

DetECCIÓN de lesiones intraepiteliales escamosas anales de alto grado y cáncer anal: ¿ha llegado su momento?



JOEL PALEFSKY, MD

Profesor de Medicina de la Universidad de California, San Francisco, CA, EE. UU.
Joel.palefsky@ucsf.edu

La incidencia de cáncer anal está aumentando y claramente lo ha estado haciendo tanto entre mujeres como entre hombres en la población general desde la década de 1970.^{1,2} La incidencia de cáncer anal es particularmente alta entre las personas con VIH y otras formas de inmunosupresión, y entre las mujeres existe una relación clara entre los antecedentes de cáncer de cuello uterino o vulvar y el cáncer anal.^{3,4} En algunas poblaciones de mujeres, la incidencia de cáncer anal supera a la del cáncer de cuello uterino. La historia natural de la infección anal por VPH por el precursor del cáncer anal, la lesión intraepitelial escamosa anal de alto grado (HSIL) del cáncer es similar a la de la infección por VPH cervical por el cáncer y la HSIL cervical. Es bien sabido que la detección y el tratamiento de HSIL cervical reducen el riesgo de cáncer de cuello uterino, entonces, ¿por qué todavía no es un estándar de atención hacerlo para HSIL anal?

Hay una razón importante para esto: en esta era de la medicina basada en la evidencia, existe la necesidad de evidencia de alta calidad de que el tratamiento de HSIL anal reduce el riesgo de cáncer anal. El estudio ANal Cancer / HSIL Outcomes Research (ANCHOR) ([U01CA121947](#)), financiado por el Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU., es un gran ensayo controlado aleatorio para determinar si el tratamiento de HSIL anal reduce la incidencia de cáncer anal en comparación con la monitorización activa sin tratamiento. Este estudio se centra en el grupo con mayor riesgo de cáncer anal, hombres y mujeres que viven con el VIH mayores de 35 años con HSIL anal comprobada por biopsia. Si se puede demostrar un nivel significativo de reducción del cáncer anal en el grupo de tratamiento de esta población desafiante de muy alto riesgo, se espera que el tratamiento con HSIL anal se convierta en el estándar de atención para este grupo, así como para los otros grupos con mayor riesgo. de cáncer anal.

Sin embargo, los desafíos no terminan ahí. Si el tratamiento de la HSIL anal se convierte en un tratamiento estándar, será necesario definir los algoritmos de detección óptimos para detectarla. La citología anal tiene muchas de las mismas limitaciones que la citología cervical, principalmente baja sensibilidad y tendencia a subestimar la gravedad de la enfermedad. Al igual que en el cuello uterino, la prueba del VPH ofrece una mayor sensibilidad que la citología pero una menor especificidad, particularmente en hombres y mujeres que viven con el VIH y que tienen una prevalencia e incidencia especialmente altas de infección anal por VPH. La combinación óptima de citología y genotipado del VPH y pruebas de segundo nivel, como marcadores de metilación, detección de oncoproteínas del VPH y otros métodos, aún debe definirse, y es probable que los mejores algoritmos varíen según el grupo de riesgo.

Otro tema que deberá abordarse es el tratamiento óptimo para HSIL anal. El estudio ANCHOR será, con mucho, el estudio más grande que examina la eficacia del tratamiento anal con HSIL, pero es un estudio de “estrategia de tratamiento” y no está diseñado para comparar un tratamiento con otro. Hay muy pocos ensayos controlados aleatorios publicados de HSIL anal hasta la fecha, y todos los datos publicados hasta la fecha apuntan a serios desafíos con cada una de las modalidades estudiadas hasta ahora. Estos incluyen baja eficacia y recurrencia en los sitios de tratamiento.^{5,6} Es probable que el VPH sea una “infección de campo”, particularmente en individuos inmunodeprimidos, y en consonancia con esto, también existe una alta tasa de lesiones incidentes en sitios no tratados, conocida como enfermedad metacrónica.

Luego está la cuestión de los números. Si el tratamiento de HSIL anal se convierte en el estándar de atención en los grupos de alto riesgo, una gran proporción de hombres y mujeres en esos grupos pueden necesitar tratamiento con HSIL en algún momento. Actualmente, se estima que la mitad o más de los hombres que viven con el VIH y alrededor de un tercio de las mujeres que viven con el VIH tendrán HSIL anal en análisis transversales.⁷⁻⁹ Aunque puede haber una regresión espontánea de algunas HSIL, también habrá HSIL incidente con el tiempo en muchas. Dado el número limitado de personas capacitadas en anoscopia de alta resolución (HRA) y tratamiento guiado por HRA de HSIL, es fácil imaginar que el grupo existente de proveedores de HRA se verá rápidamente abrumado. Habrá una necesidad de una rápida expansión del grupo de proveedores de HRA bien capacitados, lo que requerirá la expansión de programas de capacitación de alta calidad guiados por métricas rigurosas y estándares de práctica. También existe una necesidad urgente de más investigación científica de la progresión de HSIL anal al cáncer y la identificación de biomarcadores de progresión al cáncer. No todas las HSIL son iguales y es muy posible que algunas, pero no todas, las HSIL deban tratarse. El estudio ANCHOR incluye un biorepositorio de muestras que será de gran valor para comprender la patogénesis del cáncer anal y la identificación de biomarcadores de progresión. Dada la similitud entre el cáncer de cuello uterino y el cáncer de ano, la identificación de biomarcadores de progresión de HSIL anal a cáncer anal también podría ser relevante para la identificación de biomarcadores similares en el cuello uterino. Quizás en el futuro, con esta información, podamos limitar nuestro tratamiento de HSIL asociado al VPH en cualquier ubicación anatómica solo a aquellos que se entiende que tienen mayor riesgo de progresión al cáncer. La identificación de biomarcadores de progresión desde HSIL anal hasta cáncer anal también podría ser relevante para la identificación de biomarcadores similares en el cuello uterino. Quizás en el futuro, con esta información, podamos limitar nuestro tratamiento de HSIL asociado al VPH en cualquier ubicación anatómica solo a aquellos que se entiende que tienen mayor riesgo de progresión al cáncer. La identificación de biomarcadores de progresión desde HSIL anal hasta cáncer anal también podría ser relevante para la identificación

de biomarcadores similares en el cuello uterino. Quizás en el futuro, con esta información, podamos limitar nuestro tratamiento de HSIL asociado al VPH en cualquier ubicación anatómica solo a aquellos que se entiende que tienen mayor riesgo de progresión al cáncer.

Por supuesto, existe la buena noticia de que la vacuna contra el VPH funciona muy bien para prevenir la infección anal por VPH y el posible cáncer anal entre quienes aún no han estado expuestos a los tipos relevantes de VPH. Esta será la clave para la prevención del cáncer anal en el futuro y debe implementarse de manera agresiva y sin distinción de género siempre que sea posible.

Pero para aquellos que siguen en alto riesgo de tener HSIL anal, ¿ha llegado el momento de detectarlo y tratarlo? Según las consideraciones enumeradas anteriormente, la respuesta puede ser "todavía no". Un enfoque sería esperar las respuestas que proporcionará ANCHOR: no lo analice ni lo trate a menos que ANCHOR nos diga que hacerlo es eficaz para reducir la incidencia de cáncer anal. En ausencia de tratamiento para HSIL anal, recomendamos que todas las personas con alto riesgo de cáncer anal se sometan a un examen anorrectal digital (DARE) a intervalos regulares para palpar masas que podrían indicar la presencia de cáncer anal.

Sin embargo, como muchos expertos de todo el mundo, en la Clínica, Centro de Investigación y Educación de Neoplasia Anal de la Universidad de California, San Francisco, adoptamos un enfoque diferente. Además de realizar DARE, hasta que obtengamos las respuestas de ANCHOR, optamos por tratar activamente la HSIL anal dado su conocido potencial precanceroso y la alta incidencia de cáncer en nuestras poblaciones de alto riesgo. Consideraremos otros enfoques solo si el estudio ANCHOR nos dice que tratar HSIL anal con nuestros métodos actualmente disponibles es inútil. De una forma u otra, debemos estar preparados para implementar el tratamiento HSIL como estándar de atención y / o continuar desarrollando la infraestructura necesaria para explorar otros enfoques para prevenir el cáncer anal en poblaciones de alto riesgo.

Cada uno de estos temas se analizará más a fondo en este número de HPV World.

DIVULGACIÓN *El autor no declara nada que revelar.*

Traducción y adaptación: Dra. Patricia Cingolani

Referencias

1. Nelson RA, Levine AM, Bernstein L et al. Patrones cambiantes del carcinoma del canal anal en los Estados Unidos. *J Clin Oncol* 2013; 31 (12): 1569-1575. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23509304/>
2. Deshmukh AA, Suk R, Shiels MS et al. Tendencias recientes en la incidencia y la mortalidad del carcinoma de células escamosas de ano en los Estados Unidos, 2001-2015. *J Natl Cancer Inst* 2020; 112 (8): 829-838. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31742639/>
3. Colon-Lopez V, Shiels MS, Machin M et al. Riesgo de cáncer anal entre personas con infección por VIH en los Estados Unidos. *J Clin Oncol* 2018; 36 (1): 68-75. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29140774/>
4. Moscicki AB, Darragh TM, Berry-Lawhorn JM et al. Detección de cáncer anal en mujeres. *J Low Genit Tract Dis* 2015; 19 (3 Suppl 1): S27-42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26103446/>
5. Richel O, de Vries HJC, van Noesel CJM et al. Comparación de imiquimod, fluorouracilo tópico y electrocauterio para el tratamiento de la neoplasia intraepitelial anal en hombres VIH positivos que tienen sexo con hombres: un ensayo controlado aleatorio abierto. *Lancet Oncol* 2013; 14 (4): 346-

353. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23499546/>

6. Goldstone SE, Lensing SY, Stier EA y col. Un ensayo clínico aleatorizado de ablación por coagulación por infrarrojos versus monitoreo activo de displasia intraanal de alto grado en adultos con infección por el virus de inmunodeficiencia humana: ensayo del consorcio de malignidad del SIDA. Clin Infect Dis 2019; 68 (7): 1204-1212. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30060087/>

7. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML et al. Efecto de la terapia antirretroviral de gran actividad sobre la historia natural de las lesiones intraepiteliales escamosas anales y la infección por el virus del papiloma humano anal. J Acquir Immune Defic Syndr 2001 12; 28: 422-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11744829/>

8. de Pokomandy A, Rouleau D, Ghattas G et al. HAART y progresión a neoplasia intraepitelial anal de alto grado en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres y están infectados por el VIH. Clin Infect Dis 2011; 52 (9): 1174-1181. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21364075/>

9. Stier EA, Lensing SY, Darragh TM et al. Prevalencia y factores de riesgo de lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado anales en mujeres que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana. Clin Infect Dis 2020; 70 (8): 1701-1707. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31292602/>

Fuente: <https://www.hpvworld.com/articles/screening-for-anal-high-grade-squamous-intraepithelial-lesions-and-anal-cancer-has-its-time-come/>