

# Detección Temprana de la Displasia Anal con Citología (PAP) y Anoscopia de Alta Resolución (AAR) en la Población de Riesgo: Experiencia Inicial

Gisela J. Presencia<sup>1</sup> MAAC, MSACP; Rita L. O. Pastore<sup>2</sup> MAAC, MSACP, MASCRS; Laura Svidler López<sup>3</sup> MAAC, Gabriela L. Sidra<sup>4</sup>, María A. Orellana<sup>5</sup>, Marcela Piccone<sup>6</sup>, Mariana Tejo<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Fellow de Coloproctología. <sup>2</sup>Prof. Adj. de Cirugía, UBA. Jefa de Unidad Cirugía. <sup>3</sup>Docente Adscripta de Cirugía, UBA. Médica Coloproctóloga de Planta, Encargada del Sector Coloproctología. <sup>4</sup>Médica Coloproctóloga de Planta. <sup>5</sup>Médica de Planta, Unidad Medicina Preventiva, Hospital Bernardino Rivadavia. <sup>6</sup>Médica Ginecóloga de Planta, División Ginecología. <sup>7</sup>Médica Patóloga de Planta, División Anatomía Patológica. Hospital Juan A. Fernández, CABA

## RESUMEN

**Antecedentes:** La incidencia del carcinoma de células escamosas anal (CCE) aumentó drásticamente, es de 35/100.000 habitantes en los hombres que tienen sexo con hombres (HSH), similar a la del cáncer del cuello uterino antes del Papanicolaou (PAP). En forma análoga a la pesquisa del cáncer cervical, el PAP anal y la anoscopia de alta resolución (AAR), se utilizan para la detección temprana de las lesiones precursoras del CCE. **Objetivo:** Evaluar los hallazgos de la citología anal y la AAR en una población de alto riesgo para desarrollar displasia y CCE.

**Diseño:** Observacional, descriptivo, transversal, prospectivo.

**Población:** Pacientes de alto riesgo (individuos HIV positivos, hombres que tienen sexo con hombres (HSH), mujeres con antecedentes de cáncer o displasia del tracto genital inferior, individuos con antecedentes de HPV anal o genital) que concurren al Consultorio de Detección Temprana de la Displasia Anal, entre 1 abril y 30 junio 2012.

**Método:** Tacto rectal, anoscopia convencional, PAP anal y AAR, con biopsia dirigida de lesiones sospechosas. Comparación de la citología con la histología.

**Resultados:** 20 pacientes (14 mujeres y 6 HSH; edad mediana: 43 años, rango: 25-69). Los 6 HSH y 11 mujeres (79%) practicaban coito anal. Cinco hombres y una mujer eran HIV positivos. Las restantes mujeres presentaban otros factores de riesgo: CCE cervical: 2, lesión intraepitelial anal de alto grado (H-SIL) cervical: 7, lesión intraepitelial de bajo grado (L-SIL) cervical: 2 y HPV sin displasia: 3. En 12 (60%) pacientes el PAP y la AAR fueron normales. Hubo 8 (40%) PAP anormales: Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS): 1, L-ASIL: 5 (4 HSH, HIV positivos) y H-ASIL: 2 (1 mujer HIV positiva y otra con antecedentes de CCE cervical). Las H-ASIL tuvieron concordancia del PAP con el hallazgo histológico obtenido por la biopsia guiada por AAR, pero en las restantes ASIL por PAP no se halló displasia en la biopsia. No se produjeron complicaciones por el método.

**Conclusión:** En esta serie preliminar se detectó un 40% de ASIL por PAP anal. La correlación con los hallazgos de la AAR fue baja. En esta experiencia reducida se pudo comprobar la factibilidad del procedimiento, la ausencia de complicaciones y la necesidad del entrenamiento para mejorar su rédito.

**Palabras clave:** Displasia Anal; Pesquisa; PAP Anal; Anoscopia Alta Resolución

## SUMMARY

**Background:** The incidence of anal squamous cell carcinoma (SCC) has increased dramatically, with an incidence of 35/100.000 inhabitants in men who have sex with men (MSM), similar to that of cervical cancer before the Papanicolaou (PAP). In analogy form to screening of cervical cancer, anal PAP and high resolution anoscopy (HRA) are used for early detection of SSC precursor lesions.

**Objective:** To assess the findings of anal cytology and HRA in a high risk population for developing dysplasia and SCC.

**Design:** Cross-sectional, descriptive, prospective, study.

**Population:** High-risk patients (HIV- positive individuals, men who have sex with men, women with previous cancer or dysplasia of the lower genital tract, individuals with previous anal or genital condylomata) who attended the Anal Dysplasia Early Detection Clinic between April 1-June 30, 2012, were included.

**Methods:** Digital rectal examination, conventional anoscopy, anal PAP and HRA, with biopsies of suspected areas was performed. Cytology and histology were compared.

**Results:** 20 patients (14 women and 6 men; median age: 43 years, range: 25-69). The 6 MSM and 11 women (79%) practiced anal intercourse. Five men and one woman were HIV-positive. The remaining women presented other risk factors: CCE cervical: 2, cervical H-SIL: 7, cervical L-SIL: 2, and HPV without dysplasia: 3.

In 12 (60%) patients anal PAP and HRA were normal. Eight (40%) PAPs were abnormal: ASCUS: 1, L-ASIL: 5 (4 HIV-positive MSM), and H-ASIL: 2 (1 HIV- positive woman and 1 woman with previous cervical CCE). In both H-ASIL there were concordance between cytology and the biopsy guided by HRA, however, in the remaining ASIL by PAP dysplasia was not found in the biopsy. There were no complications for the procedure.

**Conclusion:** In this preliminary series ASIL was detected in 40% by anal PAP. Concordance between cytology and histology was poor, among other reasons for the learning curve required for the method.

**Key words:** Anal Dysplasia; Screening; Anal PAP; High Resolution Anoscopy

## INTRODUCCIÓN

El cáncer anal ha incrementado su incidencia drásticamente en las últimas décadas, representando el 1,5% de los cánceres del aparato digestivo.<sup>1</sup> La incidencia en los hombres que tienen sexo con hombres (HSH) es de 35 cada 100.000 habitantes, duplicándose en los portadores del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), en quienes es 30 a 100 veces mayor que en la población general.<sup>2-4</sup> Esta incidencia es similar a la del carcinoma del cuello uterino antes del uso de la citología cervical (PAP) como pesquisa,<sup>5</sup> la cual disminuyó la misma de 40 cada 100.000 a 8 cada 100.000 habitantes.

También las mujeres con antecedentes de carcinoma del tracto genital inferior o neoplasia intraepitelial cervical de alto grado, presentan un riesgo mayor de desarrollar enfermedad anal que las mujeres de la misma edad sin estos antecedentes, por lo que constituyen una población particularmente apropiada para la pesquisa del cáncer del ano.<sup>6</sup>

Al igual que el cáncer cervical, el carcinoma anal escamoso (CCE) presenta una fuerte asociación etiopatogénica con el virus del papiloma humano (HPV),<sup>2,7,8</sup> siendo necesario para su desarrollo la persistencia de la infección con virus oncogénicos, más frecuentemente los tipos 16, 18, 31 y 33.<sup>9</sup>

En forma análoga a lo que ocurre con el cáncer cervical, las lesiones precursoras del CCE se clasifican según el grado de displasia citológica en lesiones intraepiteliales escamosas anales (ASIL), de bajo grado (L-ASIL) y de alto grado (H-ASIL) y según el grado de displasia histológica en neoplasia intraepitelial anal (AIN), de bajo grado (AIN 1) y de alto grado (AIN 2-3).<sup>10</sup>

El riesgo de progresión de la AIN 3 al cáncer invasor es de aproximadamente el 10% a 5 años,<sup>11</sup> aunque en los pacientes con enfermedad multifocal o inmunosupresión puede llegar al 50%.<sup>12</sup>

Dado que el cáncer anal y el cervical pueden considerarse una misma enfermedad, y que la patología relacionada con el HPV del canal anal se asemeja a la producida en el cuello uterino, tanto citológica como histológicamente, el PAP anal y la AAR con técnica colposcópica pueden ser útiles en la pesquisa y el tratamiento dirigido de las lesiones precursoras y, por ende, en la prevención del cáncer anal.

## OBJETIVO

Evaluar los hallazgos de la citología anal y de la AAR en una población de alto riesgo para desarrollar displasia y CCE.

## DISEÑO

Descriptivo, transversal, prospectivo.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se incluyeron individuos de alto riesgo (individuos HIV positivos, HSH, mujeres con antecedentes de cáncer o displasia del TGI, individuos con antecedentes de HPV anal o genital), que concurren consecutivamente al Consultorio de Detección de la Displasia Anal, para la detección temprana del CCE, entre el 1 de abril y el 30 de junio de 2012.

A todos los pacientes se les confeccionó una ficha donde se consignaron los antecedentes de: HIV, HPV, otras enfermedades de transmisión sexual, conducta sexual y tabaquismo.

Previo consentimiento informado escrito, a todos se les realizó secuencialmente PAP, tacto rectal, anoscopia convencional y AAR.

### PAP anal

Con el paciente en decúbito lateral izquierdo se recoge la muestra citológica con un hisopo de fibras sintéticas (Citobrush) humedecido en agua, que se inserta alrededor de 5-6 cm en el conducto anal y se retira en 10 a 15 segundos ejerciendo una rotación horaria de 360°, mientras se aplica suave presión contra las paredes. El material obtenido se coloca en un portaobjetos y se fija en alcohol al 96% para su lectura posterior. Los resultados se informan utilizando la clasificación de Bethesda<sup>13</sup> (tabla 1 y fig. 1).

### AAR

A través de un anoscopio de plástico transparente descartable colocado en el conducto anal, se introduce por el mismo una gasa embebida en ácido acético al 5% con una pinza de Mayer, para poner en evidencia las lesiones displásicas que se tiñen de blanco (acetoblancas). Se retira el anoscopio y se deja la gasa durante 2 minutos. Luego el anoscopio es reinsertado y se procede a retirarlo lentamente hasta visualizar la zona

TABLA 1: CLASIFICACIÓN DE BETHESDA DE LA CITOLOGÍA ANAL

Normal
ASCUS: Células escamosas atípicas de significado indeterminado
ASC-H: Células escamosas atípicas, no se puede excluir H-ASIL
L-ASIL: Lesión intraepitelial escamosa anal de bajo grado
H-ASIL: Lesión intraepitelial escamosa anal de alto grado

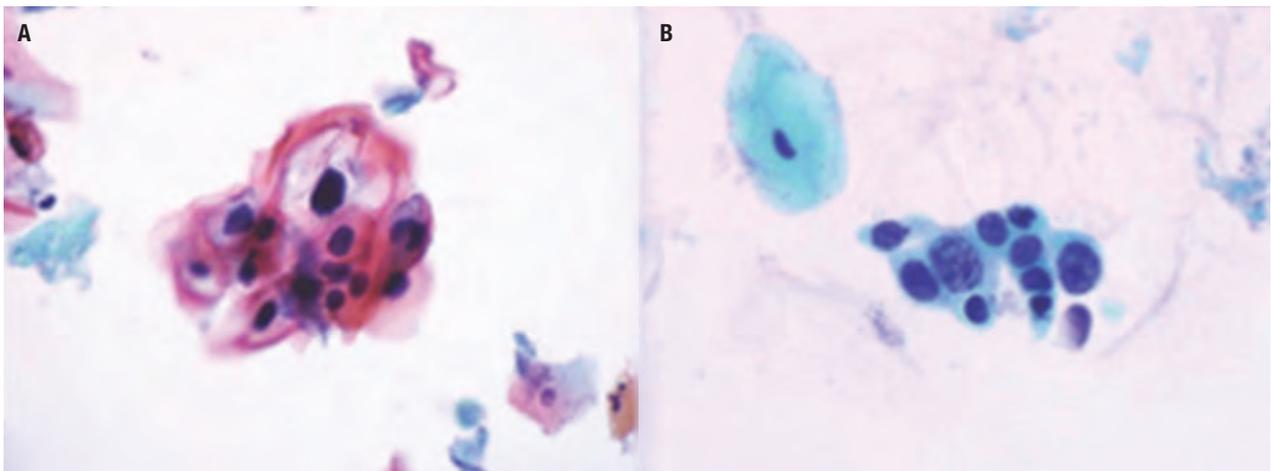


Figura 1: PAP anal. A) Lesión intraepitelial de bajo grado (L-ASIL). Tamaño celular aumentado, núcleos alterados, con cromatina irregular. B) Lesión intraepitelial de alto grado (H-ASIL). La células son hiper Cromáticas, con aumento notable de la relación núcleo/citoplasma.



Figura 2: Zona de transformación o unión escamo-columnar del ano en la anoscopia de alta resolución. Se observa la transición entre el epitelio escamoso (blanquecino) y el epitelio columnar del recto (rosado) luego de la aplicación del ácido acético al 5%.

de transformación anal (fig. 2), que está ubicada inmediatamente proximal a la línea dentada, donde se hallan habitualmente las ASIL y particularmente las H-ASIL (fig. 3). Para ello, se utiliza un videocolposcopico con óptica de 17x (Ekhoson®) con el cual se graba y fotografía el procedimiento. Es conveniente topicar con hisopo reiteradamente dicha zona con ácido acético al 5% para evidenciar mejor las lesiones. Además debe retirarse el moco con dicho hisopo.

Todas las lesiones sospechosas por ser acetoblan- cas, presentar puntillado, mosaico o vasos atípicos, se biopsian con una pinza mini Tischler, previa infiltra- ción de lidocaína con epinefrina al 1:100000 cuando se ubicaban por debajo de la línea dentada. La he- mostasia, se obtiene mediante compresión con gasa o aplicación directa de solución de Monsel. Las mues- tras se envían a anatomía patológica en formol al 10%. Luego se explora la piel perianal.

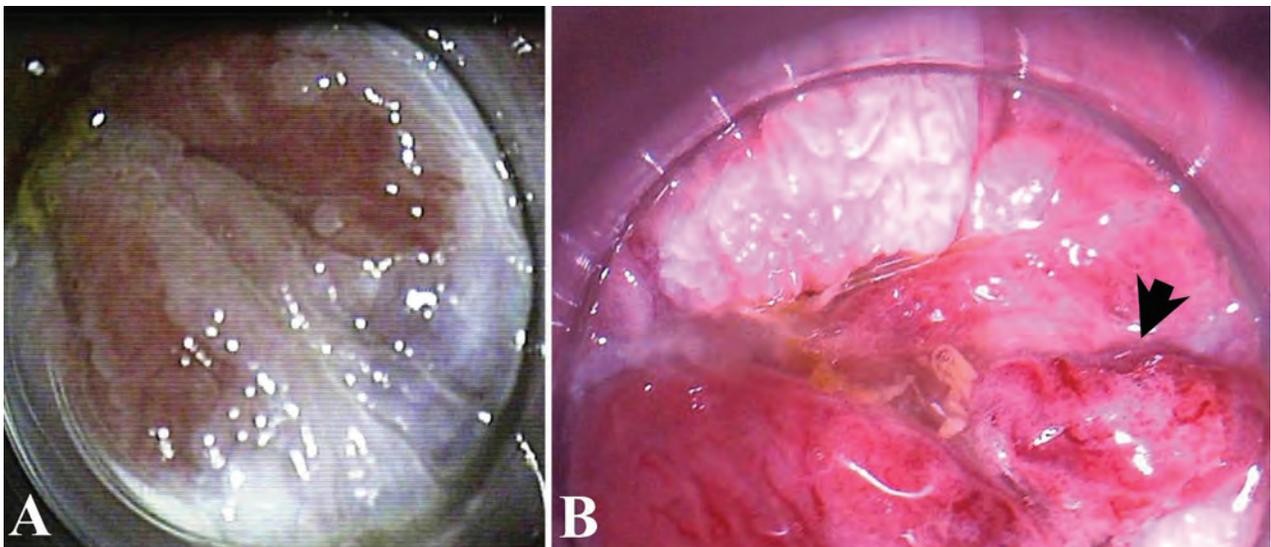


Figura 3: Imágenes de la anoscopia de alta resolución. A) Neoplasia intraepitelial anal de bajo grado (AIN 1): lesión acetoblanca plana con bordes irregulares. B) Neoplasia intraepitelial anal de alto grado (AIN 3): lesión acetoblanca sobreelevada de bordes irregulares, con puntillado fino y vasos atípicos.

Se compararon los resultados del estudio citológico con los del histopatológico. El análisis estadístico fue descriptivo simple.

## RESULTADOS

Se incluyeron 20 pacientes (14 mujeres, y 6 HSH; edad mediana: 43 años, rango: 25-69). Los 6 HSH y 11 mujeres (79%) practicaban coito anal. Cinco hombres y una mujer eran HIV positivos (mediana de CD4: 365cel/mm<sup>3</sup>, rango: 258-900, todos con carga viral indetectable y en tratamiento antirretroviral). Las restantes mujeres presentaban otros factores de riesgo: CCE cervical (2), H-SIL cervical (7), L-SIL cervical (2) y HPV sin displasia (3).

En 12 (60%) pacientes el PAP y la AAR fueron normales. Hubo 8 (40%) PAP anormales: ASCUS 1, L-ASIL 5 (4 HSH, HIV positivos) y H-ASIL 2 (1 mujer HIV positiva y otra con antecedentes de CCE cervical). En todas las lesiones sospechas halladas mediante la AAR se tomaron biopsias que fueron informadas como lesiones inflamatorias: 4, condiloma sin displasia: 2 y AIN 3: 2. Las H-ASIL tuvieron concordancia del PAP con el hallazgo histológico obtenido por la biopsia guiada por AAR, pero en las restantes ASIL por PAP no se halló displasia en la biopsia.

No se produjeron complicaciones por el método.

## DISCUSIÓN

Las primeras publicaciones que describieron las características endoscópicas de la neoplasia intraepitelial en el conducto anal mediante el estudio con colposcopia, biopsia y tipificación del HPV provienen del hospital St. Mark's de Londres.<sup>14,15</sup> Sus investigadores ante el posible paralelo del cáncer anal con el cervical, hipotetizaron que de esta manera podrían hallarse lesiones anales premalignas similares a las encontradas en el cérvix y su detección llevar a un tratamiento que podría prevenir el cáncer anal invasor. Siguiendo esta línea de trabajo, el grupo de Palesfsky en la Universidad de California en San Francisco, demostró la utilidad de la citología anal y la anoscopia magnificada como herramienta de pesquisa de las ASIL en hombres homosexuales y bisexuales HIV positivos y negativos, una población de alta prevalencia de enfermedad anal.<sup>16,17</sup> En casi 3000 exámenes anales la sensibilidad del PAP para detectar ASIL confirmada por biopsia fue del 69% en HIV positivos y del 47% en HIV negativos en la primera visita y del 81% y 50%, respectivamente, te-

niendo en cuenta todas las visitas siguientes combinadas, demostrando la necesidad de recolección seriada de las muestras al igual que en la pesquisa del cáncer cervical.<sup>16</sup>

La detección temprana del cáncer anal sigue siendo controvertida debido a que la eficacia y la metodología de la pesquisa aún no se han establecido y los efectos a largo plazo, con respecto a la eventual disminución en la incidencia del cáncer anal, aún no se pueden evaluar. No obstante, dado que el grado de la enfermedad suele ser subestimado por el PAP, la AAR con biopsia dirigida siempre deberían utilizarse para la confirmación histológica.<sup>16</sup>

Sin embargo, un análisis de su posible efectividad estaría apoyado en que se conoce a través de varios estudios que la progresión de las H-ASIL al CCE ocurre entre el 8,5 y el 13%<sup>12,18,19</sup> con un manejo expectante y disminuye al 1,2%<sup>20</sup> cuando se realiza la ablación dirigida por AAR.

En esta serie preliminar, la incidencia del 40% de ASIL por PAP anal puede considerarse relativamente alta si se tiene en cuenta que la mayoría de los pacientes eran inmunocompetentes y de sexo femenino.

Sin embargo, de los 8 pacientes que tuvieron anomalías citológicas, en sólo 2 se hallaron alteraciones en la AAR, lo que obliga a plantearse diversas hipótesis que expliquen esta discordancia. Entre ellas podemos considerar: la dificultad en la observación del conducto anal por la presencia de hemorroides, moco o materia fecal, el examen incompleto de los pliegues, el tamaño pequeño de las lesiones, la insuficiente aplicación de ácido acético en forma directa y reiterada, la curva de aprendizaje en la interpretación de imágenes colposcópicas supuestamente patológicas, o una combinación de todas ellas.<sup>16,21</sup> Afortunadamente, en los únicos 2 pacientes con H-ASIL se pudieron identificar las áreas sospechosas en la AAR y obtener concordancia entre la citología y la histopatología obtenida por la biopsia dirigida.

En esta experiencia inicial reducida pudimos comprobar la factibilidad del procedimiento, su bajo índice de complicaciones y la necesidad del entrenamiento, no sólo en la utilización del colposcopio, sino en su aplicación en esta localización, que es necesariamente más compleja que en el cuello uterino por las características particulares del conducto anal. En éste último la presencia de pliegues y/o paquetes hemorroidales, el involuntario esfuerzo expulsivo del anoscopio por parte del paciente y la necesidad de movilizar frecuentemente el anoscopio y el colposcopio en forma simultánea otorgan mayor dificultad al examen magnificado.

## CONCLUSIÓN

La pesquisa de la displasia anal mediante el PAP y la AAR con biopsias dirigidas actúan como medios complementarios de diagnóstico inicial para detectar lesiones precursoras del cáncer anal.

En esta serie preliminar se detectó un 40% de ASIL

por PAP anal. La correlación con los hallazgos de la AAR fue baja.

En esta experiencia reducida se pudo comprobar la factibilidad del procedimiento, la ausencia de complicaciones y la necesidad del entrenamiento para mejorar su rédito.

## BIBLIOGRAFÍA

- Darragh TM, Winkler B. The ABCs of anal-rectal cytology. CAP Today. May 2004;42-50.
- Piketty C, Darragh TM, Da Costa M, et al. High Prevalence of anal human papillomavirus infection and anal cancer Precursors among HIV-infected persons in the absence of anal intercourse. Ann Intern Med 2003; 6: 453-60.
- Clark MA, Hartley A, Geh JI. Cancer of the anal canal. Lancet Oncol 2004; 5:149-57.
- Chiao EY, Giordano TP, Palefsky JM, Tyring S, El Serag H. Screening HIV infected individuals for anal cancer precursor lesions: a systematic review. Clin Infect Dis 2006; 43: 223-33.
- 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; 52: 239-47.
- Scholefield JH, Hickson WG, Smith JH, Roger K, Sharp F. Anal intraepithelial neoplasia: part of a multifocal disease process. Lancet Oncol 1992; 340: 1271-73.
- Edgren G, Sparén P. Risk of anogenital cancer alter diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia: a prospective population-based study. Lancet Oncol 2007; 8: 311-16.
- Melbye M, Sprogel P. Aetiological parallel between anal cancer and cervical cancer. Lancet 1991; 338: 657-59.
- Palefsky JM, Holly EA, Gonzales J, Berline J, Ahn DK, Greenspan JS. Detection of human papillomavirus DNA in anal intraepithelial neoplasia and anal cancer. Cancer Res 1991; 51: 1014-19.
- Scholefield JH, Johnson J, Hitchcock A, et al. Guidelines for anal cytology-to make cytological diagnosis and follow up much more reliable. Cytopathology 1998; 9: 15-22.
- Scholefield JH, Harris D, Radcliffe A. Guidelines for management of anal intraepithelial neoplasia. Colorectal Dis 2011; 13 (Suppl I): 3-10.
- Scholefield JH, Castle MT, Watson NF. Malignant transformation of high-grade anal intraepithelial neoplasia. Br J Surg 2005; 92:1133-36.
- Bergeron C. El Sistema de Bethesda 2001. En: Alonso P, Lescano E, Hernández M. Cáncer cervicouterino. Diagnóstico, prevención y control. Bs. As.: Ed Panamericana 2005; 17: 219-24.
- Scholefield JH, Sonnex C, Talbot IC, et al. Anal and cervical intraepithelial neoplasia: possible parallel. Lancet 1989; ii: 765-69.
- Sonnex C, Scholefield JH, Kocjan G, et al. Anal human papillomavirus infection: a comparative study of cytology, colposcopy and DNA hybridisation as methods of detection. Genitourin Med 1991; 67: 21-5.
- Palefsky JM, Holly EA, Hogeboom CJ, Berry JM, Jay N, Darragh TM. Anal cytology as a screening tool for anal squamous intraepithelial lesions. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.1997; 14: 415-22.
- Jay N, Berry JM, Hogeboom CJ, Holly EA, Darragh TM, Palefsky JM. Colposcopic appearance of anal squamous intraepithelial lesions: relationship to histopathology. Dis Colon Rectum 1997; 40: 919-28.
- Devaraj B, Cosman BC. Expectant management of anal squamous dysplasia in patients with HIV. Dis Colon Rectum 2006; 49: 36-40.
- Watson AJ, Smith BB, Whitehead MR, Skyes PH, Frizelle FA. Malignant progression of anal intra-epithelial neoplasia. ANZ J Surg 2006; 76: 715-17.
- Pineda C, Berry M, Jay N, Palefsky J, Welton M. High-resolution anoscopy targeted surgical destruction of anal high-grade squamous intraepithelial lesions: A ten-year experience. Dis Colon Rectum 2008; 51: 829-37.
- Nahas CS, da Silva Filho EV, Segurado AA, et al. Screening anal dysplasia in HIV-infected patients: Is there an agreement between anal PAP smear and high-resolution anoscopy-guided biopsy? Dis Colon Rectum 2009; 52: 1854-63.