



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



ARTÍCULO DE OPINIÓN

Detección precoz de la neoplasia intraepitelial anal en pacientes de alto riesgo

Early Detection of Anal Intraepithelial Neoplasia in High-Risk Patients

C. Ferrándiz-Pulido

Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

El cribado o tamizaje médico es la aplicación sistemática de una prueba de detección precoz de una anomalía médica en una población asintomática, con el fin de establecer su diagnóstico y tratamiento precoz para evitar las consecuencias de un retraso en el diagnóstico¹. Los programas de cribado son especialmente eficaces en relación con tipos de cáncer frecuentes para los cuales existe una prueba de detección con una buena relación coste/eficacia, asequible, aceptable y accesible a la mayoría de la población en riesgo, como ocurre en el cáncer cervicouterino o de mama en las mujeres. Este número de la revista ACTAS DERMO-SIFILIOGRÁFICAS contiene un artículo que revisa la necesidad de realizar una detección precoz de la neoplasia intraepitelial anal (NIA) en pacientes de alto riesgo, un tema que ha cobrado gran interés en la literatura especializada durante los últimos años, debido fundamentalmente al incesante incremento de su incidencia.

El cáncer anal no se consideraba hasta la década de los años 1990 como una neoplasia «preocupante» para la salud pública, por su escasa frecuencia y por afectar, fundamentalmente, a gente de edad avanzada, siendo más frecuente en mujeres y constituyendo el 5% de las neoplasias gastrointestinales². Sin embargo, a partir de los años 1990 se empezó a detectar en Europa y Norteamérica un aumento de la incidencia de este cáncer detectándose, curiosamente, una mayor prevalencia en varones jóvenes. Pronto se vio que la mayoría de estos pacientes pertenecían a un colectivo homosexual infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), grupo en el cual la incidencia era mucho mayor de la esperada. En la actualidad, el cáncer anal supone la neoplasia no definitiva de sida más

frecuente en pacientes infectados por el VIH, a pesar de la introducción de la terapia antirretroviral de gran eficacia y es en este grupo poblacional donde más ha aumentado la incidencia³.

Para entender la fisiopatogenia del cáncer anal y su similitud con el cáncer de cérvix es fundamental conocer la anatomía de la zona. El canal anal anatómico se extiende desde la línea dentada hasta el margen anal. La línea dentada es el lugar de unión del epitelio escamoso anal con el epitelio columnar glandular del recto y es el punto de referencia macroscópico más importante de la mucosa anal al marcar el distinto drenaje de los tumores localizados por encima y por debajo de ella. Así, mientras los primeros drenan a los ganglios perirectales y paravertebrales, los situados por debajo lo hacen a los ganglios femorales e inguinales. Por otra parte, el área perianal comprende desde el borde anal hasta 5 cm por fuera de este. Así, dado que los tumores se originan en el epitelio escamoso del área perianal o del canal anal, más del 80% de los cánceres anales son de tipo epidermoide.

De forma análoga a lo que ocurre en el cáncer de cérvix, pene o vulva, la displasia escamosa del epitelio del canal anal es considerada un carcinoma *in situ* y recibe el nombre de NIA. Al igual que ocurre en las neoplasias mencionadas se clasifica en 3 categorías según el grado de displasia, definida por la intensidad de la atipia citológica y el nivel de afectación en el espesor del epitelio. Así, NIA I representa una lesión escamosa de bajo grado, mientras que NIA II y III representan lesiones escamosas de alto grado o auténticos carcinomas *in situ*⁴. Estas lesiones aparecen habitualmente en el epitelio de transición o escamoso por debajo de la línea dentada y su diagnóstico requiere siempre la práctica de una biopsia y estudio anatomopatológico.

Correo electrónico: 40879cfp@comb.cat

También la patogenia y el curso evolutivo del cáncer anal presentan grandes similitudes con el cáncer de cérvix. Ambas mucosas poseen una zona de transición entre los epitelios columnar y escamoso. En ambas neoplasias la aparición de un carcinoma invasivo iría siempre precedida de una neoplasia intraepitelial, pudiendo ser muy largo el periodo de transición entre la neoplasia intraepitelial y el carcinoma invasor. Y, al igual que ocurre en el cáncer de cérvix, hay estudios que demuestran que más del 90% de los cánceres de ano se relacionan con la infección por tipos de virus del papiloma humano (VPH) de alto poder oncogénico, siendo los genotipos involucrados con más frecuencia el 16 y el 18⁵. Sin embargo, sabemos que la NIA progresa mucho más lentamente y con menos frecuencia hacia cáncer invasivo anal de lo que lo hace la neoplasia intraepitelial de cérvix (NIC) lo que sugiere la participación de otros factores además del VPH.

El incremento en la incidencia del cáncer de ano ha condicionado la necesidad de establecer protocolos de diagnóstico precoz para esta neoplasia. La demostración de que el cribado sistemático del cáncer de cérvix disminuye el riesgo de cáncer de cérvix invasivo obliga a pensar que si mejoramos el diagnóstico y tratamiento precoz de la NIA disminuirá también el cáncer de ano. Sin embargo, antes de instaurar un protocolo de diagnóstico precoz es preciso dar respuestas a preguntas importantes como son la definición de la población seleccionada que debe someterse a este cribado, con qué frecuencia debe realizarse el mismo, cuáles son las tasas de recidiva a largo plazo y si disponemos de tratamientos eficaces que mejoren el pronóstico evolutivo de este tipo de neoplasias. Dado el desconocimiento sobre muchos aspectos patogénicos y la historia natural del cáncer de ano no resulta fácil responder a estas preguntas.

En general los programas de cribado de NIA aportan incidencias mayores a las observadas en el cribado del cáncer de cérvix. En principio el grupo de pacientes a los que deberá aplicarse el programa de cribado de NIA serán los grupos de riesgo para esta neoplasia. En este sentido estos programas han puesto de manifiesto que además del grupo de hombres que tienen sexo con hombres (HSH) infectados por el VIH, en los pacientes infectados por el VIH no homosexuales y en los HSH no infectados por el VIH la incidencia de NIA estaba aumentada, incrementando de esta manera la población candidata a ser seleccionada para los programas de cribado⁶. Aún más, en la actualidad el abanico de pacientes de riesgo se ha ampliado a pacientes inmunodeprimidos por fármacos como son los pacientes receptores de trasplante de órgano sólido, las mujeres infectadas por el VIH y mujeres no infectadas por el VIH con antecedentes de cáncer genital. Respecto a este último grupo, en un estudio en el que se practicó un cribado del canal anal a mujeres con infección conocida por el VPH en la zona genital encontraron un 12% de biopsias con NIA⁷. El denominador común de estos grupos es la práctica de relaciones sexuales anorreceptivas o la extensión de la infección por VPH desde la zona genital hasta el canal anal bien por un déficit en la inmunidad o por una alta carga viral. A pesar de todo ello, siguen siendo los HSH infectados por el VIH los que presentan de forma muy clara una mayor incidencia de NIA y los que por

tanto deben constituir el núcleo principal de los programas de cribado de NIA.

El principal objetivo del cribado es detectar la displasia anal precoz y erradicar la NIA y, de esta forma, prevenir la progresión hacia lesiones invasivas como el carcinoma escamoso. Afortunadamente cada vez disponemos de más y mejores técnicas que permiten diagnosticar y tratar la displasia anal y el cáncer anal, lo que llevará indudablemente a la disminución de la morbimortalidad por esta enfermedad. La citología del canal anal se ha propuesto como método de cribado de la NIA en pacientes de alto riesgo⁸. Es primordial que ésta sea realizada por un experto, de tal forma que se garantice la obtención de un número adecuado de células representativas de todo el canal anal evitando al máximo contaminantes como pueden ser los restos fecales. No es necesario preparar el colon, pero sí que hay que vaciar la ampolla rectal antes de obtener la muestra. Como explican los autores en el artículo de este mismo número de *ACTAS*, hay que introducir el cepillo de citología 2-3 cm dentro del ano y extraerlo con un movimiento de rotación que permita obtener células representativas de todo el canal anal, fijando inmediatamente la muestra en la consulta. Diversos estudios han demostrado una buena relación coste/eficacia en pacientes infectados por el VIH una vez al año y en HSH no infectados por el VIH cada 2 o 3 años, pero no hay un consenso claro internacional de guías oficiales que recomiende de forma sistemática la realización de citologías anales en pacientes HSH infectados por el VIH para el cribado de NIA⁸. Sin embargo, esta técnica no acaba de ser óptima dado que tiene falsos positivos y falsos negativos, por eso se están probando técnicas moleculares que permitan mejorar la sensibilidad y especificidad del cribado de NIA. Otro de los problemas de la citología es que no siempre muestra la gravedad de las lesiones por lo que en aquellos pacientes en los que la citología diera un resultado anómalo, debería realizarse una anoscopia guiada de alta resolución para identificar las lesiones displásicas y realizar una biopsia de las mismas⁹. A pesar de la similitud con la colposcopia, una anoscopia es una técnica diferente que requiere un entreno previo aun siendo experto en colposcopia. En el momento actual, la falta de expertos en esta técnica intervencionista de seguimiento de citología anómala anal es el factor limitante para establecer nuevos programas de cribado. En nuestro hospital se creó hace poco más de un año una unidad de cribado de displasia anal que atendió durante un año aproximadamente 200 pacientes HSH e infectados por el VIH. Durante este periodo se detectaron 58 pacientes con condilomas y 11 NIA II/III que fueron tratadas de forma satisfactoria.

De lo que sí disponemos hoy en día es de una prevención primaria de la infección del VPH excelente. Actualmente ya se están vacunando a todas las niñas antes de tener sus primeras relaciones sexuales y la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos ha aprobado también el uso de la vacuna tetravalente en varones entre 9 y 26 años con objeto de disminuir la incidencia de condilomas acuminados asociados a estos genotipos¹⁰. Sin embargo, no queda claro cuál debería ser el subgrupo que se debe vacunar, puesto que es idóneo hacerlo antes de las primeras relaciones sexuales, y tampoco disponemos hoy en día de estudios que

demuestren que su uso disminuye la incidencia de cáncer anal.

El carcinoma anal es una neoplasia frecuente en poblaciones seleccionadas con un periodo premaligno que somos capaces de detectar mediante una simple citología. El citodiagnóstico tiene una sensibilidad razonable y una especificidad alta, y la confirmación histológica mediante anoscopia guiada de alta resolución se obtiene con facilidad si se dispone de personal entrenado. Disponemos además de un arsenal terapéutico amplio para tratar estas lesiones intraepiteliales, desde tratamientos tópicos como el imiquimod o el 5-fluorouracilo al coagulador infrarrojo, el láser CO₂ o la cirugía. Sin embargo, no existe el tratamiento óptimo para la NIA sino que hay que seleccionar el mismo según las características de la lesión, el paciente y la disponibilidad y experiencia del centro. El hecho de que dispongamos de un arsenal terapéutico tan amplio suele significar que no existe ninguno realmente óptimo, siendo efectivo y con mínimos efectos adversos. En mi opinión, el cribado de cáncer anal debería ser equiparable al cáncer de cérvix en poblaciones seleccionadas como los pacientes HSH infectados por el VIH. Sin embargo, todavía son necesarios muchos estudios que resuelvan una serie de dudas. ¿Reduce el cribado de la NIA la incidencia y mortalidad por cáncer anal? ¿En qué grupos de pacientes debería realizarse el cribado y con qué frecuencia? ¿Hay que someter a una anoscopia de alta resolución a todas aquellas pacientes con diagnósticos de carcinoma de cérvix, vulva o vagina? ¿Y a los pacientes trasplantados con lesiones genitales producidas por la infección por VPH? ¿Y los HSH no infectados por el VIH? En cualquier caso, creo que los dermatólogos debemos formar parte de los equipos de trabajo multidisciplinarios especializados en el manejo y diagnóstico precoz de estos pacientes dando nuestro opinión como expertos en oncología cutánea y venereología.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. Cancer, nota descriptiva n° 297. Gineve: OMS; 2011.
2. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, Schwartz SM, Daling JR. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer*. 2004;101:281-8.
3. Schlecht HP, Pantanowitz L, Dezube BJ. Anal cancer in the HIV-positive patient: an escalating problem in the era of HAART. *HIV AIDS Rev*. 2006;5:51-6.
4. Fenger C, Nielsen VT. Dysplastic changes in the anal canal epithelium in minor surgical specimens. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand*. 1981;89:463-5.
5. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA, et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer*. 2004;101:270-80.
6. Goldstone SE, Winkler B, Ufford LJ, Alt E, Palefsky JM. High prevalence of anal squamous intraepithelial lesions and squamous cell carcinoma in men who have sex with men as seen in a surgical practice. *Dis Colon Rectum*. 2001;44:690-8.
7. Santoso JT, Long M, Crigger M, Wan JY, Haefner HK. Anal intraepithelial neoplasia in women with genital intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*. 2010;116:578-82.
8. Friedlander MA, Stier E, Lin O. Anorectal cytology as a screening tool for anal squamous lesions. *Cancer*. 2004;102:19-26.
9. Pineda CE, Berry JM, Jay N, Palefsky JM, Welton ML. High-resolution anoscopy targeted surgical destruction of anal high-grade squamous intraepithelial lesions: a ten-year experience. *Dis Colon Rectum*. 2008;51:829-37.
10. Kim JJ. Targeted human papillomavirus vaccination of men who have sex with men in the USA: a cost-effectiveness modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:845-52.