

CIRUGÍA ESPAÑOLA

www.elsevier.es/cirugia


Revisión de conjunto

Adenocarcinoma del canal anal. Revisión de conjunto

Manuel Ferrer Márquez^{a,*}, Francisco Javier Velasco Albendea^b, Ricardo Belda Lozano^a,
María del Mar Berenguel Ibáñez^b y Ángel Reina Duarte^a

^a Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital Torrecárdenas, Almería, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Torrecárdenas, Almería, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 23 de noviembre de 2012

Aceptado el 27 de enero de 2013

Palabras clave:

Adenocarcinoma anal

Neoplasia anal

Quimiorradioterapia

Cirugía radical

Keywords:

Anal adenocarcinoma

Anal neoplasm

Chemoradiotherapy

Radical surgery

RESUMEN

El adenocarcinoma (ADC) del canal anal es una entidad rara que representa el 5% de todas las neoplasias anorrectales y un 1,5% de los tumores gastrointestinales. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud se pueden distinguir 3 tipos: el primero tiene su origen en la mucosa de transición del canal superior, el segundo deriva de las glándulas (ductos) anales, y el último deriva de una fistula perianal crónica. Los pacientes con ADC del canal anal presentan mayor porcentaje de enfermedad avanzada, de metástasis a distancia y menor supervivencia global que aquellos con carcinoma escamoso. La escasa casuística publicada sobre esta neoplasia implica que no existe un esquema terapéutico plenamente comprobado. La mayoría de los autores abogan por un tratamiento con quimiorradioterapia (QRT) neoadyuvante seguido de cirugía radical. El objetivo de este artículo es realizar una revisión de la literatura existente sobre las características clinicopatológicas y el manejo del ADC del canal anal.

© 2012 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Adenocarcinoma of the anal canal. Narrative review

ABSTRACT

Adenocarcinoma (ADC) of the anal canal is a rare disease comprising only 5% of all anorectal neoplasias and 1.5% of all gastrointestinal tumours. The World Health Organisation classifies anal ADC into 3 types: the first may arise from the mucosa of the transitional zone in the upper canal, the second from the anal glands (ducts) and the last can develop in the environment of a chronic anorectal fistula. Patients with ADC of the anal canal have high rates of pelvic failure, distant metastasis, and lower overall survival than patients with epidermoid carcinoma. Because of limited case reports about this neoplasia, management strategies have not been well established. Most authors of related studies recommend preoperative chemoradiotherapy (CRT) followed by radical surgery. The aim of the present study is to review clinicopathology features and management of anal canal ADC.

© 2012 AEC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Manuferrer78@hotmail.com (M. Ferrer Márquez).

0009-739X/\$ – see front matter © 2012 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2013.01.002>

Introducción

El canal anal es la porción terminal del intestino grueso, y corresponde a una estructura tubular de 3-4 cm que se extiende desde la piel perianal hasta el final del recto. Se encuentra revestido en su porción superior por mucosa de tipo rectal, en su zona media (coincidiendo con la línea de interfase pectínea) por mucosa transicional y, en su tramo inferior, por una mucosa con epitelio escamoso estratificado¹.

Los carcinomas de esta región se clasifican como carcinomas del canal anal y los patrones de diferenciación son, principalmente, de tipo basaloide (de naturaleza básicamente escamoide, similar a su homónimo del tracto aéreo-digestivo superior), tipo epidermoide, análogo a los tumores cutáneos, y aquellos con una línea de diferenciación hacia adenocarcinoma¹.

El objetivo de este artículo es realizar una revisión de la literatura sobre la histopatología, la clínica, el diagnóstico y el tratamiento del ADC del canal anal.

Metodología

Se ha realizado una revisión de la literatura existente utilizando para ello las bases de datos MEDLINE Pubmed y Ovid desde el año 1997 hasta el 2012. Se han utilizado como palabras clave: «anal adenocarcinoma», «anal neoplasm», «anal gland carcinoma», «anal duct carcinoma», «anal canal», «immunohistochemistry», «chemoradiotherapy» y «radical surgery».

Histopatología

A pesar de que el canal anal tiene una longitud corta, presenta gran variedad de tumores, lo que refleja la complejidad anatómica, embriológica e histológica de esta estructura. Asegurar la localización de estos tumores e interpretar los hallazgos morfológicos es controvertido y, en ocasiones, muy difícil².

El adenocarcinoma (ADC) del canal anal es una entidad rara. La mayoría tienen un fenotipo colorrectal y representan tumores derivados de la porción superior del canal anal o de células de características glandulares de la zona de transición. Distinguir un verdadero ADC del canal anal de un ADC rectal bajo con extensión al canal anal puede ser extremadamente difícil. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) se pueden distinguir 3 tipos de ADC con relación, principalmente, a su origen: los que tiene su origen en la porción superior del canal anal, los que derivan de las glándulas o ductos anales y aquellos asociados a fístulas anorrectales crónicas^{2,3}.

- Los tumores originados en la mucosa del tramo superior del canal anal son los más comunes (fig. 1) y presentan un fenotipo colorrectal. Es extremadamente difícil, en fases evolucionadas, distinguirlos de un ADC rectal distal. Su principal implicación clínica se basa en su capacidad de extensión local, atendiendo al drenaje linfático doble hacia



Figura 1 – Superficie de corte transversal de adenocarcinoma (ADC) originado en la mucosa del tramo superior del canal anal con crecimiento circunferencial y endoluminal.

las cadenas inguinal y femoral. El fenotipo inmunohistoquímico usual coincide con el perfil inmunohistoquímico del ADC del segmento rectal bajo, consistente en CK20+, CK7- y CDX2+. La CK7 es ocasionalmente positiva, como también puede ocurrir excepcionalmente en el ADC rectal, pero como en este, coexpresaría característicamente CK20^{2,4,5}.

- Los ADC desarrollados en el ducto o en las glándulas del canal anal (ADC ductal anal o ADC de glándula anal) son extremadamente infrecuentes. Corresponden a un subtipo de ADC específico intramural del canal anal (figs. 2A y B), y a veces, su diagnóstico es por exclusión, ya que detectar histológicamente elementos glandulares normales y sus ductos asociados o en continuidad al ADC, ocurre generalmente, en etapas muy precoces. La reciente definición de ADC de glándulas anales de Hobbs et al.⁴ no requiere la demostración de esa continuidad con glándulas del canal anal, adquiriendo mayor protagonismo en el diagnóstico, además de las características morfológicas de la neoplasia, que esta no presente un crecimiento intraluminal (hay que reseñar que las glándulas normales del canal anal se distribuyen en la capa submucosa, penetrando en la musculatura esfinteriana y alcanzan incluso, grasa perianal). Adicionalmente, este subtipo tumoral no se asocia a displasia de la superficie mucosa (fig. 3) y, generalmente, no se relaciona con fístulas preexistentes. Pueden producir mucina en escasa cantidad y su perfil inmunohistoquímico es de CK20-, CK7+ y CDX2- (fig. 4), equiparable al perfil inmunohistoquímico de las glándulas normales del canal anal y similar al perfil del epitelio transicional del canal anal^{2,4-8}.

- Finalmente, el ADC asociado a fístulas colorrectales crónicas (congénitas o adquiridas), de larga evolución (10-20 años), suele ser secundario a procesos inflamatorios crónicos como la enfermedad de Crohn o a otras enfermedades perianales benignas evolucionadas. A veces, las fístulas son secundarias a dilataciones de glándulas del canal anal o de sus ductos, y la morfología e inmunohistoquímica del tumor sería idéntica a la de un ADC de glándulas/ducto anal. Jones y

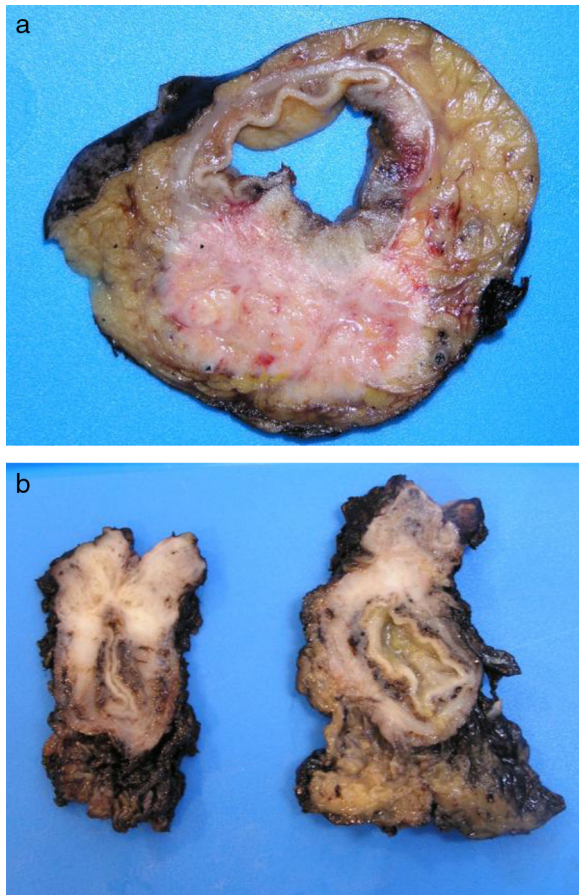


Figura 2 – Secciones transversales secuenciales de ADC intramural evolucionado de glándulas anales A) del 1/3 medio del canal anal y cercano a margen radial, y B) de la parte distal del canal anal con infiltración de musculatura perianal.

Morson⁹ han sugerido que algunos de estos carcinomas asociados a fístulas se originan en duplicaciones congénitas de la parte final distal del intestino posterior (hindgut). Generalmente, adoptan un patrón de ADC mucinoso bien diferenciado, pero el origen histogenético exacto es, a menudo, imposible de demostrar, pudiendo pertenecer a cualquiera de los subtipos anteriores. Además, hay que distinguirlo del ADC de recto bajo productor de mucina. En este sentido, el estudio inmunohistoquímico (CK20, CK7 y CDX2) puede ser variable, y solo combinando características morfológicas, inmunofenotípicas y clínico-evolutivas se podría plantear un origen u otro^{2,4,5,7-9}.

Epidemiología

Los tumores anales son neoplasias poco frecuentes del tubo digestivo, que representan el 5% de todas las neoplasias anorrectales y un 1,5% de los tumores gastrointestinales. Las claves microscópicas en los tumores del canal anal han ido cambiando progresivamente con los años. El aumento de la experiencia y el apoyo de técnicas inmunohistoquímicas y

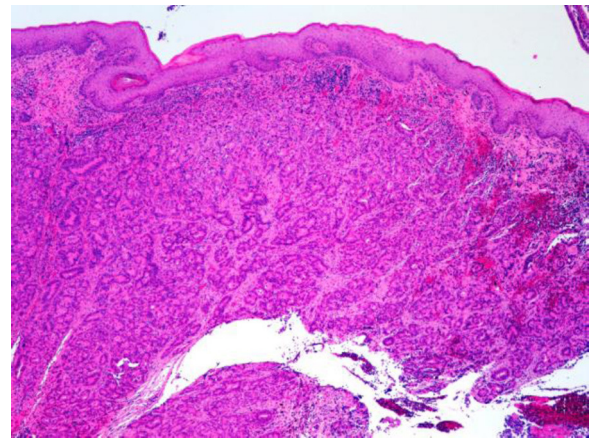


Figura 3 – Proliferación glandular tubular desordenada e infiltrativa, subyacente a mucosa anal escamosa no neoplásica en biopsia endoscópica de un ADC de glándulas anales (hematoxilina y eosina $\times 10$).

estudios moleculares han provocado numerosos cambios en la nomenclatura. La lesión más frecuente, tanto del canal anal como de la piel perianal, es el carcinoma escamoso, que representa entre el 70 y el 80%¹⁰⁻¹³. El ADC anal supone alrededor del 10% de todas las lesiones anales malignas (5-19%): presenta una historia natural más agresiva que el carcinoma escamoso con menor supervivencia y mayores tasas de recurrencia, tanto local como a distancia^{2,6,10,13-15}.

Aunque se han descrito buenos resultados en pacientes con neoplasias que se detectan en fases evolutivas precoces, la similitud clínica con otras enfermedades benignas y la menor expresión del componente tumoral en la mucosa suelen ser razones que retrasan el diagnóstico y, por tanto, empobrecen el pronóstico¹⁶. Pacientes con ADC del canal anal se presentan en mayor porcentaje con enfermedad avanzada, metástasis a distancia y, consecuentemente, menor supervivencia global frente al carcinoma escamoso. Datos del National Cancer Data Base (NCDB) revelan que, en el momento de presentación, el 9,8% de pacientes con ADC anal se encuentran en estadio IV, comparado con el 5% de los carcinomas escamosos. De la misma manera, lesiones a distancia ocurren en el 28,1% de los pacientes con ADC frente al 11,8% de los escamosos. El porcentaje de supervivencia a los 5 años en los pacientes con ADC es peor en todos los estadios que el de los pacientes con carcinoma epidermoide, constatando una mayor diferencia en el estadio IV (13% para pacientes con ADC y 29% para aquellos con epidermoide)¹⁵.

La edad de presentación se encuentra alrededor de la sexta década de la vida, con igualdad de distribución por sexos^{3,14}. Se han propuesto múltiples factores de riesgo como el VPH y VIH, el tabaco y la inmunosupresión^{10,17}. La presencia de fístulas perianales crónicas, asociadas o no a enfermedad de Crohn, suponen un factor de riesgo importante, principalmente cuando superan los 10 años de historia^{17,18}. El linfogranuloma venéreo (LGV), como causa de proctitis, puede provocar estenosis y fístulas perianales y se asocia también con un aumento de riesgo de ADC rectal¹⁹.

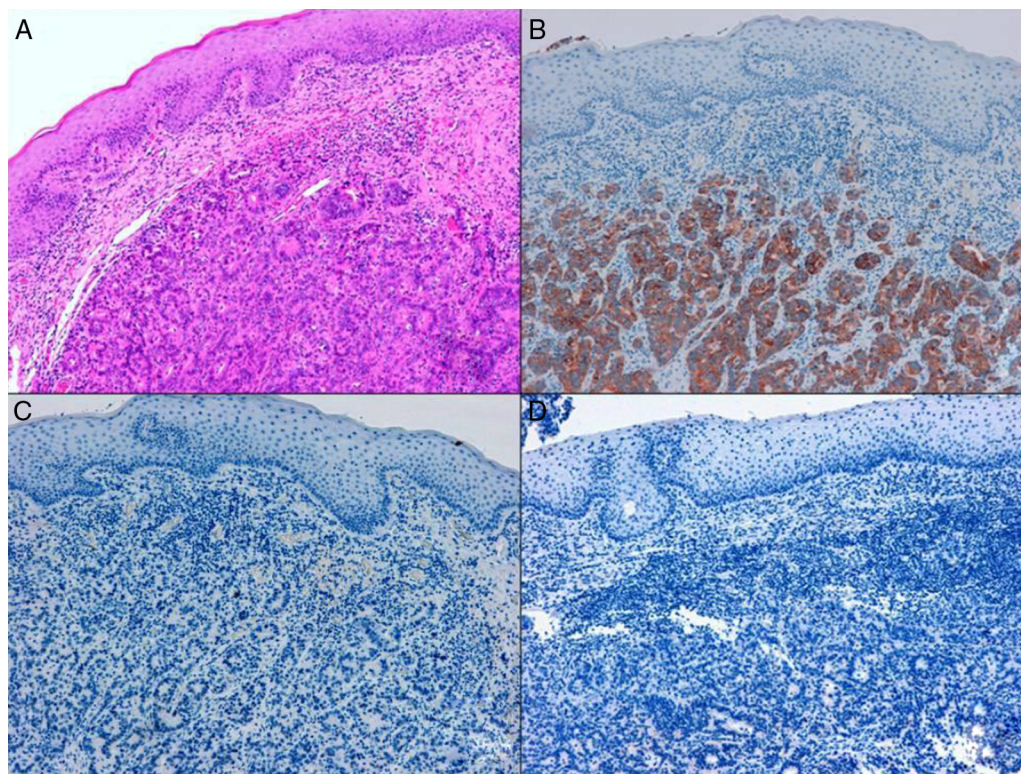


Figura 4 – A) Componente glandular neoplásico submucoso en ADC de glándulas anales (hematoxilina y eosina $\times 20$). B) ADC de glándulas anales con inmunoexpresión positiva en las glándulas para CK7 (citoqueratina 7 $\times 10$). C) ADC de glándulas anales negativo para CK20 (citoqueratina 20 $\times 10$). D) ADC de glándulas anales negativo para CDX2 (CDX2 $\times 10$).

Clínica y diagnóstico

Las manifestaciones clínicas suelen ser inespecíficas. Los pacientes pueden presentar dolor, induración, abscesos, fistulas o masa palpable. Otros síntomas incluyen el sangrado, prurito, manchado, prolapso y pérdida de peso^{6,13}. En la serie de Kline et al.²⁰, un 15% de los pacientes eran asintomáticos. Es típica la presencia de fistula perianal de más de 10 años de evolución o la existencia de fistulas recurrentes incluso después de la cirugía⁶.

La sospecha diagnóstica temprana es crucial para evitar el retraso en el diagnóstico y tratamiento. Aunque las características clínicas nos pueden hacer sospechar de este tipo de tumor, el diagnóstico definitivo solo puede establecerse mediante una biopsia y estudio histológico. En caso de enfermedad fistulosa avanzada no está claro si la biopsia debe tomarse del canal anal cercano al orificio interno o por legrado del orificio externo¹⁷.

Adicionalmente, se deben explorar las adenopatías inguinales, ya que, como se ha expuesto previamente, se trata de lesiones agresivas con alta capacidad de invasión local y a distancia. La diseminación local tiende a ser mayor en aquellos tumores originados en las glándulas del canal anal o de tractos fistulosos ya que, al estar localizados por fuera de la pared intestinal, la diseminación se inicia desde una posición más avanzada.

Otros métodos diagnósticos para estudiar su extensión local y a distancia incluyen la ecografía endoanal, la resonancia magnética pélvica y la tomografía computarizada^{17,18}.

Tratamiento

La escasa casuística publicada sobre el ADC del canal anal implica que no existe un esquema terapéutico plenamente comprobado⁶. Hasta los años 90, la mayor parte de los autores recomendaban la cirugía radical (amputación abdominoperineal [AAP]) como tratamiento de elección para el ADC del canal anal²¹⁻²³.

En un análisis retrospectivo de 192 pacientes con cáncer del canal anal tratados en la Universidad de Minnesota, Klas et al.²⁴ describen su experiencia con 36 pacientes diagnosticados de ADC. Veintidós (61%) fueron tratados con cirugía sola (6 AAP y 16 resecciones locales) y 14 (39%) con cirugía seguida de quimiorradioterapia (QRT). La supervivencia a 5 años y la recurrencia local fueron de 63 y 21%, respectivamente. No compararon las modalidades terapéuticas entre sí debido al número insuficiente de pacientes. Atribuyen los buenos resultados a que la mayor parte de las lesiones (78%) eran menores de 5 cm, y defienden el tratamiento con QRT pre- o postoperatoria para lesiones mayores (>5 cm).

Un estudio multicéntrico retrospectivo que incluye 82 pacientes diagnosticados de ADC anal tratados en diferentes

centros europeos³ recomendaba la QRT combinada como mejor tratamiento, reservando la cirugía radical (AAP) solo como rescate. En dicho estudio, los pacientes fueron manejados con QRT combinada, radioterapia (RT) más cirugía o cirugía sola. La supervivencia global y libre de enfermedad fue superior en aquellos pacientes con QRT, frente a aquellos con RT más cirugía o cirugía sola. El análisis multivariante mostraba que el estadio T y N, el grado histológico y la modalidad terapéutica eran factores pronósticos independientes para la supervivencia. Sin embargo, este trabajo tiene bastantes carencias: no se empleó neoadyuvancia en ningún grupo, no se utilizó quimioterapia adyuvante tras la cirugía, los pacientes que entraron en el grupo de RT y cirugía eran significativamente mayores que los pacientes del grupo de QRT combinada y en el 75% de los pacientes operados se realizó resección local. Estos factores podrían ser responsables del alto grado de recurrencia local y a distancia del grupo con RT y cirugía.

Papagikos et al.¹⁵ estudian a 16 pacientes con ADC anal que fueron tratados con RT con o sin quimioterapia con intención curativa. Los resultados de este tratamiento fueron comparados con un grupo de pacientes con carcinoma epidermoide que fueron tratados con QRT. La media de seguimiento fue de 45 meses para pacientes con ADC y 44 para aquellos con epidermoide. Aunque los pacientes con carcinoma epidermoide presentaban tumores primarios más avanzados, las recurrencias locales y a distancia fueron significativamente superiores en pacientes con ADC. Más aún, la supervivencia libre de enfermedad a 5 años tras QRT fue del 19% en pacientes con ADC en comparación con el 77% de aquellos con carcinoma epidermoide. Este estudio concluye que el tratamiento con QRT definitiva, que ha demostrado utilidad en tumores epidermoides, presenta un control local pobre y una cifra alta de recurrencias a distancia en pacientes con ADC. Recomiendan QRT preoperatoria seguida de AAP para maximizar el control pélvico de la enfermedad. La quimioterapia

adyuvante podría ser considerada para la enfermedad micrometastásica.

Un estudio retrospectivo realizado por Li et al.²⁵, en el que se incluye a 49 pacientes con ADC del canal anal, concluye que la AAP junto con QRT es el tratamiento recomendado. La supervivencia a 5 años en pacientes con AAP sola, QRT, AAP más QRT, y sin ningún tratamiento era del 34,4, 0, 37,5 y 0%, respectivamente.

Chang et al.⁶ muestran una serie de más de 20 años de experiencia en su serie de 34 pacientes en los que aquellos potencialmente curables fueron tratados mediante cirugía local seguida de RT o QRT, o tratamiento quirúrgico radical (AAP) más QRT pre- o postoperatoria. La supervivencia libre de enfermedad fue de 13 meses tras resección local y 32 meses tras cirugía radical, y la supervivencia global a 5 años fue del 43% para el tratamiento local y del 63% para los pacientes tratados mediante cirugía radical (tabla 1).

Los pacientes con adenopatías inguinales en la presentación de la enfermedad tienen peor pronóstico debido al alto porcentaje de enfermedad a distancia^{15,18}. Según algunos autores^{3,6,26}, la dosis inguinal de RT debe ser diferente de acuerdo a la existencia o no de afectación inguinal y a la modalidad terapéutica. De esta manera, se aconseja utilizar dosis superiores a 54-55 Gy cuando se utiliza QRT inicial, mientras que, en aquellos casos en los que solo se utilice RT, la dosis correspondiente debe aumentarse a 60-66 Gy. En aquellos pacientes sin invasión inguinal conocida que reciban tratamiento con QRT asociada o no a cirugía, la dosis profiláctica aconsejada es de 45 Gy. Papagikos et al.¹⁵, debido al mal pronóstico de pacientes que se presentan con adenopatías inguinales, priorizan el uso de QRT inicial (con dosis superiores a 55 Gy) y quimioterapia sistémica adicional, con resección quirúrgica utilizada selectivamente o para salvar recurrencias locales aisladas.

Actualmente, la mayoría de los autores abogan por maximizar el control local de la enfermedad, evitando la

Tabla 1 – Estudios sobre tratamiento del ADC anal

| Autor | Año. de estudio | Nº de pacientes | Tratamiento | Resultado |
|---|--|-----------------|---|--|
| Belkacémi et al. ³ | 2003 (retrospectivo comparativo) | 82 | - QRT - Radioterapia + cirugía - Cirugía sola | SVLE 5 años: - 54% (QRT) - 25% (RT+ cirugía) - 22% (cirugía sola) |
| Klas et al. ²⁴ | 1999 (retrospectivo descriptivo) | 36 | - Cirugía sola - Cirugía + QRT | La SV 5 años y la recurrencia local fueron de 63 y 21% respectivamente |
| Papagikos et al. ¹⁵ | 2003 (retrospectivo comparativo entre ADC y epidermoide) | 16 | RT ± QT | SVLE 5 años tras QRT: - 19% en ADC anal - 77% en epidermoide |
| Li et al. ²⁵ | 2006 (retrospectivo comparativo) | 49 | - Cirugía sola - QRT - Cirugía + QRT - Sin tto | La SV 5 años: - 34,4% (cirugía sola) - 0% (QRT) - 37,5% (cirugía + QRT) - 0% (sin tto) |
| Chang et al. ⁶ | 2009 (retrospectivo comparativo) | 34 | - Cirugía local + QRT - Cirugía radical + QRT | La SV 5 años: - 42% (cirugía local) - 63% (cirugía radical) |
| QRT: quimiorradioterapia; RT: radioterapia; SV: supervivencia; SVLE: supervivencia libre de enfermedad; tto: tratamiento. | | | | |

resección transanal (que ha tenido un impacto negativo en la supervivencia de algunas series^{6,27}), y por disminuir el riesgo de metástasis con el uso de una quimioterapia intensiva.

Dado que las glándulas anales son histológica y embriológicamente diferentes al epitelio escamoso anal, el esquema de quimioterapia aconsejado no suele incluir mitomicina, utilizándose generalmente los regímenes clásicos utilizados en el ADC rectal, basados en 5-fluoracilo, asociado o no a oxaliplatino^{6,7,15}.

Conclusiones

El ADC del canal anal es una entidad rara y, en ocasiones, difícil de distinguir de un ADC rectal bajo con extensión al canal anal. Su sospecha precoz es crucial para evitar el retraso en el diagnóstico y tratamiento, ya que presenta un comportamiento agresivo. Aunque no existe un protocolo estandarizado para el tratamiento del ADC del canal anal, el esquema actualmente aconsejado es la QRT preoperatoria seguida de cirugía radical (AAP), considerando posteriormente un tratamiento adyuvante en la prevención de micrometástasis. La QRT como único tratamiento debe reservarse para aquellos pacientes que no toleren una cirugía radical y, según algunos autores, ante la presencia de metástasis ganglionares inguinales.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anus RJ. Gastrointestinal tract. En: Rosai, Ackerman, editores. 10th ed., Surgical pathology, vol. 1, 10th ed. New York: Mosby Elsevier; 2011. p. 803-16.
2. Shia J. An update on tumors of the anal canal. Arch Pathol Lab Med. 2010;134:1601-11.
3. Belkacemi Y, Berger C, Poortmans P, Piel G, Zouhair A, Méric JB, et al. Management of primary anal canal adenocarcinoma: a large retrospective study from Rare Cancer Network. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;56:1274-83.
4. Hobbs CM. Anal gland carcinoma. Case Review. 2004;9:147-9.
5. Lisovsky M, Ptel K, Cymes K, Chase D, Bhuiya T, Morgenstern N. Immunophenotypic characterization of anal gland carcinoma. Arch Pathol Lab Med. 2007;131:1304-11.
6. Chang GJ, Gonzalez RJ, Skibber JM, Eng C, Das P, Rodriguez-Bigas MA. A twenty-year experience with adenocarcinoma of the anal canal. Dis Colon Rectum. 2009;52:1375-80.
7. Warsch S, Bayraktar UD, Wen BC, Zeitouni J, Marchetti F, Rocha-Lima CM, et al. Successful treatment of anal gland adenocarcinoma with combined modality therapy. Gastrointest Cancer Res. 2012;5:64-6.
8. Meriden Z, Montgomery EA. Anal duct carcinoma: a report of 5 cases. Human Pathology. 2012;43:216-20.
9. Jones EA, Morson BC. Mucinous adenocarcinoma in anorectal fistulae. Histopathology. 1984;8:279-92.
10. Leonard D, Beddy D, Dozonis EJ. Neoplasms of anal canal and perianal skin. Clin Colon Rectal Surg. 2011;24:54-63.
11. Lintzeris L, Agrogianni X, Prigouris P, Lintzeri A, Giovannakis K, Argyrakos T, et al. Malignancies of the anal canal. Tech Coloproctol. 2011;15:S87-9.
12. Sato H, Koh P, Bartolo D. Management of anal canal cancer. Dis Colon rectum. 2005;48:1302-15.
13. Basik M, Rodriguez-Bigas MA, Penetrante R, Petrelli NJ. Prognosis and recurrence patterns of anal adenocarcinoma. Am J Surg. 1995;169:233-7.
14. Beal KP, Wong D, Guillem JG, Paty PB, Saltz LL, Wagman R, et al. Primary adenocarcinoma of the anus treated with combined modality therapy. Dis Colon Rectum. 2003;46:1320-4.
15. Papagikos M, Crane CH, Skibber J, Janjan NA, Feig B, Rodriguez-Bigas MA, et al. Chemoradiation for adenocarcinoma of the anus. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;55:669-78.
16. Meriden Z, Montgomery E. Anal duct carcinoma: a report of 5 cases. Hum Pathol. 2012;43:216-20.
17. Lesalnieks I, Gaertner WB, Glass H, Strauch U, Hipp M, Agha A, et al. Fistula-associated anal adenocarcinoma in Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2010;16:1643-8.
18. Gaertner WB, Hagerman GF, Finne CO, Alavi K, Jessurun J, Rothenberger DA. Fistula-associated anal adenocarcinoma: good results with aggressive therapy. Dis Colon Rectum. 2008;51:1061-7.
19. Chopda NM, Desai DC, Sawant PD, Nanivadekar SA, Dave UR, Satarkar RP. Rectal lymphogranuloma venereum in association with rectal adenocarcinoma. Indian J Gastroenterol. 1994;13:103-4.
20. Kline RJ, Spencer RJ, Harrison EG. Carcinoma associated with fistula-in-ano. Arch Surg. 1964;89:989-94.
21. Abel ME, Chiu YS, Russell TR, Volpe PA. Adenocarcinoma of the anal glands. Results of a survey. Dis Colon Rectum. 1993;36:383-7.
22. Berg HK. Adenocarcinoma of the anal canal. Md Med J. 1990;39:675-8.
23. Zaren HA, Delone FX, Lerner HJ. Carcinoma of the anal gland: case report and review of the literature. J Surg Oncol. 1983;23:250-4.
24. Klas JV, Rothenberger DA, Wong WD, Madoff RD. Malignant tumors of the anal canal: the spectrum of disease, treatment, and outcomes. Cancer. 1999;85:1686-93.
25. Li LR, Wan DS, Pan ZZ, Zhou ZW, Chen G, Wu XJ, et al. Clinical features and treatment of 49 patients with anal canal adenocarcinoma. Chin J Gastrointest Surg. 2006;9:402-4.
26. Joon DL, Chao MW, Ngan SY, Joon ML, Guiney MJ. Primary adenocarcinoma of the anus: a retrospective analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999;45:1199-205.
27. Lee J, Corman M. Recurrence of anal adenocarcinoma after local excision and adjuvant chemoradiation therapy: report of a case and review of the literature. J Gastrointest Surg. 2009;13:150-4.