

# Inhibidores del factor de necrosis tumoral y riesgo de cáncer anorrectal en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal: ¿es acaso una relación constante y peligrosa?

## Tumor Necrosis Factor Inhibitors and the Risk of Anorectal Cancer in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Is This a Consistent and Clinically Concerning Association?

Juan Sebastián Frías-Ordoñez,<sup>1</sup>  Luis Jorge Lombana-Amaya,<sup>2</sup>  Hernando Marulanda-Fernández,<sup>3</sup>  William Otero-Regino.<sup>4\*</sup> 

### ACCESO ABIERTO

#### Citación:

Frías-Ordoñez JS, Lombana-Amaya LJ, Marulanda-Fernández H, Otero-Regino W. Inhibidores del factor de necrosis tumoral y riesgo de cáncer anorrectal en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal: ¿es acaso una relación constante y peligrosa?. *Revista. colomb. Gastroenterol.* 2026;41(1):51-61. <https://doi.org/10.22516/25007440.1303>

<sup>1</sup> Médico especialista en Medicina Interna y Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia. Gastroenterólogo, Hospital Internacional de Colombia, Bucaramanga. Grupo de investigación en especialidades médicas y quirúrgicas, Fundación Cardiovascular de Colombia. Floridablanca, Colombia.

<sup>2</sup> Médico especialista en Coloproctología. Coloproctólogo, Clínica de Marly. Bogotá, Colombia.

<sup>3</sup> Médico Internista y Gastroenterólogo, Universidad Nacional de Colombia, Centro de Gastroenterología y Endoscopia. Bogotá, Colombia.

<sup>4</sup> Médico especialista en Medicina Interna y Gastroenterología. Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá. Colombia.

\*Correspondencia: William Otero-Regino.  
waoteror@gmail.com

Fecha recibido: 17/11/2024

Fecha aceptado: 13/03/2025



### Resumen

**Introducción:** se ha venido explorando la relación del uso de inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) y malignidad en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Se plantea como objetivo revisar el estado del arte acerca de esta relación desde distintos puntos de vista con lo descrito hasta la fecha actual. **Metodología:** revisión de la literatura de los metabuscadores PubMed, Science Direct, Embase, SciELO, Cochrane y Medline, sin límites en el período de tiempo. Se seleccionaron fuentes bibliográficas coherentes con el objetivo planteado. **Resultados:** su definición no es clara. La infección por virus del papiloma humano y la enfermedad fistulizante perianal de larga evolución son los principales factores de riesgo. El principal mecanismo fisiopatológico es la inducción de apoptosis de células T. Su presentación clínica puede solaparse con la actividad de la EII. El diagnóstico debe apoyarse en imágenes avanzadas, anoscopia de alta resolución (AAR) y estudios histopatológicos. En cuanto a su manejo, se requiere considerar la relación riesgo-beneficio de la continuación del anti-TNF. La presentación de enfermedad local se asocia a recurrencia y riesgos de complicaciones bajos. **Conclusiones:** existe información acerca de relación entre los inhibidores del TNF y malignidad en pacientes con EII, que puede extrapolarse hasta cierto punto. La mayor parte de la evidencia apoya un rol protector. Sin embargo, cuando se evalúa el cáncer de ano y del margen anal tipo escamocelular en forma independiente hay recomendaciones a favor de considerar estos pacientes en un grupo de factor de riesgo y deberían entrar en un programa de vigilancia.

### Palabras clave (DeCS)

Inhibidores del factor de necrosis tumoral, enfermedades inflamatorias del intestino, enfermedades del recto, neoplasias, diagnóstico, terapia.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una enfermedad inflamatoria crónica, caracterizada por cursar como remisiones y recaídas, y sin tratamiento curativo, que incluye la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcera-

tiva (CU); afecta a millones de personas a nivel mundial, e implica una carga importante para los pacientes y para los sistemas sanitarios<sup>(1,2)</sup>. La introducción de los anticuerpos monoclonales antagonistas del factor necrosis tumoral alfa (anti-TNF- $\alpha$ ) a finales del siglo XX representó un gran avance en el tratamiento de la EII, que llevó a una mejo-

## Abstract

**Introduction:** The association between the use of tumor necrosis factor inhibitors (anti-TNF agents) and malignancy in patients with inflammatory bowel disease (IBD) has been increasingly explored. The objective of this study was to review the current state of the art regarding this relationship from multiple perspectives, based on the evidence available to date. **Methodology:** A comprehensive literature review was conducted using the metasearch engines PubMed, ScienceDirect, Embase, SciELO, Cochrane, and Medline, without restrictions on publication period. Bibliographic sources consistent with the stated objective were systematically selected. **Results:** A clear and unified definition of this association remains elusive. Human papillomavirus (HPV) infection and long-standing perianal fistulizing disease represent the primary risk factors. The main pathophysiological mechanism involved is the induction of T-cell apoptosis. Clinical presentation may overlap with IBD activity. Diagnostic evaluation should be supported by advanced imaging techniques, high-resolution anoscopy (HRA), and histopathological studies. Regarding management, a careful risk-benefit assessment of continued anti-TNF therapy is required. Localized disease presentation is associated with recurrence and a low risk of complications. **Conclusions:** Evidence exists supporting an association between TNF inhibitors and malignancy in patients with IBD, which may be extrapolated to a limited extent. The majority of available data supports a protective role. However, when squamous cell carcinoma of the anal canal and anal margin is evaluated independently, recommendations favor considering these patients as a high-risk group, warranting inclusion in structured surveillance programs.

## Keywords (DeCS)

Tumor necrosis factor inhibitors, inflammatory bowel diseases, rectal diseases, neoplasms, diagnosis, therapy.

ría significativa en los desenlaces, incluyendo la remisión clínica prolongada, la prevención de complicaciones y la mejoría en la calidad de vida<sup>(3,4)</sup>. El primer anti-TNF desarrollado fue el infliximab<sup>(4)</sup>, y posteriormente fueron surgiendo otros anti-TNF como adalimumab, golimumab y cetrolizumab, que fueron aprobados para el tratamiento de CU o EC<sup>(5)</sup>. Desde el 2013 se han aprobado biosimilares a infliximab y adalimumab para el tratamiento de EII<sup>(2)</sup>.

Los anti-TNF tienen un papel protector para el desarrollo de cáncer de colon tanto en pacientes con CU como EC y se presume que la protección se debe al control de la inflamación y no a un efecto antitumoral intrínseco<sup>(6)</sup>. En contraste, existe la duda con respecto a la asociación entre los anti-TNF y el riesgo de cáncer anorrectal (CANR). Sin embargo, se ha explorado la relación más amplia entre los anti-TNF y la malignidad, en particular en pacientes con EII. Varias revisiones sistemáticas y metaanálisis han evaluado el riesgo de malignidad con los anti-TNF en pacientes con EII. Una revisión sistemática realizada por Müller y colaboradores no halló ninguna asociación significativa entre el uso de anti-TNF y un mayor riesgo de neoplasias malignas en general, aunque en un estudio se observó un aumento del riesgo de linfoma<sup>(7)</sup>. De forma similar, Williams y colaboradores llevaron a cabo un metaanálisis en el que no se observó un aumento del riesgo de neoplasias malignas con el tratamiento anti-TNF en comparación con el placebo, aunque los datos se limitaban a un seguimiento a corto plazo<sup>(8)</sup>. En el estudio de cohortes realizado por Andersen y colaboradores tampoco se informó de un aumento significativo del riesgo general de cáncer con anti-TNF en pacien-

tes con EII, con una mediana de seguimiento de 3,7 años<sup>(9)</sup>. Además, Targownik y Bernstein destacaron que, si bien los anti-TNF pueden aumentar el riesgo de cánceres de piel no melanoma, hay pocas pruebas que sugieran un aumento significativo de otras neoplasias malignas, incluido el CANR, más allá de los riesgos asociados a la enfermedad subyacente y a las terapias concomitantes<sup>(10)</sup>.

En general, existe cierta preocupación acerca de neoplasias específicas como el linfoma, pero las pruebas actuales no sugieren una asociación significativa entre los inhibidores del TNF y un mayor riesgo de CANR. Sin embargo, los datos a largo plazo son limitados y se necesitan más investigaciones para comprender plenamente los riesgos de cáncer a largo plazo asociados al tratamiento con anti-TNF. En el contexto actual del cáncer colorrectal (CCR) y el carcinoma anal de células escamosas en pacientes con EII en tratamiento con anti-TNF, la atención se centra en el efecto de estos agentes sobre el riesgo de desarrollar neoplasias. Las pruebas sugieren que los pacientes con EII tratados con agentes anti-TNF pueden tener un riesgo reducido de desarrollar CCR debido al control de la inflamación crónica. El riesgo de carcinoma anal de células escamosas está menos claro. Las pruebas demuestran que los beneficios de los inhibidores del TNF en el control de la inflamación superan los riesgos de cáncer<sup>(6,11)</sup>, por lo que existe un vacío en el conocimiento de la relación entre el uso de anti-TNF y el riesgo de CCR y de carcinoma anal de células escamosas en pacientes con EII. Mediante la presente revisión se plantea como objetivo revisar el estado del arte acerca esta relación desde distintos puntos de vista con lo descrito hasta la fecha actual.

## MÉTODOS

El presente trabajo es una revisión narrativa de la literatura sobre la relación entre los anti-TNF y riesgo de CANR en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Las etapas de la revisión bibliográfica fueron las siguientes: búsqueda bibliográfica, selección de artículos y revisión de las referencias de los estudios seleccionados. Además, algunos de los artículos incluidos en las referencias de las publicaciones seleccionadas se añadieron a la selección final si cumplían ciertos criterios (descritos en los párrafos siguientes). Durante la primera fase de la revisión, se realizó la búsqueda inicial desde febrero de 2024 hasta noviembre de 2024, bajo los siguientes parámetros: metabuscadores y bases de datos digitales: PubMed, Science Direct, Embase, SciELO, Cochrane y Medline. Términos de búsqueda: “Tumor Necrosis Factor Inhibitors”; “Rectal Diseases”; “Anorectal”; “Neoplasms”; “Neoplasms by site”; “Inflammatory Bowel Diseases”; “Ulcerative colitis”; “Crohn’s disease”. Período: sin límites. Idiomas: inglés y español. Tipo de estudios: guías de práctica clínica, estudios observacionales, ensayos clínicos controlados y aleatorizados, y revisiones sistemáticas o metaanálisis, series de casos y reportes de casos. Criterios de elegibilidad: uso de escalas de evidencia y graduación

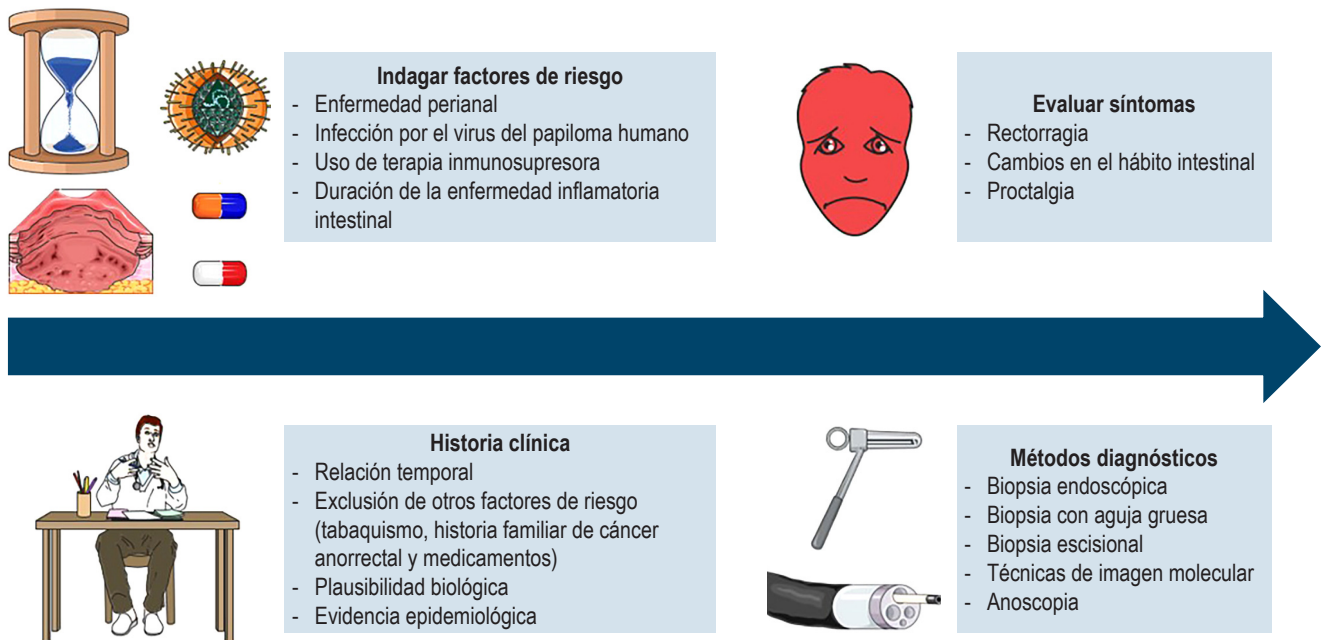
de las recomendaciones, y ser publicados por autores afiliados a instituciones reconocidas a nivel mundial. Luego de la búsqueda inicial, se leyeron individualmente el título y el resumen, con base en los criterios de elegibilidad descritos anteriormente, y que fueran coherentes con el objetivo de la revisión bibliográfica.

## RESULTADOS

### Criterios definitorios

En la práctica clínica, la decisión de atribuir el CANR al tratamiento con anti-TNF(s) requiere en primer lugar una evaluación exhaustiva de la historia clínica del paciente<sup>(8,12)</sup>, incluidos otros factores de riesgo de cáncer, y una revisión exhaustiva de las pruebas que sugieren una asociación entre estos fármacos y el riesgo de cáncer (**Figura 1**):

- Asociación temporal: aparición de cáncer anorrectal después del inicio del tratamiento anti-TNF.
- Exclusión de otros factores de riesgo: tener en cuenta otros posibles factores de riesgo de CANR.
- Plausibilidad biológica: comprensión del mecanismo por el que los anti-TNF podrían contribuir a la carcinogénesis.



**Figura 1.** Consideraciones en el abordaje diagnóstico del cáncer anorrectal en relación con el uso de inhibidores del factor de necrosis tumoral en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Imagen elaborada con figuras de Servier Medical Art bajo sus propias condiciones de uso, con base en: Muller M, et al. *J Crohn's Colitis*. 2021;15(5):840-59<sup>(7)</sup>; Williams CJM, et al. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(5):447-58<sup>(8)</sup>; Andersen NN, et al. *JAMA*. 2014;311(23):2406-13<sup>(9)</sup>; Targownik LE, et al. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(12):1835-42<sup>(10)</sup>; Townsend CM, et al. *Dig Dis Sci*. 2021;66(12):4436-40<sup>(12)</sup>; Axelrad JE, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22(7):1365-72<sup>(13)</sup>; Laredo V, et al. *Cancers (Basel)*. 2023;15(3):871<sup>(14)</sup>; Matsuno H, et al. *Digestion*. 2016;94(1):24-9<sup>(15)</sup>.

- Evidencia epidemiológica: los datos de los estudios sugieren una mayor incidencia de CANR en pacientes que toman anti-TNF.

## Epidemiología

Datos recientes han demostrado que existe un mayor riesgo de cáncer anal en pacientes con EII que presentan determinados factores de riesgo. Sin embargo, según las pruebas actuales, el uso de inhibidores del TNF no parece alterar significativamente el riesgo de tumores anorrectales<sup>(7,8,13)</sup>. Las personas con EC tienen más riesgo de padecer cáncer anal, en particular carcinoma escamoso anal, sobre todo si presentan lesiones anales o perianales. El estudio *CESAME* descubrió que los pacientes con EII que presentaban lesiones anales o perianales tenían una mayor tasa de carcinoma escamoso anal (2,6 por 10.000 personas-año) que los que no presentaban dichas lesiones (0,8 por 10.000 personas-año)<sup>(13)</sup>. Los factores de riesgo de cáncer anal en esta población incluyen la infección por VPH<sup>(13)</sup>. En pacientes con EII, existe un mayor riesgo de CANR en aquellos con EC anal o perianal<sup>(13,16)</sup>.

Las revisiones sistemáticas y los metaanálisis sugieren que los agentes anti-TNF no aumentan significativamente el riesgo de cáncer en pacientes con EII, incluidos los tumores anorrectales. Las principales preocupaciones con los anti-TNF son los linfomas y los cánceres de piel no melanoma, no los cánceres anorrectales<sup>(7,8)</sup>.

## Factores de riesgo

Los principales factores de riesgo de CANR en pacientes con EII que utilizan agentes anti-TNF no se detallan específicamente en la literatura médica. Sin embargo, pueden identificarse algunos factores generales de riesgo de cáncer anorrectal en pacientes con EII (**Figura 1**):

- Enfermedad perianal: los pacientes con EC con fistulas perianales de larga evolución presentan un mayor riesgo de cáncer anal. El estudio *CESAME* demostró este mayor riesgo, sobre todo en aquellos con lesiones anales o perianales<sup>(13)</sup>.
- VPH: es un factor de riesgo conocido para el carcinoma escamoso anal, y su presencia puede aumentar el riesgo en pacientes con EII<sup>(13)</sup>.
- Inflamación crónica: la inflamación persistente en la región anorrectal, común en la EII, puede contribuir a la carcinogénesis<sup>(13,14)</sup>.

Los inhibidores del TNF no parecen estar relacionados con un mayor riesgo de CANR, pero su combinación con tiopurinas puede aumentar las probabilidades de ciertos tipos de cáncer, como el linfoma y el cáncer de piel no melanoma<sup>(7,10,14)</sup>.

En cuanto a la duración de la enfermedad, la mayor duración de la EII se ha asociado con un mayor riesgo de neoplasias malignas en general, aunque los datos específicos sobre el CANR son limitados<sup>(17)</sup>.

## Fisiopatología

La fisiopatología del CANR en pacientes con EII tratados con anti-TNF no está bien caracterizada. Se está estudiando su relación con el CCR en pacientes con EII. El TNF- $\alpha$  es una citocina proinflamatoria clave implicada en la patogénesis de la EII y su inhibición es la piedra angular de la terapia biológica. El principal mecanismo de acción es la reducción de la inflamación, un conocido factor de riesgo de CCR en pacientes con EII<sup>(6,18)</sup>. Al controlar la inflamación, los anti-TNF pueden reducir el riesgo de CCR<sup>(6)</sup>. La función del TNF- $\alpha$  en la vigilancia inmunitaria y la supresión de tumores es compleja. Ayuda al sistema inmunitario a reconocer y destruir las células malignas, por lo que su inhibición podría interferir en este proceso y aumentar el riesgo de malignidad<sup>(10,19)</sup>. Las pruebas actuales no apoyan el riesgo de neoplasia, incluido el CCR, a pesar de ser un riesgo teórico<sup>(8,10)</sup>. En modelos animales, el TNF- $\alpha$  parece redundante en la carcinogénesis asociada a la colitis, ya que otras citocinas proinflamatorias compensan su ausencia<sup>(19)</sup>; esto puede explicar por qué la inhibición del TNF no aumenta significativamente el riesgo de cáncer en el ámbito clínico.

Se ha demostrado que los anti-TNF inducen la muerte de células T en pacientes con EII a través del receptor 2 del TNF (TNFR2) y del TNF unido a membrana (mTNF) en macrófagos CD14+, lo que podría explicar sus efectos antiinflamatorios<sup>(20)</sup>. Este mecanismo también puede desempeñar un papel en la modulación del entorno inmunitario en el intestino, lo que puede repercutir en el riesgo de cáncer.

Como mensaje final se puede afirmar que los inhibidores del TNF son eficaces para controlar la inflamación relacionada con la EII. Se necesitan más estudios para comprender plenamente los mecanismos y las implicaciones clínicas.

## Presentación clínica

El CANR en pacientes con EII, independientemente del uso de inhibidores del TNF, suele presentarse con síntomas como hemorragia rectal, cambios en los hábitos intestinales y proctalgia. Estos síntomas pueden solaparse con los de la EII, lo que dificulta el diagnóstico precoz. La vigilancia periódica y un alto índice de sospecha son esenciales para la detección precoz<sup>(7)</sup>.

Ogawa y colaboradores investigaron la relación entre el tratamiento con infliximab y el cáncer anorrectal en pacientes con EC perianal. Descubrieron que un pequeño subgrupo de pacientes sometidos a cirugía por EC peria-

nal desarrolló CANR asociado a fistulas perianales. Estos pacientes tenían cáncer avanzado y habían sido tratados con infliximab antes del diagnóstico de cáncer, a menudo debido a la progresión de las lesiones anales<sup>(21)</sup>. Estos hallazgos sugieren que los pacientes con fistulas anales de larga evolución, en particular los que reciben anti-TNF como infliximab, pueden estar en riesgo de desarrollar CANR. Los resultados también ponen de relieve la importancia de inspeccionar cuidadosamente y biopsiar las lesiones anales antes de iniciar el tratamiento con infliximab en estos casos.

## Diagnóstico

El diagnóstico de CANR en pacientes con EII en tratamiento con antagonistas del TNF implica la integración de una evaluación exhaustiva de la historia clínica del paciente combinada con pruebas complementarias (**Figura 1**), que incluyen biopsias endoscópicas, con aguja gruesa y escisionales, a menudo complementadas con técnicas de imagen avanzadas<sup>(15,22-24)</sup>. Especialmente en pacientes con enfermedad perianal de larga evolución, la vigilancia periódica y un alto índice de sospecha son esenciales para la detección precoz<sup>(15,22)</sup>. La biopsia endoscópica es la piedra angular en el diagnóstico del CANR. Permite la visualización directa y la toma de muestras de lesiones sospechosas. En el estudio de Matsuno y colaboradores<sup>(15)</sup> se evaluaron diversos métodos de biopsia para la detección de cáncer en pacientes con EC, y la biopsia endoscópica tuvo una tasa de detección del 5,56%. Este método es esencial para obtener muestras de tejido para el examen histopatológico<sup>(15)</sup>.

El uso más común de una biopsia con aguja gruesa es en la región perianal, donde una endoscopia es impracticable debido a estenosis o inflamación. Un estudio encontró una tasa del 1,85% de CCR con una biopsia con aguja gruesa. Puede ser útil cuando no es posible realizar una endoscopia<sup>(15)</sup>. La biopsia por escisión implica la extirpación quirúrgica de parte de la lesión. Este método tuvo una tasa de detección del 5,88% en el estudio de Matsuno y colaboradores. Es útil para lesiones de mayor tamaño o más accesibles y proporciona tejido suficiente para la evaluación histopatológica<sup>(15)</sup>. La vigilancia endoscópica bajo anestesia puede considerarse en pacientes con dolor perianal o estenosis. Permite un examen y una biopsia más exhaustivos y menos dolorosos<sup>(15)</sup>.

Las técnicas de imagen molecular son herramientas valiosas en la evaluación de la EII y las neoplasias asociadas. La ecografía intracólica MBTNF- $\alpha$  puede detectar cuantitativamente la expresión de TNF- $\alpha$  en la mucosa intestinal. Además, el uso de anticuerpos fluorescentes anti-TNF durante la endomicroscopia láser confocal ha sido prometedor para predecir la respuesta a la terapia y podría adaptarse para la vigilancia<sup>(22,23)</sup>. Aún no están estandarizadas y su uso

es incierto. Las biopsias aleatorias pueden identificar lesiones neoplásicas “invisibles”, pero su utilidad para detectar neoplasias colorrectales en la EII es controvertida. Suelen dar resultados bajos y añaden tiempo y costo al procedimiento<sup>(24)</sup>.

## Anoscopia de alta resolución y enfermedad inflamatoria intestinal

La anoscopia de alta resolución (AAR) se utiliza para identificar lesiones precancerosas de células escamosas<sup>(25)</sup>. El carcinoma de células escamosas del canal anal y del margen anal se produce tres veces más a menudo en pacientes inmunodeprimidos que en la población general. La tasa puede alcanzar 5,5/100.000 personas en general<sup>(25,26)</sup>.

El uso de los fármacos descritos en pacientes con EII se asocia a la persistencia de la infección por VPH de alto riesgo a través de la alteración de las oncoproteínas E6 y E7, que permiten la sobreexpresión viral<sup>(27)</sup>. Los genotipos del VPH más comúnmente implicados y mejor documentados son el VPH 16 y el VPH 18<sup>(27)</sup>. En la mayoría de los casos, las infecciones por VPH en adultos sexualmente activos tienden a desaparecer por sí solas (aclaramiento)<sup>(25,27)</sup>. Si la infección persiste, se producen cambios citopatológicos, que van desde las verrugas víricas hasta la neoplasia intraepitelial anal, clasificada como displasia de bajo grado (LSIL) o displasia de alto grado (HSIL)<sup>(28)</sup>. Los cambios displásicos de bajo grado pueden revertir o progresar a displasia de alto grado<sup>(25-27)</sup>. Esto puede dar lugar a un carcinoma escamoso anal infiltrante (SISCCA), inicialmente superficial y asintomático, que luego progresa a una infiltración profunda con síntomas<sup>(29,30)</sup>. Existen grupos de riesgo específicos para una mayor incidencia del carcinoma escamoso de células anales. Estos se han clasificado de la siguiente manera<sup>(29-31)</sup>:

- Personas seropositivas mayores de 35 años con una incidencia de hasta 90 por cada 100.000.
- Mujeres mayores de 45 años con infección documentada por VPH 16.
- Personas mayores de 45 años con coito anal receptivo (estado serológico desconocido).
- Los pacientes inmunodeprimidos, incluidos los receptores de trasplantes y los que reciben corticosteroides o terapia anti-TNF, representan el 5,5% de la población<sup>(31)</sup>.

## Hipótesis y mecanismos implicados

La persistencia del VPH de alto riesgo es un factor clave en el desarrollo del cáncer anal<sup>(31)</sup>. Los pacientes inmunodeprimidos son más susceptibles a las infecciones. El uso de anti-TNF está relacionado con un mayor riesgo de VPH<sup>(30)</sup>. Las alteraciones de las oncoproteínas E6 y E7 también pueden afectar a las defensinas humanas, que actúan como sistema protector contra el VPH en la piel perianal a través de

proteínas de superficie<sup>(30,31)</sup>. El desarrollo de displasia como lesión precursora se vería favorecido por la inflamación crónica debida a la EII *per se*<sup>(30)</sup>.

### Vigilancia y prevención

El metaanálisis publicado por Clifford y colaboradores, junto con las guías de la Sociedad Internacional de Neoplasia Anal, sugieren que los pacientes con EII, especialmente aquellos con EC<sup>(26)</sup>, deben incluirse en los programas de cribado para reducir la incidencia de cáncer anal. La prevención primaria mediante la vacunación contra el VPH podría controlar este riesgo durante varias décadas, pero se necesitan estrategias continuas de cribado y vigilancia, ya que la mayoría de la población no fue vacunada a una edad temprana<sup>(26,31)</sup>.

Las estrategias complementarias de vigilancia incluyen lo siguiente<sup>(26-31)</sup>:

- Citología anal de base líquida: detecta precozmente células anormales, como la citología cervical.
- Genotipado avanzado: identifica el VPH de alto riesgo, tipos 16 y 18.
- AAR: identifica y trata las lesiones displásicas de forma rápida y segura. Esto reduce a la mitad la incidencia de cáncer anal en otros grupos de alto riesgo, de forma similar a los avances conseguidos en la reducción del cáncer de cuello de útero mediante la colposcopia.

### Técnica de anoscopia de alta resolución

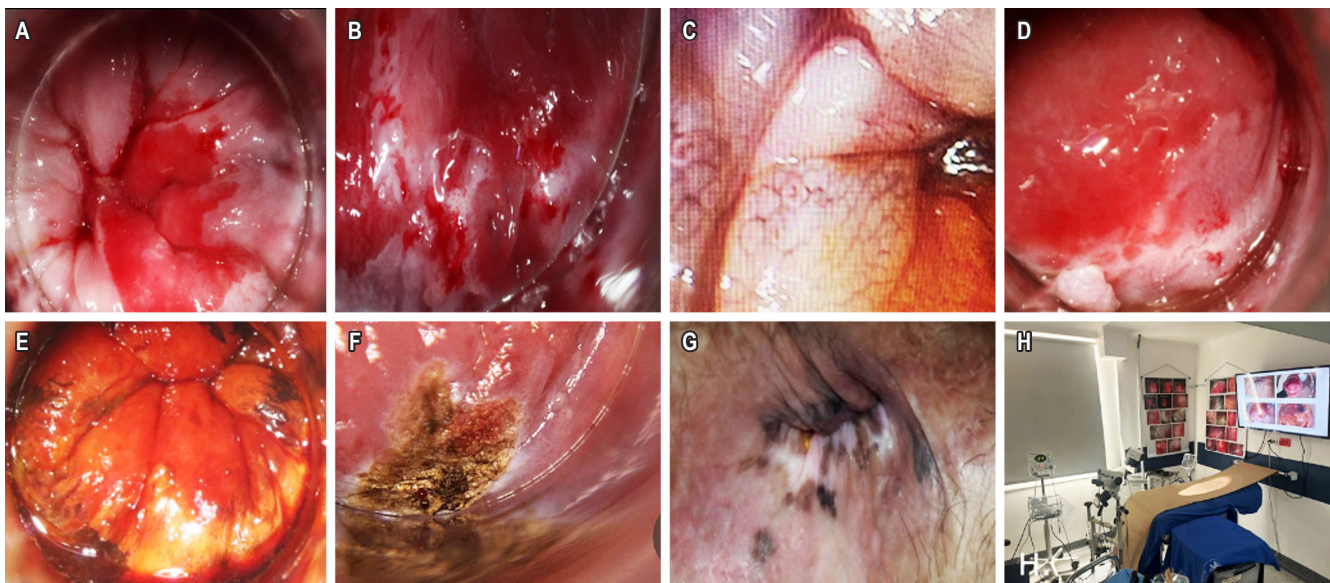
La AAR se realiza con un colposcopio, no con un colonoscopio, para permitir un examen detallado de 360 grados de la zona de transformación anal<sup>(30)</sup>. Esta zona está situada entre la unión escamoso-cilíndrica visible y la línea dentada. Para identificar las lesiones se utilizan agentes tópicos como ácido acético al 5% y Lugol al 5%. El especialista identifica lesiones de bajo y alto riesgo, SISCCA o carcinoma infiltrante profundo<sup>(32)</sup>.

La identificación de las lesiones se basa en varios patrones:

- Captación de ácido acético (plana o elevada).
- Patrón superficial (granular o micropapilar).
- Patrones vasculares (mosaico y punteado).
- Zonas de metaplasia anormal (en encaje o en panel).
- Captación de Lugol (parcial o negativa en displasia de alto grado).

Estos hallazgos guían el diagnóstico y tratamiento de las lesiones<sup>(32)</sup>. En la **Figura 2** se representan algunos de los hallazgos usuales en los cambios displásicos en pacientes con infección por VPH y displasia, así como los elementos utilizados en una sala de AAR.

Las estrategias de vigilancia, como la citología líquida, el genotipado y el AAR, son clave para prevenir y detectar lesiones precursoras y precoces de cáncer anal, especialmente en los grupos de mayor riesgo. Estas estrategias podrían reducir



**Figura 2.** **A.** Acetoblancos densos: zona de transformación, unión escamo-columnar claramente visible en 360 grados. **B.** Hallazgos de displasia de alto grado con metaplasia de encaje y zona de punteo grueso durante una magnificación a 15 x con el microscopio. **C.** Mosaico grueso en magnificación de 15 x, hallazgo de displasia de alto grado. **D.** Lesión LSIL-condiloma y área de metaplasia de encaje de una neoplasia anal intraepitelial. **E.** Zona de Lugol negativo en un área de displasia de alto grado a tratar. **F.** Tratamiento con electrocauterio de la zona de displasia de alto grado en sala de AAR. **G.** La anoscopia incluye la valoración y magnificación del área perianal. En este caso, las lesiones pigmentadas que corresponden a un HSIL perianal (papulosis bowenoide). **H.** Sala de AAR. Imágenes propiedad de los autores.

significativamente la incidencia de esta enfermedad, como se ha demostrado en otros grupos con factores de riesgo<sup>(33)</sup>.

## Diagnósticos diferenciales

La principal forma de diagnosticar la CANR en pacientes con EII usuarios de anti-TNF consiste en analizar el impacto de la inflamación crónica de la EII y los anti-TNF en las células malignas y no malignas. Para diagnosticar y tratar a estos pacientes suele ser necesario un equipo en el que participen varios especialistas, como gastroenterólogos, oncólogos y coloproctólogos. La vigilancia periódica y un alto nivel de sospecha son esenciales para detectar y tratar las neoplasias malignas en esta población de alto riesgo en los siguientes entornos:

- Absceso perianal y fístula: son frecuentes en la EII y pueden simular una CCR (cáncer colorrectal). Las fistulas perianales crónicas, especialmente en pacientes con enfermedad de larga evolución, deben hacer sospechar una neoplasia maligna<sup>(34)</sup>.
- Procesos infecciosos: las infecciones oportunistas, incluidas las infecciones latentes reactivadas como la tuberculosis y la hepatitis B, pueden simular una neoplasia maligna, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos<sup>(35)</sup>.
- CCR: la inflamación crónica en la EII aumenta el riesgo de CCR, que se incrementa con las terapias inmunosupresoras, aunque los datos sobre los antagonistas del TNF son contradictorios<sup>(7,14,16)</sup>.
- Linfoma: los anti-TNF están relacionados con un mayor riesgo de trastornos linfoproliferativos, incluido el linfoma, sobre todo en pacientes que también toman tiopurinas<sup>(14,16,35)</sup>.
- Cáncer de piel no melanoma: los anti-TNF están relacionados con una mayor probabilidad de cáncer de piel no melanoma. Esto debe tenerse en cuenta en el diagnóstico de cualquier lesión cutánea inusual en la zona anorrectal<sup>(7,8)</sup>.
- Carcinoma anal de células escamosas: este cáncer puede aparecer como abscesos anorrectales o fistulas. Es más frecuente en personas con enfermedad de Crohn o enfermedad perianal crónica<sup>(34)</sup>.

## Manejo

El tratamiento del CANR en pacientes con EII que reciben anti-TNF es una cuestión compleja, debido principalmente a la interacción entre el riesgo de cáncer y los efectos inmunosupresores de estos fármacos biológicos<sup>(36,37)</sup>. Los anti-TNF son fundamentales en el tratamiento de la EII por sus propiedades antiinflamatorias y cicatrizantes de la mucosa. Sin embargo, su uso en pacientes con antecedentes de neoplasias malignas, incluido el cáncer de colon, debe conside-

rarse cuidadosamente. Un estudio en el que se comparó la seguridad de los anti-TNF con la de los fármacos biológicos que no son anti-TNF no halló diferencias significativas en cuanto a la progresión o recurrencia del cáncer. Esto sugiere que los anti-TNF pueden utilizarse con seguridad en este contexto<sup>(36-38)</sup>. Datos recientes sugieren que los anti-TNF pueden reducir el riesgo de CCR en pacientes con EII posiblemente debido a sus efectos antiinflamatorios. En el estudio de Alkhayyat y colaboradores<sup>(6)</sup>, los pacientes con EII tratados con agentes anti-TNF tuvieron menos probabilidades de desarrollar CCR que los no tratados con estos agentes (*odds ratio* [OR]: 0,69; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,66-0,73;  $p < 0,0001$  para EC, y OR: 0,78; IC 95%: 0,73-0,83;  $p < 0,0001$  para CU). Este hallazgo es específico del CCR, pero pone de relieve la importancia del control de la inflamación en la gestión del riesgo de cáncer, que también puede ser relevante para CCR<sup>(6)</sup>.

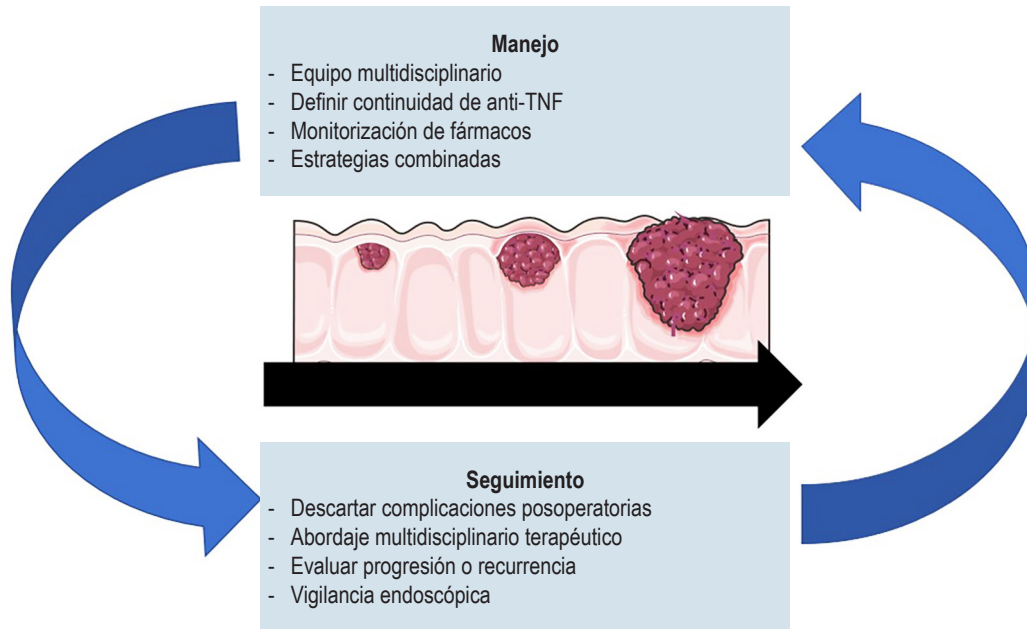
La decisión de utilizar anti-TNF la debe tomar un grupo multidisciplinar, teniendo en cuenta la gravedad de la EII y el estado oncológico (**Figura 3**). Deben sopesarse los posibles beneficios y riesgos de los anti-TNF. También se ha demostrado que la monitorización de los niveles del fármaco y las estrategias combinadas (por ejemplo, con antibióticos o cirugía) mejoran los resultados en la EC fistulizante<sup>(39,40)</sup>.

Los datos sobre los agentes anti-TNF en pacientes con EII son limitados. Es fundamental encontrar un equilibrio entre el control de la EII y el riesgo de cáncer, así como la seguridad de los anti-TNF en pacientes con antecedentes de neoplasia. Es necesario seguir investigando.

## Recurrencia

La investigación sobre la recurrencia de la neoplasia de cáncer en pacientes con EII tratados con anti-TNF es importante, ya que puede informar las estrategias de tratamiento, según la literatura actual. Un estudio multicéntrico realizado por Holmer y colaboradores comparó la seguridad de los fármacos biológicos anti-TNF e inhibidores del factor de necrosis tumoral en pacientes con EII con neoplasia activa o reciente. El estudio no encontró diferencias en la recurrencia del cáncer entre los dos grupos, lo que sugiere que los anti-TNF no aumentan el riesgo de recurrencia del cáncer en estos pacientes<sup>(37)</sup>. Otro estudio respalda este hallazgo. En él se analizó el riesgo de cáncer nuevo o recurrente en pacientes con EII y antecedentes de cáncer tratados con agentes anti-TNF. El estudio concluyó que no existía un mayor riesgo de cáncer asociado al tratamiento con anti-TNF en comparación con otros tratamientos inmunosupresores o la ausencia de tratamiento<sup>(44)</sup>.

Una revisión de estudios no encontró diferencias significativas en el riesgo de cáncer en pacientes con antecedentes de cáncer que recibieron tratamiento anti-TNF en compa-



**Figura 3.** Consideraciones en el abordaje terapéutico y seguimiento del cáncer anorrectal en relación con el uso de inhibidores del factor de necrosis tumoral en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Imagen elaborada con, figuras de Servier Medical Art bajo sus propias condiciones de uso con base en: Boaz E, et al. *Am Surg.* 2023;89(6):2572-6<sup>(34)</sup>; Billiet T, et al. *Expert Opin Biol Ther.* 2014;14(1):75-101<sup>(36)</sup>; Holmer AK, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21(6):1598-1606.e5<sup>(37)</sup>; Waljee AK, et al. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(3):276-84<sup>(41)</sup>; Lee KE, et al. *Dis Colon Rectum.* 2024;67(S1):S11-25<sup>(42)</sup>; Hammoudi N, et al. *Dig Liver Dis.* 2023;55(9):1280-7<sup>(43)</sup>.

ración con los que recibieron terapias no biológicas modificadoras de la enfermedad<sup>(45)</sup>. Este metaanálisis respalda la idea de que el tratamiento anti-TNF no se asocia a un mayor riesgo de recurrencia del cáncer.

Un estudio danés también descubrió que la terapia anti-TNF no aumentaba el riesgo de reaparición del cáncer o de aparición de otro tipo de cáncer. No se observó un aumento significativo del riesgo, con un *hazard ratio* (HR) ajustado de 0,82 (IC 95%: 0,61-1,11) para la recidiva del cáncer o la aparición de un nuevo cáncer en los pacientes que recibían tratamiento anti-TNF<sup>(41)</sup>.

La literatura médica muestra que el uso de anti-TNF en pacientes con EII con antecedentes de RNC no aumenta en gran medida el riesgo de reaparición del cáncer. Estos hallazgos son similares en muchos estudios y metaanálisis, lo que demuestra la seguridad de los inhibidores del TNF. Pero es importante tener en cuenta al paciente individual y colaborar con los oncólogos a la hora de tomar decisiones sobre el tratamiento.

### Complicaciones

Existe cierta preocupación por el riesgo de linfoma, especialmente cuando los anti-TNF se utilizan en combina-

ción con tiopurinas, que es un factor de riesgo conocido de linfoma hepatoesplénico de células T<sup>(13)</sup>. Una revisión sistemática halló que los anti-TNF no aumentan significativamente el riesgo de complicaciones posoperatorias en pacientes con EII sometidos a cirugía<sup>(42)</sup>, lo cual es relevante para los pacientes con CANR que pueden requerir una intervención quirúrgica. Un estudio multicéntrico descubrió que el uso de anti-TNF en pacientes con cáncer activo o diagnosticado recientemente no parece aumentar el riesgo de que el cáncer empeore o reaparezca<sup>(37)</sup>. Esto es importante para el tratamiento de la EII en pacientes con antecedentes de RCC, ya que sugiere que los anti-TNF pueden utilizarse sin aumentar significativamente el riesgo de complicaciones relacionadas con el cáncer.

Los inhibidores del TNF no aumentan significativamente el riesgo de malignidad o de complicaciones posoperatorias, pero este puede variar. Se recomienda un seguimiento estrecho y el apoyo de un equipo multidisciplinar (Figura 3).

### Pronóstico

Se trata de una cuestión matizada con varias consideraciones clave basadas en la evidencia clínica actual. En primer

lugar, un estudio de un centro francés de atención terciaria aporta datos valiosos sobre el pronóstico del CCR asociado a la EII<sup>(43)</sup>. Este estudio demostró que la supervivencia global de toda la cohorte era de 45 meses, con un peor pronóstico para los pacientes con cáncer metastásico (supervivencia global de 20,4 meses) en comparación con los que presentaban tumores localizados (supervivencia global de 74 meses para los que habían estado expuestos previamente a inmunosupresores)<sup>(43)</sup>. Estos hallazgos sugieren que la exposición previa a inmunosupresores, incluidos los anti-TNF, puede estar relacionada con un mejor pronóstico en el CCR localizado asociado a EII.

Un estudio multicéntrico no halló diferencias significativas en las tasas de progresión o recurrencia del cáncer entre los biológicos anti-TNF y no-TNF en pacientes con EII con neoplasia activa o reciente<sup>(37)</sup>. Indicando que los anti-TNF no afectan negativamente al pronóstico del cáncer en estos pacientes<sup>(37)</sup>. Una revisión de los pacientes con EII tratados con anti-TNF no halló un aumento del riesgo de neoplasias malignas, incluido el CCR<sup>(7)</sup>. Esto apoya la idea de que los fármacos anti-TNF no tienen un impacto negativo en el pronóstico de la CCR en pacientes con EII<sup>(7)</sup>. Un estudio que investigó el riesgo de cáncer nuevo o recurrente en pacientes con EII con antecedentes de cáncer no encontró diferencias significativas en el riesgo de cáncer entre los tratados con agentes anti-TNF y los no tratados con agentes anti-TNF<sup>(44)</sup>, lo que sugiere que los anti-TNF no aumentan el riesgo de recurrencia del cáncer, que es un factor crítico en el pronóstico del CANR<sup>(44)</sup>. Un estudio que investigó el riesgo de cáncer nuevo o recurrente en pacientes con EII con antecedentes de cáncer no encontró diferencias significativas en el riesgo de cáncer entre los tratados con agentes anti-TNF y los no tratados con agentes anti-TNF.

## CONCLUSIONES

La información sobre los inhibidores del TNF y las neoplasias malignas en pacientes con EII puede extrapolarse. La evidencia apoya mayoritariamente un papel protector para el cáncer de colon y recto. El diagnóstico de CANR en pacientes con EII debido al uso de anti-TNF debe basarse en el juicio clínico. Se debe sospechar en aquellos con lesio-

nes perianales o anales de larga evolución, infección por VPH, uso de un inmunomodulador asociado, inflamación crónica y enfermedad de larga duración. Su fisiopatología implica una alteración de la función de las células T. El diagnóstico se basa en la AAR y en estudios histopatológicos debido a la amplia gama de diagnósticos diferenciales y a la presentación inespecífica. El tratamiento es multidisciplinar. Los riesgos de complicaciones y su pronóstico varían. Los pacientes con enfermedad generalizada tienen peor pronóstico. Aunque no hay datos específicos sobre la RCC, la información sobre el CCR y otras neoplasias sugiere que los anti-TNF no alteran significativamente el riesgo de RCC en los pacientes con EII. Se necesitarían estudios más sólidos para llegar a conclusiones definitivas. Hay poca evidencia sobre el impacto de las terapias anti-TNF en el cáncer anorrectal. Ningún estudio muestra un aumento o disminución del riesgo de cáncer anorrectal como consecuencia de las terapias anti-TNF. Aunque las terapias anti-TNF pueden afectar al riesgo de CCR, no hay datos sobre su efecto específico en el cáncer anorrectal.

## Disponibilidad de datos y materiales

El intercambio de datos no es aplicable a este artículo ya que no se generaron ni analizaron conjuntos de datos durante el estudio actual.

## Conflictos de intereses

Los autores no declararon conflictos de interés.

## Fuente de financiación

Los autores no recibieron apoyo financiero.

## Contribuciones de los autores

Todos los autores analizaron e interpretaron los resultados de la búsqueda bibliográfica, escribieron el manuscrito, analizaron e interpretaron las imágenes, y contribuyeron a la preparación del manuscrito. Todos los autores leyeron y aprobaron el manuscrito final.

## REFERENCIAS

1. Ananthakrishnan AN, Kaplan GG, Ng SC. Changing Global Epidemiology of Inflammatory Bowel Diseases: Sustaining Health Care Delivery Into the 21st Century. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(6):1252-60. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.01.028>
2. Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ, Panaccione R, Domènech E, Pouillon L, Siegmund B, et al. Tumour necrosis factor inhibitors in inflammatory bowel disease: the story continues. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14:17562848211059954. <https://doi.org/10.1177/17562848211059954>

3. Troncone E, Marafini I, Del Vecchio Blanco G, Di Grazia A, Monteleone G. Novel therapeutic options for people with ulcerative colitis: An update on recent developments with janus kinase (JAK) inhibitors. *Clin Exp Gastroenterol*. 2020;13:131-9. <https://doi.org/10.2147/CEG.S208020>
4. Levin AD, Wildenberg ME, van den Brink GR. Mechanism of action of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2016;10(8):989-97. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw053>
5. Ruder B, Atreya R, Becker C. Tumour necrosis factor alpha in intestinal homeostasis and gut related diseases. *Int J Mol Sci*. 2019;20(8):1887. <https://doi.org/10.3390/ijms20081887>
6. Alkhayyat M, Abureesh M, Gill A, Khoudari G, Abou Saleh M, Mansoor E, et al. Lower Rates of Colorectal Cancer in Patients with Inflammatory Bowel Disease Using Anti-TNF Therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27(7):1052-60. <https://doi.org/10.1093/ibd/izaa252>
7. Muller M, D'Amico F, Bonovas S, Danese S, Peyrin-Biroulet L. TNF inhibitors and risk of malignancy in patients with inflammatory bowel diseases: A systematic review. *J Crohn's Colitis*. 2021;15(5):840-59. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa186>
8. Williams CJM, Peyrin-Biroulet L, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: Malignancies with anti-tumour necrosis factor- $\alpha$  therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(5):447-58. <https://doi.org/10.1111/apt.12624>
9. Andersen NN, Pasternak B, Basit S, Andersson M, Svanström H, Caspersen S, et al. Association between tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists and risk of cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Jama*. 2014;311(23):2406-13. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.5613>
10. Targownik LE, Bernstein CN. Infectious and malignant complications of tnf inhibitor therapy in ibd. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(12):1835-42. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.294>
11. Charkaoui M, Hajage D, Tubach F, Beaugerie L, Kirchgessner J. Impact of Anti-tumour Necrosis Factor Agents on the Risk of Colorectal Cancer in Patients with Ulcerative Colitis: Nationwide French Cohort Study. *J Crohn's Colitis*. 2022;16(6):893-9. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab184>
12. Townsend CM, Khanna R, Wilson AS. A More Severe Non-melanoma Skin Cancer Phenotype Is Seen in Patients with Inflammatory Bowel Disease on Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Antagonists. *Dig Dis Sci*. 2021;66(12):4436-40. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06773-7>
13. Axelrad JE, Hashash JG, Itzkowitz SH. AGA Clinical Practice Update on Management of Inflammatory Bowel Disease in Patients With Malignancy: Commentary. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22(7):1365-72. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2024.03.032>
14. Laredo V, García-Mateo S, Martínez-Domínguez SJ, López de la Cruz J, Gargallo-Puyuelo CJ, Gomollón F. Risk of Cancer in Patients with Inflammatory Bowel Diseases and Keys for Patient Management. *Cancers (Basel)*. 2023;15(3):871. <https://doi.org/10.3390/cancers15030871>
15. Matsuno H, Mizushima T, Nezu R, Nakajima K, Takahashi H, Haraguchi N, et al. Detection of Anorectal Cancer among Patients with Crohn's Disease Undergoing Surveillance with Various Biopsy Methods. *Digestion*. 2016;94(1):24-9. <https://doi.org/10.1159/000446799>
16. Greuter T, Vavricka S, König AO, Beaugerie L, Scharl M. Malignancies in Inflammatory Bowel Disease. *Digestion*. 2020;101(Suppl1):136-45. <https://doi.org/10.1159/000509544>
17. Tassone D, Basnayake C, Wright E, Lust M, Kamm MA, Niewiadomski O, et al. Risk factors for malignancy and serious infection in patients with inflammatory bowel disease: a retrospective analysis. *Intern Med J*. 2024;54(3):446-54. <https://doi.org/10.1111/imj.16141>
18. Souza RF, Caetano MAF, Magalhães HIR, Castelucci P. Study of tumor necrosis factor receptor in the inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2023;29(18):2733-46. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i18.2733>
19. Craven B, Zaric V, Martin A, Mureau C, Egan LJ. Effect of genetic deletion or pharmacological antagonism of tumor necrosis factor alpha on colitis-associated carcinogenesis in mice. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(3):485-95. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000303>
20. Atreya R, Zimmer M, Bartsch B, Waldner MJ, Atreya I, Neumann H, et al. Antibodies against tumor necrosis factor (TNF) induce T-cell apoptosis in patients with inflammatory bowel diseases via TNF receptor 2 and intestinal CD14+ macrophages. *Gastroenterology*. 2011;141(6):2026-38. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.08.032>
21. Ogawa H, Haneda S, Shibata C, Miura K, Nagao M, Ohnuma S, et al. Adenocarcinoma associated with perianal fistulas in crohn's disease. *Anticancer Res*. 2013;33(2):685-90.
22. Miao X, Mao R, You Y, Zhou H, Qiu C, Li X, et al. Intracolonic ultrasound molecular imaging: a novel method for assessing colonic tumor necrosis factor- $\alpha$  expression in inflammatory bowel disease. *Mol Med*. 2021;27(1):11-2. <https://doi.org/10.1186/s10020-021-00379-z>
23. Neurath MF. Molecular Endoscopy and in vivo Imaging in Inflammatory Bowel Diseases. *Dig Dis*. 2015;33(Suppl 1):32-6. <https://doi.org/10.1159/000437062>
24. Murthy SK, Bernstein CN, Nguyen GC, Jairath V, Riddell R, Fergusson D, et al. Interim Analysis of a Trial Evaluating the Utility of Non-Targeted Biopsies for Colorectal Neoplasia Detection in Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22(7):1535-1538.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.12.007>
25. Savio MC, Baldin RKS, Nóbrega NL, Nicolletti GM, Brenner AS, Rocha PB Da, et al. Prevalence of Anal Intraepithelial Lesions in Patients with Inflammatory

- Bowel Disease. *J Coloproctology*. 2021;41(3):222-7. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1730425>
26. Clifford GM, Georges D, Shiels MS, Engels EA, Albuquerque A, Poynten IM, et al. A meta-analysis of anal cancer incidence by risk group: Toward a unified anal cancer risk scale. *Int J Cancer*. 2021;148(1):38-47. <https://doi.org/10.1002/ijc.33185>
  27. Albuquerque A. Cytology in Anal Cancer Screening: Practical Review for Clinicians. *Acta Cytol*. 2020;64(4):281-7. <https://doi.org/10.1159/000502881>
  28. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. 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. *J Low Genit Tract Dis*. 2012;16(3):205-42. <https://doi.org/10.1097/LGT.0b013e31825c31dd>
  29. Slesser AAP, Bhangu A, Bower M, Goldin R, Tekkis PP. A systematic review of anal squamous cell carcinoma in inflammatory bowel disease. *Surg Oncol*. 2013;22(4):230-7. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2013.08.002>
  30. Velásquez JRM, González Awique PS, Miranda Ruíz CA, Muñoz Zuluaga M, Miranda Ruíz LF. Using High-Resolution Anoscopy to Detect Anal Dysplasia Due to Papillomavirus in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2023;38(4):419-29. <https://doi.org/10.22516/25007440.1048>
  31. Stier EA, Clarke MA, Deshmukh AA, Wentzensen N, Liu Y, Poynten IM, et al. International Anal Neoplasia Society's consensus guidelines for anal cancer screening. *Int J Cancer*. 2024;154(10):1694-702. <https://doi.org/10.1002/ijc.34850>
  32. Hillman RJ, Cuming T, Darragh T, Nathan M, Berry-Lawthorn M, Goldstone S, et al. 2016 IANS International Guidelines for Practice Standards in the Detection of Anal Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2016;20(4):283-91. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000256>
  33. Palefsky JM, Lee JY, Jay N, Goldstone SE, Darragh TM, Dunlevy HA, et al. Treatment of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions to Prevent Anal Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(24):2273-82. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2201048>
  34. Boaz E, Freund MR, Harbi A, Dagan A, Gilshtein H, Reissman P, et al. Anorectal Malignancies Presenting as a Perianal Abscess or Fistula. *Am Surg*. 2023;89(6):2572-6. <https://doi.org/10.1177/00031348221101481>
  35. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American college of gastroenterology, practice parameters committee. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(3):501-23. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.727>
  36. Billiet T, Rutgeerts P, Ferrante M, Van Assche G, Vermeire S. Targeting TNF- $\alpha$  for the treatment of inflammatory bowel disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2014;14(1):75-101. <https://doi.org/10.1517/14712598.2014.858695>
  37. Holmer AK, Luo J, Russ KB, Park S, Yang JY, Ertem F, et al. Comparative Safety of Biologic Agents in Patients With Inflammatory Bowel Disease With Active or Recent Malignancy: A Multi-Center Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(6):1598-1606.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.01.002>
  38. Thomson ABR, Gupta M, Freeman HJ. Use of the tumor necrosis factor-blockers for Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2012;18(35):4823-54. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i35.4823>
  39. Tandon P, Rhee GG, Schwartz D, McCurdy JD. Strategies to Optimize Anti-tumor Necrosis Factor Therapy for Perianal Fistulizing Crohn's Disease: A Systematic Review. *Dig Dis Sci*. 2019;64(11):3066-77. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05635-1>
  40. Wang LF, Chen PR, He SK, Duan SH, Zhang Y. Predictors and optimal management of tumor necrosis factor antagonist nonresponse in inflammatory bowel disease: A literature review. *World J Gastroenterol*. 2023;29(29):4481-98. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i29.4481>
  41. Waljee AK, Higgins PDR, Jensen CB, Villumsen M, Cohen-Mekelburg SA, Wallace BI, et al. Anti-tumour necrosis factor- $\alpha$  therapy and recurrent or new primary cancers in patients with inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, or psoriasis and previous cancer in Denmark: a nationwide, population-based cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(3):276-84. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30362-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30362-0)
  42. Lee KE, Sizemore JA, Kim G, Shen B, Sands BE. Impact of Biologics and Small-Molecule Agents on Postoperative Complications in IBD: A Systematic Review. *Dis Colon Rectum*. 2024;67(S1):S11-25. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000003222>
  43. Hammoudi N, Lehmann-Che J, Lambert J, Amoyel M, Maggiori L, Salfati D, et al. Prognosis and molecular characteristics of IBD-associated colorectal cancer: Experience from a French tertiary-care center. *Dig Liver Dis*. 2023;55(9):1280-7. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2023.02.011>
  44. Axelrad J, Bernheim O, Colombel JF, Malerba S, Ananthakrishnan A, Yajnik V, et al. Risk of New or Recurrent Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Disease and Previous Cancer Exposed to Immunosuppressive and Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(1):58-64. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.07.037>
  45. Micic D, Komaki Y, Alavanja A, Rubin DT, Sakuraba A. Risk of Cancer Recurrence among Individuals Exposed to Antitumor Necrosis Factor Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Clin Gastroenterol*. 2019;53(1):E1-11. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000865>