

CÁNCER ANAL: LESIONES PRECURSORAS Y CÁNCER TEMPRANO. CONSIDERACIONES SOBRE TERMINOLOGÍA, DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICA

FERNANDO SERRA⁽¹⁾, ARIEL NAVES^{(2)*}

1) Jefe del Departamento de Cirugía del Hospital Provincial de Rosario y del Sanatorio Delta, Rosario; Coloproctólogo del Hospital Español de Rosario; 2) Director Médico, Instituto de Histopatología de Rosario.

Resumen

Las lesiones precursoras y formas invasivas tempranas del cáncer de ano y de la zona perianal ha sido en los últimos años mejor reconocidas y definidas; ello ha ido en paralelo a un interés cada vez mayor en esta patología debido a su incidencia creciente.

En esta revisión se analiza el tema, actualizando los aspectos patogénicos que vinculan las neoplasias anales con subtipos oncogénicos del Papilomavirus Humano, y correlacionándolo con la existencia de poblaciones en riesgo y de alteraciones inmunitarias predisponentes o asociadas. Se describe la expresión morfológica de las lesiones precursoras y tempranas, en el contexto más amplio de las neoplasias intraepiteliales similares de la zona genital baja. También se realiza una puesta al día de las diversas técnicas de diagnóstico disponibles en este momento desde el punto de vista proctológico y anatomopatológico y, finalmente, una actualización de las diversas opciones terapéuticas y los cambios de enfoque y conducta que se plantean en lesiones anales y perianales diagnosticadas en etapas relativamente tempranas de su evolución.

ANAL CANCER: PRECURSOR LESIONS AND EARLY CANCER. CONSIDERATIONS ON TERMINOLOGY, DIAGNOSIS AND TREATMENT

Summary

The precursor precancerous lesions and early invasive cancer of the anus and the perianal area have been better recognized and defined in the last decade; it has been also a greater interest in this kind of precancers and cancers because of their increasing incidence.

We analyzed in this paper this subject, updating the knowledge about the pathogenic link between anal neoplasias and oncogenic subtypes of Human Papillomavirus, and correlating this neoplasias with the populations at risk and associated/predisposing immune alterations. The morphologic expression of the precursor and early invasive lesions is described, in the full context of similar intraepithelial neoplasias of the low genital area. Also we made an update of the proctologic and cytopathologic diagnostic techniques available at this moment and, finally, the therapeutic options and the changes of approach in anal and perianal preneoplastic and neoplastic lesions diagnosed in early stages of their evolution were revised.

* Dirección postal: Montevideo 1788, (2000) Rosario, SF, Argentina.
Correo electrónico: arielenaves@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

En años recientes se han producido importantes avances conceptuales en cuanto a la patogenia del cáncer anal, con una mejor definición de sus lesiones precursoras y formas tempranas. Ello, junto a una mayor incidencia de éstas y a su reconocimiento más adecuado por medio de técnicas diagnósticas específicas, amerita una revisión y puesta al día del tema. Para realizarlas hemos tomado como bases principales un reciente relato de uno de nosotros (FS)¹ en el que se trata en forma extensa el diagnóstico precoz y el tratamiento del Cáncer Anal, y la Reunión de Consenso (2012) del Colegio Americano de Patólogos (CAP), junto a la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP)², que propuso términos precisos para definir las lesiones escamosas por HPV/precancerosas y el carcinoma escamoso mínimamente invasor de todo el tracto genital inferior y del ano, abarcando las diversas localizaciones en una única nomenclatura. En esta revisión nosotros vamos a analizar esa propuesta centrando nuestro análisis en lo que se refiere a ano y zona perianal.

Rol del HPV

En las últimas décadas se ha ido delineando la biología del Papilomavirus Humano (HPV) y el importante rol que desempeña en los cánceres de la zona anogenital .

La infección por HPV representa un serio problema sanitario a nivel mundial, siendo la enfermedad de transmisión sexual más frecuente. Se estima que en el mundo 630 millones de personas se encuentran infectadas³. En la mayoría de los pacientes el virus es rápidamente bloqueado por el sistema inmune, con manifestaciones clínicas en sólo el 1 % de los afectados, pero se estima que la prevalencia de infección subclínica oscila entre el 10 y el 46%. En poblaciones europeas, asiáticas y norteamericanas del 86-100% de los especímenes de biopsia de neoplasias escamosas anales contienen DNA de HPV, principalmente de los subtipos 16 (80%) y 18 (10%); en contraste, este DNA no fue hallado en mucosa normal anal o en adenocarcinomas rectales⁴. Las relaciones sexuales anoreceptivas están relacionadas con lesiones intraanales, pero las lesiones perianales pueden no estar vinculadas con esta práctica sexual⁵.

El ano presenta una zona de mucosa 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 hacia epitelio escamoso relativamente inmaduro. Una vez que el virus pasó por una grieta en la barrera epitelial, el DNA viral puede acceder al núcleo celular. Si una cepa de alto riesgo tiene acceso a tejidos que se están reproduciendo, la infección puede permanecer y diseminarse, persistiendo por décadas, con incrementado riesgo de cáncer³.

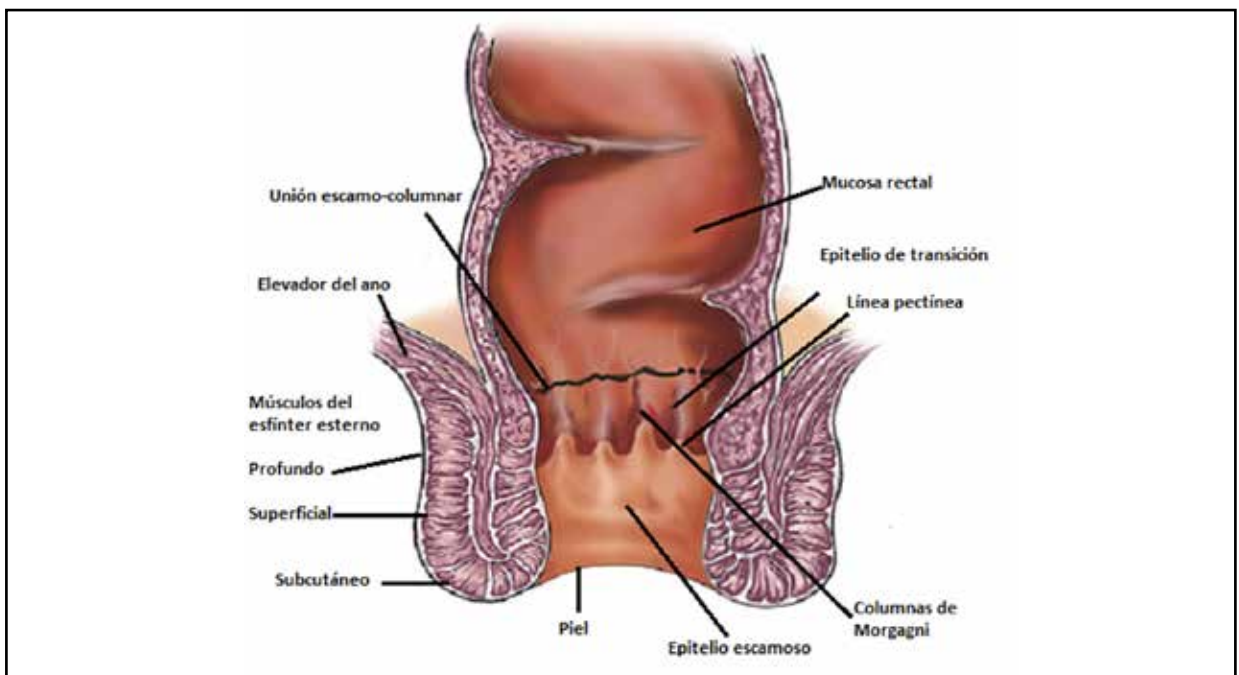


Figura 1. Anatomía del canal anal.

Se han identificado más de 100 subtipos del virus HPV. Todos son epiteliotrópicos, y no infectan a la dermis subyacente. Al menos 23 de estos subtipos pueden infectar el tracto anogenital, con diferente riesgo neoplásico⁶. El riesgo de transformación neoplásica depende del subtipo. Los de bajo riesgo, (6,11,42,43 y 44) están asociados con condilomas acuminados y AIN (Neoplasia Intraepitelial Anal) de bajo grado. Los 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 68⁷. Aproximadamente el 90%/ 93% del carcinoma de células escamosas del canal anal es atribuible a HPV⁸.

En un estudio realizado en nuestro país, en el Hospital de Clínicas “José de San Martín”, de la Universidad de Buenos Aires, se analizó la prevalencia de lesiones anales intraepiteliales en mujeres inmunocompetentes con enfermedades relacionadas a HPV en localización genital (cérvix uterino, vagina y vulva). Hallaron más de un 30% de AIN (lesiones anales intraepiteliales de bajo y de alto grado). Esto confirmaría que las lesiones anales de AIN son parte de una enfermedad multicéntrica del tracto genital inferior. Las neoplasias intraepiteliales cervicales, vulvares y vaginales pueden ser señales de alerta de lesiones intraepiteliales anales⁹.

Inmunidad y HPV

La importancia del sistema inmune para controlar las patologías relacionadas con HPV ha sido bien establecida, y personas con un sistema inmune deficiente, por ej.: pacientes VIH (+) (Virus de Inmunodeficiencia Humana positivos), transplantados, pacientes en quimioterapia, etc., son particularmente susceptibles a infecciones crónicas.

Cuando se considera la alta prevalencia de las infecciones por HPV en la población general, el número de lesiones que progresan a cáncer es muy bajo. Los individuos hombres y mujeres infectados con VIH tienen prevalencia mayor de AIN asociada a HPV¹⁰.

La prevalencia de la infección por HPV en HSH (Hombres que tienen Sexo con Hombres) de cualquier edad es alta (casi el 20 % con cepas oncogénicas) y no decrece con la edad en aquellos que continúan sexualmente activos con múltiples parejas. En pacientes VIH (+) y HSH, el riesgo de presentar un cáncer de ano es del 10% (Joel Palefsky, comunicación personal)¹¹.

En un estudio reciente el uso de HAART (Terapia antiviral agresiva para VIH) fue asociado a una preva-

lencia más baja de AIN y a proporción también más baja de detección de HPV. Estos hallazgos pueden contribuir a la discusión sobre cuándo comenzar HAART en individuos VIH-infectados¹².

Expresión morfológica del HPV

El papilomavirus humano (HPV) interactúa con el epitelio escamoso de dos maneras básicas:

1) La primera, relacionada a los subtipos virales de bajo riesgo, consiste en que el epitelio escamoso hace de soporte a la producción del virion, generándose una lesión transitoria, que en la mayor parte de los casos se resuelve espontáneamente. Se configura entonces la llamada “lesión de bajo grado”, o “grado 1 de neoplasia intraepitelial” o “displasia leve”. Si se da el contexto de cambios arquitecturales característicos en el epitelio (engrosamiento, elongación papilar, aspecto papilomatoso), se denomina “condiloma” a este proceso. Esta morfología histopatológica traduce que en un momento del ciclo vital completo del virus HPV se produce una lesión de bajo grado en el epitelio escamoso infectado (la misma puede pasar desapercibida clínicamente).

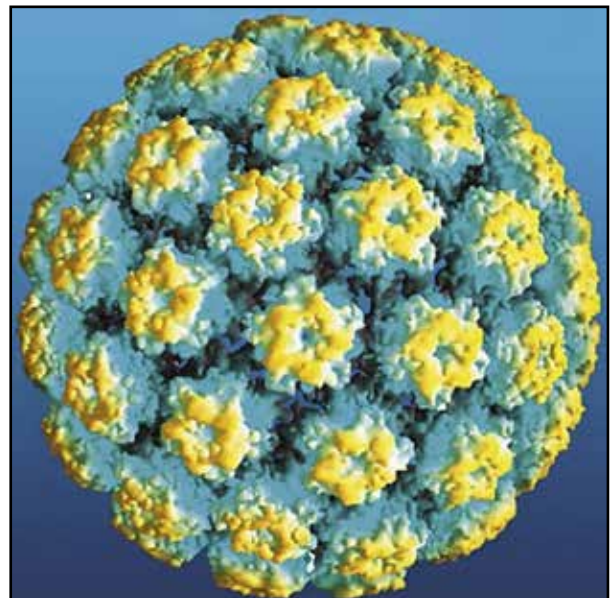


Figura 2. Virus del HPV

2) La segunda forma de interacción HPV-epitelio escamoso se caracteriza por provocar lesiones que se consideran en conjunto como precancerosas, vinculables a los subtipos virales de alto riesgo. En estas lesiones el control coordinado entre la expresión viral del gene

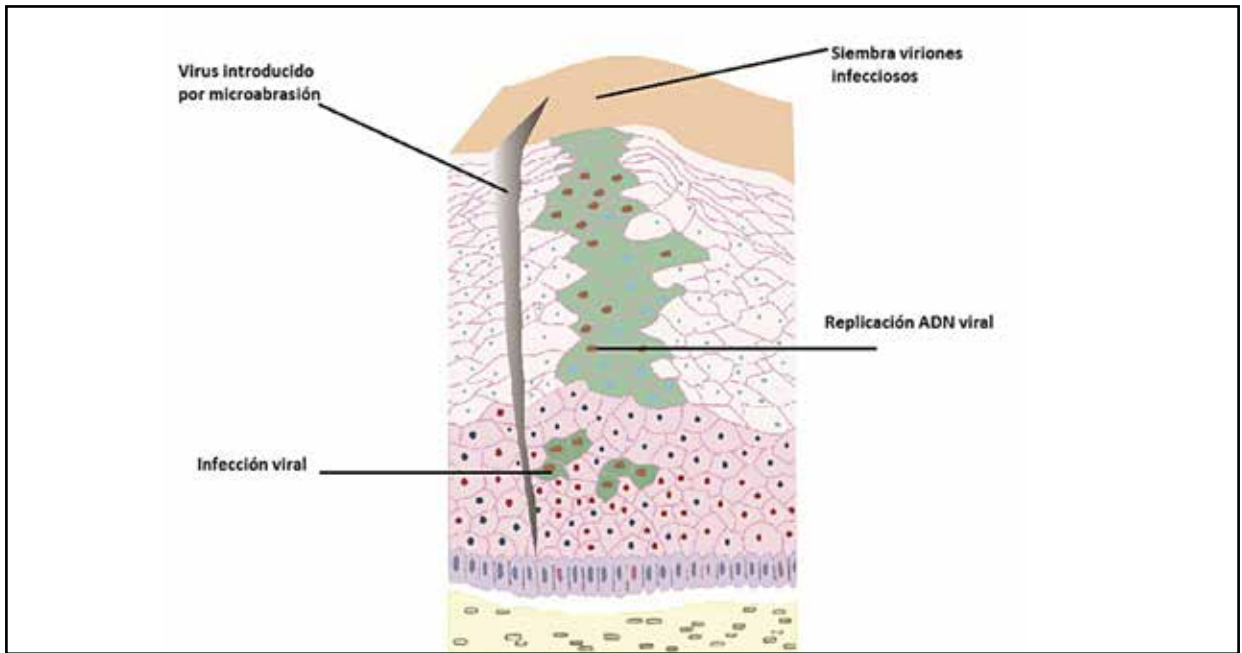


Figura 3. Ciclo del HPV en ano. Adaptado de Doorbar J. *J Clin Virol* 2005; 32(Suppl 1): S7-S15.

y la diferenciación epitelial está roto. Se postula que la sobreexpresión de oncogenes virales conduce a la proliferación celular, generando una expansión clonal de células relativamente indiferenciadas. Estos procesos se caracterizan por detección viral persistente, anormalidades colposcópicas/ anoscópicas y, con el tiempo, riesgo significativo de transformación maligna.

Estos precánceres son morfológicamente indistinguibles en la histología rutinaria, sin importar el sexo del individuo o el sitio de la lesión (ano, cérvix, vagina, pene, etc)¹³.

Por ello el panel de discusión de CAP recomienda unificar la nomenclatura histopatológica con un conjunto simple de términos diagnósticos que abarquen **todas** las lesiones escamosas preinvasoras a nivel de ano, cérvix, vagina, vulva, tejido perianal, pene y escroto². Nos referiremos a continuación en particular a las recomendaciones aplicadas a ano y región perianal.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Recomendaciones de terminología en lesiones escamosas por HPV anales y perianales.

La clasificación propuesta es la siguiente:

1) LESIÓN INTRAEPITELIAL ESCAMOSA DE BAJO GRADO. (Sigla: LSIL- *Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion*)- Lesión generalmente autolimitada.

2) LESIÓN INTRAEPITELIAL ESCAMOSA DE ALTO GRADO. (Sigla: HSIL- *High-grade Squamous Intraepithelial Lesion*)- Lesión con potencial de progresión a Carcinoma Invasor.

Esta terminología se aplica tanto a la Histología como a la Citología.

Se acepta que estas lesiones pueden ser además subclasificadas en base a la terminología **-IN** (Intraepithelial Neoplasia en inglés), que se podría agregar entre paréntesis luego del diagnóstico principal. Por ejemplo una lesión escamosa intraepitelial de alto grado para la región anal en el Sistema **-IN** sería AIN3 y para zona perianal PAIN=3. Dado que la división actualmente propuesta para lesiones intraepiteliales es de sólo dos categorías (Bajo y Alto grado), el Sistema **-IN** tiene sólo como categorías bien definidas AIN-1, PAIN-1, AIN-3 y PAIN-3. Las categorías AIN-2 y PAIN-2 no pueden configurar un diagnóstico final para un determinado paciente, y sólo se pueden utilizar para clasificar provisoriamente a un proceso que eventualmente será definido por consulta entre pares, nuevas muestras cito o histológicas, o por marcación inmunohistoquímica. En este trabajo utilizaremos a veces la sigla AIN (Anal Intraepithelial Neoplasia) como un término abarcativo de las lesiones precursoras anales.

MORFOLOGÍA DE LESIONES INTRAEPITELIALES ESCAMOSAS DE BAJO GRADO- LSIL:

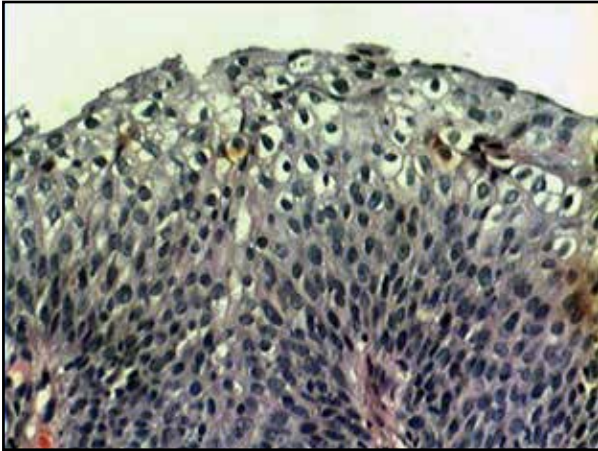


Figura 4. LSIL anal (Lesión Intraepitelial de Bajo grado). H&E. Hiperplasia de las células profundas del epitelio, y coilocitosis (halos perinucleares), indicio de efecto citopático de HPV.

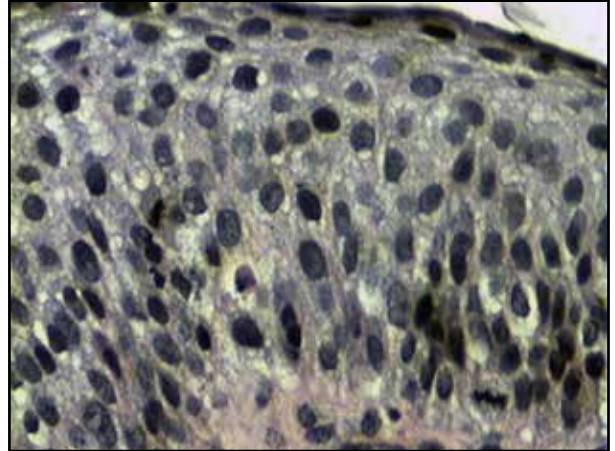


Figura 5. HSIL anal (Lesión Intraepitelial de alto grado). H&E. Hiperplasia de las células profundas del epitelio con escasa maduración hacia la superficie, y figuras mitóticas altas en el espesor epitelial.

En los LSIL se observa: cambios proliferativos de células escamosas (o bien de células de metaplasia escamosa) con algunos rasgos nucleares alterados:

- a) Aumento en el tamaño nuclear,
- b) Irregularidades en las membranas de los núcleos
- c) Incremento en la relación núcleo/citoplasmática).

En el tercio más profundo del epitelio existe escasa maduración de los citoplasmas. Esta maduración comienza en el tercio medio y está dentro de límites relativamente normales en el tercio más superficial. Las mitosis están limitadas al tercio epitelial profundo.

Los cambios descriptos pueden estar asociados a los siguientes cambios diagnósticos de efecto citopático de HPV (coilocitosis) con

- I) Multinucleación
- II) Pleomorfismo nuclear
- III) Halos citoplasmáticos perinucleares.

Las alteraciones listadas en I-III a veces se presentan aisladas, no asociadas a los cambios proliferativos y nucleares citados en los puntos a-c.

MORFOLOGIA DE LESIONES INTRAEPITELIALES ESCAMOSAS DE ALTO GRADO- HSIL:

Nuevamente observamos rasgos nucleares anormales, con tamaño incrementado de los núcleos y membranas nucleares irregulares; existe incremento en la relación núcleo/citoplasmática y figuras mitóticas. A diferencia de las lesiones de bajo grado, existe escasa o ninguna diferenciación de los citoplasmas en el tercio medio y superficial del epitelio. Las figuras mitóticas no

están confinadas al tercio inferior epitelial (se pueden ver en el tercio medio e incluso en el superficial).

Para el manejo de estos pacientes es importante no sobrediagnosticar LSIL como HSIL. Recordar que las lesiones de bajo grado son más frecuentes y lo típico es que sean procesos autolimitados (que se van a resolver espontáneamente).



Figura 6. AIN de alto grado (HSIL) en paciente VIH (+)

CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS INVASIVO SUPERFICIAL (Siglas en la literatura en inglés: SISCCA – Superficial Invasive Squamous Cell Carcinoma).

En los tumores anales pequeños (<1cm) que no invaden el esfínter, se han logrado excelentes resultados terapéuticos con resección local, sin utilización de tratamiento quimio/radioterápico¹⁴. Por consiguiente deben hacerse esfuerzos para tratar de identificar y definir claramente aquellos carcinomas escamosos anales superficiales o mínimamente invasivos, pasibles de tratamientos menos agresivos.

Dado que no hay una definición precisa en cuanto a lesiones invasivas tempranas de canal anal, la recomendación del panel de expertos² fué llamar estos procesos Carcinoma de células escamosas invasivo superficial (SISCCA) si cumplían los siguientes criterios:

- a) Profundidad de la invasión igual o menor de 3 mm, medida desde la membrana basal en el punto de origen de la lesión.
- b) Desarrollo horizontal igual o menor de 7 mm.
- c) Haber sido enteramente resecado.

El consenso entonces recomienda la denominación de Carcinoma de células escamosas invasivo superficial (SISCCA) a los mínimamente invasores que han sido completamente resecados y a los que resulta posible considerarlos potencialmente curados por terapia quirúrgica conservadora.

En los carcinomas de células escamosas invasivos superficiales anales y perianales no se toma en consideración la invasión linfovascular ni el patrón de invasión como criterio para definir el SISCCA.

PARÁMETROS ADICIONALES QUE DEBEN SER INCLUIDOS EN EL INFORME ANATOMOPATOLÓGICO DE SISCCA ANAL.

a) Presencia o ausencia de invasión linfovascular (aunque, como decimos más arriba, este parámetro no es un criterio que afecte la denominación de la entidad como Carcinoma de células escamosas invasivo superficial).

b) Presencia, número y tamaño de carcinomas multifocales independientes (luego de excluir la posibilidad de que se trate de un solo carcinoma).



Figura 7. Carcinoma de células escamosas invasivo superficial.

RAZONES PARA ESTA DEFINICIÓN DE SISCCA

La definición actual (AJCC) de tumor anal T1, que debe ser reemplazada por el concepto de SISCCA es: lesión de 2 cm o menos de mayor dimensión¹⁵, sin subdivisiones¹⁶. Pero resulta evidente actualmente que es necesario definir con mayor precisión a lesiones menores, de buen pronóstico, ya que sabemos que cánceres pequeños resecados con márgenes libres han tenido buena evolución pudiendo evitarse en esos casos la morbilidad asociada a las terapias combinadas¹⁵.

Dado que es de esperar que se diagnostiquen más cánceres tempranos anales, ya que se presta una mayor atención a estas lesiones y los procesos de screening se han perfeccionado, definir cánceres mínimamente invasores potencialmente curables con cirugía limitada, conservando los esfínteres, con menor morbilidad que la terapia combinada, es imperativo.

La propuesta del panel de expertos para el Carcinoma de células escamosas invasivo superficial de canal anal (SISCCA) es arbitraria y similar a la de cuello uterino. Es de suponer que permita acumular datos prospectivos consistentes².

CARCINOMA PERIANAL

El área perianal es una región de límites difíciles de definir que podemos considerar se extiende 5 cm desde el orificio anal y que, en realidad se sobrepone anatómicamente con el perineo vulvar. El perineo en la mujer debe ser considerado parte de la vulva para estadificación y tratamiento¹⁷.

Se ha estimado que en esta región el 80% de los cánceres femeninos y el 29% de los masculinos son atribuibles a HPV¹⁸.

De todas formas resulta importante tratar de distinguir lesiones malignas del canal anal y perianales por que tienen diferente historia natural¹⁵.

Las recomendaciones para definir el carcinoma invasivo superficial (SISSCA) en la región perianal son similares a las que hemos expuesto para ano; se trata de un carcinoma escamoso de igual o menos de 3 mm de profundidad de invasión a partir de la membrana basal en el punto de origen, un desarrollo horizontal igual o menor a 7 mm y que haya sido enteramente resecado.

Estas recomendaciones implican un cambio al enfoque previo de considerar a los carcinomas perianales como cutáneos en cuyo caso habría que aplicar los criterios para ubicarlos como lesión T1 de piel, que incluyen tumores de mayor tamaño a los ahora propuestos¹⁹. La definición de cáncer mínimamente invasor perianal va a permitir reunir y estudiar prospectivamente casos para comprender mejor la biología y el tratamiento adecuado de estas afecciones.

INMUNOHISTOQUIMICA

Se recomienda el uso de p16 por inmunohistoquímica cuando en los cortes convencionales se plantea el diagnóstico diferencial entre precáncer (lesión de Alto Grado) y lesiones que aparenten serlo (metaplasia escamosa inmadura, atrofia, cambios epiteliales reparativos, corte tangencial). Una fuerte y difusa positividad para p16 soporta el diagnóstico de lesión de alto grado (HSIL). Si se observa tinción parcheada o focal de los núcleos debe considerarse el hallazgo como no específico, ya que puede verse en la metaplasia escamosa reactiva y en lesiones de bajo grado. Este concepto de tinción "continua" del espécimen requiere de adecuada orientación y

tamaño de la biopsia y debe ser siempre correlacionada con la morfología del área en la biopsia convencional.

Otra recomendación del panel de expertos respecto a inmunohistoquímica con p16 son los casos que, de acuerdo a la terminología anterior el patólogo los interpreta como AIN-2 (morfológicamente entre infección por HPV/ lesión de bajo grado y precáncer). En estos casos el p16 se recomienda para clarificar el diagnóstico. También se recomienda el p16 cuando hay desacuerdo entre patólogos en la interpretación de una determinada biopsia, y también en especímenes interpretados como de bajo grado, pero que han tenido diagnóstico citológico previo de HSIL. Los expertos no recomiendan el uso de p16 como método inicial de screening.

DIAGNOSTICO PRECOZ DEL CÁNCER DE ANO Y SUS PRECURSORES.

Los métodos de detección precoz para el Carcinoma de Cuello Uterino también se han utilizado en el cáncer de ano. No es prioritario aplicarlos en la población general (por la baja incidencia de estas lesiones anales), pero sí en poblaciones de riesgo, donde su incidencia es mayor a la observada históricamente en cáncer cervical al inicio de los programas masivos de detección²⁰. En grupos determinados, como en pacientes VIH (+), incluso luego de tratados, la detección puede prevenir neoplasias avanzadas²¹.

En los centros de atención primaria deben ser investigados los factores de riesgo de cáncer de ano en el interrogatorio, resultando aconsejable averiguar sobre la historia sexual del paciente y antecedentes de enfermedades de transmisión sexual, dada la asociación con HPV. Debe estudiarse asimismo la población VIH (+) y tener alto índice de sospecha para AIN en los pacientes de riesgo que presenten síntomas anales/perianales nuevos²².

La HAART (Terapia Anti-retroviral altamente activa) en VIH no protege en forma completa del cáncer anal, ya que en pacientes tratados su incidencia está en aumento, por eso deben extremarse las medidas de detección y prevención en los mismos²³.

La incidencia del cáncer anal ha aumentado en pacientes VIH (+). Dado el predominio de las neoplasias intraepiteliales anales (AINs) y la progresión a cáncer anal en los hombres de VIH+ que tienen sexo con hombres (HSH), la investigación en ellos de esta patología tiene adecuada relación costo-beneficio²⁴.



Figura 8. Infección por HPV perianal en mujer con CIN 3- Neoplasia intraepitelial de Cuello uterino (Cortesía Dr. José Correnti).

Un reciente trabajo demuestra que la investigación anal anual repetida por citología de las mujeres infectadas con HIV, particularmente las que tienen el inmunosupresión creciente, HPV anal y/o cervical, o historia de otra enfermedad transmitida sexualmente, o citología cervical anormal, aumenta la probabilidad de detectar AIN2-3²⁵.

La incidencia del cáncer anal ha aumentado en pacientes VIH (+). Dado el predominio de las neoplasias intraepitelial anales (AINs) y de la progresión a cáncer anal en los hombres de VIH+ que tienen sexo con hombres ya se ha descrito y la investigación en ellos de esta patología tiene adecuada relación costo-beneficio.

El estudio (*screening*) en mujeres VIH (+) con conteo de CD4 inferior a 200 es costo-efectivo si se realiza cada dos años, lo que es adecuado dada la lenta progresión de AIN a cáncer anal²⁴.

La consulta especializada en detección de LSIL y HSIL anal y lesiones relacionadas debe incluir²⁶:

- 1) Historia clínica detallada, incluyendo cirugías en la zona.
- 2) Explicación del procedimiento incluyendo firma de consentimiento informado.
- 3) Inspección visual.
- 4) Citología anal (PAP)
- 5) Tacto ano-rectal . Debe realizarse anualmente en pacientes en riesgo. El propósito es palpar masas compatibles con cáncer.
- 6) Anoscopia estándar

La mejor técnica para detectar lesiones tempranas del canal anal es la combinación de citología anal y anoscopia magnificada²⁷. El primer estudio que se realiza es el PAP (citología) anal; en caso de ser anormal se recomienda anoscopia magnificada. La citología generalmente subdiagnostica el grado de lesión; puede identificar AIN pero no su localización. No debe ser utilizada como único estudio; siempre debe ser realizada antes de los otros exámenes²⁸.

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

CITOLOGÍA (PAP) ANAL

Una ventaja importante del PAP anal es que puede colectar células de todo el canal. La citología se clasifica de acuerdo a los parámetros que hemos expresado más arriba (LSIL; HSIL); es de destacar la categoría células atípicas de significación no determinada (ASCUS), que generalmente deriva en la realización de biopsia. Dada la existencia de variación entre observadores, numerosos centros recomiendan que el diagnóstico citológico sea confirmado por una segunda opinión²⁹. La sensibilidad de la citología para detectar anomalías celulares en ano es de hasta el 93%, pero la especificidad para lesiones de alto grado oscila entre el 32 y el 59%³⁰.



Figura 9. Obtención de la muestra citológica.



Figura 10. Citología anal (H&E); en el centro célula escamosa con halo perinuclear. Además se ven células de núcleos hiper cromáticos, con imagen de multinucleación. El cuadro es vinculable a lesión anal de bajo grado (LSIL).

El HC2 (Ensayo de captura híbrida de ADN de HPV), que se ha mostrado eficaz junto a la citología (PAP) para la detección en mujeres de displasia de cérvix uterino, se ha planteado que puede ser de utilidad en la investigación de SIL; si bien hay diferencias estructurales entre el canal anal y el cuello uterino que pueden afectar el test, en un reciente estudio los autores demuestran que el HC2 es potencialmente puede ser útil para investigar AIN³¹.

ANOSCOPIA DE ALTA RESOLUCIÓN (HRA)

Se realiza con colposcopio o microscopio operador. Permite detectar lesiones subclínicas, evaluar la extensión de los procesos, dirigir las biopsias y efectuar el tratamiento. El principal test para confirmar una lesión anal intraepitelial es la biopsia dirigida por HRA²⁸.

Sus indicaciones son:

- A) Citología anormal
- B) Alteraciones en el tacto ano-rectal
- C) Cualquier hallazgo morfológico sugestivo de LSIL/HSIL en anoscopia estándar.

D) En pacientes VIH y HSH, simultáneamente con la citología.

Se realiza utilizando ácido acético al 5%, examinado especialmente la zona de transición del epitelio escamoso anal; las lesiones blanquecinas ("zonas acetoblanco") sospechosas de lesión por HPV deben ser biopsiadas³². También se utiliza solución

de Lugol. El epitelio escamoso con contenido de glucógeno se tiñe de marrón; las zonas amarillentas que corresponden a áreas aceto-blancas son altamente sugestivas de AIN de alto grado. Esta coloración define mejor los bordes de la lesión. Permite detectar además lesiones que no son aceto-blancas. No resulta útil en zonas queratinizadas (canal anal distal y piel perianal).



Figura 11. Anoscopia de alta resolución (HRA).

La aplicación del colorante índigo Carmín con spray permite delinear el contorno de las lesiones de alto grado e identificar lesiones satélites, lo que facilita una remoción quirúrgica completa²⁶.

Para considerar satisfactoria una anoscopía de alta resolución deben examinarse la unión escamo-columnar, la zona de transición, el canal anal, el borde anal y la piel perianal. Se estudia el aspecto del epitelio y también el patrón vascular, con patrones que se identifican con el filtro verde del anoscopio. Habitualmente las lesiones de bajo grado son acetoblancas, con capilares en asa y patrón punteado, lugol parcial o totalmente negativas, en general papilares elevadas y con vasos superficializados. Las de alto grado son generalmente acetoblancas, planas, con patrón vascular en "mosaico" o punteado grueso, lugol negativas, a veces friables y con ulceraciones. El cáncer invasivo superficial aparece sobre lesiones de alto grado³³.

TACTO ANO-RECTAL:

A veces se puede palpar una induración; es poco frecuente que exista una masa claramente palpable en las lesiones de AIN.

TRATAMIENTO

Rol de la vacuna

Las dos vacunas actuales disponibles contra HPV son profilácticas (no terapéuticas) y eficaces (una bivalente para los serotipos 16 y 18 y una tetravalente para los 6,11,16 y 18, presentando reacción cruzada contra los serotipos 31 y 45. La FDA (*Food and Drug Administration*) aprobó su uso para la prevención de AIN y cáncer anal en 2010. Se observó una reducción del 78% de incidencia de AIN y carcinoma anal en HSH. Los HSH y los pacientes VIH (+) menores de 26 años deben ser vacunados. La decisión de vacunar luego de los 26 años debe ser individualizada³⁴.

TRATAMIENTO DE CONDILOMAS ACUMINADOS, AIN Y CARCINOMA SUPERFICIAL INVASOR

A) No quirúrgico

Podofilina, Imiquimod 5%, Fluoruracilo 5% (crema), Acido tricloroacético.

B) Quirúrgico

Con electrocoagulador. Es una cirugía ambulatoria, con monitoreo anestésico. Debe ser guiada por microscopio operador o videocolposcopio. La gran ventaja

de la cirugía guiada por HRA es el control de la enfermedad con mínimo daño al tejido adyacente y la prevención de progresión a cáncer invasor. La persistencia de lesión puede deberse a resección inicial inadecuada o a presencia en células adyacentes de HPV oncogénico.

El tratamiento del Carcinoma escamoso invasor superficial (SISSCA) es quirúrgico, guiado por HRA. Los expertos del panel de consenso opinan que el manejo conservador de pacientes con SISSCA anal debe incluir una evaluación por experto con experiencia en anoscopía de alta resolución y cáncer anal. Reiteramos que es imperativo reconocer estos cánceres mínimamente invasores potencialmente curables con cirugía limitada, conservando los esfínteres, con menor morbilidad que la terapia combinada^{2,35}. Se está actualmente aconsejando, antes de plantear un tratamiento local de SISSCA y para complementar el diagnóstico, realizar un PET, a los fines de confirmar que no haya metástasis a distancia³⁶.

CONDUCTA FRENTE AL AIN/CARCINOMA EN EL ESPÉCIMEN DE HEMORROIDECTOMÍA

Cuando la lesión es un hallazgo del anatomopatólogo en la biopsia de hemorroidectomía el pronóstico es habitualmente favorable y no se requiere tratamiento adicional. Se recomienda este protocolo de seguimiento:

A) Reexaminar al paciente a las 4-6 semanas, realizando múltiples biopsias guiadas por HRA.

B) Si el resultado es negativo, repetir el examen cada 3 meses, biopsiando las zonas sospechosas.

C) Si no hay recidiva al año (PAP y HRA) se puede considerar el paciente curado y se continúa con seguimiento estándar³⁷.

SEGUIMIENTO DE LAS NEOPLASIAS ANALES INTRAEPITELIALES

Luego del tratamiento de AIN de alto grado (HSIL) y grandes condilomas: A los seis meses del tratamiento realizar PAP y HRA. Si no se encuentra lesión en HRA pero hay citología anormal: Tacto rectal, PAP y anoscopía a los seis meses.

Todos los pacientes VIH (+) deben ser vistos y examinados anualmente.

(Recibido: agosto de 2013.

Aceptado: septiembre de 2013)

REFERENCIAS

1. Serra, Fernando O, Chacón C. *Avances en el diagnóstico precoz y tratamiento del cáncer de ano*. Rev Arg Coloproct 23: 121-74, 2012.
2. *The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: Background and Consensus Recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology*. Arch Pathol Lab Med 136: 1266-97, 2012.
3. Einstein MH, Kadish AS. *Anogenital neoplasia in AIDS*. Curr Opin Oncol 16: 455-62, 2004.
4. National Cancer Institute. Anal cancer treatment Site, 2011. www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/anal/HealthProfessional/page1.
5. Sheperd N. *Anal intraepithelial neoplasia and other neoplastic precursor lesions of the anal canal and perianal region*. Gastroenterol Clin North Am 36: 969-87, 2007.
6. La Rosa L, Gutiérrez A, Arias J, y col. *Pesquisa del cáncer anal*. Rev Argent Coloproct 18: 483-8, 2007.
7. Hurvitz M, Gómez C, Pagani E, Maturi H. *Examen citológico anal: prevalencia y citomorfología de las anormalidades*. Rev Arg Coloproct 20: 18-22, 2009.
8. Parkin DM, Bray F. *Chapter 2: The burden of HPV-related cancers*. Vaccine 24(suppl 3): S11-25, 2006.
9. Tatti S, Suzuki V, Fleider L, Maldonado V, Caruso R, Tinnirello M de L. *Anal intraepithelial lesions in women with human papillomavirus-related disease*. J Low Genit Tract Dis 16: 454-9, 2012.
10. Ryan DP, Mayer RJ. *Anal carcinoma: histology, staging, epidemiology, treatment*. Curr Opin Oncol 12: 345-52, 2000.
11. Guaglianone E, Maldonado G, Aued S, Martínez FE, Nicolaou N. *Anoscopia de alta resolución en la identificación de lesiones anales inaparentes*. Rev Arg Coloproct 21: 78-81, 2010.
12. van der Snoek EM, van der Ende ME, den Hollander JC, Schutten M, Neumann HA, van Doornum GJ. *Use of highly active antiretroviral therapy is associated with lower prevalence of anal intraepithelial neoplastic lesions and lower prevalence of human papillomavirus in HIV-infected men who have sex with men*. Sex Transm Dis 39: 495-500, 2012.
13. Stoler MH. *Human papillomaviruses and cervical neoplasia: a model for carcinogenesis*. Int J Gynecol Pathol 19: 16-28.
14. Martin FT, Kavanagh D, Waldron R. *Squamous cell carcinoma of the anal canal*. Surgeon 7: 232-7, 2009.
15. Shia J. *An update on tumors of the anal canal*. Arch Pathol Lab Med 134: 1601-11, 2010.
16. Salmo E, Haboubi N. *Anal cancer: pathology, staging and evidence-based minimum data set*. Colorectal Dis 13(suppl 1): 11-20, 2011.
17. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. Springer; New York, 2010.
18. Frisch M, Fenger C, van den Brule AJ, Sorensen P, y col. *Variants of squamous cell carcinoma of the anal canal and perianal skin and their relation to human papillomaviruses*. Cancer Res 59: 753-7, 1999.
19. Rickert RR, Compton CC. *Protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the anus and anal canal: a basis for checklists*. Cancer Committee of the College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med 124: 21-5, 2000.
20. Giménez F, Costa E, Silva IT, y col. *The value of high resolution anoscopy in the diagnosis of anal precursor lesions in HIV positive patients*. Arq Gastroenterol 48: 136-45, 2011.
21. 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 26: 474-9, 2008.
22. Simpson JA, Scholefield JH. *Diagnosis and management of anal intraepithelial neoplasia and anal cancer*. BMJ 343: d6818, 2011.
23. Salit IE, Lytwyn A, Raboud J. *The role of cytology (Pap test) and human papillomavirus testing in anal cancer screening*. AIDS 24: 1307-13, 2010.
24. Lazenby GB, Unal ER, Andrews AL, Simpson K. *A cost-effectiveness analysis of anal cancer screening in HIV-positive women*. J Low Genit Tract Dis 16: 275-80, 2012.
25. Baranoski AS, Tandon R, Weinberg J, Huang FF, Stier EA. *Risk factors for abnormal anal cytology over time in HIV-infected women*. Am J Obstet Gynecol 207: 107.e1-8, 2012.
26. Sato H, Koh PK, Bartolo DC. *Management of anal cancer*. Dis Col Rectum 48: 1301-15, 2005.
27. Gervaz P, Buchs N, Morel P. *Diagnosis and management of anal cancer*. Curr Gastroenterol Rep 10: 502-6, 2008.

28. Abbasakoor F, Boulos PB. *Anal intraepithelial neoplasia*. Br J Surg 92: 277-90, 2005.
29. Palefsky JM, Rubin M. *The epidemiology of anal human papillomavirus and related neoplasia*. Obstet Gynecol Clin North Am 36: 187-200, 2009.
30. 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 23: 21-5, 2010.
31. Lowe B, Goldstone SE, Rus S, Salim H, Chen G, Rothmann T, Nazarenko I. *Detection of human papillomavirus in anal specimens using the hybrid capture 2 assay*. Diagn Mol Pathol 21: 150-6, 2012.
32. Chang GJ, Berry JM, Jay N, Palefsky JM, Welton ML. *Surgical treatment of high grade anal squamous intraepithelial lesions: a prospective study*. Dis Col Rectum 45: 453-8, 2002.
33. Jay N, Berry JM, Hogeboom CJ, Holly EA, Darragh TM, Palefsky JM. *Colposcopic appearance of anal squamous intraepithelial lesions*. Dis Colon Rectum 40: 919-28, 1997.
34. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S. *Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males*. N Engl J Med 364: 401-11, 2011.
35. 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 59: 259-65, 2012.
36. Goldstone S. *Comunicación personal*, 2013.
37. Pollastri E, Morante S, Naves A, Pizzo C, Pollastri M. *Tumores malignos de ano*. En: Cirugía Digestiva (F. Galindo, ed). www.sacd.org.ar 2009 III-390, pp 1-10.

El noventa y nueve por ciento de lo que eres, es invisible e intocable.

R. BUCKMINSTER FULLER

(ARQUITECTO E INGENIERO ESTADOUNIDENSE, 1895-1983)

Llega un momento en que uno empieza a recordar sólo el futuro: en el seno de cualquier paisaje ya no divisa al joven que se fue en un viaje sin retorno, ni oye los gritos de felicidad sin sentido que daba de niño en las calas deshabitadas. Sólo recuerda con nostalgia el placer que aún espera.

MANUEL VICENT