

Líderes de Opinión, en Mesa Redonda Virtual



DR. SILVIO A. TATTI
Hospital de
Clínicas "José
de San Martín",
Universidad de
Buenos Aires,
(ARGENTINA)



DR. JOEL PALEFSKY
Universidad
de San
Francisco
California
(UCSF)
(USA)



**DRA. TERESA
M. DARRAGH**
Universidad
de San
Francisco
(UCSF),
California
(USA)



**DR. CARLOS
ARANDA
FLORES**
Instituto
Nacional de
Perinatología.
(MÉXICO)

Tema: Enfermedad Precursora Anal y VPH

INTRODUCCIÓN

El espectro de cánceres relacionados con el VPH se incrementa día con día; además de la estrecha relación que el VPH guarda con el cáncer de cérvix, está demostrado que afecta otros sitios anatómicos como vagina, vulva, orofaringe, laringe, pene y ano.

En el caso del ano, sabemos que muestra al igual que el cuello uterino, una zona de transformación, por lo que de la misma forma se puede realizar la prueba de Papanicolaou, pruebas moleculares para VPH y ablaciones. La mayor incidencia y prevalencia que la patología anal ha mostrado en la última década, nos compromete a repasar y actualizar nuestros conocimientos.

Cuatro Expertos Profesores, reconocidos en el estudio e investigación, acerca de la "Enfermedad Precursora Anal", han sido consultados, on line, en busca de respuestas basadas en sus conocimientos, experiencia y publicaciones, facilitando y fortaleciendo nuestro interés al respecto de ésta enfermedad.

Los conceptos, opiniones y análisis seleccionados, abordan aspectos esenciales acerca de la incidencia, prevalencia, factores de riesgo, métodos de estudio y opciones de manejo presentes y futuros, entre otros.

Líderes de Opinión, en Mesa Redonda Virtual



Joel Palefsky MD.

El Dr. Palefsky, es graduado en la Universidad de Mc Gill, Montreal Canada. Profesor e Investigador en la Universidad de San Francisco California (UCSF)(División de Enfermedades Infecciosas) y un Líder Experto en Virus de Papiloma Humano y Enfermedad Anal. Presidente e Investigador: Instituto Nacional del Cáncer SIDA(UCSFHelen Diller Family) Incesante Investigador, autor de más de 160 trabajos de investigación publicados en las más importantes revistas de su especialidad.
http://cancer.ucsf.edu/people/palefsky_joel.php
www.ucsf.edu/bms/virology.html;

TEMA: ENFERMEDAD PRECURSORA ANAL y VPH:

El VPH no sólo causa cáncer cervical. En los Estados Unidos, el cuello del útero es muy dominante en lo que se refiere al número de casos. Pero hay una serie de casos que son atribuibles al VPH en la orofaringe. La mayoría de los casos de cáncer anal son asociados al VPH. Un pequeño número de cavidad oral y los cánceres de laringe, vulva, y pene, con tasas no muy altas.

Si se comparan hombres y mujeres, al contar el número de casos en los hombres estadounidenses asociados con el VPH es muy similar al número de casos de cáncer cervical que vemos en las mujeres. Esto, cuando se suman los casos en la cavidad oral, la orofaringe, la laringe, el ano y el pene, por ejemplo. Así que este es un problema en el que realmente tenemos que centrarnos más en el futuro.

¿Qué pasa con el ano?

Una vez más, no es algo que está en las pantallas de radar de la mayoría de la gente, pero que está asumiendo cada vez más importancia, creo. La razón de que el ano es particularmente interesante en este contexto es que es biológicamente muy similar a la del cuello uterino. La zona de transformación en el cuello del útero, que es el objetivo principal del VPH tiene un equivalente en el canal anal, que es donde el epitelio del recto se reúne el epitelio anal. Así que esta salida rectal es una zona de transformación y se puede hacer la prueba de Papanicolaou, pruebas del VPH y las ablaciones en el ano al igual que lo harían en el cuello uterino.

La incidencia de cáncer anal es cada vez mayor entre los hombres y las mujeres.

El incremento es de alrededor de un 2% cada año en la población general; hay poblaciones concretas que tienen incidencia especialmente alta de los cánceres relacionados con HPV anal. Así, de nuevo, sólo para poner esto en el contexto de su homólogo, el cuello uterino, la detección de cáncer de cuello uterino ha llevado a una reducción sustancial en el cáncer de cuello uterino. Empezamos en unos 40 a 50 por 100.000. Estamos abajo en alrededor de 8 o menos por cada 100.000. Si nos fijamos en los hombres que tienen sexo con hombres que supuestamente

están en riesgo de contraer el VPH a través del coito anal receptivo, la incidencia de cáncer anal antes de la epidemia de VIH fue, creo, bastante similar a lo que solemos encontrar en el cuello del útero antes de nuestra detección en esa zona. Y como saben, no tenemos, un programa de detección de rutina para la enfermedad anal. La incidencia de cáncer anal se estima en un 70 por 100.000.

Las personas viven más, tienen más tiempo para desarrollar cáncer cuando no están siendo evaluados y tratados por la lesiones pre-cancerosas. Por ejemplo, tres cohortes recientes mostraron, que la incidencia de cáncer anal en esta era de la terapia antirretroviral de gran actividad, a 75 por 100.000 habitantes, 137 por 100.000 habitantes y 78 por 100.000. Las tasas más altas de cáncer cervical se observan en el hemisferio sur. Pero son casi todos de menos de 90 o menos por cada 100.000. Ahora estamos empezando a ver los tipos de cáncer anal superior a 100 por 100.000 o más.

Más del 10% de los hombres serán diagnosticados con verrugas durante su vida, principalmente de personas en el grupo de 20 a 29 años. Tienen una gran cantidad de estigma psico-social y requieren una gran cantidad de tratamientos. En promedio requieren, tres rondas de tratamiento y a menudo regresan.

Para resumir la carga de la infección por VPH en los hombres, tenemos casi 10.000 casos cada año de los cánceres relacionados con el VPH, principalmente en el pene, ano y área de cabeza y cuello. No hablamos mucho acerca de la papilomatosis respiratoria benigna de menores, pero esto es consecuencia devastadora de la instalación del VPH en la laringe en el momento del parto, mediante la aspiración y requiere múltiples cirugías en los bebés.

Si ven por ejemplo, en las infecciones por VPH oral, no es muy frecuente encontrar, al menos en la forma en que se muestra en estos momentos. Este es un estudio que muestra la gente, diferentes grupos de edad. Se puede ver en los bebés pequeños, de hasta 15 años de edad que es bastante poco común y luego sube un poco durante la adolescencia, pero no mucho. Así que no vemos una gran cantidad de infección de HPV oral a menos que haya poblaciones de mayor riesgo (VIH positivas)

Los hombres muestran en los estudios de cohorte, que el 60% de ellos van a tener un tipo de VPH detectables en un momento determinado en el tiempo. El sitio más común es en el tallo del pene, seguido por el glande y la corona y luego progresivamente más escasos. En los hombres heterosexuales, personas que no tienen una historia de sexo anal receptivo, aproximadamente el 25% de ellos tenía una infección en el canal anal con el VPH.

En contraposición a lo que vemos en el cuello del útero, donde la prevalencia pico de la infección por VPH en el cuello uterino es típicamente en el grupo de 18 a 24 años de edad y luego declina de manera muy sustancial a fin de que la mayoría de las mujeres ya no detectables VPH después de la edad de 30 años. Así que estamos viendo una epidemiología muy distinta de la infección por VPH en el pene.

Y si nos fijamos en los factores de riesgo para la infección por el VPH, que son factores clásicos de riesgo sexual, el aumento del número de socios, y esto es cierto tanto para oncogénicos y los tipos no oncogénicos, diferente número de parejas femeninas en los últimos tres meses, y a continuación, el uso del condón cada vez menos están asociados con mayor riesgo de detección del VPH de pene.

Si se compara la historia natural de la infección del pene a la infección del cuello uterino, lo interesante es que el riesgo acumulativo de contraer el VPH no es muy diferente entre hombres y mujeres durante períodos más o menos similar de tiempo. Pero es interesante el tiempo de eliminación es más corta en el pene que en el cuello uterino. Así que parece que cuando los hombres que se infectan, no parece que tienen el virus, en contraste, las mujeres si lo desarrollan.

Lo que creo que son los datos más provocativos, es que prácticamente todo el mundo que es VIH positivo cuando eres un MSM (hombres que tienen sexo con hombres), tiene la infección de HPV anal y una proporción muy alta de los hombres VIH negativos que tienen sexo con hombres tiene la infección de HPV anal, aproximadamente en el 60%. Y yo te dije antes de que la edad, la prevalencia de la infección relacionada con el pene sea muy similar a la del ano. Casi el 30% en algunos grupos de edad tienen los tipos de VPH que causan cáncer.

Así que la pregunta que siempre me hacen es donde están las poblaciones de pacientes altamente seleccionados: basado en datos de población real, en el 57% de los hombres VIH negativos habían padecido infección por VPH anal y en el 88% de los hombres VIH positivos tuvieron infección por VPH anal.

Ahora bien, una cosa que creo que pueden ser de particular interés para este grupo es el hecho de que en nuestros estudios anteriores y se confirma constantemente desde entonces, hemos encontrado más la infección por VPH anal en la mujer que encontramos en el cuello uterino. Empezamos con estudios en donde el grupo de personas inmunodeprimidas (VIH positivas) donde se muestra, que el 68% de las mujeres VIH positivas tenían la infección anal por VPH en comparación con el 33% que había de cuello uterino. En mujeres con una historia de trabajo sexual o el uso de drogas inyectables, el 31% tiene infección por VPH anal en comparación con 11% con el VPH cervical. Y luego, en un estudio que hicimos en un grupo muy sano de las mujeres jóvenes en la clínica de displasias en "UCSF y de Planned Parenthood", encontramos que aproximadamente el 60% de ellos tienen la infección por HPV anal en comparación con un 50%, o en el cuello uterino. Y luego, en un estudio realizado en mujeres completamente sanas, la población más o menos en el grupo con sede en Hawai, se trata de la misma. Así que la infección por VPH anal es mucho más común, creo yo, que nadie podría haber imaginado en las mujeres. Y lo que significa, creo que aún queda por determinar.

Mi sensación es que muy bien puede ser un importante reservorio de la infección que afecta a la biología de la infección cervical, además de lo que podría hacer con respecto al cáncer anal.

Y entonces, finalmente, en lo que se refiere a la enfermedad como podría esperarse dado todo lo que he estado diciendo acerca de que hay una gran cantidad de enfermedades. Así que si citologías anales **en hombres VIH positivos, el 75% de las personas que son los más inmuno-suprimidos tiene un Papanicolaou anormal anal** al igual que aproximadamente el 20% de los HSH VIH negativos.

Y en el rango de edad se ve una vez más que se mantiene bastante constante. Lo único que estamos empezando a ver es **un poco de asimilación de la enfermedad de alto grado como se podría esperar cuando la gente comienza a envejecer. Y este es el grupo que probablemente es el mayor riesgo de desarrollar cáncer anal.**

Casi el 60% de los individuos VIH positivos, tiene enfermedad de alto grado. Así que este es un muy, muy común y preocupante problema.

Y, finalmente, con respecto a las mujeres, puesto que dije que vemos la infección por VPH más anal que cervical, usted puede preguntarse **si vemos más AIN, en la mujer la respuesta es sí.** En el estudio interinstitucional de la Mujer del VIH se encontró que el 21% había AIN frente al 13% con NIC y que era cierto, pero si eres VIH positivo o negativo, donde había más de AIN, en las mujeres VIH-negativas y luego compararlo con el CIN.

Entonces, ¿qué deberíamos hacer al respecto? Tenemos dos áreas donde tenemos que estar pensando en el impacto, potencialmente, de la vacunación. **Una de ellas es la prevención de la enfermedad en los hombres y la otra es considerar a los hombres como asociados en la propagación del VPH con sus consecuencias para las mujeres.** Y así, si usted piensa en los hombres como vectores de infección por VPH quiero destacar como un hombre que esta es una enfermedad de transmisión sexual. Los hombres no pueden ser considerados los vectores únicos, así no iba a funcionar. Así que lo que realmente es una relación bilateral aquí. Pero si usted piensa en los hombres como una fuente potencial, el contacto sexual es necesario para la transmisión. Hay una serie de estudios que demuestran una asociación fuerte y consistente entre el número de parejas masculinas recientes y de por vida con la detección del VPH en las mujeres. El riesgo de cáncer de cuello uterino se asocia claramente con la conducta por parte de los hombres en términos de presencia de infección genital por VPH y el número de parejas extramatrimoniales. Y la tasa de circuncisión masculina también influye en el riesgo de cáncer de cuello uterino ya que pensamos que la influencia es el riesgo de infección del pene.

Así que las razones de salud pública para la vacunación de género neutro, eso significa que tanto hombres como mujeres, son los siguientes: el hecho de que los hombres transmitan el VPH a las mujeres; que la vacunación de género neutro puede conducir a una reducción más rápida y completa de la carga de enfermedad en las mujeres, y la razón para esto es que si todas las mujeres fueron vacunadas que esto sería discutible, no tendríamos necesidad de vacunar a los hombres, pero sabemos que sólo una parte de las mujeres que eran

potencialmente elegibles para la vacunación son realmente vacunadas. Y como era de esperar que si nos fijamos en los beneficios de la adición de los hombres a los programas de vacunación más alta es la tasa de vacunación en las mujeres, que sería menos rentable. Pero si, por ejemplo, sólo la mitad de las mujeres o menos se está vacunando, estudios de coste-eficacia en hombres vacunados, demuestran que los hombres agregados al programa pueden ser rentables.

Otra pregunta sería, si funciona la vacuna en los niños? Como saben, la superficies de la piel que hemos estado hablando en los hombres son diferentes de los que usted ha oído hablar de mujeres. Y todo lo que puedo decirles es que los estudios de transición que el Dr. Cox en la que se refiere a la inmunogenicidad de la vacuna, no la eficacia, pero la inmunogenicidad fue estudiada en niños pequeños, demostró que los niños prepúberes y los niños en la época de la pubertad producen títulos que eran tan buenos, si no mejor que las niñas en edad similar. Así que la vacuna desde ese punto de vista debe ser inmunogénica. Y entonces los datos que muestran una buena eficacia en el condiloma vulvar externo, que es una superficie de la piel similar a lo que podría obtener en el pene, ofrecen mucha esperanza de que veamos una buena eficacia en el pene también. Así que somos optimistas de que la vacuna funciona bien en los hombres.

Los proyectos en curso de mi grupo de trabajo se dividen en dos categorías principales: 1) Control de la replicación del virus de ADN tumoral y las manifestaciones clínicas de la infección por el virus de ADN tumoral en el contexto del VIH-relacionados con la inmunosupresión, y 2) la biología del virus de ADN tumoral asociada a neoplasia.

Nuestros intereses están específicamente centrados en el virus del papiloma humano (VPH) y virus de Epstein-Barr (VEB). Nuestros esfuerzos en el VPH incluye la comprensión del papel de los factores del huésped en la biología de la infección por VPH. Hemos mostrado dos proteínas con tendencia a ser altamente regulada, tanto en el VPH-infectados y en infectados por el VEB en los tejidos epiteliales, MRP-8 y MRP-14. MRP-8 y 14 se sabe que son altamente expresadas en los neutrófilos, pero su papel en la enfermedad epitelial no se conoce. También tienen la capacidad de afectar la entrada y la salida de células inflamatorias, como monocitos. Hemos demostrado que estas proteínas pueden afectar a la función de la E7 del VPH de los 16 la transformación de proteínas a través de la inhibición de la caseína quinasa II y la inhibición de la fosforilación de E7. Estas proteínas también afectan el ciclo celular mediante la modulación de otras enzimas como la MAP quinasa. También es probable la influencia de secreción de PSC en la respuesta inmune a las lesiones asociadas al VPH, a través de sus propiedades quimiotácticas. Uso de hibridación genómica comparativa, RT-PCR, el láser captura de análisis de microscopía y de microarrays; nuestro laboratorio también está realizando estudios de los cambios genéticos en los tejidos infectados por el VPH para identificar las vías de progresión a cáncer invasivo e identificar marcadores moleculares de progresión.

El laboratorio ha desarrollado una terapia génica que utiliza un plásmido que codifica para el HSV-1 timidina quinasa (TK) del gen bajo el control de VPH-E2-elementos de respuesta para impulsar la expresión concreta de VPH en los conocimientos tradicionales. Demostrando ser altamente tóxica y VPH-específica in vitro cuando las células están expuestas a aciclovir, este enfoque está siendo actualmente probado en modelos animales.

Para resumir a continuación, lo que he estado tratando de transmitir es que la infección de HPV lleva a la importante carga de morbilidad en los hombres. Que la infección por VPH que se transmite de hombre a mujer conduce a una importante carga de morbilidad en las mujeres. Que los datos de inmunogenicidad y la similitud de la biología de la enfermedad asociada con el VPH en hombres y mujeres indican que la vacuna puede ser eficaz para prevenir el VPH en hombres, vamos a verlo pronto. Los beneficios se incluyen no sólo la reducción en la enfermedad en los hombres, sino inmunidad en ambos sexos, mejorado para reducir la enfermedad en las mujeres.

Ref.

1. J. Palefsky, MD. Update on HPV: Beyond cervical cancer. *Srm, sexuality, reproduction & menopause, A clinical publication of the American Society for Reproductive Medicine (srm)* <http://www.srm-ejournal.com/srm.asp?id=72852> Symposium held November 2008 at the American Society for Reproductive Medicine Annual Meeting in San Francisco, California. Supported by an independent educational grant from Merck.

2. Palefsky JM, Holly EA, Hogeboom CJ, Ralston ML, DaCosta MM, Botts R, Berry JM, Jay N, Darragh TM. Virologic, immunologic, and clinical parameters in the incidence and progression of anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive and HIV-negative homosexual men. *Department of Laboratory Medicine, University of California-San Francisco 94143, USA. Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1998 Apr 1;17(4):314-9.

3. J. Palefsky, MD. DNA tumor viruses of the epithelium *Biomedical Sciences (BMS) Graduate Program. Virology & Microbial Pathogenesis UCSF University of California* www.ucsf.edu/bms/virology.html 2009/2010

Líderes de Opinión, en Mesa Redonda Virtual

Tema: Enfermedad Precursora Anal y VPH

Teresa M. Darragh, MD



Universidad de California, San Francisco (UCSF)
Médico Histopatólogo
Área de Especialidad, Citología Anal y Ginecológica
Profesor de Patología Clínica, Departamento de Patología
Participante en un sin-número de trabajos de investigación, publicados en las revistas más renombradas de su especialidad.

*Mi principal interés está en la patogenia del virus del papiloma humano (VPH) inducida por neoplasias anogenitales. Estoy involucrada activamente con varios proyectos de investigación clínica de investigación relacionadas con el VPH enfermedad del tracto ano-genital en hombres y mujeres, tanto inmunocompetentes como inmunodeprimidos. Nuestro equipo de UCSF es reconocido internacionalmente como un líder en este campo, y nuestro trabajo ha sido fundamental en el reconocimiento de la magnitud clínica de VPH relacionados con la enfermedad anal y en la aceptación cada vez mayor de la utilidad de la citología anal como una herramienta de detección, para las poblaciones en riesgo .
http://cancer.ucsf.edu/people/darragh_teresa.php*

Utilidad de la citología anal en la detección de la lesión escamosa intraepitelial anal.

Las lesiones escamosas intraepiteliales anales (ASIL) son comunes en los hombres homosexuales y bisexuales, en particular las de alto grado, lo cual puede representar un precursor de cáncer anal. La citología de cuello uterino es una herramienta útil para la detección de lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado del cuello uterino para prevenir el cáncer de cuello uterino.

En el caso del ano, la citología anal puede ser una herramienta útil para detectar ASIL. La sensibilidad y especificidad de la citología anal es variable en personas VIH-positivas y VIH-negativas.

El grado de la enfermedad en la citología anal no siempre se corresponden con el grado histológico, y la citología anal debe utilizarse en conjunto con la confirmación histopatológica mediante la obtención de biopsia dirigida a través de anoscopia de alta resolución, instrumento eficaz para el diagnóstico de neoplasia intraepitelial anal.

(1)

Beneficios que muestran la anoscopia de alta resolución, la citología anal y las pruebas de virus del papiloma humano en pacientes con neoplasia intraepitelial anal de alto grado

La anoscopia de alta resolución es la colposcopia del ano después de aplicar ácido acético al 3 por ciento. Mediante la anoscopia de alta resolución se realizan biopsias guiadas, como método estándar para detectar lesiones de alto grado de neoplasia anal. La sensibilidad y especificidad de la citología anal y pruebas de virus del papiloma humano son diferentes en personas VIH-positivas y VIH-negativas para los hombres que tienen sexo con hombres, cuando se detectan lesiones de alto grado de neoplasia anal en pacientes que ha sido sometidos a una biopsia guiada por anoscopia de alta resolución. El uso óptimo de las pruebas de virus del papiloma humano aún no se ha definido. La anoscopia de alta resolución es un instrumento eficaz para el diagnóstico de neoplasia anal de alto grado. (1-2)

Valoración de la citología anal, en pacientes con neoplasia intraepitelial anal, tomada por el clínico y la auto-toma en pacientes de riesgo: hombres que tienen sexo con hombres

La infección por virus del papiloma humano (VPH)-asociado a cáncer anal, está aumentando en prevalencia y es más común entre hombres que tienen sexo con hombres y personas VIH-positivas. La citología anal puede detectar el precursor del cáncer anal, neoplasia intraepitelial anal (AIN).

La sensibilidad de la citología para detectar la AIN es mayor para el espécimen recolectado por el clínico que la auto-toma y mayormente en personas VIH-positivas en comparación con los hombres VIH-negativo. Sin embargo, la probabilidad de AIN, en un paciente con un resultado de citología negativa puede no ser lo suficientemente bajo (23% en hombres VIH-negativos y 45% para los varones VIH-positivos con un paciente que recolecte la muestra). Estos datos plantean la cuestión de si la estrategia óptima de cribado de la población es de cribado con citología más anoscopia sólo para aquellos que dan positivo, o si la anoscopia debería ser recomendada para todos los miembros de estos grupos de riesgo. Dados los recursos limitados y el limitado número de médicos formados en anoscopia, los exámenes citológicos pueden ser el mejor método actual para identificar la enfermedad en la población de alto riesgo. (3)

Factores de riesgo para la infección por virus del papiloma humano anal

Los hombres con infecciones del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tienen una alta prevalencia de infección anal por virus de papiloma humano (VPH), y la enfermedad anal potencialmente precancerosas. Para caracterizar la prevalencia y factores de riesgo de la infección por HPV anal, se estudiaron las anomalías citológicas de 37 VIH-positivos y 28 participantes VIH-negativas en el San Francisco General Hospital Cohort Study. Se aplicó un cuestionario, seguido de un examen anal que consta de una toma con dos hisopos consecutivos para la citología anal, la hibridación de ADN del VPH, y anoscopia con biopsia de las lesiones visibles. Diez de los 28 (36%) hombres VIH-negativos y 19 de 37 (51%) hombres VIH-positivos tenían una infección por VPH anal ($p = 0,32$). Los factores de riesgo para la infección por VPH anal incluída la infección con VIH con un recuento de $CD4 < 200/mm^3$ ($p = 0,03$) y un historial de tabaquismo ($p = 0,03$). La citología anal anormal se encontró en 2 de 26 (8%) hombres VIH-negativos y 10 de 36 (28%) varones VIH-positivos con la citología adecuada para la interpretación ($p = 0,09$). Los factores de riesgo para la citología anal anormal incluyó la positividad del VIH con un recuento de

$CD4 < 200/mm^3$ ($p = 0,006$) y tabaquismo actual ($p = 0,03$). En conclusión, el riesgo de desarrollo de la enfermedad anal y la infección por VPH fue mayor entre los varones VIH-positivos con un recuento de $CD4 < 200/mm^3$; el tabaco puede jugar un papel en la patogénesis de la enfermedad anal (4)

Prevalencia de la Neoplasia intraepitelial anal en la era de la terapia retroviral en mujeres infectadas por VIH.

Aún en la era de la terapia antiviral altamente activa, la prevalencia de la neoplasia intraepitelial anal es del 16% en mujeres infectadas por VIH(5)

Ref.

1. Palefsky JM, Holly EA, Hogeboom CJ, Berry JM, Jay N, Darragh TMJ. Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1997 Apr 15;14(5):415-22. Anal cytology as a screening tool for anal squamous intraepithelial lesions. Department of Laboratory Medicine, University of California, San Francisco, USA.

2. Berry JM, Palefsky JM, Jay N, Cheng SC, Darragh TM, Chin-Hong PV. Performance characteristics of anal cytology and human papillomavirus testing in patients with high-resolution anoscopy-guided biopsy of high-grade anal intraepithelial neoplasia. Dis Colon Rectum. 2009 Feb;52(2):239-47. Department of Medicine, University of California San Francisco, San Francisco, California, USA.

3. Chin-Hong PV, Berry JM, Cheng SC, Catania JA, Da Costa M, Darragh TM, Fishman F, Jay N, Pollack LM, Palefsky JM. Comparison of patient- and clinician-collected anal cytology samples to screen for human papillomavirus-associated anal intraepithelial neoplasia in men who have sex with men. Ann Intern Med. 2008 Sep 2;149(5):300-6. University of California, San Francisco.

4. Palefsky JM, Shiboski S, Moss A. Risk factors for anal human papillomavirus infection and anal cytologic abnormalities in HIV-positive and HIV-negative homosexual men. J Acquir Immune Defic Syndr. 1994 Jun;7(6):599-606. http://cancer.ucsf.edu/people/darragh_teresa.php

5. Hessol NA, Holly EA, Efird JT, Minkoff H, Schowalter K, Darragh TM, Burk RD, Strickler HD, Greenblatt RM, Palefsky JM. AIDS. 2009 Jan 2;23(1):59-70. Anal intraepithelial neoplasia in a multisite study of HIV-infected and high-risk HIV-uninfected women. Department of Clinical Pharmacy, University of California, San Francisco, California 94122, USA. PMID: 19050387 [PubMed]

Líderes de Opinión, en Mesa Redonda Virtual

Dr. Silvio Alejandro Tatti



El Doctor Tatti, es Profesor adjunto en la Primera Cátedra de Ginecología, Hospital de Clínicas “José de San Martín”, Universidad de Buenos Aires, UBA; Jefe de la Sección Patología Cervical y Vulvo Vaginal. Maestro de Colposcopia en Latinoamérica (FLTGI); Ha sido miembro del Comité de Educación en la Federación Internacional de Colposcopia (IFCPC); autor y coautor de reconocidos textos de la patología del tracto genital inferior en idioma español e inglés. Actualmente es nombrado: Presidente Electo de la IFCPC

Tema: Enfermedad Anal y VPH

Factores de riesgo más importantes para enfermedad anal

Los principales factores de riesgo descriptos son la infección por HPV, especialmente por múltiples subtipos y de alto riesgo oncogénico, infección por HIV y el bajo recuento de CD4, historia de verrugas genitales y hábito de relaciones sexuales anales. Otros factores de riesgo son tabaquismo, inmunosupresión crónica, receptor de órganos transplantados, y otras lesiones anogenitales por HPV.1-4

Países que muestran mayor prevalencia de infección por VPH anal y sexo más común en ésta enfermedad.

La mayor incidencia se encuentra en la población de hombres que tienen relaciones con hombres y en la ciudades con mayor tasa de, especialmente, esta población de mayor riesgo como por ejemplo San Francisco en Estados Unidos. 5

Exámenes de rutina en el hombre con enfermedad anal por VPH

Se recomendaría el estudio anal a los hombres que mantienen relaciones con hombres HIV positivos, y hombres que mantienen relaciones con hombres mayores de 40 años. Podrían beneficiarse también los hombres HIV positivos, independientemente de su orientación sexual y aquellos transplantados renales o inmunosuprimidos.

J.Palefsky recomienda el screening en esta población con citología anal en forma anual en HIV positivos, y cada 2 años en HIV negativos. Si el resultado fuera anormal, se debe realizar la anoscopía magnificada de alta resolución, que es el estudio del canal anal bajo visualización magnificada con el colposcopio, y biopsia de las imágenes sospechosas.

Pero en la población de alto riesgo para lesiones intraepiteliales anales (AIN) sería conveniente realizar la anoscopía magnificada de alta resolución en lugar de realizar el tamizaje previo con la citología anal.

También es importante realizar un tacto rectal anualmente para detectar masas tumorales que sugieran la sospecha de cáncer anal. 4,6

Sensibilidad de las pruebas utilizadas para detección de enfermedad anal como la citología anal y la prueba molecular

La sensibilidad de la citología anal es similar a la de cuello uterino, rondando entre 50 a 70%. En pacientes HIV positivos es de 81% y la especificidad es del 63%. En pacientes HIV negativos, la sensibilidad es del 50% y la especificidad es del 92%.⁷

Opciones de manejo en lesiones anales de bajo grado y de alto grado

No se han establecido aún normas de tratamiento debido a que la historia natural de estas lesiones no se conoce con certeza. Las lesiones intraepiteliales anales de bajo grado se podrían controlar a los 6 meses, así como también se podrían tratar con métodos químicos como topificaciones con ácido tricloroacético, en múltiples aplicaciones para las lesiones condilomatosas, o planas, cuando la cantidad y extensión es limitada. Las lesiones externas perianales también se podrían tratar de esta manera, o con tratamiento médico, como el imiquimod al 5%, crema con extracto de té verde o sinecatequinas, o podofilina, o con crioterapia. La terapia de coagulación infraroja se ha utilizado para el tratamiento de las lesiones intraepiteliales anales de bajo grado intra y perianales, así como en aquellas de alto grado.

En caso de diagnóstico de lesiones intraepiteliales de alto grado, dependiendo de la extensión de la lesión, se realiza tratamiento con láser CO₂, electrocauterización, y resección quirúrgica bajo anestesia en los casos de lesiones extensas con sospecha de invasión especialmente, el uso de tratamiento dirigido bajo control colposcópico contribuiría disminuyendo las complicaciones.

Debe considerarse el estado inmune del paciente y la tolerancia del paciente. 4,8,9,10.

El manejo que se le realice a cada enfermedad anal, interviene en la reducción de riesgo para desarrollar cáncer anal?

El tratamiento de las lesiones intraepiteliales anales probablemente reduciría la progresión al cáncer anal, y permitiría el alivio sintomático en los pacientes con condilomas y lesiones sangrantes o que causan prurito anal, y especialmente en los pacientes HIV positivos o inmunosuprimidos. 10,11

Eficacia de la aplicación de la vacuna contra VPH en los hombres, con el fin de prevenir la enfermedad anal y reducción de la adquisición de la infección por VPH en mujeres 12,13

Las vacunas aprobadas en la actualidad, bivalente y cuadrivalente, han demostrado brindar una respuesta eficaz de protección inmunológica contra la infección por el HPV 16 y 18, y 6, 11, 16 y 18, respectivamente. Asimismo, tendrían la ventaja de proteger eficazmente contra infecciones anogenitales extra-cervicales, como la infección por

VPH anal pudiendo reducir de esta manera la exposición en la mujer. En los hombres el 80-85% de los cánceres anales y 50% de los cánceres de pene se asocian a infección por HPV.

Estado actual de la "Terapia génica" en la prevención o tratamiento de estas enfermedades asociadas al VPH

Se encuentran en estudio, por ejemplo, el uso de antígenos E6 y E7 como vacunas terapéuticas que generen una respuesta inmunológica más robusta a través codificación de proteínas llamadas heat shock proteins (HSP) y estudios que utilizan la fusión de la proteína E7 del HPV-16 con HSP de *Mycobacterium bovis* para el tratamiento de AIN de alto grado. De 5 pacientes HIV positivos, 3 de ellos tuvieron regresión a lesión de bajo grado o Atipia celular de origen indeterminado (ASC-US), sin eventos adversos hasta la fecha. ,14,15

Referencias

1. Palefsky JM; Holly EA; Ralston ML; Arthur SP; Jay N; Berry JM; DaCosta MM; Botts R; Darragh TM. Anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive and HIV-negative homosexual and bisexual men: prevalence and risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998 Apr 1;17(4):320-6.
2. Palefsky JM; Holly EA et al. Virologic, Immunologic and Clinical Parameters in the Incidence and Progression of Anal Squamous Intraepithelial Lesions in HIV positive and HIV negative Homosexual Men. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998 Apr 1;17(4):314-9.
3. Moscicki AB; Hills NK; Shiboski S; Darragh TM; Jay N; Powell K; Hanson E; Miller SB; Farhat S; Palefsky J. Risk factors for abnormal anal cytology in young heterosexual women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999 Feb;8(2):173-8.
4. Palefsky JM, Rubin M. The Epidemiology of Anal Human Papillomavirus and Related Neoplasia. *Obstetric Gynecol Clin N Am*. 2009;36:187-200.
5. Parkin DM, Bray F. *Vaccine* 2006;(24S3):S3/11-S3/25.
6. Chin-Hung et al. *J Infect Dis*. 2004;90:2070-2076
7. Abbasakoor F, Boulos PB. *Br J Surg* 2005;92:277-290
8. Pineda, CE, Berry, JM, Jay, N, et al. High-resolution anoscopy targeted surgical destruction of anal high-grade squamous intraepithelial lesions: a ten-year experience. *Dis Colon Rectum* 2008; 51:829.
9. Goldstone S. et al. Infrared Coagulator: a useful tool for treating anal squamous intraepithelial lesions. *Dis Colon Rectum*, 2005;48(5):1042-1054.
10. Chang G, Berry JM, Jay N, Palefsky JM et al. Surgical treatment of High-grade Anal Squamous Intraepithelial Lesions: a prospective study. *Dis Colon Rectum* 2002;45:453-8.
11. Scholefield JH. Malignant transformation of high-grade anal intraepithelial neoplasia. *British Journal of Surgery* 2005; 92: 1133-1136.
12. Gillison ML, Chaturvedi AK, Lowy DR.. HPV prophylactic vaccines and the potential prevention of noncervical cancers in both men and women. *Cancer*. 2008 Nov 15;113(10 Suppl):3036-46.
13. Giuliano AR, Tortolero-Luna G, Ferrer E, Burchell AN, de Sanjose S, Kjaer SK, Muñoz N, Schiffman M, Bosch FX.. Epidemiology of human papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign conditions. *Vaccine*. 2008 Aug 19;26 Suppl 10:K17-28.
14. Palefsky JM; Berry JM; Jay N; Krogstad M; Da Costa M; Darragh TM; Lee JY. A trial of SGN-00101 (HspE7) to treat high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive individuals. *AIDS*. 2006 May 12;20(8):1151-5.
15. Huang C. DNA vaccine encoding heat shock protein 60 co-linked to PV16 E6 and E7 tumor antigens generates more potent immunotherapeutic effects than respective E6 or E7 tumor antigens. *Gynecologic Oncology* 107 (2007) 404-412.

Líderes de Opinión, en Mesa Redonda Virtual

DR. CARLOS E. ARANDA FLORES



Cirujano Oncólogo, Subespecialista en Oncología Ginecológica y Colposcopia. Coordinador: Servicio de Oncología, en el Instituto Nacional de Perinatología, en la ciudad de México. (INPer) Catedrático en la Facultad de Medicina de la UNAM, durante 30 años. Profesor Titular del Diplomado en Colposcopia en el Instituto Nacional de Perinatología. Producción Científica: editor y coeditor, autor y coautor de libros nacionales y en libro internacional.

Tema: Enfermedad Anal y VPH

Factores de riesgo más importantes para enfermedad anal

- Hombres: relaciones sexuales ano receptivas, número de parejas sexuales, positividad a VIH, en VIH (+) bajo nivel de Cd4.
- Mujeres: relaciones sexuales ano receptivas, positividad a VIH, bajos niveles de CD4, enfermedad cervical, edad temprana (a diferencia del hombre que se mantiene alta y constante hasta los 60 años), otras causas de inmunosupresión
- Para citología anal anormal: inmunodepresión (RR4.1), tabaquismo actual (RR 3.8), infección por VPH(RR2.54)

Países que muestran mayor prevalencia de infección por VPH anal y sexo más común en ésta enfermedad.

Es más común en hombres. Países con mayor HIV India, Sur Africa, Brazil

Exámenes de rutina en el hombre con enfermedad anal por VPH

Debido a la alta prevalencia de infección por VPH y Neoplasia intraepitelial anal (NIA), así como el potencial demostrado de la NIA de alto grado de progresar a cáncer anal, se recomienda el screening en poblaciones de alto riesgo (HSH, HIV positivos).

El screening debería iniciarse a los 20 años. Se ha demostrado que 18-23% HSH presentan NIA después de los 20 con 5-10% presentando NIA 2-3.

El screening para las lesiones intraepiteliales anales involucra un procedimiento de dos etapas: una citología, y en caso de presentar hallazgos anormales referencia para Anoscopia de alta resolución.

La citología anal se debe realizar cada 6 meses en pacientes VIH (+) y cada 12 meses en pacientes VIH(-)

- Se debe considerar el examen digital anal por lo menos una vez al año en poblaciones de riesgo.

Sensibilidad de las pruebas utilizadas para detección de enfermedad anal como la citología anal y la prueba molecular

- La sensibilidad y la especificidad de la citología anal son similares a la de la citología cervical, la citología de base líquida ha mostrado mejorar la calidad de las muestras.
- En pacientes VIH (+) la sensibilidad varía entre 46%-69%, especificidad 59%-81%. En pacientes VIH (-) sensibilidad entre 26%-47%, especificidad 81%-92%
- Las pruebas moleculares para detectar ADN viral tienen la misma confiabilidad que las pruebas realizadas en cérvix.

Opciones de manejo en lesiones anales de bajo grado y de alto grado

- La localización, extensión y sintomatología de la lesión así como la disponibilidad y experiencia personal dictará el tratamiento más apropiado.
- Para las lesiones anales de bajo grado las opciones varían desde manejo expectante sin tratamiento con seguimiento cada 6 meses a el tratamiento de las lesiones planas y condilomas intra-anales con ácido Bicloraacético ó tricloraacético. Los condilomas externos también pueden ser tratados con Imiquimod, Podofilotoxina, electrocirugía, crioterapia y LASER.
- Para las lesiones de alto grado: electrocirugía, LASER, coagulación infraroja y excisión quirúrgica.

El manejo que se le realice a cada enfermedad anal, interviene en la reducción de riesgo para desarrollar cáncer anal?

No hay estudios poblacionales grandes que demuestren la progresión directa de NIA a cáncer anal, sin embargo varios estudios de

grupos pequeños han demostrado el potencial oncogénico de NIA 2-3. Se está acumulando información sobre el efecto de la anoscopia de alta resolución en la historia natural de la NIA y la evidencia a la fecha sugiere q existe beneficio limitado en la disminución de la enfermedad de alto riesgo y el cáncer anal.

Eficacia de la aplicación de la vacuna contra VPH en los hombres, con el fin de prevenir la enfermedad anal y reducción de la adquisición de la infección por VPH en mujeres

Se realizó un estudio(New England Journal Medicine, The Efficacy of Quadrivalent HPV Vaccine in Preventing HPV 6/11/16/18-Related External Genital Disease and Anogenital Infection in Young Men 09-09537) multi-céntrico aleatorizado doble ciego controlado en 18 países entre septiembre 2004 y agosto 2008 en 4076 heterosexuales y 602 homosexuales evaluando la seguridad, inmunogenicidad y eficacia de la vacuna tetravalente. El principal objetivo de la eficacia fue demostrar que la vacuna reduce la incidencia de lesiones genitales externas e infección anogenital relacionada a VPH 6/11/16/18, encontrando una eficacia de 90.4% en la población inicialmente seronegativa.

- Para el cáncer Cervico-uterino, modelos matemáticos han demostrado los beneficios de incluir a los hombres al programa de vacunación dependiendo del nivel de cobertura obtenido entre mujeres.
 - La vacunación masculina provee mayores beneficios en la prevención de Cáncer Cervicouterino si la cobertura en mujeres es < 50%.
 - Si la cobertura en mujeres es baja (<1 %), el beneficio de adicionar la vacunación masculina es alta (>90%)
 - Tendencias similares son aparentes en términos de costo efectividad.

Estado actual de la “Terapia génica” en la prevención o tratamiento de estas enfermedades asociadas al VPH

En la actualidad no ha sido aprobada la terapia génica en el tratamiento o prevención del VPH. La terapia génica es una herramienta muy útil en la biomedicina moderna y, gracias a la capacidad de transferencia de DNA para

corregir la acción de un gen alterado y favorecer la activación de la respuesta inmune, tiene un potencial enorme para el tratamiento, prevención o eliminación de algunos tipos de cáncer. Se han producido ácidos nucleicos terapéuticos (ANT) destinados a prevenir y combatir la infección por VPH. Algunos de estos ANT se conocen colectivamente como moléculas antisentido, ya que bloquean la expresión de genes al impedir específicamente su traducción en proteínas. Tenemos tres tipos diferentes: las ribozimas (RZ), que son moléculas pequeñas de ARN con capacidad catalítica, los oligonucleótidos antisentido (AS-ODN), que hibridan pasivamente con los mensajeros virales, bloqueando su traducción o bien formando híbridos ADN/ARN con el ARNm que activan a la RNasaH celular, y los ARN interferentes (siRNA), que esencialmente dirigen una maquinaria celular de destrucción de ARNm (RISC) hacia el virus. Estas nuevas tecnologías son tan prometedoras que ya han sido patentadas y en algunos casos se encuentran ya en fases clínicas.

La terapia génica con citocinas promete ser una buena alternativa para corregir y controlar varias alteraciones de la respuesta inmune que se desarrollan en el microambiente tumoral de las pacientes con cáncer. La presencia de las citocinas IL-10 y TGF- β 1 ejerce un efecto de evasión e inhibición de la respuesta inmune, lo que puede controlarse con el uso de terapia génica con citocinas. El IFN- γ , IL-2, IL-12 y GM-CSF son excelentes candidatos como activadores de la respuesta inmune antitumoral y se han empleado en diversos modelos preclínicos con alta efectividad, pues con ellos se ha reducido la masa tumoral, el número de metástasis experimentales y en algunos casos eliminado el tumor completo. Adicionalmente, es posible utilizar la terapia génica con citocinas en combinación con quimioterapias, con antígenos específicos de tumor, con moléculas coactivadoras, con adyuvantes y con el uso de diversos vehículos como acarreadores de los genes terapéuticos. En conclusión, este escenario permite proponer a la terapia génica con citocinas como una excelente estrategia para el tratamiento del cáncer cervical.

REFERENCIAS

1. Chin-Hong PV, Vittinghoff E, Cranston RD, et al. Age-related prevalence of anal cancer precursors in homosexual men: the EXPLORE study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:896-905.
2. Critchlow CW, Holmes KK, Wood R, et al. Association of human immunodeficiency virus and anal human papillomavirus infection among homosexual men. *Arch Intern Med* 1992;152:1673-6.
3. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, et al. Prevalence and risk factors for human papillomavirus infection of the anal canal in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative homosexual men. *J Infect Dis* 1998;177:361-7.
4. Melbye M, Smith E, Wohlfahrt J, et al. Anal and cervical abnormality in women—prediction by human papillomavirus tests. *Int J Cancer* 1996;68:559-64.
5. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, et al. Prevalence and risk factors for anal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. *J Infect Dis* 2001;183:383-91.
6. Palefsky JM, Holly EA, Hogeboom CJ, et al. Anal cytology as a screening tool for anal squamous intraepithelial lesions. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1997;14:415-22.
7. Goldie SJ, Kuntz KM, Weinstein MC, et al. Cost-effectiveness of screening for anal squamous intraepithelial lesions and anal cancer in human immunodeficiency virus-negative homosexual and bisexual men. *Am J Med* 2000;108:634-41.
8. Goldie SJ, Kuntz KM, Weinstein MC, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for anal squamous intraepithelial lesions in homosexual and bisexual HIV-positive men. *JAMA* 1999;281:1822-9.
9. Darragh TM, Jay N, Tupkelewicz BA, et al. Comparison of conventional cytologic smears and ThinPrep preparations from the anal canal. *Acta Cytol* 1997;41:1167-70.
10. Goldstone SE, Hundert JS, Huyett JW. Infrared coagulator ablation of high-grade anal squamous intraepithelial lesions in HIV-negative males who have sex with males. *Dis Colon Rectum* 2007;50:565-75.
11. Chang GJ, Berry JM, Jay N, et al. Surgical treatment of high-grade anal squamous intraepithelial lesions: a prospective study. *Dis Colon Rectum* 2002;45:453-8.
12. Watson AJ, Smith BB, Whitehead MR, et al. Malignant progression of anal intraepithelial neoplasia. *ANZ J Surg* 2006;76:715-7.
13. Giuliano AR et al. *J Infect Dis*. 2008
14. Palefsky JM, Rubin M. The Epidemiology of Anal Human Papillomavirus and Related Neoplasia. *Obstet Gynecol Clin N Am* 36 (2009) 187-200.
15. Alvarez-Salas, L.M., Benítez-Hess, M.L. y J.A. DiPaolo, *Antivir. Ther.* 8, 265-278, 2003.
16. Víctor Hugo Bermúdez-Morales, M en C, Oscar Peralta-Zaragoza, M en C, Vicente Madrid-Marina. Terapia génica con citocinas para el tratamiento de cáncer cervical. Artículo de revisión. *Salud Pública Méx* 2005; Vol. 47(6):458-468.