

Resultados de la aplicación del consenso cubano de prevención del cáncer anal

Results of the Application of the Cuban Consensus for Anal Cancer Prevention

Melissa Vega Gálvez^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-4656-3207>

Francisco Fidel Llorente Llano¹ <https://orcid.org/0000-0001-8547-3744>

Katia Gutiérrez Altamirano¹ <https://orcid.org/0000-0002-8397-3427>

Daniuska Vidal Pacheco¹ <https://orcid.org/0000-0001-7681-6688>

¹Universidad de La Habana, Hospital Universitario Clínico Quirúrgico “Comandante Manuel Fajardo”. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: dracolovega@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El incremento del cáncer anal en poblaciones de alto riesgo induce a la implementación de protocolos para efectuar diagnóstico precoz y seguimiento de neoplasia anal intraepitelial.

Objetivo: Evaluar los resultados de la aplicación del consenso nacional de prevención del cáncer anal en Cuba.

Métodos: Se realizó un estudio longitudinal prospectivo con 43 pacientes de alto riesgo de neoplasia anal intraepitelial atendidos en la consulta de Coloproctología del Hospital Universitario Clínico Quirúrgico “Comandante Manuel Fajardo”, desde 2018 hasta 2019. Se evaluaron en el momento del diagnóstico y a los 6 meses. Se hicieron estudios de citología anal (normales, lesiones de bajo y alto grado, y células epidermoides atípicas de significado incierto), examen digital anorrectal y anoscopia de alta resolución (normal, tipos I-II y III).

Resultados: El 53,5 % de los resultados fueron normales. En los hallazgos anormales por citología anal, la lesión de bajo grado fue la de mayor porcentaje

(50 %). La neoplasia anal intraepitelial tipo I fue la de mayor frecuencia (52,9 %). De los pacientes evolucionados a los 6 meses, la mayoría tuvo resultados anormales de citología anal (55,6 %), se presentó el 70 % con lesiones de bajo grado. El examen digital anorrectal fue normal en todos los casos. Los factores de riesgos predominantes fueron: sexo con penetración anal y sexo de hombres con otros hombres, incluyendo que todos habían padecido el virus del papiloma humano.

Conclusiones: El protocolo permitió identificar fundamentalmente lesiones de bajo grado. Los factores de riesgo influyen en la aparición de esta neoplasia.

Palabras clave: citología anal; anoscopia de alta resolución; neoplasia anal intraepitelial; cáncer anal.

ABSTRACT

Introduction: The increase of anal cancer in high-risk populations leads to the implementation of protocols to perform early diagnosis and follow-up of anal intraepithelial neoplasia.

Objective: To evaluate the results of the application of the national consensus for anal cancer prevention in Cuba.

Methods: A prospective longitudinal study was conducted with 43 patients at high risk of intraepithelial anal neoplasia cared for in the coloproctology consultation at Comandante Manuel Fajardo Clinical Surgical University Hospital, from 2018 to 2019. They were evaluated at the time of diagnosis and at six months. Anal cytology studies (normal, low- and high-degree lesions, and atypical epidermoid cells of uncertain significance), anorectal digital examination and high resolution anoscopy (normal, types I-II and III) were performed.

Results: 53.5 % of the results were normal. In abnormal anal cytology findings, low-degree lesion had the highest percentage (50 %). Anal intraepithelial neoplasia type I was the most frequent (52.9 %). Of the patients followed up at six months, the majority had abnormal anal cytology results (55.6 %); 70 % had low-degree lesions. The anorectal digital examination was normal in all cases. The predominant risk factors were anal penetrative sex and male-to-male sex, including that all had had human papillomavirus.

Conclusions: The protocol allowed the identification of primarily low-degree lesions. Risk factors influence the appearance of this neoplasm.

Keywords: anal cytology; high-resolution anoscopy; intraepithelial anal neoplasia; anal cancer.

Recibido: 24/11/2021

Aceptado: 22/12/2021

Introducción

El cáncer anal es una enfermedad poco frecuente que está precedido por la neoplasia anal intraepitelial (NAI),⁽¹⁾ puede ser asintomática o no.⁽²⁾ En más del 90 % de los casos, la NAI se relaciona con la infección del virus del papiloma humano (VPH), los serotipos 16 (85 %) y 18 (7%);^(3,4) así como entre hombres positivos para el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) que tienen sexo con otros hombres.⁽⁵⁾ Existen otros factores de riesgo conocidos del carcinoma epidermoide anal y de las NAI como son: las relaciones con penetración anal, enfermedades de transmisión sexual, promiscuidad, historia de cáncer cervical, vulvar o vaginal, inmunosupresión por trasplantes, el uso prolongado de esteroides y el hábito de fumar,⁽⁶⁾ inmunodeficiencias naturales (aplasias medulares, linfopenias).⁽⁷⁾

Aunque no hay consenso sobre el manejo óptimo de la NAI, su diagnóstico clínico se realiza a través de la observación meticulosa durante el examen digital anorrectal (EDAR),⁽⁸⁾ estudio citológico y biopsia orientada por anoscopia de alta resolución (AAR).⁽⁹⁾ La anoscopia de alta resolución (AAR) es considerada la regla de oro para el diagnóstico de las NAI, pero con frecuencia su indicación depende de la positividad de citologías previas.⁽¹⁰⁾ Por esta razón, se propuso como objetivo evaluar los resultados de la aplicación del consenso nacional de prevención del cáncer anal en Cuba.

Métodos

Se realizó un estudio longitudinal prospectivo, observacional de cohorte que incluyó a todos los pacientes atendidos en la consulta de Coloproctología del Hospital Universitario Clínico Quirúrgico “Comandante Manuel Fajardo”, desde 2018 hasta 2019; quienes constituyeron el universo de estudio. La muestra fueron aquellos pacientes mayores de 18 años de edad, con elevado riesgo de NAI, que no tuvieran padecimiento anorrectales agudas (proceso inflamatorio anorrectal y región perianal agudo o crónico), sangrado rectal, ni embarazadas y con estudio citológico o histológico no útil. Las variables del estudio fueron: edad, sexo, color de la piel, escolaridad, hábito de fumar, exposición al VPH, antecedentes de cáncer cervical, vulvar o vaginal en mujeres, infección por VIH.

Las técnicas y procedimientos, la evaluación y seguimiento de los casos se realizaron de acuerdo con el Consenso Nacional de Prevención del Cáncer Anal de 2017.⁽⁵⁾

Las variables cuantitativas se expresaron con media y desviación estándar y las cualitativas en número y porcentajes, las que fueron procesadas por el programa STATISTICA 10.0. Cada paciente fue previamente informado sobre los riesgos y beneficios de esta investigación mediante un consentimiento informado.

Resultados

De los 43 pacientes estudiados con riesgo de NAI, el 37,2 % estaban entre 19 - 29 años de edad; aunque la media fue $39,8 \pm 14,8$ años. El 55,8 % eran mujeres y 55,8 % tenían color de piel blanca. El nivel de mayor escolaridad fue el universitario (60,5 %), un 44,2 % de los pacientes fumaban. Todos los pacientes tenían antecedentes de haber padecido el VPH y el 81,4 % refirieron realizar sexo con penetración anal (SEXOPA). Se encontró un menor número de pacientes con VIH (7 %) y antecedentes de cáncer cervical (ACC) o de otra localización en el aparato genitourinario femenino (4,6 %) (tabla 1).

Tabla 1 - Hábito de fumar y factores de riesgo de pacientes con riesgo de NAI

Variables		No	%
Hábito de fumar	Sí	19	44,2
	No	24	55,8
Factores de riesgo	VPH	43	100
	ACC	2	4,6
	VIH	3	7
	SEXOPA	35	81,4

VPH, virus del papiloma humano; ACC: antecedentes de cáncer cervical u otro tipo del aparato genitourinario femenino; VIH, virus de inmunodeficiencia humana; SEXOPA, sexo con penetración anal; HSH, sexo de hombre con hombre.

En el momento de diagnóstico y a los 6 meses el EDAR fueron negativos en el 90,7 % y el 88,9 %, respectivamente. Mientras que, el 53,5 % de los pacientes tuvieron citologías anales normales en el momento del diagnóstico. El 46,5 % de los estudios fueron anormales, de los cuales el 10 % de los casos de células epidermoides atípicas de significado incierto (CEASI), un 50 % de lesiones intraepiteliales epidermoides de bajo grado (LIEBG) y un 40 % lesión intraepitelial escamosa o epidermoide de alto grado (LIEAG). A los 6 meses, la citología mostró que el 55,6 % de los pacientes tenían resultados anormales, los que el 70 % resultaron con LIEBG (tabla 2).

Tabla 2 - Frecuencia de pacientes con riesgo de NAI según citología anal en el momento del diagnóstico y a los 6 meses

Resultados de Citología	Normal No (%)	Anormal No (%)		
Diagnóstico N = 43	23 (53,5)	20 (46,5)		
		CEASI	LIEBG	LIEAG
		2 (10)	10 (50)	8 (40)
A los 6 meses del diagnóstico N = 16	6 (44,4)	10 (55,6)		
		LIEBG	LIEAG	
		7 (70)	3 (30)	

En la AAR en el momento del diagnóstico, la NAI I tuvo una frecuencia de 52,9 %, 8 pacientes presentaron NAI de alto grado. A los 6 meses, el 90,9 % mostraron resultados anormales, de los cuales 9 casos tuvieron lesiones NAI I. El resto de pacientes que tuvieron citologías normales a los 6 meses de seguimiento (7 pacientes) no se les realizó AAR, ya que en el momento del diagnóstico su AAR fue negativa (tabla 3).

Tabla 3 - Frecuencia de pacientes con riesgo de NAI según AAR en el momento del diagnóstico y a los 6 meses

Resultados de AAR	Normal No (%)	Anormal No (%)	
		NAI I	NAI II-III
Diagnóstico N = 23	7 (30,4)	17* (69,6)	
		9 (52,9)	8 (47,1)
A los 6 meses del diagnóstico N = 12	2 (9,1)	10 (90,9)	
		9 (90)	1 (10)

*Un solo paciente presentó lesiones NAI I y III.

Con independencia de la clasificación de la citología anal, los principales factores de riesgo de NAI fueron: SEXOPA y HSH. El hábito de fumar tuvo mayor por ciento en los individuos con citología normal (tabla 4).

Tabla 4 - Factores de riesgo de NAI y el hábito de fumar según la clasificación de la citología

Factores de riesgo	No (%)			
	Normal N = 23	Ceasi N = 2	Leibg N = 10	Leilag N = 8
Vih	1 (4,4)	0	1 (10)	1 (12,5)
Sexopa	18 (78,3)	2 (100)	8 (80)	7 (87,5)
Acc	0	1 (100)	0	1 (12,5)
Hsh	8 (72,7)	1 (100)	6 (75)	4 (100)
Fumar	12 (52,2)	1 (50)	4 (40)	2 (25)

Al relacionar los factores de riesgo con la clasificación histológica de NAI, se encontró que el SEXOPA y los HSH fueron los factores de riesgo más frecuentes para todos los tipos histológicos y para los individuos con resultados normales. Mientras que, el hábito de fumar se presentó en la mayor parte de los grupos por debajo de la mitad de la totalidad de individuos, excepto en las NAI II-III (tabla 5).

Tabla 5 - Factores de riesgo de NAI y el hábito de fumar según la clasificación histológica

Factores de riesgo	No (%)				
	Normal N = 7	NAI I N = 8	NAI II N = 1	NAI III N = 3	NAI II-III N = 3
VIH	0	1 (12,5)	1 (100)	1 (33,3)	0
SEXOPA	4 (57,1)	7 (87,5)	1 (100)	3 (100)	3 (100)
ACC	0	2 (50)	0	0	0
HSH	3 (60)	4 (100)	1 (100)	2 (100)	3 (100)
Fumar	2 (28,6)	3 (37,5)	0	1 (33,3)	2 (66,6)

Discusión

En la evaluación de la aplicación del Consenso Nacional para la prevención del cáncer anal se encontró que las NAI se diagnosticaron en una población que estuvo conformada fundamentalmente por individuos menores de 30 años. Se ha descrito que aparece en edades tempranas (25 - 45 años).^(5,11,12) De acuerdo con el género, antes de 1990 se informaba eran superior más frecuente en mujeres, pero en la actualidad las tasas son similares entre hombre y mujeres,⁽¹²⁾ como en este trabajo. Sobre el color de la piel, *Hidalgo-Tenorio* y otros observaron lesiones precursoras de cáncer anal en pacientes de origen europeo.⁽¹³⁾ En cambio, en Brasil con una población de alto mestizaje en este grupo se ha informado la mayoría de los casos (59,3 %).⁽¹⁴⁾

El nivel de escolaridad universitario ha sido descrito por *Sendagorta* en 2015, quien lo observó en la mitad de sus pacientes con lesiones neoplásicas de alto grado,⁽¹²⁾ y que fue encontrado en este estudio en aproximadamente un 10 % por encima de este autor.

Respecto a los factores de riesgo de NAI, en este estudio el 100 % de los pacientes padecían VPH, lo que coincidió con otros autores que han estudiado poblaciones con frecuencias superiores al 90 %).^(14,15)

Adicionalmente, los HSH y los hombres VIH positivos,⁽¹³⁾ sobre todo con conteo de linfocitos T CD4 + < 200 células/mm³, han mostrado un alto riesgo de contraer el VPH. En el caso del SEXOPA, *Siddharthan* y otros en 2019, lo describieron en un 55 % de los pacientes.⁽¹⁵⁾ De la tasa de conversión del NIC se ha sugerido que es

similar al NAI, la cual ha oscilado entre 9 - 13 % en un período de 5 años cuando el paciente no es tratado.⁽¹⁵⁾

Sobre los resultados de la citología, se ha observado en mujeres VIH positivas un alto porcentaje de citología anal normales (68,4 %) quizás porque tenían buen control de la enfermedad,⁽¹³⁾ siendo concordante con los hallazgos obtenidos en los dos momentos de evaluación de este estudio. También se halló resultados similares en los hallazgos anormales identificados, los que estuvieron en menor proporción, donde las LIEBG son las más frecuentes.⁽¹³⁾ *Sendagorta*, señaló porcentajes bajos de alteraciones citológicas anales (40,9 %).⁽¹²⁾ Mientras que, la frecuencia alta de pacientes con NAI de bajo grado, como se observa en esta investigación al momento de diagnóstico y a los 6 meses, no se pudo observar en el trabajo de *Sendagorta*, quien estudió fundamentalmente pacientes con neoplasias de alto grado (39,1 %) a diferencia de las de bajo grado (NAI I) que solo estuvieron presentes en el 8,3 % de los pacientes.⁽¹²⁾ Al igual que los resultados de la citología anal, los estudios histológicos pueden variar de acuerdo a las poblaciones evaluadas las que tendrán diferentes frecuencias de factores de riesgos.

Para la prevención del cáncer anal se debe seguir un protocolo en el que frecuentemente se realiza previamente el EDAR y citología anal antes de la AAR. Con respecto al EDAR, este es considerado un método sencillo y barato que permite identificar posibles lesiones de una consistencia diferente a la normal del epitelio en el conducto anal, por lo que se sugiere que se debe realizar al menos una vez al año para detectar de forma temprana neoplasias del conducto anal.⁽¹²⁾ Existen pocos estudios en que se utilicen este procedimiento, en los cuales lo usan como único método de diagnóstico de lesiones NAI.^(16,17) *Ong* y otros observaron en una población en riesgo (VIH positivo y HSH) que los porcentajes de alteración mediante este proceder fueron entre 17-21 %, ⁽¹⁷⁾ este resultado son inferiores a estos autores (9,3 %). No se encontró evidencia de un protocolo establecido, en el cual se realice de forma integral una evaluación completa que incluya: examen físico proctológico (incluye EDAR) seguido de una citología anal de cribado en población de alto riesgo para NAI y la realización de AAR.

La asociación de los factores de riesgo con los resultados de los estudios citológicos anales ha sido descrita por *Membrilla-Fernández* y otros,⁽¹⁸⁾ estos autores analizaron los resultados normales y anormales con los factores de riesgo, sin diferencias estadísticas entre estos grupos para los pacientes con VPH, infección por VIH y hábito de fumar. Los hallazgos de este estudio parecen tener una tendencia similar al de estos autores, en el que factores como el VPH, sexo con penetración anal y HSH fueron frecuentes independiente del tipo citológico e histológico. Aunque, en poblaciones en las que coexisten varios de estos factores se pueden incrementar el riesgo de lesiones anales intraepiteliales. En la relación de estas lesiones premalignas en los HSH, *Conley* y otros observaron que los pacientes VIH positivos tenían mayores porcentajes de lesiones CEASI y LIEBG respecto a mujeres VIH positivas y hombres heterosexuales.⁽¹⁹⁾ Además de que en pacientes VIH positivos y HSH la frecuencia de lesiones histológicas tenían mayor porcentaje de NAI I al III, con aumento en relación con su severidad.⁽²⁰⁾

El VPH tiene un papel esencial en el cribado de la neoplasia anal intraepitelial en los grupos de mayor riesgo como los pacientes VIH positivos (escasos en este estudio) y HSH. No se puede descartar que otras poblaciones por ejemplo de heterosexuales y mujeres con antecedentes de cáncer cervical, también se pueden exponer a estas lesiones, siendo el denominador común entre todos estos grupos que realizan sexo con penetración anal.

Consideraciones finales

Esta investigación demostró una prevalencia de NAI en poblaciones adultas en la tercera década de la vida, quienes tenían como factor de riesgo principal el VPH y el SEXOPA. Los resultados de la aplicación del Consenso Nacional para la prevención del cáncer anal constataron el papel selectivo y evolutivo que tienen la AAR, la citología anal y el EDAR en el cribado de los individuos con sospecha de NAI.

Referencias bibliográficas

1. Li R, Shinde A, Fakhri M, Sentovich S, Melstrom K, Nelson R, *et al.* Impact of Surgical Resection on Survival Outcomes After Chemoradiotherapy in Anal Adenocarcinoma. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(10):1203-10. DOI: 10.6004/jnccn.2019.7309.
2. Guimarães AGDP, Araujo JR, Andrade RV, Costa CM, Galvão RS, Hada AL, *et al.* Coinfection of Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, herpes simplex virus, human papillomavirus and anal intraepithelial neoplasia in HIV patients in Amazon, Brazil. *J Coloproctol.* 2012;32(1):18-25.
3. Elorza G, Saralegui Y, Enríquez-Navascués JM, Placer C, Velaz L. Neoplasia intraepitelial anal: una revisión de conjunto. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016;108:31-9.
4. Sendagorta-Cudós E, Burgos-Cibrián J, Rodríguez-Iglesias M. Infecciones genitales por el virus del papiloma humano. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2019;37(5):324-34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2019.01.010>
5. Sociedad Cubana de Coloproctología. Consenso nacional de prevención del cáncer anal. 2017 [acceso 23/12/2017]. Disponible en: <https://files.sld.cu/coloproctologia/files/2017/10/CONSENSO-NACIONAL-PREVENCI%c3%93N-C%c3%81NCER-ANAL-2017-21-10-17.pdf>
6. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen YJ, Ciombor KK, *et al.* Small Bowel Adenocarcinoma, Version 1.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(9):1109-1133. DOI: 10.6004/jnccn.2019.0043.
7. Sanz Ortega G. La aplicación de un protocolo de cribado de cáncer anal en población de riesgo permite diagnosticar y tratar precozmente las lesiones precursoras. [Tesis Doctoral]. Madrid: Universidad Complutense; 2017.
8. Benítez González Y. Diagnóstico de la neoplasia intraepitelial anal, una prioridad para la provincia Holguín. *CCM.* 2015;19(1):132-5.
9. Sendagorta S. Detección precoz de la neoplasia intraepitelial anal en pacientes de alto riesgo. Madrid: Editorial Aedos; 2011.
10. Lam JO, Barnell GM, Merchant M, Ellis CG, Silverberg MJ. Acceptability of high-resolution anoscopy for anal cancer screening in HIV-infected patients. *HIV Med.* 2018;19(10):716-26. DOI: <https://doi.org/10.1111/hiv.12663>

11. Franco Herrera R. Desarrollo de un modelo de detección de lesiones premalignas precursoras del carcinoma escamoso del canal anal. [Tesis Doctoral]. Madrid: Universidad Rey Juan Carlos; 2018.
12. Sendagorta Cudós E. Prevalencia, diagnóstico y tratamiento de la displasia de alto grado anal asociada a la infección por el Virus del Papiloma Humano en pacientes infectados por el VIH. [Tesis Doctoral]. Madrid: Universidad Autónoma De Madrid; 2015.
13. Hidalgo-Tenorio C, de Jesus SE, Esquivias J, Pasquau J. High prevalence and incidence of HPV-related anal cancer precursor lesions in HIV-positive women in the late HAART. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;36(9):555-62.
14. Dalla Libera LS, Almeida de Carvalho KP, Porto Ramos JE, Oliveira Cabral LA, Goncalves de Alencar RC, Lina Villa L, *et al*. Human Papillomavirus and Anal Cancer: Prevalence, Genotype Distribution, and Prognosis Aspects from Midwestern Region of Brazil *Journal of Oncology*. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/6018269>
15. Siddharthan RV, Lanciault Ch, Tsikitis VL. Anal intraepithelial neoplasia: diagnosis, screening, and treatment. *Ann Gastroenterol*. 2019;32(3):257-63. DOI: 10.20524/aog.219.0364.
16. Nyitray AG, Hicks JT, Hwang LY, Baraniuk S, White M, Millas S, *et al*. A phase II clinical study to assess the feasibility of self and partner anal examinations to detect anal canal abnormalities including anal cancer. *Sex Transm Infect*. 2018;94(2):124-30. Disponible en: DOI: 10.1136/sextrans-2017-053283.
17. Ong JJ, Walker S, Grulich A, Hoy J, Read TRH, Bradshaw C, *et al*. Incorporating digital anorectal examinations for anal cancer screening into routine HIV care for men who have sex with men living with HIV: a prospective cohort study. *Journal of the International AIDS Society*. 2018;21:e25192. DOI: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jia2.25192/full>
18. Membrilla-Fernández E, Parés D, Alameda F, Pascual M, Courtier R, Gil MJ, *et al*. Neoplasia intraepitelial anal: resultados de la aplicación de un protocolo diagnóstico en pacientes de riesgo mediante el uso de citología anal. *Cir Esp*. 2009;85(6):365-70.

19. Conley LJ, Bush TJ, Darragh TM, Palefsky JM, Unger ER, Patel P, *et al.* Incidence and Predictors of Abnormal Anal Cytology Findings Among HIV-Infected Adults Receiving Contemporary Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis.* 2016;213(3):351-60.
20. Combes JD, Heard I, Poizot-Martin I, Canestri A, Lion A, Piroth L, *et al.* Prevalence and risk factors for anal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-positive men who have sex with men. *The Journal of Infectious Diseases.* Erratum in: *J Infect Dis.* 2018;217:1535-43. DOI:10.1093/infdis/jiy059.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Melissa Vega Gálvez.

Curación de datos: Melissa Vega Gálvez.

Análisis formal: Melissa Vega Gálvez.

Investigación: Melissa Vega Gálvez.

Metodología: Francisco Fidel Llorente Llano.

Administración de proyecto: Francisco Fidel Llorente Llano.

Supervisión: Francisco Fidel Llorente Llano.

Validación: Francisco Fidel Llorente Llano.

Visualización: Melissa Vega Gálvez, Francisco Fidel Llorente Llano.

Redacción - borrador original: Francisco Fidel Llorente Llano, Katia Gutiérrez Altamirano, Daniuska Vidal Pacheco.

Redacción - revisión y edición: Melissa Vega Gálvez.