

Cáncer escamoso del ano con metástasis hepáticas durante el embarazo

Facundo Sebastián Carrasco¹, Ignacio Pitaco², Juan Manuel O'Connor³, Hernán Oxilia⁴, Ángel Miguel Minetti⁵

Sanatorio Trinidad Quilmes e Instituto Alexander Fleming, Buenos Aires, Argentina

¹ Médico Cirujano. Cursista del Curso de Especialista Universitario en Coloproctología. Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

² Médico de planta, Sanatorio Trinidad de Quilmes

³ Médico Oncólogo, Instituto Alexander Fleming

⁴ Médico Patólogo, Sanatorio Trinidad de Quilmes

⁵ Profesor Adjunto. Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Encargado del Sector de Coloproctología, Sanatorio Trinidad de Quilmes

RESUMEN

El cáncer del ano es una enfermedad rara que contribuye al 3% de los tumores malignos gastrointestinales, siendo el carcinoma escamoso el más frecuente. Es de progresión local y linfática. Raramente presenta metástasis a distancia y cuando ello ocurre lo hace más frecuentemente en el hígado, pulmón y hueso. No se han hallado publicaciones sobre la asociación de un cáncer escamoso del ano con metástasis a distancia y el embarazo, motivo de la presente comunicación.

Palabras clave: *cáncer, ano, embarazo, metástasis*

ABSTRACT

Anal cancer is a rare disease that contributes to 3% of gastrointestinal malignancies, with squamous cell carcinoma being the most frequent. It has local invasion and lymphatic spread. Distant metastases are rare and most frequently occur in the liver, lung, and bone. No publications have been found on the association of squamous cell carcinoma of the anus with distant metastasis and pregnancy, the reason for this communication.

Keywords: *cancer, anus, pregnancy, metastasis*

INTRODUCCIÓN

El cáncer del ano es una enfermedad rara que contribuye al 3% de los tumores malignos gastrointestinales, siendo el carcinoma escamoso el más frecuente. Desde fines del siglo pasado se ha constatado un notorio aumento a partir de su relación con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana adquirida y el virus del papiloma humano (HPV).^{1,2} Datos de los Estados Unidos mencionan una incidencia del 10,7 a 15,5 cada 1.000.000 personas.^{1,4} En 2021 se estimaron unos 9000 nuevos casos; sin embargo, el riesgo de padecer la enfermedad y la mortalidad ascienden un 2 y 3% por año, respectivamente.⁵

Es una neoplasia de progresión local y linfática. Raramente presenta metástasis a distancia y cuando ello ocurre lo hace más frecuentemente en el hígado, pulmón y hueso.³

Durante el embarazo es frecuente el hallazgo de pacientes que padecen HPV genital y/o anal, sin embargo, salvo omisión involuntaria no se han hallado publicaciones que asocien embarazo con cáncer escamoso del ano con metástasis a distancia, motivo de la presente comunicación.

Los autores declaran ausencia de conflictos de interés. **Facundo Sebastian Carrasco:** facundoscarrasco@gmail.com

Recibido: julio de 2022. Aceptado: mayo 2023

Facundo Sebastian Carrasco: <https://orcid.org/0000-0002-4193-9562>, Ignacio Pitaco: <https://orcid.org/0000-0002-8450-0488>, Juan Manuel O'Connor: <https://orcid.org/0000-0002-6975-5466>, Hernan Oxilia: <https://orcid.org/0000-0002-8992-7747>, Ángel M. Minetti: <https://orcid.org/0000-0003-1235-6904>

CASO

Paciente de 27 años sin antecedentes de relevancia, cursando 26 semanas de embarazo, consulta por dolor anal y proctorragia reciente.

Examen físico: Índice de masa corporal 28 kg/m². Se palpa útero a 2 traveses de dedo por arriba del ombligo. Auscultación de latidos fetales normales.

Examen ginecológico: Introito vaginal sin particularidades. Tacto, cuello cerrado y centrado.

Examen proctológico: Hemorroides externas en hora 3, 6, y 7, tacto dificultoso por dolor, en la región posterolateral derecha a la altura de la línea pectínea, se tacta tumor exofítico redondeado, duro pétreo, de 4,5 cm de diámetro, fijo a planos musculares y fácilmente sangrante.

No se palpan adenopatías en ambas regiones inguinales.

Diagnostico presuntivo inicial: Cáncer del recto con compromiso del esfínter.

Videocolonoscopia: Adyacente al esfínter se halla lesión friable posterolateral derecha, se toma biopsia. El resto de la mucosa es de características normales.

Anatomía patológica: Carcinoma de células escamosas anal (CCEA) pobremente diferenciado, infiltrante y ulcerado (Fig. 1). Inmunohistoquímica: Proteína P40: (+), Citoqueratina CK5 (+), Citoqueratina CK20 (-), Proteína caudal Homebox CDX2(-), Proteína P16 (+) difuso.

Resonancia magnética nuclear de alta resolución: Lesión isointensa a las partes blandas a nivel del conducto anal con extensión al recto inferior, de aproximadamente 70 mm de longitud, que no compromete órganos vecinos. Múltiples adenomegalias en la grasa mesorrectal. Adenomegalia iliaca interna derecha. Múltiples lesiones hepáticas hiperintensas en T2 atribuibles a secundarismo (Figs. 2 y 3).

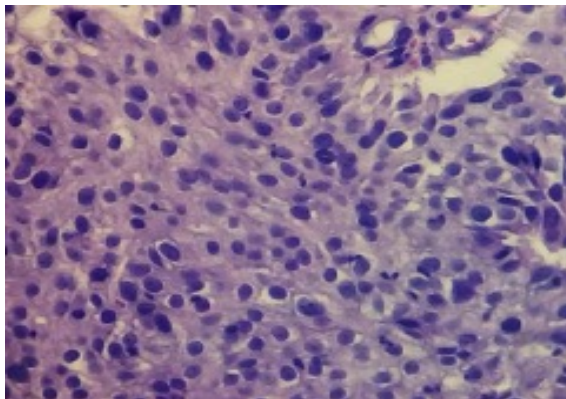


Figura 1. Histopatología (H&E x 400). Se observan en detalle las características atípicas de la proliferación neoplásica. Las células exhiben aspecto epitelial, disposición en capas cohesivas, macrocarinosis, hiper cromasia y pérdida de polaridad nuclear y citoplasma acidófilo. Si bien no se evidencia queratinización, no se observa formación de microluces glandulares, lo que favorece el diagnóstico de un carcinoma escamoso de tipo no queratinizante.

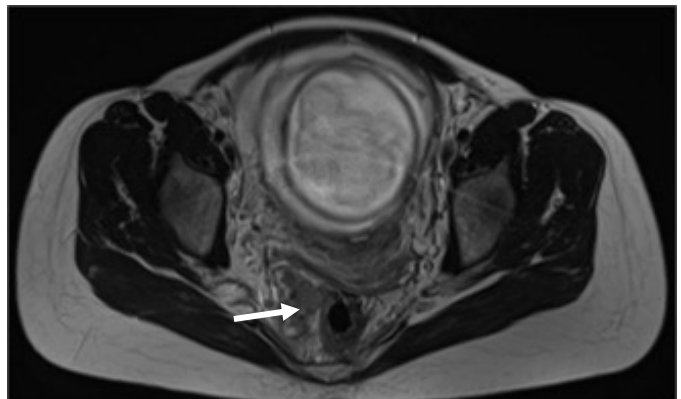


Figura 2. Resonancia magnética nuclear de alta resolución, corte axial T2. Lesión isointensa a las partes blandas a nivel del recto, entre las horas 10 y 11 que se extiende hacia la grasa mesorrectal (flecha), cercana a la cabeza fetal.

En ateneo multidisciplinario se decide progresar el embarazo y madurar el feto hasta las 36 semanas para su alumbramiento mediante cesárea con exploración abdominal.

Parto/cesárea: Laparotomía mediana infraumbilical. Apertura del útero sobre línea cervical. Parto de niño de sexo masculino, peso 3,600 kg, APGAR 9. Extracción de placenta completa. Histerorrafia en un plano con material reabsorbible. Múltiples metástasis hepáticas. Cierre de laparotomía. Posoperatorio sin complicaciones.

Evolución: Al mes post cesárea, la re-estadificación con tomografía computada (TC) con doble contraste muestra aumento del número y tamaño de los nódulos hipodensos dispersos en ambos lóbulos hepáticos, destacándose uno nuevo de 15 mm en el segmento VII (Fig. 4). Lesión anorrectal aumentada de tamaño. Adenopatías mesorrectales en íntimo contacto con el recto y la fascia mesorrectal Adenomegalia hipogástrica derecha de 10 mm e inguinal izquierda de 10 mm.

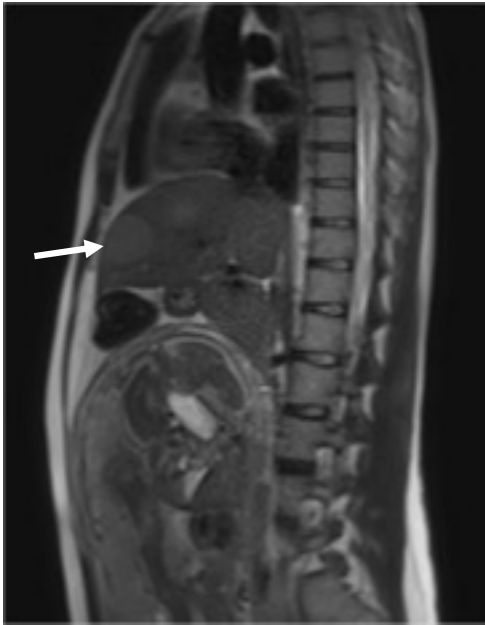


Figura 3. Resonancia magnética nuclear de alta resolución, corte sagital T2. Múltiples lesiones hepáticas hiperintensas (flecha), atribuibles a secundarismo de su patología de base.



Figura 4. Tomografía computada, corte coronal, realizada 1 mes después de la cesárea, que muestra múltiples metástasis hepáticas (flecha), aumentadas en número y tamaño con respecto a las observadas en la resonancia al momento del diagnóstico.

En ateneo oncológico se propone tratamiento con esquema de carboplatino AUC/5 (día 1) + paclitaxel 80mg/m² (día 1-8, 15) cada 28 días. Laboratorio de control los días 1 y 15.

En el control a los 5 meses de iniciado el tratamiento, en la tomografía computada por emisión de positrones (PET-TC) se hallan cambios morfológicos involutivos con discreto aumento de la captación del radiotrazador en el conducto anal. Involución anatómo-metabólica de las lesiones hepáticas, ilíacas e inguinales (Fig. 5).

En el control a los 10 meses, en la videocolonoscopia se observa sobre el conducto anal en hora 6 una lesión indurada de aproximadamente 20 mm.

A los 13 meses, la PET-TC muestra aumento de la actividad metabólica anal a predominio izquierdo de 23 mm. Múltiples adenopatías hipermetabólicas en ambos huecos supraclaviculares, mediastino posterior, hilio hepático, retroperitoneo y cadenas

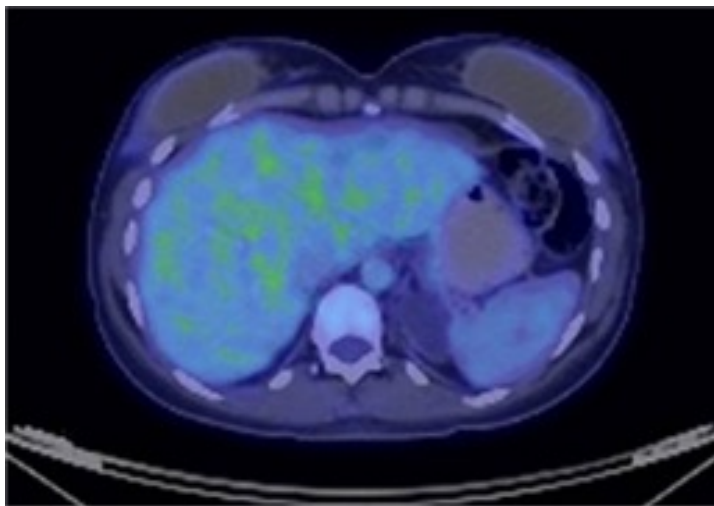


Figura 5. Tomografía axial computada con emisión de positrones a los 5 meses de iniciado el tratamiento. Se observa ausencia del radiotrazador a nivel hepático.

pelvianas e inguinales. En el parénquima hepático se visualizan dos imágenes nodulares hipodensas con aumento del metabolismo, en el segmento VI de 11 mm y subcapsular de 6 mm. Con estos hallazgos se inicia una segunda línea de tratamiento con 3 ciclos de capecitabina y oxaliplatino.

En el último control a los 16 meses, luego del tercer ciclo del esquema de segunda línea, la TC muestra una remisión completa, al igual que el examen proctológico.

DISCUSIÓN

El comportamiento habitual del CCEA en sus diferentes grados de diferenciación es la invasión submucosa, con metástasis más frecuentes en las cadenas linfáticas inguinales, ilíacas y mesentérica inferior, que ocurren en alrededor del 30-40% al momento del diagnóstico. Más raramente, en menos del 10% al momento del diagnóstico y en 10-20% de los pacientes tratados con intención curativa se presentan metástasis a distancia (hígado, pulmón, huesos y piel). Estos enfermos tendrán un pobre pronóstico, ya que el promedio de sobrevida a 5 años es del 34,5%.^{3,5,6}

Se ha definido como cáncer y embarazo a aquellos tumores que se presentan durante el periodo de gestación y hasta el año del puerperio.⁷ Los tumores malignos más comunes que se presentan durante el embarazo son en orden de frecuencia de mama, melanoma, tiroides, cuello del útero, linfoma y colorrectal.⁷

El manejo del cáncer durante la gestación presenta verdaderos dilemas y dificultades. Corrientemente, el diagnóstico se ve demorado por los escasos síntomas y la confusión o subestimación de los mismos. Por otra parte, no se halla bien establecido el momento oportuno para el tratamiento quirúrgico o de otro tipo y poco se conoce acerca de los riesgos que representa la quimioterapia sobre el feto en cuanto a malformaciones, abortos y partos prematuros. Por último, existe un dilema ético, en relación a si proseguir o detener el embarazo.

Al momento de la toma de decisiones es necesario tener en cuenta el tipo, localización y estadio de la enfermedad (enfermedad localizada, con invasión multivisceral o metástasis a distancia), el estado general de la madre y el feto, la modalidad del tratamiento (cirugía, quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia) y el riesgo de posponer el tratamiento hasta el nacimiento.

Esta paciente cursaba un embarazo de 26 semanas y presentaba un CCEA con metástasis en los ganglios regionales y el hígado, por lo que estaba indicado un tratamiento con quimioterapia sistémica. Dado que el estado general materno fetal era bueno, faltaba poco tiempo para el nacimiento y la viabilidad fetal era segura, se propuso demorar el tratamiento para evitar el riesgo de efectos adversos y realizar una maduración fetal con alumbramiento mediante cesárea para permitir una evaluación intraabdominal de la enfermedad.

Históricamente, el tratamiento del CCEA era la resección abdominoperineal con colostomía definitiva. A partir de 1970, mediante diversos estudios se estableció que en la enfermedad localizada el tratamiento con quimio y radioterapia resultaba superior a la cirugía radical en cuanto a la recidiva local, la sobrevida global, el periodo libre de enfermedad y la necesidad de ostomías.⁸ En 1997, Bartelink et al.⁹ publicaron uno de los primeros estudios randomizados, fase III, con 110 pacientes reclutados, demostrando que el tratamiento mediante 5 fluorouracilo y mitomicina, con radioterapia concomitante por 5 semanas, en los pacientes con enfermedad localmente avanzada, resultaba superior a la radioterapia sola en términos de respuesta completa, baja recurrencia local, alto control locorregional y largo intervalo libre de ostomía.

En 2018, Kim et al.¹⁰ publican los resultados del estudio EpiTopes,HPV02, con 66 pacientes reclutados. Es un estudio de un solo brazo en fase II, de CCEA metastásico tratado durante 3 semanas con docetaxel (6 ciclos de 75 mg/m² el primer día), cisplatino (75 mg/m² el primer día) y fluorouracilo (750 mg/m² por 5 días). El mismo tratamiento se empleó con un esquema modificado que consistió en la administración durante dos semanas de docetaxel (8 ciclos de 40 mg/m² el primer día), cisplatino (40 mg/m² el primer día) y fluorouracilo (1200 mg/m² día por dos días). Aunque no hubo randomización, los autores demostraron que ambos regímenes lograron similar sobrevida libre de enfermedad. Sin embargo, el primero mostró un mayor número de eventos adversos grado 4. Lo que marca una potencial primera línea de opción en estos pacientes.

Más recientemente, Rao et al.¹¹ realizaron un estudio multicéntrico randomizado de 2 brazos en 91 pacientes, 45 tratados con carboplatino y paclitaxel (80 mg/m² los días 1,8,15) en ciclos de 28 días y 46 tratados con cisplatino (60 mg/m²) y fluorouracilo (1000 mg/m² los días 1, 4) cada 21 días. Ambos tratamientos se llevaron al cabo por 21 semanas hasta detectar progresión de la enfermedad o intolerancia por toxicidad.

El esquema de carboplatino + paclitaxel comparado con el de cisplatino + fluorouracilo mostró mejor índice de respuesta objetiva (59 vs. 57%, respectivamente) y menores efectos adversos (36 vs. 62%, respectivamente). La sobrevida libre de enfermedad fue de 8,1 vs. 5,7 meses y la sobrevida global de 20 vs. 12,3 meses, respectivamente). Basados en estos resultados, este ha sido el

esquema de primera línea empleado en nuestra paciente. Con este esquema se logró una remisión completa a los 5 meses, aunque la recaída a los 13 meses obligó a indicar un segundo esquema con fluoruracilo y oxaliplatino. Luego de 3 ciclos del mismo, en el último control de seguimiento a los 16 meses, la paciente se encuentra en regresión clínica completa, por examen proctológico e imágenes.

CONCLUSIÓN

Se reporta un caso de cáncer escamoso del ano diagnosticado durante el embarazo. Se destaca la baja frecuencia de esta enfermedad como neoplasia asociada al embarazo con el agregado de enfermedad metastásica de inicio. El tratamiento con el esquema de paclitaxel y carboplatino en primera línea y de capecitabina y oxaliplatino en segunda línea, muestran un control de la enfermedad a los 16 meses del inicio del tratamiento.

AGRADECIMIENTO

Especial agradecimiento al Dr. José Bernal del servicio de imágenes por proporcionar los informes de las respectivas imágenes.

REFERENCIAS

1. Werner RN, Gaskins M, Avila Valle G, Budach V, Koswig S, Mosthaf FA, et al. State of the art treatment for stage I to III anal squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2021; 157:188-96.
2. Kin C. So now my patient has squamous cell cancer: diagnosis, staging, and treatment of squamous cell carcinoma of the anal canal and anal margin. *Clin Colon Rectal Surg.* 2018; 31:353-60.
3. Shenoy MA, Winnicka L, Mirsadraei L, Marks D. Anal cancer with mediastinal lymph node metastasis. *Gastrointest Tumors.* 2021; 8:134-37.
4. Marref I, Romain G, Jooste V, Vendrely V, Lopez A, Faivre J, et al. Outcomes of anus squamous cell carcinoma. Management of anus squamous cell carcinoma and recurrences. *Dig Liver Dis.* 2021; 53:1492-98.
5. Young AN, Jacob E, Willauer P, Smucker L, Monzon R, Ocegüera L. Anal Cancer. *Surg Clin North Am.* 2020; 100:629-34.
6. Glynn-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C, Goh V, Peiffert D, Cervantes A, et al. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014; 25 Suppl 3:iii10-20.
7. McCormick A, Peterson E. Cancer in Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018; 45:187-200.
8. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B Jr. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum.* 1974; 17:354-56.
9. Bartelink H, Roelofsens F, Eschwege F, Rougier P, Bosset JF, Gonzalez DG, 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; 15:2040-49.
10. Kim S, François E, André T, Samalin E, Jary M, El Hajbi F, et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil chemotherapy for metastatic or unresectable locally recurrent anal squamous cell carcinoma (Epitopes-HPV02): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018; 19:1094-106.
11. Rao S, Sclafani F, Eng C, Adams RA, Guren MG, Sebagn-Montefiore D, et al. International rare cancers initiative multicenter randomized phase ii trial of cisplatin and fluorouracil versus carboplatin and paclitaxel in advanced anal cancer: InterAACT. *J Clin Oncol.* 2020; 38:2510-18.