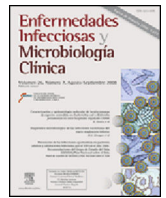




Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Editorial

Diagnóstico precoz de las neoplasias intraepiteliales anales asociadas con el virus del papiloma humano ¿Cuál es la mejor estrategia?



Early diagnosis of anal intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus. What is the best strategy?

Joaquín Burgos^{a,b} y Adrian Curran^{a,b,*}

^a Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^b Vall d'Hebron Institut de Recerca, Barcelona, España

El cáncer de células escamosas del canal anal es una neoplasia poco frecuente en la población general, con una incidencia de 1,8 casos por cada 100.000 personas/año¹. Sin embargo, su incidencia está incrementando a un ritmo del 2% anual, a expensas fundamentalmente de varios grupos de riesgo como son los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hombres que practican sexo con hombres (HSH), pacientes con trasplante de órganos sólidos y mujeres con antecedentes de displasia cervical o que practican sexo anal receptivo². Los pacientes HSH infectados por el VIH son el principal grupo de riesgo, con unas tasas de incidencia de cáncer anal entre 70-128 personas por cada 100.000 personas/año², siendo este cáncer la segunda neoplasia no definitoria de sida más frecuente en pacientes con el VIH³. En los otros grupos de riesgo, la tasa de incidencia estimada es de 46 personas por cada 100.000 personas/año en hombres heterosexuales infectados por el VIH, y entre 30-35 personas por cada 100.000 personas/año en HSH no infectados por el VIH, en mujeres infectadas por el VIH y en mujeres con antecedentes de enfermedad cervical².

El cáncer anal comparte enormes similitudes con el cáncer de cuello de útero. Al igual que este, se origina principalmente en un epitelio de transición, el que une el epitelio columnar del recto con el epitelio escamoso del ano. El agente etiopatogénico fundamental es también la infección por los virus oncogénicos del papiloma humano (VPH), responsables de más del 95% de estas neoplasias. La persistencia de la infección por estos virus origina unos cambios displásicos en el epitelio de transición que pueden acabar evolucionando a un carcinoma invasivo. La lesión pre-cancerígena se denomina, en el caso del ano, neoplasia intraepitelial anal (NIA), y se clasifica en bajo grado y alto grado, siendo esta última el precursor directo del cáncer anal⁴.

A pesar de que hasta el momento no existe una clara evidencia científica, se ha postulado que el cribado y el tratamiento de

estas lesiones anales pre-malignas puede ser la mejor estrategia para la prevención y reducción de la incidencia del cáncer anal⁵. Estos argumentos se basan en las similitudes que existen entre el cáncer anal y el cáncer de cuello de útero, tanto en la etiopatogenia como en la historia natural, y en el éxito que han tenido los programas de cribado y tratamiento de la displasia cervical en la reducción de la incidencia de cáncer cervical invasivo. En este sentido, diferentes estrategias de cribado de displasia anal han sido iniciadas en distintos centros sanitarios en población de riesgo. Estas estrategias incluyen herramientas diagnósticas equivalentes a las que se utilizan en el cribado de la displasia cervical, como son la citología anal, la determinación del VPH y la anoscopia de alta resolución (AAR).

La citología anal consiste en la obtención de células del epitelio transicional mediante la introducción en el canal anal de una torunda de algodón o dacrón. Es una técnica sencilla y fácil de hacer, con escasas molestias y nulas complicaciones para el paciente, y que no requiere de una formación especial por parte del clínico. Esta técnica ha mostrado ser una herramienta útil en el diagnóstico de la displasia anal, aunque con una validez diagnóstica inferior a la de la citología cervical por múltiples motivos, entre los que se encuentran las diferencias anatómicas y el hecho de que la citología anal se realiza a ciegas. Un reciente metaanálisis que comparaba la utilidad diagnóstica de estas 2 técnicas, observó que la citología alterada (incluyendo cualquier alteración citológica) tenía una sensibilidad del 90% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 76-96%) y una especificidad del 33% (IC 95%: 20-49%) para el diagnóstico de una NIA de alto grado (NIAAG). En comparación, la citología cervical mostró una sensibilidad del 91% (IC 95%: 88-94%) y una especificidad del 53% (IC 95%: 40-65%) para el diagnóstico de una lesión de alto grado cervical⁶. En nuestra cohorte de pacientes de HSH con infección por VIH, de las 1.517 citologías anales realizadas, un 38,8% fueron normales, pero de estas hay que destacar que había 30 (5%) en los que se diagnosticó una NIAAG mediante la AAR. Dicho de otra forma, un 15% (30 de las 204 muestras histológicas) de las NIAAG tenían una citología anal normal. Estos resultados son similares a los observados en otras cohortes⁷.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: acurran@vhebron.net (A. Curran).

La determinación de los VPH oncogénicos es una de las herramientas básicas y más coste-efectivas de las técnicas de cribado de la displasia cervical¹⁸. Sin embargo, existen dudas de que su utilidad diagnóstica pueda ser la misma en el caso de la displasia anal. Esto es debido a que, en los pacientes de alto riesgo de cáncer anal, como es el caso de los pacientes HSH con infección por VIH, la prevalencia de la infección por el VPH oncogénicos llega a ser superior al 85%⁹. Esto hace que sea una técnica sensible, pero muy poco específica, por lo que obliga a realizar una AAR a la inmensa mayoría de pacientes cribados con el coste añadido que supone la determinación de tipos del VPH⁵. De la misma forma, la mayoría de estudios en los que han evaluado su utilidad, añadiéndola a la de citología anal, no han encontrado un significativo aumento en la validez diagnóstica del cribado⁹.

La AAR es la técnica de cribado imprescindible, tanto si se utiliza sola o asociada a las otras pruebas diagnósticas, en el sentido que es la única que permite la toma de biopsias para la confirmación de la displasia anal, y por este motivo se considera el patrón de oro. La AAR consiste en la visualización de la zona de transición entre el epitelio escamoso-anal al columnar-rectal magnificada mediante un colposcopio ginecológico. La aplicación de tinción con ácido acético al 3-5% y de lugol, permite la visualización de diferentes patrones anoscópicos que pueden mostrar una lesión subyacente, y así identificar la(s) zona(s) a biopsiar. Estos patrones se han descrito como similares a los previamente conocidos de la colposcopia cervical¹⁰. Su utilidad en el diagnóstico de la NIAAG, también ha sido evaluado en diferentes estudios encontrando una sensibilidad que oscila entre el 84-90% y una especificidad entre el 19-43%, muy dependiente de la experiencia del explorador¹⁰⁻¹². Esta técnica, aunque más molesta que la citología, no presenta tampoco complicaciones importantes para el paciente. Sin embargo, los mayores inconvenientes de la técnica están relacionados a que requiere de unos medios específicos (se requiere de 2 personas, un tiempo no inferior de 30 min por procedimiento y espacios adecuados) y especialmente de personal entrenado en su realización.

Aunque no existe un consenso general sobre cuál es la mejor estrategia de cribado, la mayor parte de guías nacionales e internacionales recomiendan la realización en pacientes con infección por el VIH (HSH y mujeres con enfermedad cervical) de una citología anal en medio líquido, y en caso de encontrar cualquier grado de displasia (LSIL, HSIL o ASCUS) realizar una AAR con biopsia de las áreas anómalas¹³⁻¹⁵. Estas recomendaciones se han extrapolado en gran parte de las estrategias realizadas en el cribado de la enfermedad cervical. Esta estrategia secuencial tiene importantes ventajas, como es que se inicia mediante una técnica sencilla, rápida, cómoda y extensible a la mayor parte de centros, evitando la realización de la AAR a una proporción importante de pacientes con citología normal. Según diferentes series, entre un 30-40% de pacientes de alto riesgo tienen citología normal^{9,16}. Sin embargo, como ya hemos mencionado es posible que un número no despreciable de pacientes con citología anal normal pueda tener una lesión intraepitelial pre-maligna.

En este sentido, Padilla-España et al.¹⁷ defienden la asociación de la determinación del VPH a la citología anal, con el fin de reducir estos falsos negativos. El trabajo presentado por estos autores en este mismo número de la revista, evalúa la utilidad de la citología anal y de la detección del VPH en una serie de 92 pacientes (hombres y mujeres con diferentes factores de riesgo) para la detección de una NIAAG¹⁷. Los autores encuentran que la citología con displasia de alto grado tuvo una sensibilidad y especificidad del 53 y 86%, respectivamente para el diagnóstico de una NIAAG. Asimismo, la presencia de genotipos oncogénicos presentó una sensibilidad y especificidad del 87 y 25%, respectivamente para el diagnóstico de estas lesiones de alto grado. Con estos resultados, y al considerar la baja sensibilidad de la citología, los autores argumentan que la detección de VPH oncogénicos de alto riesgo puede resultar una

herramienta complementaria en el cribado basado en la citología. En este punto se debe realizar 2 consideraciones importantes. En primer lugar, y al igual que ocurre en muchos de los estudios realizados en este ámbito, la validez diagnóstica de la citología está mal estimada, dado que tan solo pacientes con citología alterada se remitían a la prueba de referencia (AAR con biopsia), y que, por tanto, se han incluido en la presente serie. Esto supone un sesgo de selección importante, como lo demuestra que el 61% de las biopsias tenían una NIAAG. Un estudio adecuado, de la utilidad diagnóstica de estas herramientas de cribado, implicaría la realización en todos los pacientes de la AAR, independientemente del resultado de la citología y la determinación del VPH. El segundo aspecto es que los autores determinan la sensibilidad y especificidad de la citología con displasia de alto grado. En este sentido, sus resultados son similares a los descritos en el metaanálisis de Cachay et al.⁶, en donde encuentran que una citología anal con displasia de alto grado (HSIL o ASC-H) tiene una sensibilidad del 30% y una especificidad del 93% para el diagnóstico de una NIAAG, mientras que si consideran cualquier citología alterada (HSIL, ASC-H, ASCUS o LSIL), la sensibilidad es del 90% y la especificidad del 33%. Los autores de este metaanálisis, al igual que nosotros, consideran que la selección de un punto de corte en la citología anal que maximice la sensibilidad (es decir, cualquier citología alterada) debe ser la preferible en las pruebas de cribado de la displasia anal⁶.

Sin embargo, coincidimos con Padilla-España et al.¹⁷ en que la determinación de VPH oncogénicos puede ser de utilidad en aquellos pacientes con citología ASCUS o de bajo grado, ya que en estos casos un resultado negativo puede evitar la realización de una AAR innecesaria^{5,9}. No obstante, como ya se ha comentado anteriormente, esto es infrecuente, sobre todo en la población de mayor riesgo de cáncer anal, los HSH con infección por el VIH y, por tanto, la utilidad del genotipado del VPH en estos sería menor. Este punto queda demostrado con los resultados de esta serie, en que el 88% de los pacientes tenían algún VPH oncogénico (en una serie heterogénea en que no toda la población era la de mayor riesgo) y esto explica la especificidad del 25% que presenta la presencia del VPH oncogénicos para el diagnóstico de una NIAAG. Tampoco consideramos que se deban tomar decisiones en función del número de VPH oncogénicos presentes, puesto que con uno solo ya pueden aparecer los cambios displásicos de alto grado, y en un 12,5% de los pacientes con una NIAAG de esta serie (7/56) había ausencia de VPH oncogénicos¹⁷.

Volviendo al problema de la sensibilidad de la citología, debemos mencionar que esta limitación se ve reducida si este resultado no se interpreta de forma aislada, sino en el conjunto de resultados citológicos que debe tener el paciente durante el seguimiento. De esta forma, una NIAAG podría no diagnosticarse en la primera citología, pero sí en las sucesivas, sin un riesgo importante al paciente dado que la progresión de displasia a cáncer invasivo se produce de forma lenta (en años).

Pese a estas consideraciones, esto no es aceptado por algunos autores, quienes proponen proceder directamente con la AAR y la biopsia para el diagnóstico de la NIA. De hecho, 2 estudios que han evaluado el coste-eficacia de las diferentes estrategias de cribado de displasia anal han encontrado que la realización directa de la AAR cada 6 o 12 meses es la estrategia más coste-efectiva^{18,19}. La aplicación de esta estrategia, sin embargo, presenta el problema de la falta actual de clínicos experimentados en la realización de la AAR. Son pocos los centros que disponen actualmente de personal entrenado en la realización de dicha exploración.

Otra de las estrategias que podría plantearse es la realización simultánea de la citología anal y la AAR en los pacientes con infección por el VIH en riesgo. Esta estrategia es la más eficaz en el diagnóstico de la NIAAG¹⁸, en el sentido que limitamos las carencias de sensibilidad de las 2 pruebas al complementarse. Las

NIAAG con citología normal pueden diagnosticarse al observar patrones anómalos en la AAR, mientras que ante una AAR normal, pero con una citología HSIL se repite la exploración con realización de biopsias de zonas anómalas (o aleatorias si no se observan alteraciones en la AAR) que pueden confirmar esta lesión, y que no se harían si no tuviésemos el resultado de la citología. Aunque esta estrategia es aparentemente la más costosa, al incluir las 2 pruebas, esto podría minimizarse por el hecho de que la normalidad de las 2 pruebas permite que el cribado pueda espaciarse por ejemplo a los 2 años, a diferencia del cribado anual que recomiendan la mayoría de guías¹⁶. Aun así, entendemos que tiene la misma limitación que la estrategia anterior, siendo solo posible en centros que tengan disponibilidad de clínicos experimentados, no siendo extensible a la mayor parte de centros.

Existen aún muchas dudas, tanto en si las estrategias de cribado y tratamiento de la displasia anal son beneficiosas, como en la forma más adecuada de realizar estos cribados. Estudios en marcha como el estudio ANCHOR²⁰, en que se evalúa la eficacia del tratamiento de la NIA para prevenir el cáncer anal en un gran número de centros de América, nos darán respuesta sobre el beneficio de esta estrategia. Aun así, serán precisos otros estudios que comparen y evalúen el coste-eficacia de los diferentes procedimientos diagnósticos empleados en el cribado de la NIA en diferentes poblaciones de riesgo, para identificar la mejor estrategia a seguir. Es posible que se tenga que diseñar estrategias distintas (respecto a técnicas y periodicidad) para los distintos grupos de riesgo, en función de la prevalencia de infección por VPH oncogénicos, de displasia de alto grado, de cáncer anal, y otros factores que puedan influir en la (re)infección y persistencia de estos VPH de alto riesgo, como podría ser la inmunosupresión.

Paralelamente, mientras se buscan métodos para diagnosticar y tratar las NIAAG de forma más óptima, debemos insistir en la implementación de programas de vacunación universal frente al VPH, para evitar estas lesiones en el ano y en otras localizaciones donde no es posible realizar cribado, como en oro-faringe o pene. En el estudio de Padilla-España et al.¹⁷, los genotipos oncogénicos más frecuentes eran el 31, el 16 y el 18, y los no oncogénicos el 6 y el 62. Los 4 primeros están incluidos en la vacuna nonavalente (y el 6, 16 y 18 en la tetravalente), por lo que posiblemente se podrían haber evitado algunos de los casos de NIAAG y/o condilomas de la presente serie.

En conclusión, la citología anal puede tener una sensibilidad insuficiente para el cribado de una NIAAG, y podrían ser útiles otras pruebas. No obstante, teniendo en cuenta la situación actual de falta de clínicos experimentados en la anoscopia de alta resolución, la estrategia de iniciar el cribado mediante la citología anal y referir a la AAR tan solo aquellos casos en que se evidencie alteraciones es la estrategia más recomendable hasta disponer de otros marcadores más sensibles y específicos que puedan ser utilizados para complementar la citología.

Bibliografía

- SEER Stat Fact Sheets: Anal Cancer. National Cancer Institute. Disponible en: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/anus.html>.
- Silverberg MJ, Lau B, Justice AC, Engels E, Gill MJ, Goedert JJ, et al. Risk of anal cancer in HIV-infected and HIV-uninfected individuals in North America. *Clin Infect Dis.* 2012;54:1026–34.
- Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, Hall HI, Li J, Chaturvedi AK, et al. Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:753–62.
- Machalek DA, Poynten M, Jin F, Fairley CK, Farnsworth A, Garland SM, et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2012;13:487–500.
- Cachay ER, Mathews WC. Human papillomavirus, anal cancer, and screening considerations among HIV-infected individuals. *AIDS Rev.* 2013;15:122–33.
- Cachay ER, Agmas W, Mathews WC. Relative accuracy of cervical and anal cytology for detection of high grade lesions by colposcope guided biopsy: A cut-point meta-analytic comparison. *Plos One.* 2012;7:e38956.
- Dalla Pria A, Alfa-Wali M, Fox P, Holmes P, Weir J, Francis N, et al. High-resolution anoscopy screening of HIV-positive MSM: Longitudinal results from a pilot study. *AIDS.* 2014;28:861–7.
- Torne Blade A, Pino Saladríguez M, Cusido Gimferrer M, Alameda Quitllet F, Andia Ortiz D, Castellsague Pique X, et al. Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. *Rev Esp Patol.* 2014;47 Supl 1:S1–43.
- Salit IE, Lytwyn A, Raboud J, Sano M, Chong S, Diong C, et al. The role of cytology (Pap tests) and human papillomavirus testing in anal cancer screening. *AIDS.* 2010;24:1307–13.
- Jay N, Berry JM, Hogeboom CJ, Holly EA, Darragh TM, Palefsky JM. Colposcopic appearance of anal squamous intraepithelial lesions: Relationship to histopathology. *Dis Colon Rectum.* 1997;40:919–28.
- Gimenez F, Costa-e-Silva IT, Daumas A, Araújo JD, Medeiros SG, Ferreira L. The value of high-resolution anoscopy in the diagnosis of anal cancer precursor lesions in HIV-positive patients. *Arq Gastroenterol.* 2011;48:136–45.
- Jay N, Berry JM, Miaskowski C, Cohen M, Holly E, Darragh TM, et al. Colposcopic characteristics and lugol's staining differentiate anal high-grade and low-grade squamous intraepithelial lesions during high resolution anoscopy. *Papillomavirus Res.* 2015;1:101–8.
- Guía de práctica clínica sobre los tumores no definitivos de sida e infección por el VIH. Enero 2014. Panel de expertos de GeSIDA. Disponible en: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2014/gesida-guiasclinicas-2014-TumoresNoDefinitivosSIDA.pdf>.
- EACS Guidelines. Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults in Europe. Version 8.0. October 2015. Disponible en: <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>.
- New York State Department of Health. HIV clinical resource: Human papillomavirus (HPV). Disponible en: <http://www.hivguidelines.org/Guidelines.aspx?pagelD=257&guideLineID=1-2&vType=txt>.
- Burgos J, Curran A, Tallada N, Guelar A, Navarro J, Landolfi S, et al. Risk of progression to high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected MSM. *AIDS.* 2015;29:695–702.
- Padilla-España L, Repiso-Jiménez JB, Fernández-Sánchez F, Pereda T, Rivas-Ruiz F, Fernández-Morano T, et al. Efectividad del genotipado del virus del papiloma humano frente a la citología anal en la identificación de neoplasia intraepitelial de alto grado. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016;34:400–5.
- Assoumou SA, Mayer KH, Panther L, Linas BP, Kim J. Cost-effectiveness of surveillance strategies after treatment for high-grade anal dysplasia in high-risk patients. *Sex Transm Dis.* 2013;40:298–303.
- Lam JM, Hoch JS, Timmouth J, Sano M, Raboud J, Salit IE. Cost effectiveness of screening for anal precancers in HIV-positive men. *AIDS.* 2011;25:635–42.
- Topical or ablative treatment in preventing anal cancer in patients with HIV and anal high-grade squamous intraepithelial lesions (ANCHOR). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02135419.*