



Virus del papiloma humano y carcinoma epidermoide anal

Ulises Rodríguez-Wong,* Ruby Medina Murillo**

RESUMEN

Los conceptos actuales en cuanto a la etiología y patogenia del cáncer epidermoide anal han cambiado en los últimos años. Se ha demostrado la participación de los subtipos oncogénicos 16 y 18 del virus del papiloma humano (VPH) en la aparición del cáncer epidermoide anal, de tal manera que algunos autores consideran actualmente a esta neoplasia como una enfermedad de transmisión sexual. Existen grupos de población de mayor riesgo, entre los que se encuentran los pacientes con inmunodeficiencia asociada con virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Palabras clave: Cáncer epidermoide anal, cáncer de ano, virus del papiloma humano.

ABSTRACT

In the last year, recent concepts about etiology and pathogenesis of epidermoid anal cancer have been developed. Participation of human papillomaviruses (HPV) oncogenic subtypes 16 and 18, has been demonstrated. Some authors accept that anal epidermoid cancer is a sexually transmitted disease. Patients with immunosuppression related to human immunosuppression virus (HIV) represent a population at risk.

Key words: Epidermoid anal cancer, anal cancer, human papilloma virus.

INTRODUCCIÓN

El cáncer epidermoide anal puede presentarse en dos localizaciones anatómicas: el conducto anal en 85% de los pacientes y el margen anal en 15% de los casos. Las neoplasias que se presentan en el canal anal pueden ser, a su vez, de dos variedades: queratinizantes y no-queratinizantes, dependiendo de si se localizan por abajo o por arriba de la línea pectínea, respectivamente.¹ Algunos términos como el de tumor transicional, tumor cloacogénico y tumor basaloide, han sido abandonados en la actualidad.²

En los últimos años ha existido un cambio importante en los conceptos de fisiopatogenia del carcinoma de células escamosas del ano. Hace apenas unos cuarenta años se pensaba que el factor etiológico más constante en este tipo de neoplasia era la inflamación crónica; y los tratamientos se basaban en resecciones extensas, incluyendo la resección abdominoperineal con colostomías permanentes.³ A finales de los años setenta del pasado siglo, se empezó a sospechar del papel que tenían los virus en estas neoplasias,^{4,5} hoy en día se admite que la aparición

del carcinoma de células escamosas del ano se relaciona con la infección de ciertos serotipos de virus del papiloma humano (VPH). Algunos autores consideran al carcinoma del conducto anal como una enfermedad de transmisión sexual. Además, se ha observado que el riesgo de padecer cáncer anal es mayor en la población infectada con virus de inmunodeficiencia humana (VIH), de tal manera que este tipo de neoplasia constituye un buen modelo de estudio de la contribución de la inmunodeficiencia en el desarrollo de neoplasias. Por otra parte, el tratamiento actual se basa en la combinación de quimioterapia y radioterapia; y sólo aquellos casos de enfermedad residual son candidatos a procedimientos de resección abdominoperineal con colostomía permanente.

El cáncer del canal anal se caracteriza por un crecimiento local agresivo, que incluso puede provocar invasión hacia el esfínter anal; en tanto que los cánceres que se originan en la piel perianal tienen un pronóstico más favorable y tienden a comportarse de manera más parecida a un cáncer de piel. Es por ello que estas dos localizaciones del cáncer del ano tienen un tratamiento y pronóstico diferentes.

* Coloproctólogo, Hospital Juárez de México, O.D.

** Dermatóloga, Hospital Gral. "Gonzalo Castañeda" ISSSTE.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El carcinoma epidermoide del ano, por lo general se presenta como un tumor vegetante de esta región, que se acompaña de hemorragia y dolor; incluso lesiones pequeñas pueden producir síntomas locales intensos, por lo que su identificación temprana debería ser relativamente sencilla. Desafortunadamente, estos síntomas son a menudo atribuidos erróneamente a la presencia de enfermedad hemorroidal, con la consecuente demora en el diagnóstico y el tratamiento. Es muy importante que el clínico tenga en mente que la enfermedad hemorroidal no produce dolor a menos que ocurra trombosis, por lo que un paciente con la presencia de masa tumoral y dolor debe ser cuidadosamente evaluado, incluso de ser posible con la utilización de anestesia, y valorando la posibilidad de toma de biopsias.

El cáncer epidermoide del ano que no recibe tratamiento, se disemina y extiende localmente hacia los tejidos adyacentes y a los órganos del piso pélvico, incluyendo el esfínter anal, la vagina o la próstata. Cuando se presenta tenesmo y urgencia dolorosa para evacuar, esto sugiere diseminación del tumor hacia el esfínter anal.⁶ La presencia de verrugas anogenitales asociadas con carcinoma anal, se encuentra en 50% de los pacientes homosexuales y en 20% de pacientes heterosexuales.⁷

Los cánceres del margen anal y los del canal anal tienen un drenaje linfático diferente. Los tumores que se encuentran en un sitio más proximal del canal anal (por arriba de la línea pectínea), drenan hacia los ganglios perirrectales e ilíacos; en tanto que los cánceres distales del canal anal y los del margen anal drenan exclusivamente hacia los ganglios inguinales. Cuando las neoplasias epidermoides del ano son diagnosticadas del 50 al 60% de los pacientes presentan una lesión en etapa T1 o T2, 25% de los pacientes tienen invasión de ganglios linfáticos regionales y 10% presentan metástasis a distancia.⁸

EPIDEMIOLOGÍA

Según diversos autores, el cáncer epidermoide del ano constituye de 1.5 a 4% del total de los cánceres del aparato digestivo. En los Estados Unidos de Norteamérica, en el año de 1999, se detectaron 3,400 nuevos casos y un total de 500 defunciones por esta neoplasia. En las últimas tres décadas se ha observado un incremento de casos en varones jóvenes. En el área de San Francisco, California, se ha encontrado una incidencia 10 veces mayor de cáncer anal en pacientes homosexuales con infección por VIH, algunos autores estiman que este in-

cremento se debe a la infección por virus de papiloma humano, más que al estado de inmunodeficiencia provocado por la presencia de VIH.⁹ No obstante, el hecho de que exista una mayor incidencia de cáncer anal en pacientes con trasplante renal, plantea la posibilidad de que la inmunosupresión juega también un papel importante en el desarrollo de cáncer anal.¹⁰

ETIOLOGÍA

Enfermedades anorrectales benignas y enfermedad inflamatoria intestinal

Hace algunos años se pensaba que el carcinoma epidermoide del ano estaba relacionado con enfermedades que provocaban irritación crónica de la región anorrectal (fisuras anales, fístulas anorrectales) o también se pensó que estaba relacionado con algunos tipos de enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerativa crónica o enfermedad de Crohn), se asociaron tanto con cáncer colorectal como con cáncer anal.^{3,11} Actualmente se acepta que la presencia de condilomas acuminados perianales tiene cierta relación con la presencia de cáncer anal, pero no existe ninguna relación de esta neoplasia con enfermedad hemorroidal, fisuras anales o fístulas anales;¹² por otra parte, tampoco se ha encontrado relación alguna entre colitis ulcerativa crónica o enfermedad de Crohn con cáncer anal.^{13,14} En un estudio realizado por Frish en 1994, de 651 pacientes con enfermedad de Crohn y 509 con colitis ulcerativa, no hubo ningún caso de cáncer de células escamosas del ano.

Transmisión sexual

Estudios efectuados en poblaciones de los Estados Unidos de Norteamérica y en Europa han documentado en forma precisa la relación entre cáncer anal y las relaciones sexuales por vía anal en individuos de uno u otro sexo, independientemente de su estado de inmunocompetencia.¹ Dailing realizó un estudio en donde encontró que las mujeres con cáncer anal presentaban una tasa mayor de infecciones por herpes virus, *Chlamidia trachomatis* y verrugas ano-genitales, al compararlas con un grupo control de pacientes enfermas de cáncer de colon; en tanto que en los hombres se encontró mayor número de relaciones homosexuales, gonorrea y verrugas ano-genitales; es importante señalar que esta investigación fue realizada antes del incremento en la frecuencia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida.¹⁵

En otro estudio realizado por Frish, en Dinamarca, se encontró que los factores de riesgo asociados con cáncer



anal en mujeres fueron: más de 10 parejas sexuales, antecedentes de verrugas ano-genitales, relaciones anales antes de los 30 años de edad, antecedente de gonorrea, cáncer cérvico-uterino, infección con virus de inmunodeficiencia humana (VIH), pareja sexual con enfermedad de transmisión sexual. Entre los varones heterosexuales evaluados en este estudio se encontraron como factores de riesgo para padecer cáncer anal el antecedente de 10 o más parejas sexuales, verrugas anales, sífilis y hepatitis.¹⁶

Existen reportes que asocian el cáncer cérvico-uterino, el cáncer vulvar y el vaginal con el cáncer anal.^{17,18}

Infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y otros estados de inmunosupresión

Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado la alta incidencia de cáncer anal en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), desde mediados de los años noventa,¹⁹ los pacientes homosexuales tienen un mayor riesgo de contraer infecciones por VPH y desarrollar neoplasia anal intraepitelial (NAI),¹⁹ la neoplasia anal intraepitelial es considerada como un precursor del carcinoma epidermoide anal, es por ello que actualmente algunos autores consideran la posibilidad de establecer programas de detección temprana de estas lesiones, sobre todo en pacientes VIH-positivos homosexuales.²⁰ Este riesgo también se relaciona con las cifras de linfocitos CD4, en pacientes VIH positivos, de tal manera que se calcula que los pacientes VIH-positivos con neoplasia intraepitelial tienen el doble de riesgo de desarrollar un carcinoma epidermoide del ano al cabo de dos años.^{21,22}

También se ha reportado que los pacientes con inmunosupresión por otras causas, tales como administración de fármacos inmunosupresores, sobre todo durante procedimientos de trasplante renal, tienen mayor riesgo de adquirir infecciones por VPH y desarrollar cáncer anal.¹⁰ Aunque no está totalmente confirmado, también se sospecha que existe este mismo riesgo en pacientes que reciben tratamiento con corticoesteroides.²

Virus del papiloma humano (VPH)

Desde hace poco más de una década se empezó a sospechar de la relación entre virus de papiloma humano y cáncer epidermoide de ano, todo esto con base en la coexistencia de carcinoma cervicouterino y cáncer anal, de manera simultánea,¹⁷ y la mayor frecuencia de ambos cánceres con la actividad sexual, así como la comprobada relación entre cáncer cervicouterino y virus de papilo-

ma humano.^{23,24} En el estudio realizado por Frish y cols., en Dinamarca, se detectó ADN de virus de papiloma humano en 88% de casi cuatrocientos pacientes con cáncer epidermoide anal. En otro estudio realizado en Noruega y Finlandia, se demostró un incremento en el riesgo de desarrollar cáncer epidermoide anal en sujetos seropositivos tanto para HPV 16 (OR = 3.0) como para HPV 18 (OR = 4.4). Otros estudios han relacionado al cáncer epidermoide anal con HPV 31.²⁵ Por estos motivos el cáncer epidermoide del ano es actualmente considerado por muchos autores¹ como una enfermedad de transmisión sexual, la cual está estrechamente relacionada con la presencia de verrugas ano-genitales, así como con la infección de virus de papiloma humano oncogénico de los subtipos 16, 18 y 31.

PATOGENIA

A nivel molecular, el factor más característico en el desarrollo de cáncer epidermoide del ano es la del ADN del virus de papiloma humano en los cromosomas de las células epiteliales del canal anal.²⁶ Cabe señalar que algunos estudios experimentales han demostrado que la sola presencia de VPH no es factor suficiente para provocar la transformación maligna.²⁷ En individuos inmunocompetentes, muchos casos de infecciones ano-genitales por VPH pueden tener regresión espontánea.¹ En los individuos homosexuales ha sido posible investigar los efectos de la inmunosupresión ocasionada por el VIH sobre la infección por VPH, en virtud de que estas dos infecciones virales pueden coexistir en este tipo de individuos.²⁸

Los pacientes VIH positivos son más susceptibles de presentar una infección persistente por VPH, con mayor carga viral y presencia de neoplasia intraepitelial anal que los pacientes VIH negativos.²⁹ Es por ello que el consenso general es que la inmunosupresión ocasionada por VIH ocasiona una mayor expresión de las infecciones causadas por VPH en el canal anal, lo que a su vez conlleva a la aparición de alteraciones epiteliales inducidas por VPH.³⁰

Existen dos factores adicionales involucrados en la transformación maligna de las células epiteliales infectadas por VPH en el canal anal:

1. La habilidad de las células epiteliales a escapar de la respuesta inmune mediada por células.
2. La inducción de inestabilidad cromosómica.¹

Algunos estudios en células del epitelio estratificado del cerviz uterino han revelado que además de la integración del ADN del VPH a los cromosomas, para que

ocurra la aparición de la neoplasia se requiere de la pérdida de la función del gen tumoral supresor (GTS) y alteraciones cromosómicas específicas que han sido detectadas tanto en carcinoma cervicouterino como en carcinoma escamoso anal.³¹ Muleris y cols. identificaron deleciones en los cromosomas 3p y 11q en una serie de ocho pacientes con cáncer anal;³² en tanto que Heselmeyer y cols., deleciones en los brazos de los cromosomas 4p, 11q, 13q y 17q.³³

El establecimiento del concepto de neoplasia intraepitelial anal (NIA), como una lesión precursora de un carcinoma de células escamosas del ano, ha propiciado el interés por detectar grupos de alto riesgo en la aparición de este tipo de lesiones, así como en el establecimiento de procedimientos de detección precoz de las mismas. Palefsky realizó un estudio en pacientes VIH positivos, en el cual demostró que más de 50% de individuos con cuentas de CD4 < de 500 leucocitos, y más de 33% de pacientes con cuentas de CD4 > de 500 leucocitos, desarrollaron neoplasia intraepitelial anal después de cuatro años de seguimiento.³⁴ Sin embargo, las neoplasias intraepiteliales anales no siempre progresan hacia carcinoma de células escamosas del ano, ya que un porcentaje significativo de estas lesiones presenta regresión espontánea.¹

La aplicación de ácido acético al 5% en la región anal puede permitir la detección de lesiones precoces en pacientes en los que se sospeche infección por VPH. Algunas técnicas recientes de diagnóstico precoz de neoplasia intraepitelial anal se basan en la utilización de técnicas fotodinámicas mediante fluorescencia.²⁵

Con el advenimiento de terapias antirretrovirales más eficaces en pacientes VIH positivos, las esperanzas de vida de estos pacientes se han incrementado; sin embargo, esta terapéutica no revierte las alteraciones cromosómicas causadas por el VPH en las células epiteliales del canal anal, por lo que el tratamiento antirretroviral no reduce la incidencia de neoplasia intraepitelial anal (NIA), ni detiene la progresión de la misma hacia un carcinoma, cuando esto vaya a ocurrir. De hecho se ha visto un incremento en la incidencia de cáncer anal en la población VIH positiva no obstante la mayor eficacia del tratamiento antirretroviral.³⁵

CONCLUSIONES

Los conceptos etiopatogénicos del cáncer epidermoide del ano han sufrido un cambio importante en los últimos años; la participación de las cepas 16, 18 y 31 del virus de papiloma humano ha sido suficientemente demostrada. Existen poblaciones que se encuentran en mayor ries-

go de presentar infección de virus de papiloma humano asociada con cáncer epidermoide anal, entre estos grupos se encuentran los pacientes inmunodeprimidos, especialmente los portadores del VIH. Algunos autores consideran actualmente al carcinoma epidermoide del ano como una más de las enfermedades de transmisión sexual. La neoplasia intraepitelial anal (NIA) tiene una mayor prevalencia en los pacientes con infección por virus de VPH y que además presentan compromiso inmunológico. Con base en estos hechos, es indispensable establecer medidas de detección temprana y seguimiento de los pacientes que se encuentran en mayor riesgo de presentar carcinoma epidermoide anal.

REFERENCIAS

1. Gervaz P, Allal AS, Villiger P, Bübler L, Morel P. Squamous cell carcinoma of the anus: another sexually transmitted disease. *Swiss Med Wkly* 2003; 133: 353-9.
2. Medina H, Ortiz LJ. Cáncer de ano. En: Medina H. *Cirugía Oncológica, Principios y Práctica*. México: ETM Editores; 2005, p. 258-65
3. Ryan DP, Comptom CC, Mayer RJ. Carcinoma of the anal canal. *N Engl J Med* 2000; 11: 792-8.
4. Oriel JD, Whimster JW. Carcinoma in situ associated with virus-containing anal warts. *Br J Derm* 1971; 84: 71-3.
5. Ruiz-Healy F, Rodríguez-Wong U. Condilomatosis acuminada perianal asociada con carcinoma epidermoide de la unión ano-rectal. Reporte de un caso. *Rev Inst Nal Cancerología* 1981; 27: 31-4.
6. Corman ML. Malignant tumor of the anal canal. In: *Colon and Rectal Surgery*, 4th edition. Lippincott-Raven Pub; 1998, p. 863-83.
7. Ryan DP, Mayer RJ. Anal carcinoma: histology, staging, epidemiology, treatment. *Curr Opin Oncol* 2000; 12: 345-52.
8. Savoca PE, Wong WD. Anal carcinoma: anatomy, staging and prognostic variables. In: Cohen AM, Winaver SJ, eds. *Cancer of the Colon Rectum and Anus*. McGraw-Hill Publ (1st Ed.). 1995; p. 1013-20.
9. Goedert JJ. The epidemiology of acquired immunodeficiency syndrome malignancies. *Sem Oncol* 2000; 27: 390-401.
10. Penn I. Cancers of the anogenital region in renal transplant recipients. *Cancer* 1986; 58: 606-11.
11. Slater G, Greenstein A, Aufses AH Jr. Anal carcinoma in patients with Crohn's disease. *Ann Surg* 1984; 199: 348-50.
12. Holly EA, Whitmore AS, Aston DA, Ahn DK, Nickoloff BJ, Kristiansen JJ. Anal cancer incidence: genital warts, anal fissure or fistula, hemorrhoids, and smoking. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1726-31.
13. Rodríguez-Wong U. Enfermedad de Crohn. En: Peláez M. *Colon, recto y ano*. México: JGH Editores; 1999, p. 260-4.



14. Frisch M, Olsen JH, Vatus A, Melbye M. Benign anal lesions and the risk of anal cancer. *N Engl J Med* 1994; 331: 300-2.
15. Dailing JR, Weiss NS, Hislop TG. Sexual practices, sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer. *N Engl J Med* 1987; 317: 973-7.
16. Frish M, Glimelius B, van den Brule AJC. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med* 1997; 337: 1350-8.
17. Northfelt DW. Cervical and anal neoplasia and HPV infection in persons with HIV infection. *Oncology* 1994; 8: 32-7.
18. Melbye M, Sprogel P. Aetiological parallel between anal cancer and cervical cancer. *Lancet* 1991; 338: 657-9.
19. Melbye M, Cote TR, Kessler L, Gail M, Biggar RJ. High incidence of anal cancer among AIDS patients. *Lancet* 1994; 343: 636-9.
20. Palefsky JM, Gonzales J, Greenblatt RM, Ahn DK, Hollander H. Anal intraepithelial neoplasia and anal papillomavirus infection among homosexual males with group IV HIV disease. *JAMA* 1990; 263: 2911-16.
21. Goldie SJ, Kuntz KM, Weinstein MC, Freedberg KA, Welton ML, Palefsky JM. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for anal squamous intraepithelial lesions in homosexual and bisexual HIV-positive men. *JAMA* 1999; 281: 1822-9.
22. Sun XW, Kuhn L, Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, Wright TC Jr. Human papillomavirus infection in women infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1997; 337: 1343-9.
23. Palefsky JM, Holly EA, Gonzales J, Berline J, Ahn DK, Greenspan JS. Detection of human papillomavirus DNA in anal intraepithelial neoplasia and anal cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 1014-19.
24. Vincent-Salomon A, de la Rochefordiere A, Salomon R, Validire P, Zafrani B, Sastre-Garau X. Frequent association of human papillomavirus 16 and 18 DNA with anal squamous cell and basaloid carcinoma. *Mod Pathol* 1996; 9: 614-20.
25. Wexner SD. Photodynamic therapy shows promise for diagnosis of anal intraepithelial neoplasia. *Gen Surg News* 2006; 33: 21.
26. Xi LF, Critchlow CW, Wheeler CM, Koutsky LA, Galloway DA. Risk of anal carcinoma in situ in relation to human papillomavirus type 16 variants. *Cancer Res* 1998; 58: 3839-44.
27. Chen T, Pecaro G, Defendi V. Genetic analysis of in vitro progression of human papillomavirus transfected human cervical cells. *Cancer Res* 1993; 53: 1167-71.
28. Critchlow CW, Hawes SE, Kuypers J, Goldbaum G, Holmes K. Effect of HIV infection on the natural history of anal human papillomavirus infection. *AIDS* 1998; 12: 1177-84.
29. Tilston P. Anal human papillomavirus and anal cancer. *J Clin Pathol* 1997; 50: 625-34.
30. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Jay N. Prevalence and risk factors for human papillomavirus infection of the anal canal in human immunodeficiency virus HIV-positive and HIV-negative homosexual men. *J Infect Dis* 1998; 177: 361-7.
31. Rader JS, Kamarasova T, Huettner PC, Li L. Allelotyping of all chromosomal arms in invasive cervical cancer. *Oncogene* 1996; 13: 2737-41.
32. Muleris M, Salomon RJ, Girodet J, Zafrani B, Dutrillaux B. Recurrent deletions of chromosomes 11q and 3p in anal canal carcinoma. *Int J Cancer* 1987; 39: 595-8.
33. Heselmeyer K, du Manoir S, Blegen H, Friberg B, Svensson C. A recurrent pattern of chromosomal aberrations and immunophenotypic appearance defines anal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 1997; 76: 1271-8.
34. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML. High incidence of anal high grade squamous intraepithelial lesions among HIV positive and HIV negative homosexual and bisexual men. *AIDS* 1998; 12: 495-503.
35. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML. The effect of highly active antiretroviral therapy on the natural history of anal squamous intraepithelial lesions and anal HPV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28: 422-8.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Ulises Rodríguez-Wong
Tepic 113-611, Col. Roma Sur 06760,
México, D.F. México.
Tel.: 5264-8266.