta después de la QR, ya que proporciona una evaluación eficaz del tamaño, la extensión y las características de la señal del tumor anal antes y después del tratamiento, así como la afectación de los ganglios linfáticos y la extensión a los órganos adyacentes. También es particularmente útil en la evaluación de complicaciones después del tratamiento y en el diagnóstico de recaída de las enfermedades. Su sensibilidad para la identificación de CCA se acerca al 90-100%<sup>1</sup>
- Tomografía computarizada (TC) del tórax y el abdomen para evaluar la posible diseminación a distancia, principalmente metástasis hepáticas y pulmonares, presentes en menos del 10% de los casos<sup>1</sup>.
- La tomografía por emisión de positrones (PET/TC) con 18-fluorodesoxiglucosa (FDG) tiene un papel cada vez mayor en la estadificación y la planificación del tratamiento del carcinoma anal. Hasta el 98% de los tumores anales son ávidos de FDG. En el momento del diagnóstico, la PET/TC con FDG se utiliza para evaluar el tamaño del tumor primario, el estado de los ganglios linfáticos y la presencia de metástasis a distancia<sup>1</sup>.

Se debe valorar la realización de un examen ginecológico, incluida la detección del cáncer de cuello uterino, debido a la asociación del cáncer anal y el VPH e informar sobre los riesgos de infertilidad y asesoramiento sobre la preservación de la fertilidad, si corresponde, antes del inicio del tratamiento. La prueba del VIH debe realizarse si se desconoce el estado del VIH del paciente, por el mayor riesgo de CCA en las PLWH, a menos que el paciente rechace la prueba<sup>2</sup>.

## Estadificación

Se emplea el sistema de estadificación TNM para el CCA desarrollado por *The American Joint Committee on Cancer* (AJCC)<sup>2,3</sup>.

Se define la T por el tamaño del tumor (T1 < 2 cm, T2 2-5 cm, T3 > 5 cm) y por el grado de invasión de órganos vecinos (T4 infiltración de otros órganos como la uretra, la vejiga o la vagina).

El pronóstico del carcinoma anal está relacionado además de con el tamaño del tumor primario con la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos:

- N1a: Metástasis en los ganglios inguinales, mesorrectales o ilíacos internos.
- N1b: Metástasis en los ganglios ilíacos externos.
- N1c: Metástasis en los ilíacos externos con cualquier ganglio N1a.

El verdadero estado de los ganglios linfáticos puede que no se determine con precisión ya que su evaluación se realiza de forma clínica y radiológica, no quirúrgica. Se puede considerar la biopsia por

aspiración con aguja fina de los ganglios inguinales si se sospecha metástasis tumoral en estos ganglios.

La M describe la existencia o no de metástasis a distancia, siendo M1 en caso afirmativo.

## Tratamiento cáncer canal anal

- **Enfermedad localizada:**

El tratamiento estándar es QR concomitante con intención curativa<sup>1-3</sup>. La quimioterapia consiste en 5-fluorouracilo (5FU) y mitomicina C (MMC)<sup>1,3</sup>. Esto conduce a la regresión tumoral completa en el 80-90% de los pacientes, con fallos locorregionales de hasta el 15%<sup>1</sup>.

La QR está asociada con una morbilidad significativa, a pesar de haberse logrado reducir con técnicas de radiación mejoradas (radiación de intensidad modulada)<sup>2,3</sup>. Algunos de los efectos secundarios tardíos de la QR incluyen aumento de la frecuencia y urgencia de defecar, dermatitis perineal crónica, dispareunia e impotencia. En algunos casos, las complicaciones tardías graves de la RT, como úlceras anales, estenosis y necrosis, pueden requerir cirugía con colostomía<sup>2</sup>.

Antes del inicio de la RT, se debe asesorar a las pacientes sobre los riesgos de infertilidad y se les debe proporcionar información sobre el banco de esperma o el banco de ovocitos, óvulos o tejido ovárico, según corresponda. Además, se debe asesorar a las pacientes sobre los riesgos de menopausia temprana inducida por el tratamiento y cambios en la función sexual<sup>2</sup>.

- **Enfermedad recurrente, local irreseccable y metastásica**

La enfermedad recurrente se define como una respuesta inicial completa a la terapia con biopsias positivas posteriores más de seis meses después de la finalización del tratamiento. Los pacientes con enfermedad recurrente pueden beneficiarse de la cirugía de rescate (cirugía con resección abdominoperineal, RAP)<sup>1,3</sup>.

Dado que el CCA es poco frecuente y que solo el 10-20 % de los pacientes presenta enfermedad metastásica extrapélvica, tenemos datos limitados sobre esta población de pacientes<sup>2,3</sup>. Para los pacientes con enfermedad metastásica o enfermedad local recurrente inoperable, la intención del tratamiento es paliativa e implica una terapia sistémica con tasas de supervivencia media de aproximadamente 12 meses<sup>3</sup>. El carboplatino en combinación con paclitaxel es el régimen preferido para el tratamiento de primera línea en caso de metástasis<sup>2</sup>.

Los pacientes que desarrollan metástasis en los ganglios inguinales que no se someten a una APR pueden ser considerados para RT paliativa en la ingle con o sin 5-FU/mitomicina o mitomicina/capecitabina si

no se les administró RT inguinal previa. Si se administró RT previamente, se puede administrar quimioterapia con 5-FU/cisplatino<sup>2</sup>.

Se están evaluando nuevas opciones de tratamiento, como la inmunoterapia, con resultados preliminares prometedores. Las vacunas terapéuticas también son un enfoque relativamente nuevo en los tumores VPH positivos incluido el cáncer anal<sup>3</sup>.

## Seguimiento

Después del tratamiento primario del CCA no metastásico los pacientes son reevaluados usando EDR entre 8 y 12 semanas después de completar la QR tras lo cual los pacientes se clasifican según tengan una remisión completa de la enfermedad, enfermedad persistente o enfermedad progresiva. Los pacientes con enfermedad persistente pero sin evidencia de progresión pueden manejarse con un seguimiento estrecho (en 4 semanas) para ver si se produce una mayor regresión. Está indicado seguir a estos pacientes durante seis meses, siempre que no haya evidencia de progresión, ya que la enfermedad persistente puede continuar retrocediendo hasta 6 meses desde el inicio del tratamiento y, por lo tanto, se puede evitar la RAP en algunos pacientes<sup>2,3</sup>. De hecho, algunos autores indican que el mejor momento para evaluar la respuesta al tratamiento es aproximadamente a las 26 semanas del inicio de la QR<sup>3</sup>. Se debe realizar la observación y reevaluación a intervalos de 3 meses. Si se produce una progresión de la enfermedad demostrada por biopsia, está indicado un tratamiento intensivo adicional<sup>2</sup>.

Aunque una evaluación clínica de enfermedad progresiva requiere confirmación histológica, los pacientes pueden clasificarse como en remisión completa sin verificación de biopsia si no hay evidencia clínica de enfermedad. Se recomienda que estos pacientes se sometan a una evaluación cada 3 a 6 meses durante 5 años, incluida la EDR y la palpación de los ganglios inguinales. Se recomienda una evaluación anoscópica cada 6 a 12 meses durante 3 años y una TC anual de tórax, abdomen y pelvis con contraste o una TC de tórax sin contraste y una RM abdominopélvica con contraste durante 3 años para pacientes que inicialmente tenían enfermedad en estadio II-III<sup>2</sup>.

## Bibliografía

1. Durot C, Dohan A, Boudiaf M, Servois V, Soyer P, Hoeffel C. Cancer of the Anal Canal: Diagnosis, Staging and Follow-Up with MRI. *Korean J Radiol.* 2017 Nov-Dec;18(6):946-956. doi: 10.3348/kjr.2017.18.6.946. Epub 2017 Sep 21. PMID: 29089827; PMCID: PMC5639160.
2. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Azad N, Chen Y-J, Ciombor KK, Cohen S, Cooper HS, Deming D, Garrido-Laguna I, Grem JL, Hecht JR, Hoffe S, Hubbard J, Hunt S, Hussan H, Jeck W,

- Johung KL, Joseph N, Kirilcuk N, Krishnamurthi S, Maratt J, Messersmith WA, Meyerhardt J, Miller ED, Mulcahy MF, Nurkin S, Overman MJ, Parikh A, Patel H, Pedersen K, Saltz L, Schneider C, Shibata D, Skibber JM, Sofocleous CT, Stotsky-Himelfarb E, Tavakkoli A, Willett CG, Williams G, Algieri F, Gurski L, Stehman K..... Anal Carcinoma, Version 2.2023. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Volume 21: Issue 6. Online publication date: June 2023. DOI: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0030>
3. Caroline Lum , Hans Prenen , Amy Body , Marissa Lam & Eva Segelov (2020): A 2020 Update of anal cancer: The increasing problem in women and expanding treatment landscape, Expert Review of Gastroenterology & Hepatology, DOI: 10.1080/17474124.2020.1775583
  4. Roberts JR, Siekas LL, Kaz AM. Anal intraepithelial neoplasia: A review of diagnosis and management. World J Gastrointest Oncol. 2017 Feb 15;9(2):50-61. doi: 10.4251/wjgo.v9.i2.50. PMID: 28255426; PMCID: PMC5314201.
  5. Palefsky JM, Lee JY, Jay N, Goldstone SE, Darragh TM, Dunlevy HA, Rosa-Cunha I, Arons A, Pugliese JC, Vena D, Sparano JA, Wilkin TJ, Bucher G, Stier EA, Tirado Gomez M, Flowers L, Barroso LF, Mitsuyasu RT, Lensing SY, Logan J, Aboulafia DM, Schouten JT, de la Ossa J, Levine R, Korman JD, Hagensee M, Atkinson TM, Einstein MH, Cracchiolo BM, Wiley D, Ellsworth GB, Brickman C, Berry-Lawhorn JM; ANCHOR Investigators Group. Treatment of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions to Prevent Anal Cancer. N Engl J Med. 2022 Jun 16;386(24):2273-2282. doi: 10.1056/NEJMoa2201048. PMID: 35704479; PMCID: PMC9717677.
  6. Deshmukh AA, Suk R, Shiels MS, Sonawane K, Nyitray AG, Liu Y, Gaisa MM, Palefsky JM, Sigel K. Recent Trends in Squamous Cell Carcinoma of the Anus Incidence and Mortality in the United States, 2001-2015. J Natl Cancer Inst. 2020 Aug 1;112(8):829-838. doi: 10.1093/jnci/djz219. PMID: 31742639; PMCID: PMC7825484.
  7. <https://anchorstudy.org>. *Último acceso julio de 2023.*